



**HAL**  
open science

# Étude des fluctuations d'attention soutenue chez les volontaires sains et les patients souffrant de schizophrénie : approche électrophysiologique

Matthieu Chidharom

► **To cite this version:**

Matthieu Chidharom. Étude des fluctuations d'attention soutenue chez les volontaires sains et les patients souffrant de schizophrénie : approche électrophysiologique. Médecine humaine et pathologie. Université de Strasbourg, 2021. Français. NNT : 2021STRAJ045 . tel-03698471

**HAL Id: tel-03698471**

**<https://theses.hal.science/tel-03698471>**

Submitted on 18 Jun 2022

**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.

*ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ*

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

**THÈSE** présentée par :

**Matthieu CHIDHAROM**

soutenue le : **7 OCTOBRE 2021**

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

Discipline/ Spécialité : Sciences du vivant / Neurosciences

**Étude des fluctuations d'attention soutenue chez  
les volontaires sains et les patients souffrant de  
schizophrénie**

**Approche électrophysiologique**

**THÈSE dirigée par :**

**Mme BONNEFOND Anne**

Maître de Conférences, HDR, Université de Strasbourg

**RAPPORTEURS :**

**Mr SACKUR Jérôme**

Directeur d'Études, École des Hautes Études en Sciences Sociales  
Professeur, École Polytechnique

**Mr d'ARGEMBEAU Arnaud**

Directeur de Recherche, Université de Liège

**AUTRES MEMBRES DU JURY :**

**Mr FOUCHER Jack**

Maître de Conférences, HDR, Université de Strasbourg



## Remerciements

Anne, merci du fond du cœur d'avoir été à mes côtés pendant ces trois années. Grâce à ta rigueur, ton esprit critique, ta méthode, tu as su me rendre plus autonome, plus mature, plus résilient. Ton encadrement me permet maintenant de partir confiant en post-doc avec de solides bagages théoriques. Je n'oublierai jamais nos moments de complicité, d'ambition et de détermination qui ont su donner à ces trois années un goût particulier.

Je voudrais également adresser toute ma reconnaissance à Anne Giersch pour m'avoir accueilli au sein de l'unité et pour m'avoir permis d'effectuer ce travail de thèse dans d'excellentes conditions.

Je tiens à remercier tout spécialement Bich-Thuy et Julien. Merci Bich-Thuy pour ta bonne humeur et ta grande implication dans les passations expérimentales. Merci Julien pour ce que tu m'as appris sur les analyses de données. Je vous dois beaucoup à tous les deux.

Un grand merci à Ellen, Mélissa, Romane et Alana pour votre amitié et tout particulièrement Patrik et Émilie qui ont su me soutenir dans les moments difficiles. Merci aussi à Giulia, François et Eduardo pour nos divers échanges toujours passionnants et variés.

Messieurs Foucher, d'Argembeau et Sackur, je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Merci à Estelle et Patrick pour leur aide dans les démarches administratives ou la résolution des problèmes informatiques.

Merci à tous les participants qui ont accepté de participer aux différentes études.

Enfin, un grand merci à mes parents et ma sœur, Déborah, de m'avoir toujours soutenu et à Clément, Nicolas, Julie, Eva, Manon, Pauline et Loïc d'avoir toujours été présents.







# TABLE DES MATIÈRES

<b>1</b>	<b>Introduction Générale</b>	<b>6</b>
1.1	Généralités sur l'attention soutenue . . . . .	6
1.1.1	Des tâches spécifiques pour explorer les capacités d'attention soutenue	6
1.1.2	Des régions spécifiques sous-tendent l'attention soutenue . . . . .	7
1.1.3	Principaux modèles de l'attention soutenue . . . . .	9
1.2	Étude des mécanismes cognitifs et neuronaux sous-tendant les variations d'attention soutenue . . . . .	12
1.2.1	Évaluation des capacités d'attention soutenue : une mise en évidence expérimentale . . . . .	12
1.2.2	Réseaux neuronaux impliqués dans la baisse de vigilance et les fluctuations d'attention soutenue . . . . .	13
1.2.3	Mécanismes de contrôle cognitif sous-tendant les performances d'attention soutenue . . . . .	14
1.2.4	Théories explicatives des variations d'attention soutenue . . . . .	16
1.3	Déficits d'attention soutenue dans la schizophrénie . . . . .	18
1.3.1	Un déficit fréquent dans la pathologie : l'exemple de la schizophrénie	18
1.3.2	Capacités d'attention soutenue dans la schizophrénie : état des lieux	19
1.3.3	Déficits de contrôle cognitif dans la schizophrénie . . . . .	20
1.4	Objectifs de la thèse . . . . .	21
<b>2</b>	<b>Méthodologie Générale</b>	<b>23</b>
2.1	Caractéristiques des participants . . . . .	23
2.2	Les tâches expérimentales . . . . .	24
2.2.1	Continuous Temporal Expectancy Task . . . . .	24
2.2.2	Sustained Attention to Response Task . . . . .	24
2.3	Méthodologies d'analyse des fluctuations attentionnelles . . . . .	24
2.3.1	Évaluation subjective : les sondes . . . . .	25
2.3.2	Mesures basées sur le comportement . . . . .	25
2.4	L'électroencéphalographie . . . . .	25
2.4.1	Des neurones à l'électrode . . . . .	26



2.4.2	Mesure de l'activité électrique cérébrale . . . . .	26
2.4.3	Prétraitements . . . . .	27
2.4.4	Analyse du signal EEG . . . . .	28
<b>3</b>	<b>Altération du mode de contrôle réactif pendant les périodes d'attention suboptimale dans la schizophrénie</b>	<b>31</b>
	Etude 1 . . . . .	32
<b>4</b>	<b>Altération du mode de contrôle proactif pendant les périodes de vagabondage d'esprit chez les sujets sains</b>	<b>43</b>
	Etude 2 . . . . .	44
4.1	Methods and materials . . . . .	44
4.2	Results . . . . .	46
4.2.1	Behavioral data . . . . .	46
4.2.2	Subjective reports . . . . .	46
4.2.3	Neurophysiological Data - Reactive control . . . . .	46
4.2.4	Neurophysiological Data – Proactive control . . . . .	47
4.2.5	Connectivity analysis . . . . .	47
4.3	Complementary analysis . . . . .	47
4.3.1	What does it mean to exhibit higher RT variability? . . . . .	47
4.3.2	Multiple regression analysis . . . . .	48
	Rappel des résultats principaux des études 1 et 2 . . . . .	49
	Objectif des études 3 et 4 . . . . .	51
<b>5</b>	<b>Fluctuations conjointes du mPFC et des performances chez les sujets sains inattentifs</b>	<b>52</b>
	Etude 3 . . . . .	53
	Rappel des résultats principaux de l'étude 3 . . . . .	93
<b>6</b>	<b>Précurseurs neuronaux des erreurs d'attention dans la schizophrénie</b>	<b>94</b>
	Etude 4 . . . . .	95
	Rappel des résultats principaux de l'étude 4 . . . . .	104
<b>7</b>	<b>Discussion Générale</b>	<b>105</b>
7.1	Mécanismes de contrôle cognitif sous-tendant les périodes d'attention optimale et suboptimale . . . . .	105
7.1.1	Des mécanismes neuronaux différents sous-tendent les périodes d'attention optimale chez les sujets sains et les patients souffrant de schizophrénie . . . . .	105

## TABLE DES MATIÈRES

---

7.1.2	Les périodes suboptimales d'attention soutenue sont sous-tendues par des mécanismes de contrôle cognitif différents chez les sujets sains et les patients souffrant de schizophrénie . . . . .	108
7.2	Facteurs neurocognitifs sous-tendant les fluctuations d'attention soutenue .	110
7.2.1	Le rôle de la motivation dans les fluctuations d'engagement du contrôle proactif . . . . .	110
7.2.2	Fluctuations du niveau d'éveil et fluctuations d'engagement du contrôle réactif . . . . .	112
7.2.3	Des éléments de précision à apporter au modèle neurocognitif de l'attention soutenue? . . . . .	113
	<b>Conclusions et perspectives</b>	<b>114</b>
	<b>Références</b>	<b>116</b>
	<b>Liste des abréviations</b>	<b>134</b>
	<b>Annexe 1</b>	<b>136</b>

# 1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'attention soutenue renvoie à notre capacité à maintenir efficacement notre activité cognitive sur une source de stimulation ou sur une tâche pendant une période de temps plus ou moins longue (Parasuraman et al., 1998). Cette fonction cognitive est essentielle à la réalisation d'un grand nombre d'activités du quotidien (conduire une voiture, lire, suivre une conversation), c'est-à-dire pour tous les comportements dirigés vers un but. Toutefois, l'engagement de notre attention n'est pas constant mais va fluctuer au cours du temps entre des moments d'attention optimale et des moments d'attention réduite ou suboptimale fréquemment associés à des erreurs qui peuvent avoir des conséquences négatives importantes voire dramatiques (Barkley et al., 1996 ; Dorrian et al., 2007). Malgré cela, notre connaissance des mécanismes impliqués dans les fluctuations attentionnelles est assez limitée, à la fois chez les sujets sains mais également dans la pathologie où les déficits d'attention soutenue sont pourtant très fréquents. Pour progresser dans cette connaissance, les études menées dans le cadre de ce travail de thèse ont exploré les changements cognitifs et neuronaux associés aux fluctuations d'attention soutenue. Au total quatre études combinant mesures de performances et d'électrophysiologie ont été réalisées, deux d'entre elles auprès d'une population clinique souffrant de schizophrénie (études 1 et 4).

## 1.1 Généralités sur l'attention soutenue

### 1.1.1 Des tâches spécifiques pour explorer les capacités d'attention soutenue

Deux approches expérimentales coexistent pour étudier l'attention soutenue. La première regroupe des tâches de détection (ou de discrimination) dans lesquelles il est demandé aux sujets de répondre à l'apparition imprévisible de cibles rares (Parasuraman et al. 1998). L'attention soutenue y est définie comme un état de préparation à détecter et à répondre à certains changements de l'environnement apparaissant à des intervalles de temps aléatoires. Historiquement, la première tâche d'attention soutenue qui a été développée est le test de l'horloge de Mackworth (Mackworth, 1948). Dans cette tâche de

deux heures, les participants doivent détecter les doubles sauts effectués par la trotteuse d'une horloge apparaissant en de rares et imprévisibles occasions (4% des essais). Cette tâche a donné naissance à de nombreuses autres tâches, dites de format traditionnel (traditionally formatted tasks, TFT) (Stevenson et al., 2011), les plus connues étant les CPT (Continuous Performance Task). Dans toutes ces tâches, les performances des sujets sont décrites à partir du calcul des paramètres classiques de la Théorie de la Détection du Signal (détectations correctes, rejets corrects, erreurs d'omission et fausses alarmes) et des temps de réaction (TR). Le découpage de la tâche en différentes périodes de temps de durée équivalente permet d'étudier le décours temporel des performances. Dans le cadre de notre travail, c'est la Continuous Temporal Expectancy Task (CTET) (O'Connell et al., 2009) qui a été utilisée (étude 4). La seconde approche regroupe des tâches d'inhibition de type Go/NoGo, dans lesquelles une réponse bien apprise doit être inhibée à de rares et imprévisibles occasions (Robertson et al., 1997). C'est dans cette perspective que la Sustained Attention To Response Task (SART) (Robertson et al., 1997) a été développée. Dans cette tâche, les chiffres de 1 à 9 sont présentés de façon successive et aléatoire. Le sujet a pour consigne d'appuyer sur un bouton réponse à l'apparition de tous les chiffres (essais Go) à l'exception du chiffre 3 (essai NoGo), pour lequel la réponse doit être inhibée. En sollicitant de fréquentes réponses de la part du sujet, l'un des intérêts de ce type de tâche est qu'il permet d'étudier la variabilité essai par essai des TR et donc une analyse plus fine des fluctuations de performances. Variabilité du TR et erreurs de commission sont les deux mesures principales utilisées pour évaluer les capacités d'attention soutenue.

### 1.1.2 Des régions spécifiques sous-tendent l'attention soutenue

La méta-analyse réalisée par Langner et Eickhoff (2013) et portant sur 67 études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), a permis d'identifier un large réseau, principalement latéralisé à droite, engagé durant la réalisation de tâches d'attention soutenue (Langner et Eickhoff, 2013). Ce réseau est composé de nombreuses structures corticales telles que les cortex préfrontal ventrolatéral et dorsomédian (particulièrement le cortex cingulaire antérieur (ACC)), l'insula antérieure et les aires pariétales (sillon intra-pariétal et jonction temporo-pariétale) mais aussi des structures sous-corticales (comme le thalamus, le putamen, le mésencéphale et le vermis du cervelet) (Figure 1.1). Les auteurs, en corrélant les activités neuronales avec la durée des tâches d'attention soutenue, ont montré l'implication de deux réseaux de contrôle cognitif dans le maintien de l'attention tout au long de la tâche : le réseau de contrôle fronto-pariétal (Fronto-Parietal Control Network - FPCN), incluant le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) et les régions pariétales postérieures, ainsi que le réseau cingulo-operculaire, également appelé réseau de saillance (Salience Network - SN) et incluant l'ACC et l'insula antérieure (Figure 1.1).

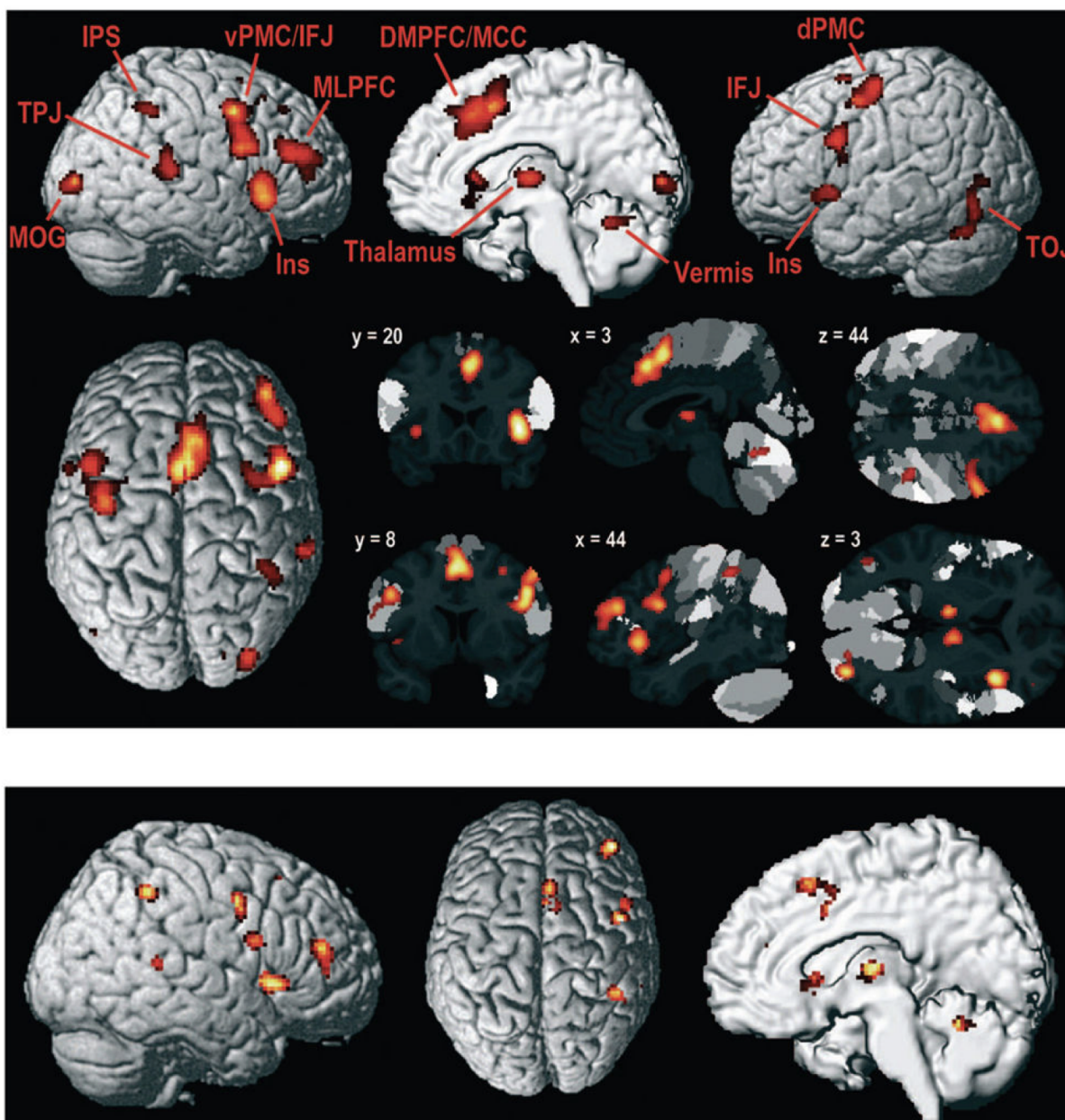


FIGURE 1.1 – Le réseau de l'attention soutenue. Haut : Résultats de la méta-analyse de 67 études IRMf de Langner et Eickhoff (2013). Bas : Régions neuronales qui corrèlent significativement avec la longueur des tâches d'attention soutenue.

*DMPFC*, dorsomedial prefrontal cortex; *dPMC/vPMC*, dorsal/ventral premotor cortex; *IFJ*, inferior frontal junction; *Ins*, anterior insula; *IPS*, intraparietal sulcus; *MLPFC*, midlateral prefrontal cortex; *MOG*, middle occipital gyrus; *TOJ/TPJ*, temporo-occipital/temporoparietal junction.

### 1.1.3 Principaux modèles de l'attention soutenue

#### Modèle oscillatoire (Clayton et al., 2015)

D'après le modèle oscillatoire de Clayton et al. (2015), l'attention soutenue dépend de trois fonctions neurocognitives supportées par des oscillations localisées spatialement (Figure 1.2) :

**(1) le monitoring et l'évaluation** permettent d'évaluer la correspondance entre les objectifs de la tâche et les processus cognitifs mobilisés pour les atteindre. Cette fonction est sous-tendue par les oscillations thêta mesurables au niveau du cortex préfrontal médian (mPFC) (Becker et al., 2014; Tsujimoto et al., 2010; van Noordt et Segalowitz, 2012; Walsh et Anderson, 2011). Elles favorisent l'intégration des entrées thalamo-corticales et la détection des conflits. En effet, de nombreuses études montrent son augmentation immédiatement après l'apparition de stimuli conflictuels (e.g., NoGo) ou d'erreurs, une augmentation qui reflète le besoin de contrôle (Cavanagh et Frank, 2014; Ishii et al., 2014; Oehrn et al., 2014).

**(2) l'excitation des processus pertinents pour la tâche** est rendue possible grâce à l'activation des aires corticales pertinentes pour la réalisation de la tâche via les oscillations gamma ( $>30$  Hz). Par exemple, une augmentation de la puissance gamma a été rapportée au niveau du DLPFC après l'identification d'un conflit (Oehrn et al., 2014), au niveau du cortex pariéto-occipital lors de tâches visuelles (Akimoto et al., 2013; Reinhart et al., 2011) ou encore au niveau des cortex temporaux lors des tâches auditives (Ahveninen et al., 2013; Potes et al., 2014).

**(3) l'inhibition des processus non pertinents pour la tâche** est permise grâce aux oscillations alpha (8-12 Hz) qui vont jouer un rôle dans l'inhibition des régions corticales non pertinentes pour la tâche en cours. Par exemple, une augmentation de la puissance des oscillations alpha a été observée au niveau du cortex visuel lors de la réalisation de tâches auditives ou somatosensorielles (Anderson et Ding, 2011; Bollimunta et al., 2008; Makeig et Inlow, 1993).

Selon ce modèle, la communication entre ces régions repose sur la synchronisation de phase de basses fréquences ( $<14$  Hz) qui permet la coordination de l'activité neuronale au sein des régions frontales mais également entre les régions frontales et postérieures (Figure 1.3) (Braboszcz et Delorme, 2011; Cohen et al., 2009; Cohen et Van Gaal, 2013). Au sein des régions frontales, des données récentes ont montré que la coordination entre le mPFC et le DLPFC est facilitée par la synchronisation de phase des oscillations thêta. Après une erreur de commission, par exemple, une plus grande synchronisation de phase thêta entre le mPFC et le DLPFC est observée (Cavanagh et al., 2012, 2009; van Driel et al., 2015). La communication entre régions frontales et postérieures serait quant à elle, plutôt sous-tendue par les oscillations alpha. En effet, au cours de tâches

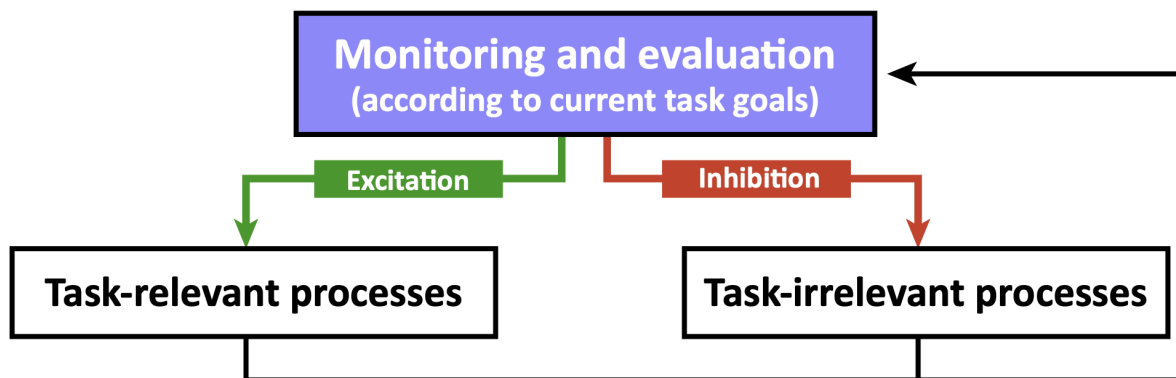


FIGURE 1.2 – Les trois fonctions cognitives de l’attention soutenue (Clayton et al., 2015). Le monitoring et l’évaluation permettent l’activation des processus pertinents pour la tâche et l’inhibition des processus non pertinents pour la tâche. Afin de permettre une analyse et un contrôle continu de l’attention, les sorties de ces processus sont ensuite à nouveau prises en compte par la fonction de monitoring afin d’évaluer la pertinence de leurs engagements par rapport aux objectifs de la tâche.

d’attention soutenue, il a été montré que la synchronisation de phase alpha fronto-pariétale diminuait avec la fatigue cognitive (Liu et al., 2010; Sun et al., 2014) et augmentait pendant les périodes évaluées subjectivement par les sujets comme correspondant à un état «dans la tâche» (Kirschner et al., 2012). De plus, des enregistrements couplant IRMf et électroencéphalographie (EEG) ont également révélé un lien entre la synchronisation de phase alpha fronto-pariétale et l’augmentation de l’activité du FPCN soulignant le rôle des synchronisations basses fréquences dans l’engagement top-down de l’attention (Sadaghiani et al., 2012).

### Modèle neuroanatomique (Sarter et al. 2001)

Les études menées principalement chez l’animal ont mis en évidence le rôle central joué par les systèmes cholinergique et noradrénergique dans l’attention soutenue. Il a par exemple été montré que la libération d’acétylcholine dans les régions corticales est corrélée avec la demande en attention soutenue requise par la tâche (Himmelheber et al., 2000) et que les lésions des neurones cholinergiques du cerveau antéro-basal entraînent de profonds déficits d’attention soutenue chez l’animal (McGaughy et al., 1996). De la même manière, le locus coeruleus, via des projections noradrénergiques, régule l’activation du cerveau antéro-basal et du thalamus (Arnsten et Li, 2005; Coull, 1998; Dalley et al., 2004; Portas et al., 1998). L’ensemble de ces résultats sont synthétisés dans le modèle anatomo-fonctionnel de l’attention soutenue (Sarter et Paolone, 2011). D’après ce modèle, l’attention soutenue repose sur la convergence d’un ensemble de processus ascendants (bottom-up) et descendants (top-down) qui vont interagir pour optimiser les performances d’attention soutenue. Les projections noradrénergiques en provenance du locus coeruleus et se terminant dans le thalamus et le cerveau antéro-basal seraient déclenchées par

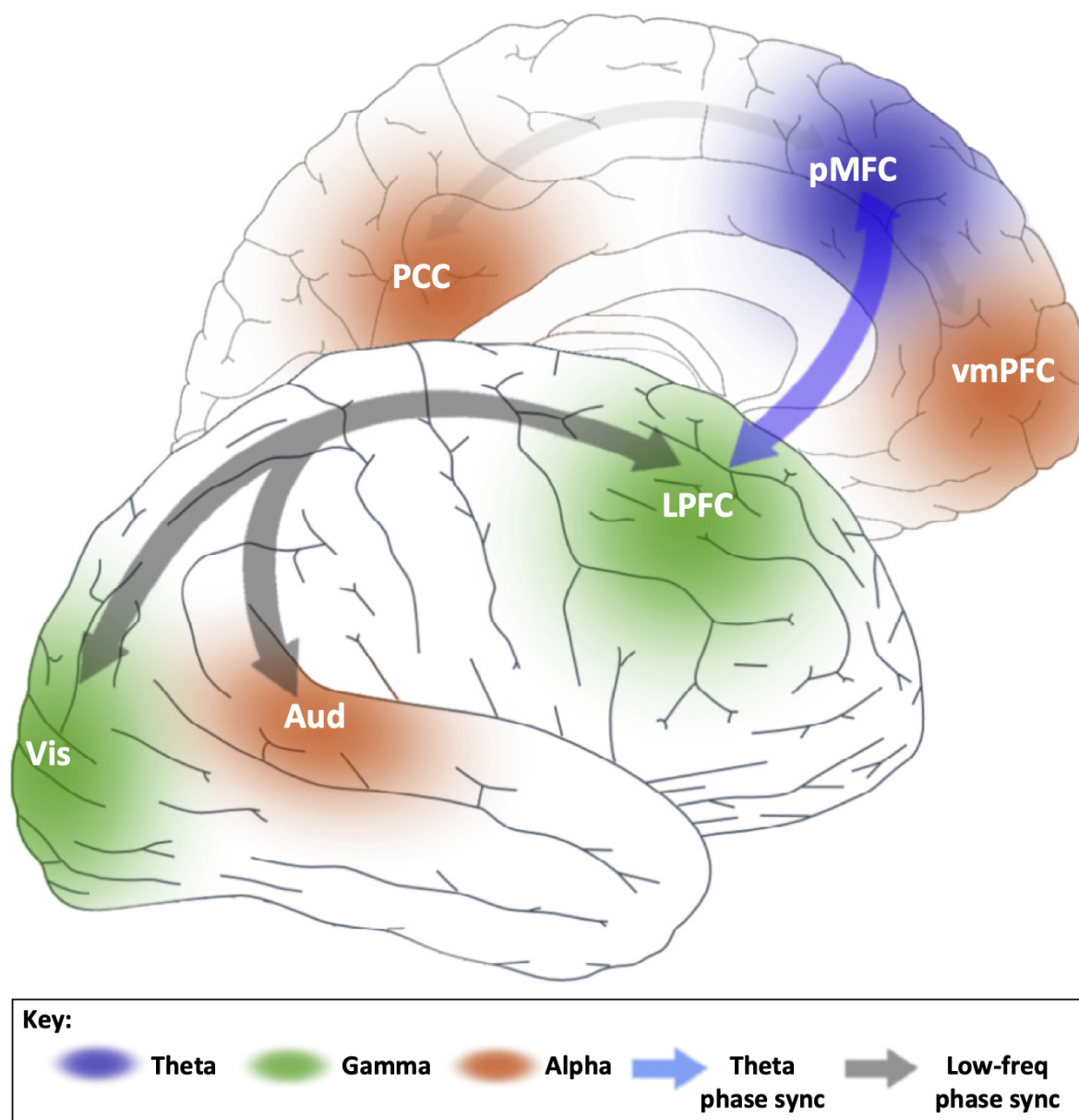


FIGURE 1.3 – Schéma du modèle oscillatoire de l'attention soutenue (Clayton et al., 2015). Les oscillations thêta (4-8 Hz) au niveau du cortex frontal médian postérieur (pMFC) permettent le monitoring de l'attention. La communication entre le pMFC et le cortex préfrontal latéral (LPFC) est sous-tendue par la synchronisation de phase thêta. La communication entre le LPFC et les aires postérieures sensorimotrices est permise par la synchronisation de phase de basses fréquences ( $< 14$  Hz). Cette communication permet l'activation des aires corticales pertinentes pour la réalisation de la tâche (e.g., cortex visuel lors d'une tâche visuelle) via les oscillations gamma ( $> 30$  Hz) et l'inhibition des aires corticales non pertinentes pour la réalisation de la tâche (e.g. cortex auditif, cortex cingulaire postérieur (PCC) et cortex préfrontal ventromédian (vmPFC), lors d'une tâche visuelle) via les oscillations alpha (8-14 Hz).



les caractéristiques éveillantes des stimuli. Elles vont donc participer à l'activation du cerveau antéro-basal d'où partent les projections cholinergiques vers l'ensemble du cortex. Ces projections cholinergiques vont permettre l'activation directe des régions frontales, pariétales et sensorielles.

## **1.2 Étude des mécanismes cognitifs et neuronaux sous-tendant les variations d'attention soutenue**

### **1.2.1 Évaluation des capacités d'attention soutenue : une mise en évidence expérimentale**

La difficulté que représente le maintien de l'attention dans le temps a été pour la première fois mise en évidence à travers l'analyse du décours temporel des performances (Mackworth, 1948). En effet, le découpage de la tâche en différentes périodes de temps, a permis de montrer une détérioration des performances au fil de la réalisation de la tâche. Connue sous le terme de baisse de vigilance, cette altération des performances se traduit par une augmentation des erreurs et/ou du temps de réaction au cours du temps (Grier et al., 2003 ; Lara et al., 2014). Les capacités d'attention soutenue peuvent également se mesurer en termes de fluctuations des performances. Grâce notamment au développement de tâches requérant de fréquentes réponses de la part du sujet, l'étude des variations de performances tout au long de la réalisation d'une tâche permet de rendre compte du fait que notre attention fluctue entre des moments d'attention optimale et des moments d'attention suboptimale. Expérimentalement, l'exploration de ces états s'appuie soit sur une méthodologie basée sur l'évaluation subjective faite par le sujet de son propre état attentionnel, soit sur l'évaluation des variations intra-individuelles des performances et notamment du TR. La première méthode consiste à interrompre le sujet à plusieurs reprises lors de la réalisation de la tâche pour l'interroger sur son état attentionnel. S'il existe différentes façons de formuler la question et tout autant pour les propositions de réponse, cette méthodologie «d'échantillonnage de la pensée» va permettre d'isoler des périodes durant lesquelles le sujet rapporte que son attention était portée «sur la tâche» versus «ailleurs», potentiellement vers des pensées non liées à la tâche (ou vagabondage d'esprit). L'analyse des performances pendant les périodes de vagabondage d'esprit a révélé une plus grande variabilité des TR et un nombre plus élevé d'erreurs comparativement aux périodes d'attention optimale (Kam et al., 2012 ; McVay et Kane, 2009, 2010 ; Bastian et al., 2013 ; Seli et al., 2013 ; Smallwood et Schooler, 2006 ; Stawarczyk, 2014 ; Stawarczyk et al., 2020). La seconde méthode basée sur la variabilité intra-individuelle du TR permet de distinguer sans interrompre le déroulement de la tâche des périodes de faible et de forte variabilité du TR, interprétées respectivement comme

reflétant des périodes d'attention optimale et suboptimale. Plusieurs études ont en effet montré que les erreurs sont plus nombreuses pendant les périodes de forte variabilité du TR comparativement aux périodes de faible variabilité du TR (Esterman et al., 2013). Si les liens entre baisse de vigilance et fluctuations d'attention soutenue n'ont à ce jour pas été étudiés, l'une et l'autre permettent de rendre compte des capacités d'attention soutenue et ont permis ces dernières années d'avancer dans la compréhension des corrélats neuronaux qui les sous-tendent.

### **1.2.2 Réseaux neuronaux impliqués dans la baisse de vigilance et les fluctuations d'attention soutenue**

De nombreuses études d'imagerie fonctionnelle ont été menées pour identifier les corrélats neuronaux de la baisse de vigilance et des fluctuations d'attention soutenue. Les études portant sur les corrélats neuronaux de la baisse de vigilance sont assez rares. Elles soulignent l'implication du réseau de saillance et plus spécifiquement encore du cortex cingulaire antérieur. En effet, Hilti et collègues en 2013 ont montré une réduction de l'activité de l'ACC chez les individus présentant une baisse de vigilance comparativement à ceux n'en présentant pas. Le rôle central de l'ACC dans le maintien de bonnes performances d'attention soutenue a également été montré dans une étude de stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS), où l'augmentation de son excitabilité a permis d'effacer la baisse de vigilance et de maintenir de bonnes performances tout au long de la tâche (Nelson et al., 2014).

Concernant les fluctuations d'attention soutenue, les données récentes suggèrent qu'elles pourraient refléter une compétition entre l'engagement des réseaux de contrôle cognitif et celui du mode par défaut [Default Mode Network, DMN] (Fox et al., 2015; Fox et Raichle, 2007). En effet, pendant la réalisation d'une tâche d'attention soutenue, l'engagement optimal des réseaux de contrôle cognitif permet l'allocation efficace des ressources attentionnelles sur la tâche en cours et l'inhibition de l'activité du DMN. A contrario, une réduction momentanée de l'activité des réseaux de contrôle cognitif va induire une désinhibition du DMN générant l'apparition de pensées non liées à la tâche. Au regard des études d'IRMf, cette dynamique d'activation de larges réseaux neuronaux se traduit par une réduction de l'activité du SN et du FPCN pendant des périodes de «vagabondage d'esprit» comparativement à des périodes «dans la tâche» alors que parallèlement une plus forte activité du DMN a été observée (Hasenkamp et al., 2012; Mittner et al., 2014). Ce même pattern de résultats est retrouvé lorsque l'activité neuronale qui précède une erreur ou de longs TR est explorée (Eichele et al., 2008; Esterman et al., 2017, 2013; Fortenbaugh et al., 2018; Weissman et al., 2006). Par exemple, jusqu'à 6 secondes avant une erreur, Eichele et collègues (2008) ont rapporté une augmentation de l'activité du DMN concomitante à une réduction de l'activité du

réseau de contrôle fronto-pariétal.

Le rôle joué par le DMN dans l'attention soutenue reste toutefois équivoque. En effet, d'autres études ont par exemple montré que l'activation du DMN était corrélée avec des périodes de faible variabilité du TR (Esterman et al., 2014, 2013; Fortenbaugh et al., 2018; Kucyi et al., 2017, 2016) et même avec des périodes «dans la tâche» (Groot et al., 2021). L'activation du DMN pendant ces périodes d'attention optimale, pourrait refléter une réalisation plus automatique de la tâche, et du même coup réduire l'engagement des réseaux de contrôle. Toutefois, l'augmentation par stimulation magnétique transcrânienne de l'excitabilité du DMN, n'a pas d'effet direct sur les performances d'attention soutenue (Esterman et al., 2017), suggérant que son implication causale reste à définir dans de futures études.

### 1.2.3 Mécanismes de contrôle cognitif sous-tendant les performances d'attention soutenue

La réalisation optimale d'une tâche d'attention soutenue va reposer sur l'activation de mécanismes de contrôle cognitif (contrôle attentionnel ou contrôle exécutif) qui organisent et ajustent les processus de traitement de l'information, non seulement en fonction de la nature des stimuli à traiter ou des réponses à fournir, mais également en fonction des attentes, des buts ou des stratégies développées par le sujet. Ces mécanismes peuvent donc être activés de façon endogène (c'est-à-dire de façon top-down) ou exogène (c'est-à-dire de façon bottom-up). En situation d'attention soutenue, ils vont faciliter la mise en œuvre et/ou le réajustement des opérations nécessaires à l'amélioration ou au maintien des performances tout au long de la tâche, à savoir : le maintien «online» en mémoire de travail des objectifs ou consignes de la tâche, la détection et la résolution du conflit (perceptif et/ou moteur), l'évaluation (monitoring) des performances, l'inhibition des réponses dominantes ou compétitives, la régulation des pensées non liées à la tâche (vagabondage d'esprit), et l'augmentation du traitement sensoriel des stimuli cibles (Sarter et Paolone, 2011).

**Baisse de vigilance.** Les études qui ont exploré ces mécanismes de contrôle dans des tâches d'attention soutenue de type Go/NoGo sont assez rares, les résultats obtenus assez contradictoires, notamment en ce qui concerne le contrôle mobilisé suite à la présentation des stimuli. L'analyse du décours temporel de ces mécanismes et notamment des indicateurs de potentiels évoqués qui les reflètent a tantôt montré une altération tantôt une préservation de ces mécanismes au fil de la réalisation de la tâche. Concernant la détection du conflit, par exemple, et la N2, une négativité fronto-centrale apparaissant environ 200 ms après la présentation du stimulus qui lui est associé, quelques études ont montré une augmentation de la latence de la N2 au fil de la tâche (Kato et al., 2009) ainsi qu'une réduction au cours du temps du différentiel d'amplitude de la N2 entre

un essai conflictuel et non conflictuel (Boksem et al., 2006). Ce résultat qui traduit une altération de la détection du conflit au fil de la tâche était associé à une baisse de vigilance, révélée par une augmentation des TR. Cet effet n'a toutefois pas été observé dans une étude similaire où une baisse de vigilance était également mise en évidence (Falkenstein et al., 2002). Les résultats sont également contrastés en ce qui concerne la résolution du conflit. En effet, une diminution de l'amplitude de la P3a, une positivité fronto-centrale apparaissant environ 300 ms après la présentation du stimulus, et une augmentation de la latence de ce composant ont été mises en évidence au fil de la tâche (Boksem et al., 2006 ; Kato et al., 2009). Deux autres études n'ont à l'inverse montré aucun effet de la durée de la tâche sur le processus de résolution du conflit (Falkenstein et al., 2002 ; Lorist et al., 2005). S'agissant des mécanismes de contrôle évoqués par la réponse, les résultats sont plus homogènes : quelques travaux ont montré que la baisse de vigilance s'accompagnait d'une altération des processus de monitoring des réponses avec la durée de la tâche. En effet, l'amplitude de la négativité fronto-centrale apparaissant environ 100 ms après l'apparition d'une erreur (ERN ; Error-related negativity) ou d'une réponse correcte (CRN ; Correct response negativity) était réduite au fil de la tâche (Boksem et al., 2006 ; Bonnefond et al., 2011 ; Kato et al., 2009 ; Lorist et al., 2005). En corollaire, une altération progressive du ralentissement post-erreur a été observée (Boksem et al., 2006 ; Lorist et al., 2005).

**Fluctuations attentionnelles.** L'exploration de ces mécanismes de contrôle en lien avec les fluctuations d'attention soutenue, est plus rare. Les résultats obtenus vont dans le sens d'un déficit de maintien soutenu/anticipé du contrôle pendant les périodes d'attention suboptimale. En effet, une réduction de l'amplitude de la variation de contingence négative (CNV), un potentiel évoqué lent apparaissant tardivement sur les électrodes centrales après la présentation d'un stimulus a été mise en évidence avant une omission comparativement à une détection correcte (O'Connell et al., 2009). De la même manière, l'amplitude de la pre-stimulus slow wave, un potentiel évoqué lent apparaissant tardivement sur les électrodes pariétales après l'émission d'une réponse, était réduite avant un TR long comparativement à un TR court (Brunia et Vingerhoets, 1980 ; West et Schwarb, 2006). Une altération du monitoring de la réponse a également été révélée pendant les périodes d'attention suboptimale : amplitude de la CRN réduite sur l'essai précédant une erreur de commission comparativement à une inhibition correcte (Cavanagh et al., 2009) et amplitude de l'ERN réduite lors des périodes de vagabondage comparativement à des périodes «dans la tâche» (Kam et al., 2012).

### 1.2.4 Théories explicatives des variations d'attention soutenue

#### Théorie explicative de la baisse de vigilance : the resource-control theory (Thomson et al., 2015)

Selon la théorie «resource-control» proposée par Thomson, Besner et Smilek (2015), la baisse de vigilance résulte d'une diminution du contrôle cognitif au fil de la réalisation de la tâche (Figure 1.4). Cette diminution aurait pour effet de réduire la quantité de ressources attentionnelles allouée à la réalisation de la tâche et d'augmenter l'allocation par défaut de ces ressources au vagabondage d'esprit. C'est cela précisément

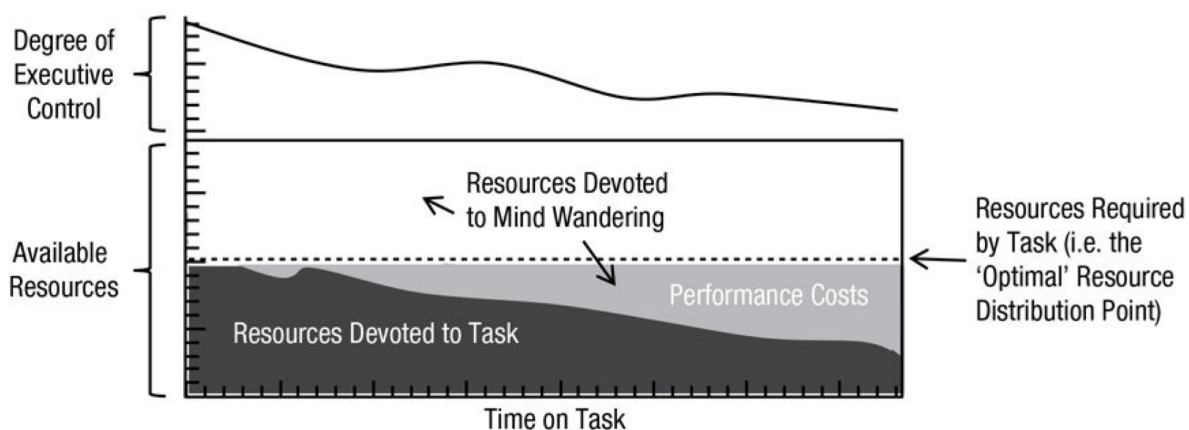


FIGURE 1.4 – La théorie «resource-control» (Thomson et al., 2015). La quantité de ressources cognitives/attentionnelles disponible (axe des ordonnées) et la quantité de ressources requise pour la réalisation de la tâche (ligne en pointillée) sont constantes au fil de la réalisation de la tâche. Le niveau de contrôle cognitif (ou exécutif), quant à lui, diminue au fil de la tâche ce qui va entraîner une réduction des ressources allouées à la réalisation de la tâche et à une quantité disproportionnée de ressource allouée au vagabondage d'esprit, impactant négativement les performances.

qui impacterait négativement les performances. Six éléments clés sont développés dans cette théorie : (1) la quantité de ressources attentionnelles disponible pour un individu est stable et ne change pas au cours de la tâche ; (2) le vagabondage d'esprit est consommateur de ressources attentionnelles ; (3) le vagabondage d'esprit est l'état par défaut d'un individu, il y a donc une tendance continue à ce que les ressources attentionnelles soient allouées au vagabondage d'esprit ; (4) le contrôle cognitif est nécessaire pour maintenir actif l'objectif de la tâche en cours et prévenir les pensées non liées à la tâche de consommer des ressources nécessaires à sa réalisation ; (5) le contrôle cognitif diminue au fil de la tâche ; (6) de nombreuses tâches requièrent moins de ressources qu'il n'y en a de disponibles, dans ce cas, le vagabondage d'esprit peut se produire sans impacter négativement les performances. Selon cette théorie la diminution du contrôle cognitif va conduire à une allocation insuffisante des ressources nécessaires à la réalisation de la tâche principale (au profit du vagabondage) et ainsi impacter négativement les performances.

## **Facteurs explicatifs des fluctuations d'attention soutenue**

D'après le modèle neurocognitif de l'attention soutenue, deux facteurs principaux jouent un rôle dans la survenue des fluctuations d'attention soutenue : le niveau d'éveil et la motivation (Esterman et Rothlein, 2019) (Figure 1.5).

Il est bien établi que le niveau d'éveil a un impact sur les capacités d'attention soutenue via la libération de noradrénaline par les projections du locus coeruleus vers les régions de contrôle (Lenartowicz et al., 2013 ; Unsworth et Robison, 2017) et particulièrement l'ACC (Gompf et al., 2015 ; Koga et al., 2020). Il permet une disponibilité suffisante des ressources attentionnelles afin d'améliorer la détection d'évènements saillants. Les données récentes, principalement issues des études pupillométriques, ont montré que les fluctuations du niveau d'éveil peuvent contribuer aux fluctuations attentionnelles. En effet, une réduction du diamètre de la pupille à l'état basal a été mise en évidence lorsque l'attention est dirigée vers des préoccupations internes suggérant une réduction du niveau d'éveil pendant les périodes de vagabondage d'esprit. L'orientation de l'attention vers des préoccupations plus externes a plutôt été associée à une augmentation du diamètre pupillaire suggérant un niveau d'éveil trop important pendant les périodes de distraction externe (Robison et Unsworth, 2018 ; Stawarczyk et al., 2020 ; Unsworth et Robison, 2018, 2016). Lors de la réalisation d'une tâche d'attention soutenue, la réponse pupillaire à l'apparition d'un stimulus est réduite dans ces deux périodes d'attention suboptimale (vagabondage et distraction externe), suggérant une altération à traiter les informations pertinentes. Ainsi, d'après le modèle d'Esterman et Rothlein (2019), un niveau d'éveil trop faible réduit la quantité de ressources attentionnelles disponibles pour réaliser une tâche, impactant négativement les performances. Au contraire, lorsque le niveau d'éveil est trop élevé, les ressources attentionnelles sont autant allouées sur la tâche en cours que sur des processus non reliés à la tâche, menant à des phénomènes de distraction.

Les manipulations expérimentales de la motivation ont également permis de mettre en évidence que la motivation, le plus fréquemment opérationnalisée par une récompense financière, permet d'améliorer les performances à une tâche d'attention soutenue (Esterman et al., 2016, 2014 ; Massar et al., 2016). Plus spécifiquement, il a été montré que maintenir, grâce à une récompense, la motivation constante tout au long d'une tâche d'attention soutenue, élimine la baisse de vigilance et réduit les lapses attentionnels (Esterman et al., 2016 ; Massar et al., 2016). L'évaluation subjective de la motivation a permis de mettre en évidence que plus le niveau de motivation des sujets est élevé (motivation endogène), moins ils rapportent de vagabondage d'esprit (Seli et al., 2018). Par ailleurs, il a été montré qu'une augmentation du niveau de motivation réduit les fluctuations d'attention soutenue en favorisant une allocation proactive des ressources attentionnelles (Esterman et al., 2017). Au contraire, lorsque le niveau de motivation

est bas, les ressources sont engagées sur la tâche uniquement quand cela est nécessaire, favorisant l'allocation des ressources vers d'autres activités cognitives moins coûteuses (e.g., le vagabondage d'esprit) (Braver, 2012; Esterman et al., 2017).

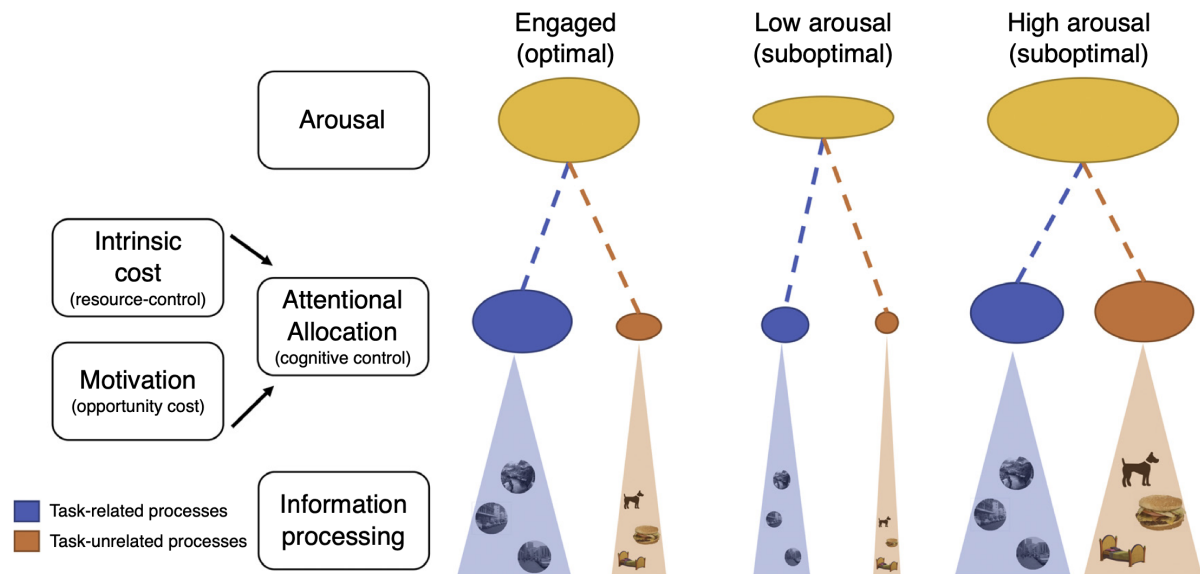


FIGURE 1.5 – Le modèle neurocognitif de l'attention soutenue (Esterman et al., 2019). Pendant les périodes d'attention optimale, l'éveil permettra un degré suffisant de ressources cognitives/attentionnelles (jaune) et le contrôle cognitif déterminera la proportion des ressources disponible qui sera consacrée à la tâche. Le contrôle cognitif est influencé par le coût intrinsèque du contrôle ainsi que par la motivation. Lorsque le niveau d'éveil est réduit, les ressources cognitives à allouer sont réduites et les performances à une tâche peuvent être suboptimales, même si ces ressources sont principalement dédiées à la tâche. Lors des périodes de fort niveau d'éveil ou d'excitation, les ressources sont suffisantes, mais le contrôle cognitif sera moins sélectif allouant des ressources vers des processus mentaux non liés à la tâche.

## 1.3 Déficits d'attention soutenue dans la schizophrénie

### 1.3.1 Un déficit fréquent dans la pathologie : l'exemple de la schizophrénie

Les études menées auprès de populations cliniques ont montré que les déficits d'attention soutenue sont présents dans bon nombre de pathologies et notamment les pathologies neurodéveloppementales (Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité [TDAH], autisme), neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer, sclérose en plaque) et psychiatriques (dépression, stress post-traumatique, troubles bipolaires et schizophrénie). Dans la schizophrénie, les déficits d'attention soutenue ont d'ailleurs été

décrits dès le début de la caractérisation de cette pathologie (Bleuler, 1911 ; Kraepelin et Barclay, 1919). Bien qu'envisagés comme cause possible aux troubles cognitifs multiples observés chez ces patients (Green, 1996), notre connaissance des mécanismes qui les sous-tendent est encore très limitée.

La schizophrénie touche 0,7 à 1% de la population mondiale et 600 000 personnes en France. Il s'agit d'une pathologie mentale affectant autant les hommes que les femmes. Elle se caractérise d'ailleurs par un ensemble de symptômes cliniques positifs (hallucinations, délires), négatifs (appauvrissement social et émoussement affectif) et de désorganisation (de la pensée, du discours et du comportement) (American Psychiatric Association, DSM-5, 2013). A ce jour, l'étiologie de la schizophrénie reste inconnue. Un certain nombre de facteurs génétiques et environnementaux ont été identifiés sans qu'aucun ne soit nécessaire, ni suffisant pour induire une schizophrénie (Abel, 2004 ; Birnbaum et Weinberger, 2017 ; Foucher et Luck, 2006 ; MacDonald III et al., 2001). Efficaces essentiellement sur la symptomatologie positive, les antipsychotiques ont des effets palliatifs et non curatifs. Ils n'ont peu, voire aucun effet, sur les déficits cognitifs que présentent les patients, freinant ainsi leur réinsertion professionnelle et sociale (Green et al., 2019 ; MacKenzie et al., 2018).

### **1.3.2 Capacités d'attention soutenue dans la schizophrénie : état des lieux**

Une revue récente de la littérature a montré que près de 87% des études menées auprès de patients souffrant de schizophrénie révèlent des capacités d'attention soutenue réduites comparativement à celles de sujets sains (Hoonakker et al., 2017). Les patients présentent une variabilité du TR et un taux d'erreurs plus important que les contrôles (Birkett et al., 2007 ; Hoonakker et al., 2017 ; Suwa et al., 2004 ; Wing et al., 2011) ainsi qu'une fréquence plus importante de vagabondage d'esprit (Iglesias-Parro et al., 2020 ; Shin et al., 2015). Toutefois, la majorité de ces études s'appuie sur une mesure globale des performances, c'est-à-dire en les moyennant sur l'ensemble de la tâche, sans prendre en compte les variations d'attention soutenue. Au final, sur les 39 études existantes, seules 13 ont analysé le décours temporel des performances et sur ces 13 études, 2 seulement ont révélé une baisse de vigilance plus importante chez les patients schizophrènes comparativement aux sujets contrôles. Concernant les fluctuations attentionnelles, seule une étude d'IRMf a exploré les précurseurs neuronaux des lapses attentionnels dans la schizophrénie en comparant l'activité neuronale avant une erreur à celle avant une bonne réponse (Phillips et al., 2015). Ces auteurs ont mis en évidence des précurseurs neuronaux différents chez les patients et les sujets sains. En effet, une désactivation du FPCN a été observée chez les patients alors qu'une augmentation de l'activité du DMN a été décrite chez les sujets sains. Si ces résultats méritent d'être



confirmés, ils suggèrent que les lapses pourraient avoir une origine différente dans la schizophrénie et soulignent l'implication des mécanismes de contrôle cognitif connus pour être particulièrement altérés chez les patients.

### 1.3.3 Déficiets de contrôle cognitif dans la schizophrénie

Les déficits de contrôle cognitif sont centraux dans la schizophrénie. Lesh et collaborateurs (2011) ont même envisagé l'altération du contrôle cognitif comme le dénominateur commun aux multiples déficits cognitifs observés chez les patients (e.g., mémoire de travail, mémoire épisodique) (Barch et Ceaser, 2012; Lesh et al., 2011; Sheffield et al., 2014). Le regroupement de ces mécanismes sur la base de leur dynamique d'engagement, [Dual Mechanisms of Control] de Braver et al., (2007) a permis de souligner que le mode de contrôle proactif serait tout particulièrement altéré dans la schizophrénie. Ce mode qui repose sur l'activité du DLPFC et de régions sous-corticales (Aron et Poldrack, 2006; Boehler et al., 2011; Krebs et al., 2012; MacDonald et al., 2000; Miller et Cohen, 2001; O'Doherty et al., 2003; Padmala et Pessoa, 2011; Ridderinkhof et al., 2004; Vassena et al., 2014; Yoon et al., 2015), correspond à l'engagement soutenu et/ou anticipé du contrôle. Il implique un maintien actif des représentations pertinentes (objectifs / consignes de la tâche) en mémoire de travail. Pour évaluer les modes de contrôle cognitif, la tâche principalement utilisée est la CPT-AX (Servan-Schreiber et al., 1996). Dans cette tâche, chaque essai est constitué d'une paire de lettres, la première étant la lettre indice et la seconde la lettre cible. Dans la grande majorité des essais (70% environ), la lettre indice, la lettre A, est suivie de la lettre cible, la lettre X. Ces essais AX sont les essais critiques que le sujet doit détecter. Le mode proactif va être engagé avant la survenue de la lettre cible, c'est-à-dire au moment de l'apparition de l'indice, le mode réactif, après la lettre cible. Des études en imagerie fonctionnelle ont ainsi montré chez les patients schizophrènes, une réduction de l'engagement du DLPFC à l'apparition de la lettre indice, indiquant une altération du mode proactif (Edwards et al., 2010; Fassbender et al., 2014; Lesh et al., 2013; Poppe et al., 2016; Yoon et al., 2008). Plus spécifiquement, les études en électrophysiologie ont mis en évidence que les mécanismes de contrôle proactif altérés dans la schizophrénie concernaient la mise à jour et le maintien des représentations pertinentes pour la tâche. Par exemple, Ryman et al. (2018) ont récemment montré une réduction de la puissance thêta préfrontale avant l'apparition de la cible chez les patients (Ryman et al., 2018), suggérant une altération de la mise à jour du task-set dans la schizophrénie (Cooper et al., 2017, 2015; Janowich et Cavanagh, 2018; Loof et al., 2019). En explorant la CNV, un potentiel évoqué associé au maintien actif des informations pertinentes à la tâche, de nombreuses autres études ont fréquemment rapporté une réduction de l'amplitude de la CNV chez les patients comparativement aux témoins (Dias et al., 2011; Kirenskaya et al., 2013; Li et al., 2015; Wynn et al., 2010). Ceci est interprété comme reflétant un

déficit d'anticipation dans la schizophrénie (c'est-à-dire une attention mobilisée de façon anticipée et une préparation de la réponse réduites).

Au regard du mode de contrôle réactif, les résultats sont plus contradictoires concluant tantôt une préservation et tantôt une altération. Ce mode correspond à un recrutement transitoire du contrôle cognitif, en réponse à un évènement (stimulus ou réponse). Ainsi, les résultats des études d'IRMf ont mis en évidence que les régions préfrontales impliquées dans le traitement d'un stimulus conflictuel semblent s'activer de façon similaire chez les patients comparativement aux sujets sains (Edwards et al., 2010; Lesh et al., 2013). Les résultats des études neurophysiologiques concluent pourtant le contraire. En effet, la détection et la résolution du conflit sont décrites comme altérées dans la schizophrénie comme le révèle la réduction de l'amplitude de la N2 et la P3a chez les patients comparativement aux sujets sains (Chun et al., 2013; Minzenberg et al., 2014). Concernant le monitoring des réponses, les résultats sont également hétérogènes. En effet, les résultats d'IRMf montrent que l'activité de l'ACC évoquée par une erreur est réduite chez les patients comparativement aux sujets sains (Laurens et al., 2003; Mathalon et al., 2009; Polli et al., 2008) tout comme l'amplitude de l'ERN et l'activité oscillatoire thêta fronto-médiane (Mathalon et al., 2002; Minzenberg et al., 2014; Perez et al., 2012; Reinhart et al., 2015). Toutefois, les études qui portent sur la CRN rapportent plutôt une préservation de ce mécanisme (Bates et al., 2002; Mathalon et al., 2009).

## 1.4 Objectifs de la thèse

Ces dernières années, des progrès considérables ont été réalisés en neurosciences cognitives pour essayer de mieux comprendre les mécanismes cérébraux qui sous-tendent les fluctuations attentionnelles. En laboratoire, lors de la réalisation de tâches d'attention soutenue, ces fluctuations vont se manifester par l'alternance entre des périodes de plus grande instabilité des performances (variabilité des TR et/ou nombre d'erreurs augmenté) et des périodes de stabilité. Les études menées en IRMf ont mis en évidence l'implication des réseaux de contrôle dans ces fluctuations. Au niveau intra-individuel, lorsqu'on isole des périodes d'attention optimale et des périodes d'attention suboptimale, les réseaux de contrôle fronto-pariétal et le réseau de saillance, principalement constitués du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal dorsolatéral, sont moins activés durant les périodes d'attention suboptimale (Eichele et al., 2008; Esterman et al., 2017, 2013; Fortenbaugh et al., 2018; Hasenkamp et al., 2012; Mittner et al., 2014; Weissman et al., 2006). De façon intéressante, les performances qui caractérisent au niveau intra-individuel les périodes d'attention suboptimale se retrouvent au niveau inter-individuel quand on compare les performances de patients souffrant de pathologies psychiatriques à des sujets sains. C'est le cas notamment des patients souffrant de schizophrénie. En effet, engagés sur des tâches d'attention soutenue, ces patients font

plus d'erreurs et présentent une variabilité du TR plus importante que les sujets contrôles (Birkett et al., 2007; Suwa et al., 2004; Wing et al., 2011). Les études portant sur les mécanismes neuronaux sous-tendant ces performances comportementales sont par contre très rares. A notre connaissance, seule une étude d'IRMf a été réalisée avec des patients souffrant de schizophrénie et elle souligne également l'implication des réseaux de contrôle dans ces fluctuations (Phillips et al., 2015). Face à ce constat, l'objectif principal de ce travail de thèse est d'étudier les mécanismes de contrôle cognitif associés aux fluctuations attentionnelles, en les distinguant sur la base de leur dynamique temporelle d'engagement. En effet, d'après le modèle du «Dual Mechanisms of Control» (Braver et al., 2007), deux modes de contrôle cognitif existent : un mode réactif qui correspond à un recrutement transitoire du contrôle, et un mode proactif correspondant au maintien soutenu et/ou anticipé du contrôle. Leur engagement est exploré à deux moments critiques : au moment de la présentation du stimulus et au moment de la réponse. Au total quatre études expérimentales ont été réalisées, deux avec des patients souffrant de schizophrénie (études 1 et 4). Toutes combinent mesures de performances et d'électroencéphalographie.

L'objectif des études 1 et 2 est plus spécifiquement d'explorer le rôle joué par les modes de contrôle réactif et proactif engagés au moment de la présentation du stimulus pendant des périodes d'attention optimale et suboptimale. Dans l'étude 1, ces périodes ont été isolées sur la base de la variabilité intra-individuelle du TR (respectivement faible et forte variabilité) chez des sujets sains et des patients souffrant de schizophrénie (Étude 1 : Chidharom et al., 2021, *Biological Psychiatry CNNI*). Dans l'étude 2, menée avec des sujets sains, c'est sur la base du rapport subjectif des sujets (probes) que ces périodes ont été isolées en distinguant les périodes «dans la tâche» et celles de «vagabondage d'esprit» (Étude 2 : Chidharom et al., *en préparation*). L'objectif de l'étude 3 est d'explorer, en lien plus direct avec la réponse cette-fois, le rôle joué par les processus de monitoring des performances et d'adaptation post-erreur pendant des périodes d'attention optimale et suboptimale. Comme dans l'étude 1, ces périodes ont été isolées sur la base de la variabilité intra-individuelle du TR. L'étude a été réalisée chez des sujets sains et des sujets sains inattentifs (Étude 3 : Chidharom et al., 2021, *Cortex*, in press). Enfin, à la lumière des résultats obtenus chez les patients souffrant de schizophrénie et chez les sujets sains dans l'étude 1, l'objectif de l'étude 4 est de mieux caractériser, en lien avec les lapses attentionnels, le déficit de proactif dans la schizophrénie et de mieux comprendre son rôle potentiel dans la survenue des lapses attentionnels chez les patients mais aussi les sujets sains. Cette exploration s'est faite en comparant les périodes de 4 secondes précédant une bonne détection (périodes d'attention optimale) et celles précédant une omission (périodes de lapses ou d'attention suboptimale) (étude 4 : Chidharom et al., 2021, *Journal of Psychiatric Research*).

## 2. MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

### 2.1 Caractéristiques des participants

Les caractéristiques des participants sont résumées dans la table 2.1. Dans les études 1 et 4, les patients souffrant de schizophrénie et les sujets sains ont été appariés sur des critères d'âge, de sexe et de niveau d'études.

	GROUPE	NOMBRE DE SUJETS	SEXE (% d'homme)	ÂGE	NIVEAU D'ÉTUDES
ÉTUDE 1	Patients	25	64%	41.4 ± 8.1	12.4 ± 2.6
	Contrôles	25	72%	37.8 ± 8.6	13.2 ± 2.8
ÉTUDE 2	Sujets sains	37	27%	22.2 ± 2.3	14.9 ± 1.6
ÉTUDE 3	Inattentifs	21	31%	33.6 ± 12.2	12.8 ± 3.0
	Contrôles	21	29%	26.1 ± 8.5	13.3 ± 2.4
ÉTUDE 4	Patients	22	68%	39.3 ± 9.8	12.1 ± 2.1
	Contrôles	21	71%	40.1 ± 9.4	13.1 ± 1.8

TABLE 2.1 – **Caractéristiques démographiques des participants.** (moyennes ± écart-types)

Avant le début de l'expérience, un consentement éclairé écrit a été fourni par tous les participants. Le protocole a obtenu l'accord du comité d'éthique local conformément à la déclaration d'Helsinki. Les sujets ont été rémunérés pour leur participation. Tous les participants avaient une acuité visuelle normale ou corrigée à la normale (test d'acuité visuelle de Freiburg). Les participants sains et contrôles ont déclaré ne prendre aucun traitement médical, ni souffrir d'aucune pathologie psychiatrique ou neurologique. Pour tous les participants (sains et patients), les critères d'exclusion étaient les suivants : antécédents de troubles neurologiques, traitement aux benzodiazépines, abus récent de drogues ou avoir subi une anesthésie générale au cours des trois derniers mois. Les patients schizophrènes étaient stabilisés et ont été diagnostiqués selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (American Psychiatric Association, DSM-5, 2013). Ils ont été recrutés dans le service de psychiatrie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. La psychopathologie des patients a été évaluée à l'aide des échelles d'évaluation des

symptômes positifs (Scale for the Assessment of Positive Symptoms [SAPS]; Andreasen, 1984) et des symptômes négatifs (Scale for the Assessment of Negative Symptoms [SANS]; Andreasen, 1989). L'équivalence en chlorpromazine a été calculée selon le consensus international sur les médicaments psychotiques (Gardner et al., 2010).

## **2.2 Les tâches expérimentales**

### **2.2.1 Continuous Temporal Expectancy Task**

La Continuous Temporal Expectancy Task (CTET) est une tâche de discrimination temporelle développée par O'Connell et collaborateurs en 2009. Dans cette tâche, les stimuli présentés ont la forme de damiers. A chaque essai, un damier est présenté sur fond gris. C'est le changement d'orientation du damier qui va permettre de distinguer le passage d'un essai à un autre. Les cibles rares à détecter sont caractérisées par une durée de présentation légèrement plus longue (1120 ms) que les stimuli standards fréquents (800 ms). La tâche du sujet est de détecter les stimuli cibles en appuyant le plus rapidement possible sur un bouton réponse. Le sujet réalise d'abord un entraînement composé de deux blocs de 30 essais; la détection de tous les stimuli cibles était un prérequis à la poursuite de l'étude. La tâche est ensuite divisée en 12 blocs de 2 minutes chacun. Un bloc est composé de 150 essais. Par bloc, le nombre de stimuli cibles varie entre 12 et 15 (moyenne de 13). A la fin de chaque bloc, le sujet bénéficie d'une pause de 30 secondes.

### **2.2.2 Sustained Attention to Response Task**

La Sustained Attention to Response Task (SART) (Robertson et al., 1997) est une tâche d'attention soutenue de type Go/NoGo, dans laquelle des chiffres de 1 à 9 sont présentés successivement et en ordre aléatoire sur un écran d'ordinateur avec une probabilité égale d'apparition (1 sur 9). Les sujets avaient pour instruction d'être précis et d'appuyer le plus rapidement possible sur un bouton réponse à l'apparition de chaque chiffre (essai Go), à l'exception du chiffre 3 (essai NoGo), qui ne nécessite aucune réponse. La durée de l'intervalle interstimuli était comprise entre 1 500 et 2 500 ms (1 500 ms, 1 700 ms, 2 100 ms, 2 300 ms, 2 500 ms). La tâche durait 30 minutes, soit une présentation de 810 essais. Les sujets ont bénéficié d'un entraînement de deux minutes.

## **2.3 Méthodologies d'analyse des fluctuations attentionnelles**

Deux grandes méthodes ont été utilisées : les rapports subjectifs et les variations intra-individuelles du comportement.

### 2.3.1 Évaluation subjective : les sondes

La méthode des sondes a été utilisée dans la SART (étude 2) et consiste à interrompre le sujet à plusieurs reprises pour l'interroger sur son état attentionnel à travers la question suivante : «Quelle réponse caractérise le mieux votre état attentionnel, juste avant la présentation de cet écran?». Deux possibilités de réponses s'offrent à lui : «dans la tâche», si le sujet estime que son attention était principalement orientée vers des pensées liées à la tâche ou «vagabondage d'esprit», s'il considère que son attention était principalement orientée vers des pensées non liées à la tâche. Cette question était posée tous les 30 essais, soit 27 fois pendant la tâche.

### 2.3.2 Mesures basées sur le comportement

Sur la base du comportement, deux méthodologies ont été utilisées pour distinguer, en intra-individuel, des périodes d'attention optimale versus suboptimale :

- La réponse (correcte/erronée) (étude 4)
- La variabilité intra-individuelle du temps de réaction (études 1 et 3).

La première méthode consiste à comparer les moments précédant les erreurs, supposés refléter un état d'attention suboptimale, aux moments précédant les réponses correctes, supposés refléter un état d'attention optimale. La seconde méthode, utilisable uniquement dans des tâches requérant de fréquentes réponses de la part du sujet, permet d'identifier des périodes de faible et de forte variabilité du TR en calculant le décours temporel de la variance (the variance time course [VTC]). Cela consiste à transformer, pour chaque sujet, les TR en z-score. Dans la SART, cela a été réalisé sur environ 720 réponses correctes aux essais de Go. La valeur attribuée à chaque essai représente donc la déviation absolue du TR de l'essai par rapport au TR moyen. Chaque valeur est ensuite lissée (VTC lissée) à l'aide d'un filtre gaussien de neuf essais (environ 18 s), intégrant les informations des 18 essais environnants, soit environ 36 s. Sur la base de la valeur médiane de la VTC lissée, les performances sont ensuite divisées en deux périodes : les périodes de faible variabilité du TR, supposées représenter un état attentionnel optimal et les périodes de forte variabilité du TR, supposées représenter un état attentionnel suboptimal. Chaque période avait donc une durée de 15 minutes.

## 2.4 L'électroencéphalographie

Contrairement aux techniques d'imagerie indirecte telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, l'électroencéphalographie (EEG) est une mesure directe de l'activité électrique cérébrale qui possède une excellente résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde). Après une rapide description des bases neurophysiologiques

des signaux neuronaux mesurés par EEG, nous présenterons dans cette partie, les prétraitements et les différentes analyses des signaux effectués au cours de cette thèse.

### 2.4.1 Des neurones à l'électrode

L'électroencéphalographie permet d'enregistrer, de façon continue, l'activité électrique du cortex par le biais d'électrodes posées sur le scalp. L'électroencéphalogramme qui en découle, représente la variation au cours du temps du potentiel électrique. Ce dispositif n'a pas directement accès aux courants électriques générés par un neurone individuel, mais permet d'enregistrer l'activité électrique générée par les potentiels post-synaptiques des neurones. En effet, les échanges ioniques se produisant à la dendrite post-synaptique entraînent la formation de courants électriques à l'intérieur de la cellule appelée courant primaire (ou courant source). Ce phénomène va également induire des courants à l'extérieur de la cellule appelés courants secondaires (ou courants volumiques). La résultante des courants générés au niveau de chaque synapse d'un neurone peut être représentée par un dipôle de courant (i.e., deux régions éloignées et électriquement opposées) dont les extrémités se situent au niveau des dendrites apicales et du soma (Figure 2.1). Ainsi, les courants secondaires générés par l'activité synchrone d'une large population de neurones se somment et forment un dipôle de courant équivalent. En EEG, les signaux reflètent justement cette sommation des potentiels post-synaptiques des cellules pyramidales du cortex car ces cellules permettent la formation de dipôles assez larges pour être enregistrés au niveau du scalp. En effet, leur organisation en parallèle est favorable à la sommation spatiale des dipôles alors que la diminution lente de l'activité électrique générée par un potentiel post-synaptique est favorable à la sommation temporelle des dipôles.

### 2.4.2 Mesure de l'activité électrique cérébrale

L'enregistrement EEG a été réalisé à l'aide d'un bonnet élastique déposée sur la tête du sujet et permettant le positionnement de 64 électrodes actives (Ag/AgCl) selon le système standard international 10-20 de placement des électrodes. Un gel conducteur était ajouté pour assurer une bonne conductance entre l'électrode et le scalp. Six électrodes bipolaires ont été utilisées : deux électrodes ont été placées sur le lobe de chaque oreille et quatre électrodes situées au niveau des yeux ont permis d'obtenir un électro-oculogramme. Le signal a été enregistré avec un taux d'échantillonnage de 2048 Hz. Un filtre passe-haut de 0.01 Hz et un filtre passe-bas de 500 Hz ont été appliqués. Des marqueurs temporels spécifiques à chaque événement (stimulus ou réponse) ont permis de repérer leur moment précis d'apparition sur le tracé EEG.

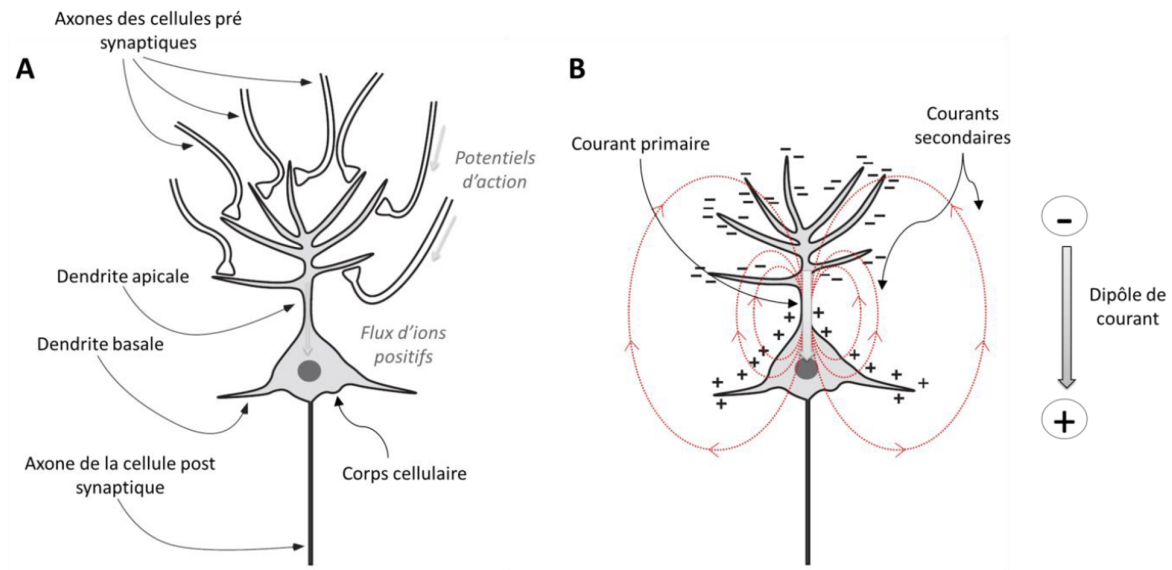


FIGURE 2.1 – L'électrogenèse corticale (Luck, 2014). (A) Représentation d'un neurone pyramidal recevant des afférences excitatrices sur ses dendrites apicales. (B) Modélisation du dipôle de courant – La libération de neurotransmetteurs excitateurs au niveau des dendrites apicales du neurone pyramidal provoque un puits de courant, c'est-à-dire une entrée de cations (ions positifs) dans le milieu intracellulaire. Par conséquent, le milieu extracellulaire environnant se retrouve chargé négativement. Le flux de courant entrant au niveau apical va induire un flux de courant sortant au niveau du corps cellulaire : c'est la source du courant. Les cations vont être libérés dans le milieu extracellulaire à la base du neurone. Le milieu extracellulaire de la cellule présente dès lors une négativité au niveau du puits de courant et une positivité au niveau de la source de courant ; le neurone peut alors être modélisé comme un dipôle de courant, un dipôle renvoyant à deux régions éloignées et électriquement opposées.

### 2.4.3 Prétraitements

Avant de caractériser les activités cérébrales associées à des traitements cognitifs, il est nécessaire de prétraiter le signal EEG, souvent artefacté par des facteurs physiologiques (e.g., la sudation de la peau) et non physiologiques (e.g., l'activité électromagnétique de fond de 50 Hz). Différentes étapes sont donc nécessaires avant d'analyser le signal EEG :

**Décimation.** La fréquence d'échantillonnage a été décimée d'un quart (de 2048 à 512 Hertz) afin de réduire les temps de traitement des analyses tout en conservant une résolution temporelle de qualité.

**Re-référencage.** L'activité des 64 électrodes a été re-référencée à la moyenne des deux électrodes posées sur les lobes des oreilles, une région de référence car électriquement neutre.

**Correction oculaire.** L'œil se comportant comme un dipôle électrique génère des artefacts sur les électrodes du scalp. Ces artefacts ont été corrigés via l'algorithme de



Gratton et al., 1983.

**Filtre.** Afin d'éliminer les mouvements lents des électrodes (issus des changements d'impédance dus à la sudation et les artefacts liés aux mouvements du sujet), un filtre passe-haut de 0.5 Hz ainsi qu'un filtre passe-bas de 30 Hz ont été appliqués sur les données.

**Interpolation topographique.** Les électrodes défailtantes ont été interpolées sur la base des quatre électrodes les plus proches.

**Segmentation.** Deux types de segmentation sur la base des marqueurs temporels, ont été réalisés : une segmentation sur le stimulus et une segmentation sur la réponse.

**Rejection d'artefact.** Les segments comportant des artefacts ont été exclus semi automatiquement sur la base de quatre critères :

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

**Transformation en Laplacien de surface.** La transformation des données en densité de sources de courant (Current Source Density ou CSD) a été effectuée dans le cadre de certaines analyses, pour une meilleure localisation de la distribution des activités EEG. Cette étape permet d'augmenter la résolution spatiale en éliminant la conduction volumique (i.e., le bruit créé par la diffusion de courant électrique vers le scalp) afin d'isoler les activités électriques.

**Correction de la ligne de base (baseline).** La ligne de base de chaque segment a été recalculée par rapport à une fenêtre temporelle non associée à un traitement cognitif de l'information. Cette fenêtre était de -200 à 0 ms pour les segmentations réalisées sur le stimulus et -300 à -100 ms pour les segmentations réalisées sur la réponse.

#### 2.4.4 Analyse du signal EEG

Suite aux étapes de prétraitements des données qui permettent d'augmenter le rapport signal sur bruit, différentes techniques d'analyses peuvent être réalisées.

##### Technique des potentiels évoqués

La technique des potentiels évoqués est utilisée pour étudier la réponse du système nerveux à l'apparition d'une stimulation particulière. Un potentiel évoqué cognitif se définit comme une modification transitoire de l'activité électrique cérébrale consécutive

à un évènement (la présentation d'un stimulus ou l'émission d'une réponse). Le principe est de répéter un même évènement puis de moyenniser les segments EEG associés : c'est la technique du moyennage (Dawson, 1954). De cette manière, l'activité électrique évoquée par l'évènement va s'additionner, celle sans rapport avec l'évènement va s'annuler, ce qui va permettre l'émergence d'une série d'ondes oscillatoires appelées composantes. Ces composantes sont définies par leur polarité (positive ou négative), leur latence par rapport à l'évènement, leur amplitude et leur topographie (i.e., localisation sur le scalp). Dans cette thèse, les analyses de potentiels évoqués se sont basées sur des mesures d'amplitude extraite à l'aide du logiciel BrainVision Analyzer 2.1.

### Technique des temps-fréquences

Le signal EEG contient une activité rythmique. Cette activité rythmique, appelée oscillations neuronales, reflète des fluctuations dans l'excitabilité des populations de neurones. Associées aux activités cognitives, les oscillations sont décrites par trois informations : la fréquence, la puissance et la phase.

**La fréquence** est la vitesse de l'oscillation et est exprimée en hertz (Hz), qui correspond au nombre de cycles par seconde (par exemple, 4 Hz signifie quatre cycles par seconde). Dans la littérature, cinq bandes de fréquences caractérisent l'activité neuronale : les ondes delta (1-4 Hz), thêta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), bêta (13-30 Hz) et gamma (>30 Hz).

**La puissance** est la quantité d'énergie dans une bande de fréquence donnée et correspond au carré de l'amplitude de l'oscillation. Suite à un évènement (stimulus ou réponse), un changement dans la puissance oscillatoire peut résulter d'une variation dans la taille de la population neuronale à l'origine de l'oscillation ou peut refléter un changement dans la synchronisation d'une population neuronale donnée.

**La phase**, qui se mesure en radians ou en degrés, indique une position sur l'onde sinusoïdale. Après la présentation d'un évènement, l'activité neuronale se réinitialise afin de maximiser le traitement de l'information ou pour faciliter le couplage interrégional (i.e., la connectivité fonctionnelle). Ce phénomène s'appelle la réinitialisation de phase (le phase-reset) et est indépendant de la puissance. La phase reflète donc le moment de l'activité de la population neuronale.

Afin d'extraire ces oscillations neuronales, deux méthodes sont généralement utilisées en neurosciences cognitives : la transformée de Fourier rapide (FFT -Fast Fourier Transform) et les analyses temps-fréquence. La FFT permet de mesurer la puissance des oscillations neuronales pour chaque bande de fréquence. Cependant, les analyses temps-fréquences présentent l'avantage sur la FFT, d'obtenir le déroulement temporel de ce contenu fréquentiel ce qui est particulièrement pertinent en EEG afin de préserver sa résolution temporelle qui en est un atout majeur. Dans cette thèse, trois types d'analyses

temps-fréquence ont été réalisés grâce à une toolbox de MATLAB appelée EEGLAB :

- **Perturbation Spectrale Liée à l'Évènement (Event-Related Spectral Perturbation - ERSP)**. L'ERSP permet d'observer des augmentations ou diminutions de la puissance spectrale de fréquences en fonction du temps. Afin de normaliser la puissance par rapport à la ligne de base, la puissance est généralement convertie en décibel (dB).

Deux différents types d'analyses de la cohérence de phase des oscillations ont été effectués :

- **Cohérence de phase inter-essais (Inter-trial phase coherence – ITPC)**. L'ITPC mesure la cohérence des valeurs de phase à travers les essais pour une bande de fréquence et sur une électrode donnée. Les valeurs de cohérence de phase varient de 0 à 1, où 0 indique des phases aléatoires à travers les essais, et 1 indique des valeurs de phase identiques à travers les essais. Comme pour la puissance, les valeurs d'ITPC étaient normalisées en mesurant un pourcentage de changement par rapport à la ligne de base.
- **Synchronisation de phase entre électrodes (Inter-channel phase synchrony – ICPS)**. L'ICPS est une analyse de connectivité qui mesure la cohérence des valeurs de phase entre deux électrodes pour une bande de fréquence donnée. Si deux régions du scalp communiquent, alors les phases d'une même oscillation devraient être synchrones entre ces deux régions. Comme l'ITPC, les valeurs d'ICPS étaient normalisées en mesurant un pourcentage de changement par rapport à la ligne de base.

### 3. ALTÉRATION DU MODE DE CONTRÔLE RÉACTIF PENDANT LES PÉRIODES D'ATTENTION SUBOPTIMALE DANS LA SCHIZOPHRENIE

## Etude 1

Chidharom, M., Krieg, J., Bonnefond, A., 2021. Impaired Frontal Midline Theta During Periods of High Reaction Time Variability in Schizophrenia. *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 6, 429–438.

## Impaired Frontal Midline Theta During Periods of High Reaction Time Variability in Schizophrenia

Matthieu Chidharam, Julien Krieg, and Anne Bonnefond

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Impairment in cognitive control is one of the most significant cognitive deficits in schizophrenia. Although it has generally been associated with altered engagement of lateral and medial prefrontal cortices, how attention fluctuations affect this engagement is still not known. In this context, we explored sustained (or proactive) and transient (or reactive) control engagement by investigating frontal theta-band oscillations during periods of low- and high-performance instability, assumed to represent intraindividual attentional fluctuations.

**METHODS:** A total of 25 patients with schizophrenia (16 males) and 25 healthy matched control subjects (18 males) performed a long-sustained Go/NoGo task coupled with electroencephalographic recording. Proactive control was explored through frontal lateral theta during trial-by-trial conflict (Go N–1/Go N+1), whereas reactive control was explored through frontal midline theta and the N2 component during current-trial conflict (Go/NoGo). Variance in the time course of reaction time (RT) was computed to identify periods of low and high RT variability in each subject.

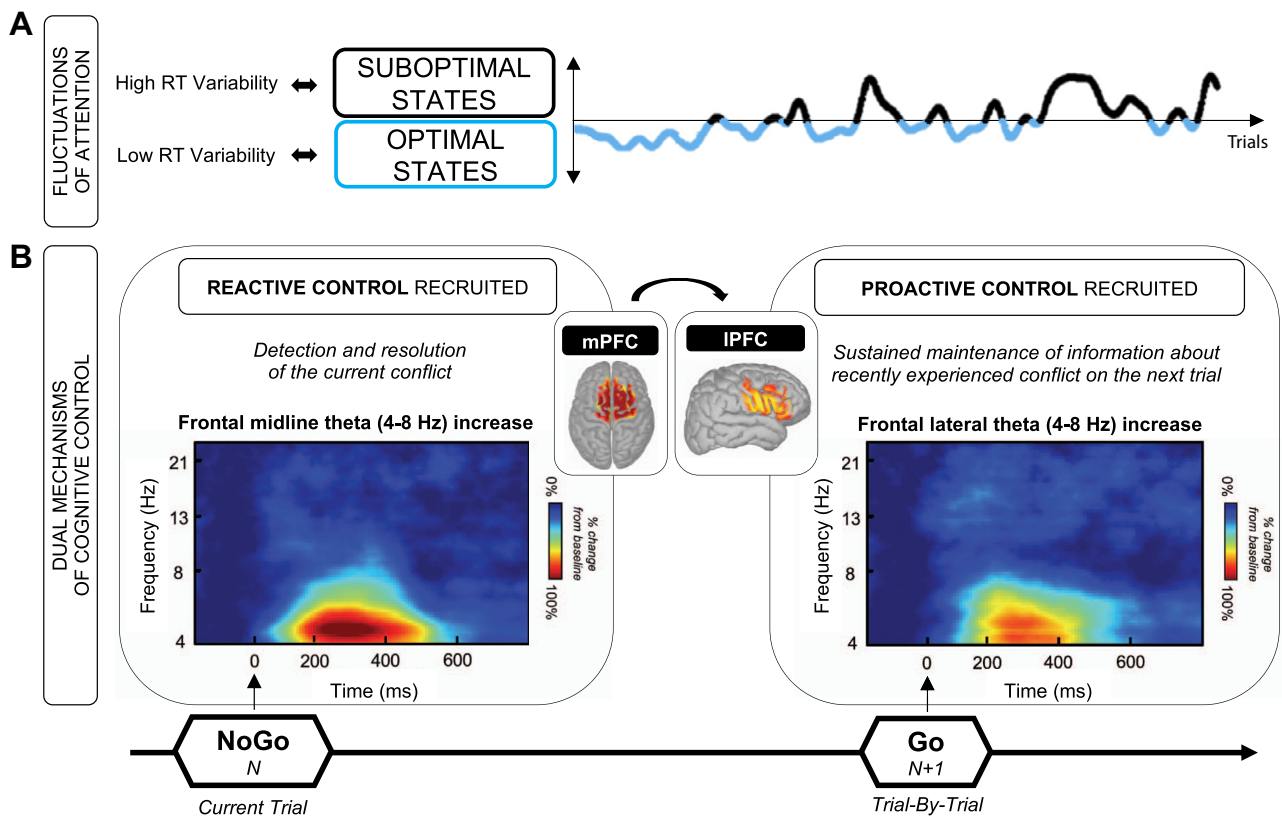
**RESULTS:** Patients with schizophrenia exhibited no frontal lateral theta activity regardless of the RT variability periods, whereas in control subjects, this activity was preserved only during periods of low RT variability (less error prone). During these periods, patients exhibited preserved midline frontal theta activity and N2. However, during high RT variability periods (more error prone), the midline theta activity was impaired in patients but preserved in control subjects.

**CONCLUSIONS:** Our results reveal that the efficient engagement of reactive control in patients with schizophrenia and of proactive control in control subjects was state dependent. The findings highlight the importance of accounting for attentional fluctuations when investigating cognitive control impairment in schizophrenia.

<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.10.005>

Increased reaction time (RT) variability and reduced cognitive control efficiency are two core features of schizophrenia. By assessing RT variability as a whole, i.e., by calculating the standard deviation or coefficient of variation of trials, higher RT variability has been reported in patients with schizophrenia (SPs) than in healthy control subjects (HCs) in many studies (1–4). Regarding cognitive control efficiency, in accordance with the dual mechanisms of control framework (5,6), sustained engagement of cognitive control, also known as proactive control mode, may be particularly disrupted in SPs. Although the findings are much more inconsistent in this case, its transient engagement, or reactive control mode (2,7), may be better preserved (8,9). Surprisingly, while these two core features have often been associated, to date, the association between the intraindividual (not interindividual) RT variability and cognitive control efficient engagement has not yet been explored in schizophrenia. Such an investigation would not only improve our understanding of the neural processes underlying RT variability in schizophrenia but also test the possibility that the reduced cognitive control efficiency in these

patients is related to attentional fluctuations. Indeed, we do know that attentional engagement fluctuates from moment to moment, notably during the completion of long tasks requiring sustained attention (10,11). Reflecting attentional fluctuations as a whole, RT variability such as the coefficient of variation or the standard deviation, measured during Go/NoGo tasks, has revealed that individuals with the highest RT variability produced the worst performances (1,12,13). Moreover, by using an innovative within-subject analysis of RT variability (the variance time course [VTC]) of healthy subjects, Esterman *et al.* (14) were recently able to distinguish periods of low and higher RT variability in the same task that are generally assumed to represent fluctuations between optimal and suboptimal attentional states, respectively (Figure 1A). Moreover, it has been demonstrated that during suboptimal attentional states, errors are much more frequent than in optimal states and are mainly caused by a failure in cognitive control (not by mind wandering), as revealed by diminished activity in the dorsal attention network (14–16). Therefore, the VTC offers an ideal opportunity to explore the reactive and proactive control



**Figure 1.** How to study attentional fluctuations and the dual mechanisms of cognitive control during a Go/NoGo task. **(A)** Illustration of attentional fluctuations between optimal and suboptimal attentional states measured, respectively, in low and high reaction time (RT) variability periods. **(B)** The reactive control mode is recruited after the onset of the conflictual NoGo trial (N) to detect and resolve conflict in the current trial. In electroencephalography, the engagement of the reactive control results in an increase in theta activity (4–8 Hz) at the medial prefrontal cortex (mPFC) electrodes. The proactive control mode is recruited in the following Go trial (N+1) to maintain information concerning the recently experienced conflict and to modify the control level the next time conflict occurs. In electroencephalography, this trial-by-trial effect results in an increase in theta activity at the lateral prefrontal cortex (IPFC) electrodes.

efficient engagement during periods of optimal and suboptimal attentional states in SPs and HCs, which was the main aim of this study.

We used a long-lasting sustained attention Go/NoGo task combined with electroencephalography (EEG) to explore both the reactive mode mediated by the stimulus-driven transient engagement of the medial prefrontal cortex (mPFC) and the proactive mode with the more sustained engagement of the lateral prefrontal cortex (IPFC). It will be recalled that mPFC-mediated processes, immediately elicited by a conflict event, such as after NoGo trials (N) during Go/NoGo tasks, play a key role in detecting conflict and recruiting the more sustained engagement of the IPFC, thereby ensuring the maintenance of information about the conflict experienced during subsequent trials (N+1) (17–19). In addition to analyzing event-related potential (ERP) indices, we investigated theta oscillations (4–8 Hz) through power, phase coherence, and phase synchronization, over frontal electrodes underlying mPFC-mediated (i.e., current-trial conflict exploration on frontal midline electrode) and IPFC-mediated processes (i.e., trial-by-trial conflict exploration on frontal lateral electrodes) (Figure 1B). Indeed, theta band, involved in both reactive and

proactive control modes (20), is considered as the EEG correlate of cognitive control network engagement (21–24). In schizophrenia, an extensive literature shows that cognitive control deficit is linked to reduced engagement of both mPFC and IPFC regions (2,9,25,26). Moreover, a few EEG studies have recently suggested that the dysfunctional activity of the theta band (27,28) and, perhaps more specifically, the phase coherence of theta oscillations across trials (7) may underlie their reduced cognitive control efficiency. Frontal theta phase coherence, which reflects the temporal coordination of cortical processes (29), has also been anticorrelated with RT variability (through the coefficient of variation) in healthy participants (20,30).

If, as has been shown in HCs, optimal and suboptimal attentional states are also distinct in terms of accuracy in SPs, we would expect the functioning of mPFC-mediated processes (reactive control) to be preserved during periods of stability but impaired during periods of higher instability. Indeed, because proactive control deficits (IPFC-mediated processes) are consistently observed in schizophrenia, we would not expect proactive control engagement to differ during periods of optimal and suboptimal states. In HCs, on the contrary, we hypothesize that only proactive control

## Frontal Theta and Intraindividual Reaction Time Variability

engagement is impaired during periods of suboptimal states but is preserved during periods of optimal states.

### METHODS AND MATERIALS

#### Participants

A total of 25 SPs and 25 age-, gender-, and education level-matched HCs participated in the study (see Supplement for additional information).

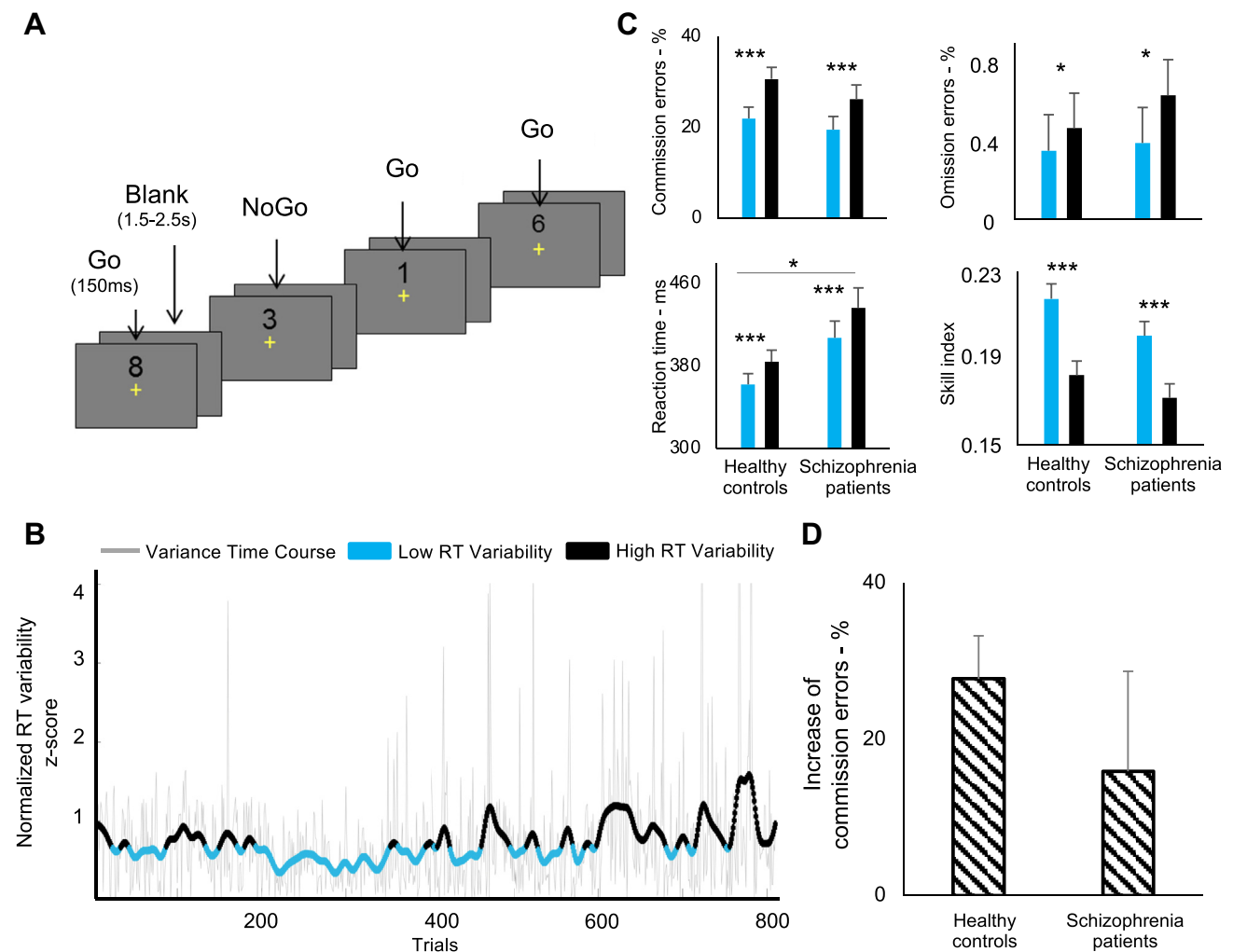
#### Task

Participants completed the Sustained Attention to Response Task (31). In this Go/NoGo task, single-digit numbers (from 1 to 9) were randomly presented for 150 ms with equal probability (1/9). Subjects were instructed to respond as quickly and as accurately as possible to digits (Go trial) except for the number 3 (NoGo trial), which requires no response. Digits were presented in a single block of 810 trials (90 of each of the 9 digits).

The whole task lasted 30 minutes (Figure 2A) (see Supplement for details). The reactive mode is normally studied using the current trial factor (32) by contrasting NoGo with Go trials (Figure 3A). The proactive mode has been studied through the trial-by-trial factor (24,33,34) by contrasting a Go trial that follows a NoGo trial (Go N+1) with a Go trial that follows a Go trial. To have the same number of trials in the different conditions, we chose to contrast Go N+1 with Go N-1, i.e., a Go trial that precedes a NoGo trial (Figure 4A).

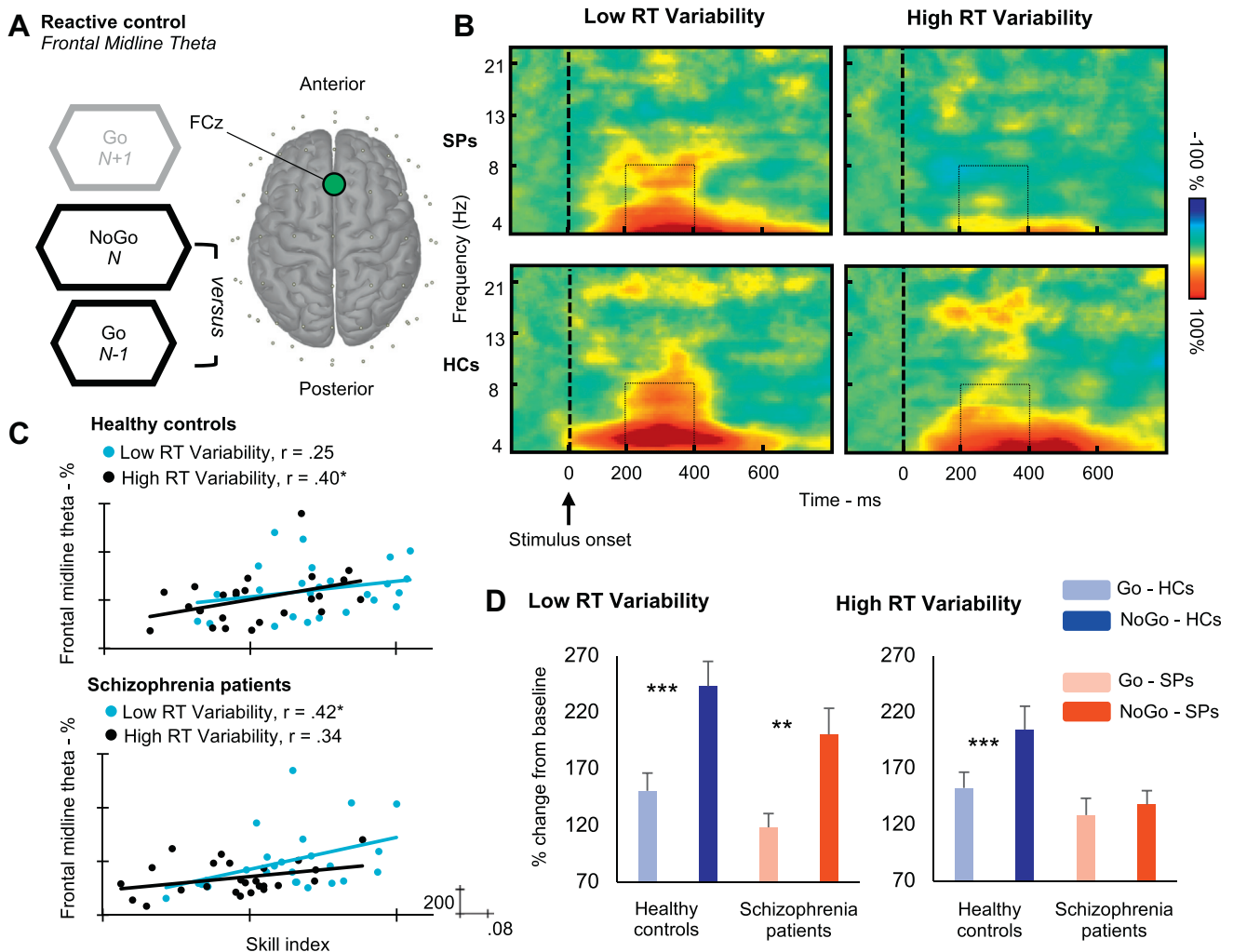
#### Behavioral Analyses

**RT Variability.** The VTC was performed to access intraindividual RT variability [following the method described in (14)]. For each subject, a z-transformation of RTs within subject was performed to normalize the scale of the VTC. VTC was computed from approximately 720 correct responses. The value assigned to each trial represents the absolute deviation of the trial's RT from the mean RT. Values for trials with no



**Figure 2.** Intraindividual reaction time (RT) variability during the Sustained Attention to Response Task. **(A)** The Sustained Attention to Response Task. **(B)** An example of the variance time course layout of 1 representative patient with schizophrenia to distinguish periods of low and high RT variability. **(C)** Behavioral data. More errors and longer RT in high RT variability periods than in low RT variability periods in both groups. **(D)** Increase in commission errors in both high and low RT variability periods. Error bars represent SE. \* $p < .05$ ; \*\*\* $p < .001$ .





**Figure 3.** Reactive control and frontal midline theta. **(A)** Current-trial conflict was studied through Go vs. NoGo trials at electrode FCz. **(B)** Time-frequency plots represent differences in frontal midline theta evoked by NoGo and Go trials (percentage of change from baseline). The black squares represent the time (200–400 ms) and frequency (4–8 Hz) of interest. **(C)** Pearson's correlations between frontal midline theta evoked by NoGo trials and the skill index. **(D)** Significant differences in theta frontal midline theta during low and high reaction time (RT) variability in healthy control subjects (HCs) and patients with schizophrenia (SPs). Error bars represent SE.  $^*p < .05$ ;  $^{**}p < .01$ ;  $^{***}p < .001$ .

responses (omission errors in Go trials and correct withhold in NoGo trials) were interpolated linearly, such that the missing values were linearly estimated from the RTs of the 2 surrounding trials. A smoothed VTC was computed using a full width at half maximum Gaussian kernel of 9 trials (approximately 18 s), thus integrating information from the surrounding 18 trials, or 36 seconds, via a weighted average. The performance was then divided into low or high RT variability periods (assumed to represent intraindividual attentional fluctuations between optimal and suboptimal attentional states, respectively), with a median split on the smooth VTC. This yielded 15 minutes each of low and high RT variability periods (Figure 2B), in which we averaged performance and EEG measures of cognitive control.

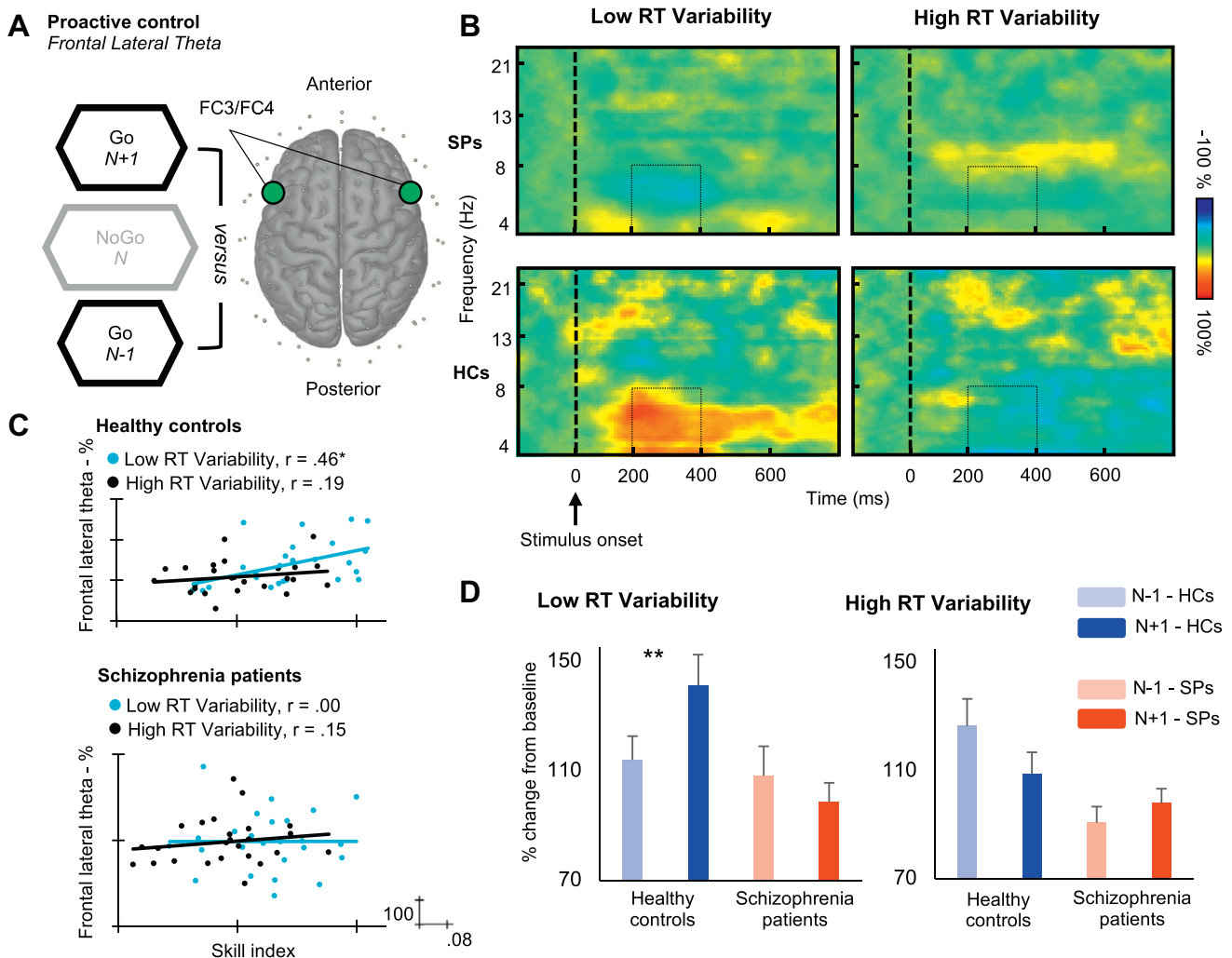
**Performance.** In each RT variability period (low and high RT variability), mean RT was calculated for Go trials based on

button press. The percentage of commission errors is the proportion of errors in NoGo trials relative to all NoGo trials within a given period. The percentage of omission errors is the proportion of errors in Go trials relative to all Go trials within a given period. The skill index was computed by dividing the rate of correct withholds by the mean RT (35). The following formula was used to compute the percentage increase in accuracy observed between each period:  $(\% \text{ errors during high RT variability periods} - \% \text{ errors during low RT variability periods}) / (\% \text{ errors during high RT variability periods}) \times 100$ .

### ERP Analysis

ERP analysis was performed using the BrainVision Analyzer 2.1 software (Brain Products GmbH, Gilching, Germany; <https://www.brainproducts.com/>). ERPs were epoched from -1500 to 1500 ms around stimulus onset (Go or NoGo trials) for the N2 and around response onset (Go trials) for the

Frontal Theta and Intraindividual Reaction Time Variability



**Figure 4.** Proactive control and lateral frontal theta. **(A)** Trial-by-trial conflict was investigated through Go N-1 vs. Go N+1 trials at electrodes FC3/FC4. **(B)** Time-frequency plots represent differences in frontal lateral theta evoked by Go N+1 and Go N-1 trials (percentage of change from baseline). The black squares represent the time (200–400 ms) and frequency (4–8 Hz) of interest. **(C)** Pearson's correlations between frontal lateral theta evoked by Go N+1 trials and the skill index. **(D)** Significant differences in theta frontal lateral theta during low and high reaction time (RT) variability periods in healthy control subjects (HCs) and patients with schizophrenia (SPs). Error bars represent SE. \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ .

prestimulus slow wave. ERPs were low-pass filtered at 30 Hz and baseline corrected from -200 to 0 ms before stimulus presentation (Go or NoGo trials). All EEG data were visually inspected for artifacts and then current source density transformed (36). The stimulus-locked N2 was averaged separately for Go trials and NoGo trials followed by a correct withhold. The N2 was defined as the most negative peak in a window from 200 to 400 ms after stimulus onset. The mean amplitude of N2 was defined in a 20-ms latency window centered on the peak latency of the component. The N2 was extracted at electrode FCz where the maximum amplitude was observed for this component. The response-locked prestimulus slow wave was averaged on correct responses in Go trials. The mean amplitude of the prestimulus slow wave was measured in the interval from 700 to 900 ms after the response. The

prestimulus slow wave was extracted at electrode Pz where the maximum amplitude was observed for this component. See Supplement for further details.

**Time-Frequency Analysis**

MATLAB version 2019 (The MathWorks, Inc., Natick, MA) and EEGLAB (37) (newtimef function) were used to compute intertrial phase coherence (see Supplement for power and interchannel phase synchrony computation). Data were epoched from -1500 to 1500 ms around stimulus onset (Go or NoGo trials). All EEG data were visually inspected for artifacts and then were current source density transformed. EEG time series were decomposed using Morlet wavelets. Wavelet frequency increased from 3 to 30 Hz in 28 logarithmically spaced

steps ranging from 3 to 15 cycles, to increase temporal precision at lower frequencies. For intertrial phase coherence values, the percentage change was computed from the precue baseline from  $-200$  to  $0$  ms relative to stimulus onset (see Supplement for details). mPFC-mediated processes were studied at frontal midline theta (4–8 Hz) of the FCz electrode (Figure 3A) and IPFC-mediated processes on frontal lateral theta of the FC3/FC4 electrodes (Figure 4A). The maximum amplitude for the intertrial phase coherence value, in the frontal midline and lateral theta, was observed between 200 and 400 ms after stimulus presentation. See Supplement for further details.

### Statistical Analyses

Behavioral data were subjected to analysis of variance (ANOVA) including the within-subject factor period (low/high RT variability) and the between-subject factor group (SPs/HCs). To evaluate reactive mode, ANOVAs were performed on the frontal midline theta and the N2 amplitude including the between-subject factor group (SPs/HCs), the within-factor current trial (Go/NoGo, Figure 3A), and the within-subject factor period (low/high RT variability). To evaluate the proactive mode, statistics were performed on the frontal lateral theta and the prestimulus slow wave. The ANOVA performed on frontal lateral theta included the between-subject factor group (SPs/HCs), the within-subject factor trial-by-trial (Go N–1/Go N+1) (Figure 4A), and the within-factor period (low/high RT variability). The ANOVA performed on prestimulus slow wave included the between-subject factor group (SPs/HCs) and the within-factor period (low/high RT variability). In the case of statistically significant interactions, Bonferroni correction for multiple comparisons was conducted. Effect sizes were calculated using partial eta square ( $\eta_p^2$ ), which estimates the degree of association in the sample. To evaluate cognitive control efficiency, Pearson correlational analysis was performed between the skill index and the EEG measures of the reactive/proactive control. A 2-tailed significance level of .05 was used for all tests.

## RESULTS

### Behavioral Data

Behavioral data are presented in Figure 2C, D.

**Reaction Time.** The ANOVA performed on RT revealed a significant main effect of period ( $F_{1,48} = 63.60, p < .0001, \eta_p^2 = .57$ ) and a main effect of group ( $F_{1,48} = 5.63, p = .02, \eta_p^2 = .11$ ). All subjects exhibited faster RT during low than high RT variability periods. SPs were slower than HCs. No significant period  $\times$  group interaction was observed ( $p = .25$ ).

**Error Rate.** The ANOVA performed on commission errors revealed a significant main effect of period ( $F_{1,48} = 31.21, p < .0001, \eta_p^2 = .39$ ). Participants made more commission errors during high RT variability periods than during low RT variability periods. No main effects of group ( $p = .35$ ) or period  $\times$  group interaction were observed ( $p = .65$ ). The ANOVA of omission errors revealed a significant main effect of period ( $F_{1,48} = 5.79, p = .02, \eta_p^2 = .11$ ). Subjects made more omission errors during high RT variability periods than during low RT variability

periods. No main effects of group ( $p = .68$ ) or period  $\times$  group interaction were observed ( $p = .40$ ). The percentage increase in commission ( $t_{48} = 0.84, p = .40$ ) and omission ( $t_{48} = -0.19, p = .85$ ) errors during high compared with lower RT variability periods was similar in the 2 groups.

**Skill Index.** The ANOVA of the skill index revealed a main effect of period ( $F_{1,48} = 82.59, p < .0001, \eta_p^2 = .63$ ). Subjects were less efficient during high RT variability periods than during low RT variability periods. No main effect of group ( $p = .12$ ) or period  $\times$  group interaction ( $p = .35$ ) was observed.

### Neurophysiological Data

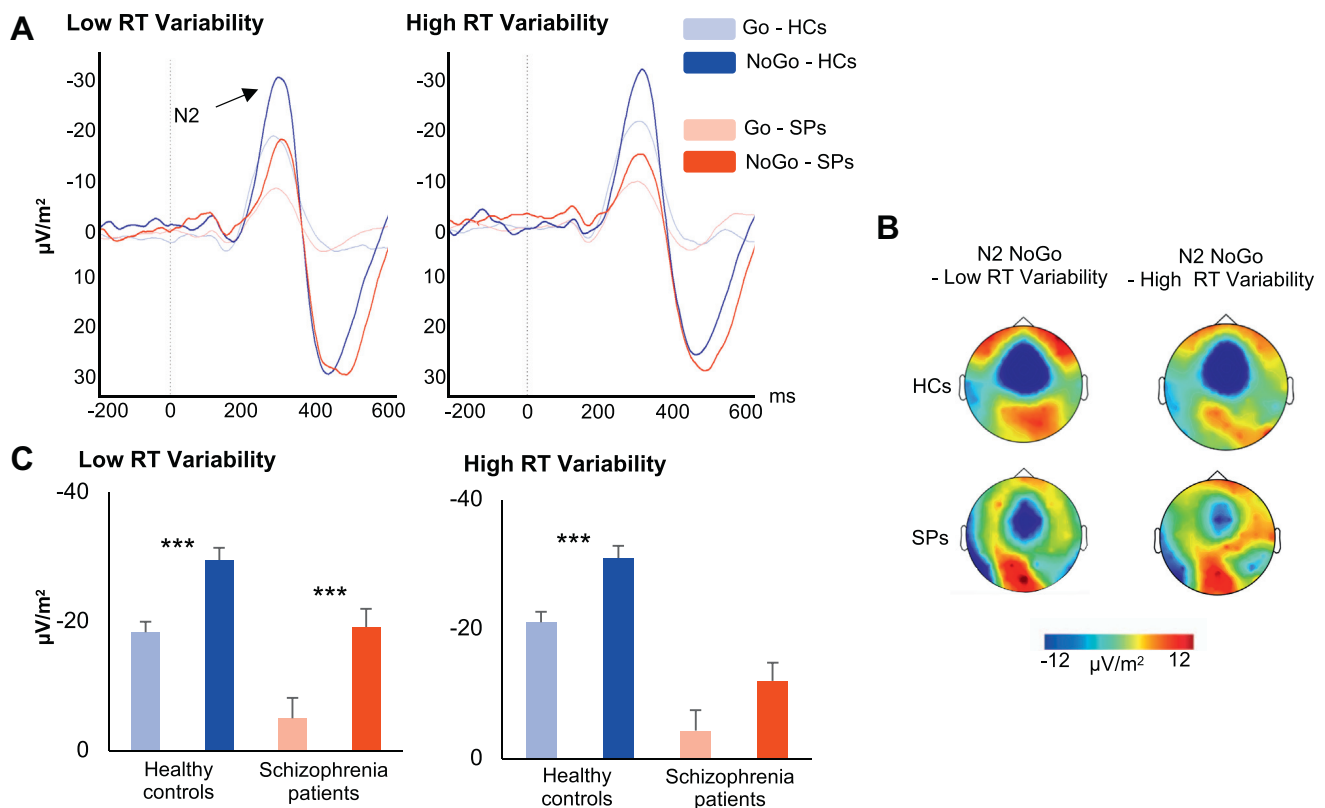
**Reactive Control.** The ANOVA performed on the frontal midline theta revealed no significant period  $\times$  current trial  $\times$  group interaction ( $p = .46$ ). Nevertheless, given the previous directional hypothesis that patients would show reduced mPFC-mediated processes during periods of high RT variability, an ANOVA with the 2 within-factors period and current trial was performed separately in each of the 2 groups. In SPs, the ANOVA revealed a significant current trial  $\times$  period interaction ( $F_{1,24} = 6.09, p = .02, \eta_p^2 = .20$ ). Bonferroni post hoc comparisons showed higher theta after NoGo trials than after Go trials during periods of low RT variability ( $p = .004$ ). However, no difference between NoGo and Go trials was observed during high RT variability periods ( $p = 1$ ). Moreover, frontal midline theta after NoGo trials was significantly higher during low RT variability periods than during high RT variability periods ( $p = .03$ ). The same ANOVA in HCs did not reach significance ( $p = .21$ ) but revealed a main effect of current trial ( $F_{1,24} = 14.35, p < .001, \eta_p^2 = .37$ ). Higher theta was observed after NoGo trials than after Go trials (Figure 3B, D).

The ANOVA performed on the N2 amplitude revealed a significant period  $\times$  current trial  $\times$  group interaction ( $F_{1,48} = 3.93, p = .05, \eta_p^2 = .08$ ). In SPs, Bonferroni post hoc comparisons revealed larger N2 after NoGo trials than after Go trials only during low RT variability periods ( $p < .001$ ) and not during high RT variability periods ( $p = 1$ ). However, in HCs, Bonferroni post hoc comparisons revealed larger N2 after NoGo trials than after Go trials during both low and high RT variability periods ( $p < .001$ ). Moreover, the N2 amplitude after NoGo trials was larger in HCs than in SPs during high RT variability periods ( $p = .06$ ) but not during low RT variability periods ( $p = 1$ ) (Figure 5A, C).

**Proactive Control.** The ANOVA performed on the frontal lateral theta revealed a significant period  $\times$  trial-by-trial  $\times$  group interaction ( $F_{1,48} = 15.96, p < .001, \eta_p^2 = .25$ ). In SPs, Bonferroni post hoc comparisons revealed no difference between Go N–1 and Go N+1 trials during either low or high RT variability periods ( $p = 1$ ). In HCs, Bonferroni post hoc comparisons revealed higher frontal lateral theta after Go N+1 trials than after Go N–1 trials during low RT variability periods ( $p = .003$ ) but not during high RT variability periods ( $p = 1$ ) (Figure 4B, D).

The ANOVA performed on the prestimulus slow wave amplitude revealed a significant period  $\times$  group interaction ( $F_{1,48} = 4.05, p = .05, \eta_p^2 = .07$ ). In SPs, Bonferroni post hoc comparisons revealed that the prestimulus slow wave was

## Frontal Theta and Intraindividual Reaction Time Variability



**Figure 5.** Reactive control and N2. **(A)** Grand average of the event-related potential of N2 evoked by NoGo and Go trials during low and high reaction time (RT) variability periods in both healthy control subjects (HCs) and patients with schizophrenia (SPs). **(B)** Topographical maps represent event-related potential amplitude evoked by NoGo trials ( $\pm 12 \mu\text{V}/\text{m}^2$ ). **(C)** Significant differences in N2 amplitude between NoGo and Go trials. Error bars represent SE. \*\*\* $p < .001$ .

higher during low RT variability periods than during high RT variability periods ( $p = .005$ ). In HCs, no difference was observed between low and high RT variability periods ( $p = 1$ ) (Figure 6).

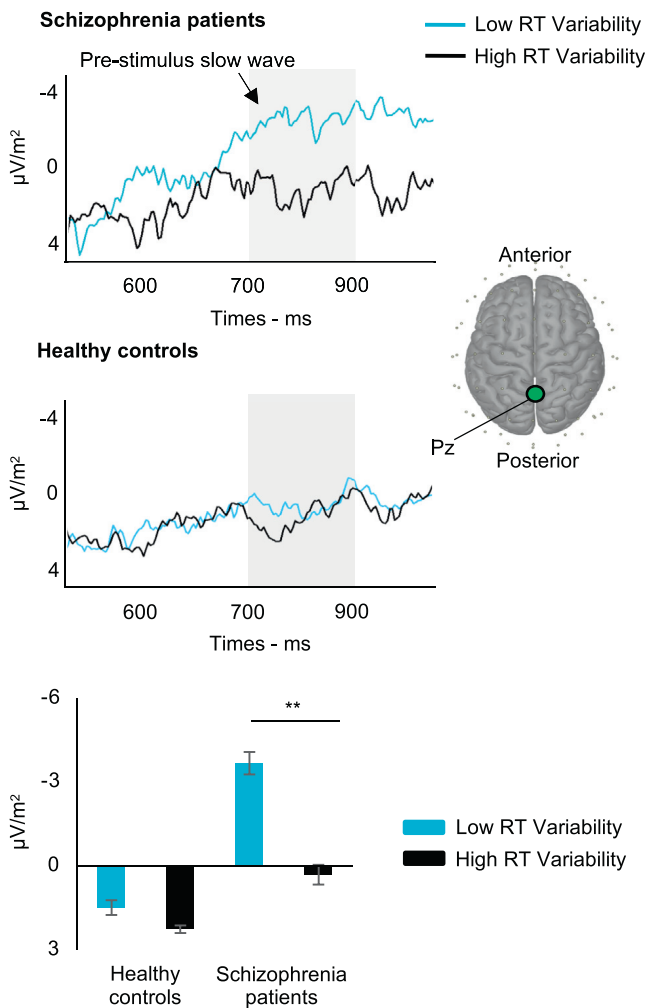
**Cognitive Control Efficiency.** In SPs, analysis revealed a positive correlation between the skill index and the midline frontal theta during low RT variability periods ( $r = .42, p < .05$ ) (Figure 3C). In HCs, analysis revealed a positive correlation between the skill index and the lateral frontal theta during low RT variability periods ( $r = .46, p < .05$ ) (Figure 4C) and a positive correlation between the skill index and the midline frontal theta during high RT variability periods ( $r = .40, p < .05$ ) (Figure 3C). Other relationships did not reach significance levels.

## DISCUSSION

The main aim of this study was to explore reactive and proactive control engagement in a group of SPs and a group of HCs, during periods of low and high RT variability, which are assumed to represent intraindividual attentional fluctuations (between an optimal and suboptimal attentional state, respectively). Our investigation of the dynamics of theta-band oscillations revealed that efficient engagement of reactive control in SPs and of proactive control in HCs was state

dependent. In SPs, reactive control was impaired during a suboptimal attentional state but efficient during an optimal attentional state, whereas proactive control was impaired irrespective of the attentional state. Conversely, in HCs, reactive control was efficient irrespective of the attentional state, and proactive control was only impaired during a suboptimal attentional state. Thus, our results highlight the importance of taking attention fluctuations into account to advance our understanding of the specific functioning in which cognitive control networks function in schizophrenia.

Performing VTC analysis, which has already proved to be useful in HCs (14) and was replicated in this study, also proved to be relevant in SPs. Indeed, our data showed that in both SPs and HCs, periods of high RT variability compared with periods of lower RT variability were associated with an increase in the number of errors (irrespective of the type of error), with a similar increase in the 2 groups. Because this analysis makes it possible to distinguish periods of less-error-prone stability from periods of more-error-prone instability on the basis of RT variability, it accounts for an important but underexplored aspect of cognition, the fact that performance fluctuates in an individual from moment to moment and consequently in the neural processes that underlie those fluctuations. The fine investigation it provides, which, in addition, is perhaps more suitable than probes for SPs (38), gave us a clearer view of theta-related alterations in schizophrenia. Rather than power,



**Figure 6.** Proactive control and prestimulus slow wave. An increase in the prestimulus slow wave amplitude on Pz was observed in patients with schizophrenia during low but not during high reaction time (RT) variability periods. No difference was observed in healthy control subjects. Error bars represent SE. \*\* $p < .01$ .

theta phase coherence analysis revealed the specificity of cognitive control engagement in patients, notably in frontal midline theta oscillations evoked by a conflict event. Our results are in line with those of a recent study on error monitoring using transcranial direct-current stimulation, which proved experimentally that deficit in phase coherence (and not power) of frontal midline theta was at the origin of disrupted cognitive control engagement after errors in SPs (7). Moreover, in our study, the impairment of theta phase coherence observed during high RT variability periods in both groups (i.e., during reactive mode in patients and during proactive mode in HCs) is consistent with the few studies on RT variability. For example, in people with attention-deficit/hyperactivity disorder, cross-trial timing alteration of frontal midline theta has been shown to be positively correlated with the higher RT variability exhibited by patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (39). In healthy subjects, a life span study showed that individuals with higher trial-to-trial RT variability, regardless of

their age, showed higher phase variability in midline frontal theta oscillations (30). Taken together, these results confirm a link between the synchronicity of cognitive control network engagement (coherence in theta phase oscillations) and fluctuations in performance (RT variability) in both psychiatric conditions and normal functioning.

More specifically, considering proactive control engagement in schizophrenia, our results showed impairments in IPFC-mediated context representation and maintenance regardless of the period. Indeed, we observed no sustained frontal lateral theta activity in patients either during low RT variability periods or during higher RT variability periods. This result highlights for the first time that proactive control engagement is impaired in schizophrenia even during optimal attentional state, a state that, from a behavioral point of view, is similar to that of HCs. That said, it is fully consistent with many functional magnetic resonance imaging studies, mainly based on group comparisons, showing that processes supporting sustained IPFC activity may be particularly impaired in medicated (9,40) and unmedicated (41,42) patients and in people at risk of developing schizophrenia (43,44). The consistency of proactive deficit findings in schizophrenia has mainly been explained by dysregulated input from the midbrain dopamine system to IPFC (45–47). Through an intraindividual approach and the use of electrophysiological measurements that are probably more suitable to assess finely sustained versus transient activity, our results—in accordance with those of the abovementioned studies—therefore support the hypothesis that proactive control deficit in schizophrenia is a trait-based deficit and is not attentional state dependent. This is particularly true given that opposite results were obtained in HCs. Indeed, in healthy participants, the proactive mode engagement was impaired during suboptimal attentional states. IPFC-mediated context representation and maintenance processes were efficient during periods of stability, as revealed by sustained frontal lateral theta activity, but were impaired during periods of instability (i.e., suboptimal attentional state), as revealed by the absence of sustained frontal lateral theta activity. Interestingly, the sustained activity in the frontal lateral theta observed in HCs was positively correlated with the skill index during periods of stability, suggesting a link between proactive engagement and the participant’s efficiency. Thus, proactive control, which is known to be effortful and highly resource-consuming (6), is not engaged throughout the task, as already reported in previous studies. With time on task, for example, Staub *et al.* (48) showed that its disengagement resulted in poorly sustained attention performance. Numerous studies have also reported its disengagement just before a lapse (long RT or error) (2,49). By showing that proactive control engagement is state dependent, periods of low versus high variability being respectively related to its efficient engagement versus impairment, this study makes it possible to further objectify its dynamic of engagement during the completion of a long-lasting sustained attention task and to identify the cognitive and neural processes underlying RT variability in HCs.

Regarding the reactive mode in schizophrenia and in accordance with our hypothesis, our results showed preserved functioning of mPFC-mediated processes during periods of stability and impairment during periods of high instability.

## Frontal Theta and Intraindividual Reaction Time Variability

Indeed, as revealed by a significant period  $\times$  current trial interaction that exists only in patients, our data revealed that midline frontal theta activity increased after the conflictual stimulus during low RT variability periods, but not during high RT variability periods. Moreover, the transient theta activity observed in patients was positively correlated with the skill index during periods of stability, suggesting a link between reactive engagement and performance efficiency in SPs. Thus, our data reveal that neural processes underlying reactive control are likely to be impaired in SPs during periods of high RT variability (suboptimal attentional state) but preserved during periods of low RT variability (optimal attentional state). This new result may partly explain the inconsistent findings concerning the reactive mode in SPs [alteration (2,7) or preservation (8,9)] and certainly underline the fact that failure to account for the state factor might have led to deficits being misinterpreted as only linked with the pathology (i.e., trait dependent). Results obtained on the N2 amplitude followed exactly the same patterns by revealing that efficient engagement of reactive control was state dependent only in SPs. In HCs, the engagement of reactive mode was efficient regardless of the state. It is also interesting to note that reactive control engagement in patients, measured by the N2, was comparable with that of HCs during periods of stability. If, in healthy participants, the stability of performance is underlined by engagement of mPFC- and IPFC-mediated processes (this result provides additional support for the dual mechanisms of control framework by showing the functional independency of proactive and reactive processes both engaged during periods of stability in HCs) (50), in patients, it could be based on the mPFC-mediated processes combined with the engagement of more parietal regions (as revealed by the significant period  $\times$  group interaction on the prestimulus slow wave), perhaps to compensate for IPFC impairment (51). Finally, our results also provide possible answers to the unresolved question of processes underlying RT variability (and errors) in schizophrenia, processes that potentially differ from those of HCs.

### Conclusions

Our results revealed the impairment of reactive control in patients and proactive mode engagement in HCs during suboptimal attentional state, supporting the hypothesis that cognitive control network engagement is state dependent. Accounting for this intraindividual variability, which is partially related to attentional fluctuations, is critical during long experimental or neuropsychological assessments to avoid obtaining a global, interindividual, and fragmented view of neural and cognitive functioning in SPs.

### ACKNOWLEDGMENTS AND DISCLOSURES

This research was supported by the French Ministry of Higher Education and Research grant (to MC).

We thank the staff of the Unit 1114 of the French Institute of Health and Medical Research and of the Strasbourg University Hospital and especially Marc Hoonakker for his assistance with data collection.

This is the first publication from this dataset.

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

### ARTICLE INFORMATION

From the Unit 1114, French Institute of Health and Medical Research, and Psychiatry Department, University of Strasbourg, Strasbourg, France.

Address correspondence to Matthieu Chidharom, M.Sc., at [m.chidharom@unistra.fr](mailto:m.chidharom@unistra.fr).

Received Aug 5, 2020; revised Sep 18, 2020; accepted Oct 9, 2020.

Supplementary material cited in this article is available online at <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.10.005>.

### REFERENCES

- Kaiser S, Roth A, Rentrop M, Friederich HC, Bender S, Weisbrod M (2008): Intra-individual reaction time variability in schizophrenia, depression and borderline personality disorder. *Brain Cogn* 66:73–82.
- Fassbender C, Scangos K, Lesh TA, Carter CS (2014): RT distributional analysis of cognitive-control-related brain activity in first-episode schizophrenia. *Cogn Affect Behav Neurosci* 14:175–188.
- Panagiotaropoulou G, Thrapsanioti E, Pappa E, Grigoras C, Mylonas D, Karavasilis E, et al. (2019): Hypo-activity of the dorsolateral prefrontal cortex relates to increased reaction time variability in patients with schizophrenia. *Neuroimage Clin* 23:101853.
- Fish S, Toumaian M, Pappa E, Davies TJ, Tanti R, Saville CWN, et al. (2018): Modelling reaction time distribution of fast decision tasks in schizophrenia: Evidence for novel candidate endophenotypes. *Psychiatry Res* 269:212–220.
- Braver TS, Gray JR, Burgess GC (2007): Explaining the many varieties of working memory variation: Dual mechanisms of cognitive control. In: Conway ARA, Jarrold C, Kane MJ, Miyake A, Towse JN, editors. *Variation in Working Memory*. New York, NY: Oxford University Press, 76–106.
- Braver TS (2012): The variable nature of cognitive control: A dual mechanisms framework. *Trends Cogn Sci* 16:106–113.
- Reinhart RMG, Zhu J, Park S, Woodman GF (2015): Synchronizing theta oscillations with direct-current stimulation strengthens adaptive control in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112:9448–9453.
- Edwards BG, Barch DM, Braver TS (2010): Improving prefrontal cortex function in schizophrenia through focused training of cognitive control. *Front Hum Neurosci* 4:32.
- Lesh TA, Westphal AJ, Niendam TA, Yoon JH, Minzenberg MJ, Ragland JD, et al. (2013): Proactive and reactive cognitive control and dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in first episode schizophrenia. *Neuroimage Clin* 2:590–599.
- Fortenbaugh FC, DeGutis J, Esterman M (2017): Recent theoretical, neural, and clinical advances in sustained attention research. *Ann N Y Acad Sci* 1396:70–91.
- Esterman M, Rothlein D (2019): Models of sustained attention. *Curr Opin Psychol* 29:174–180.
- Klein C, Wendling K, Huettner P, Ruder H, Peper M (2006): Intra-subject variability in attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 60:1088–1097.
- Karamacoska D, Barry RJ, Steiner GZ (2018): Electrophysiological underpinnings of response variability in the Go/NoGo task. *Int J Psychophysiol* 134:159–167.
- Esterman M, Noonan SK, Rosenberg M, Degutis J (2013): In the zone or zoning out? Tracking behavioral and neural fluctuations during sustained attention. *Cereb Cortex* 23:2712–2723.
- Kucyi A, Hove MJ, Esterman M, Hutchison RM, Valera EM (2017): Dynamic brain network correlates of spontaneous fluctuations in attention. *Cereb Cortex* 27:1831–1840.
- Rosenberg MD, Finn ES, Constable RT, Chun MM (2015): Predicting moment-to-moment attentional state. *Neuroimage* 114:249–256.
- Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS (2004): Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: An update. *Trends Cogn Sci* 8:539–546.
- Cavanagh JF, Frank MJ (2014): Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends Cogn Sci* 18:414–421.
- MacDonald AW 3rd, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS (2000): Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288:1835–1838.

20. Cooper PS, Wong ASW, Fulham WR, Thienel R, Mansfield E, Michie PT, Karayanidis F (2015): Theta frontoparietal connectivity associated with proactive and reactive cognitive control processes. *Neuroimage* 108:354–363.
21. Cavanagh JF, Cohen MX, Allen JJB (2009): Prelude to and resolution of an error: EEG phase synchrony reveals cognitive control dynamics during action monitoring. *J Neurosci* 29:98–105.
22. Cavanagh JF, Zambrano-Vazquez L, Allen JJB (2012): Theta lingua franca: A common mid-frontal substrate for action monitoring processes. *Psychophysiology* 49:220–238.
23. Oehr CR, Hanslmayr S, Fell J, Deuker L, Kremers NA, Do Lam AT, et al. (2014): Neural communication patterns underlying conflict detection, resolution, and adaptation. *J Neurosci* 34:10438–10452.
24. Jiang J, Zhang Q, van Gaal S (2015): Conflict awareness dissociates theta-band neural dynamics of the medial frontal and lateral frontal cortex during trial-by-trial cognitive control. *Neuroimage* 116:102–111.
25. Kerns JG (2006): Anterior cingulate and prefrontal cortex activity in an fMRI study of trial-to-trial adjustments on the Simon task. *Neuroimage* 33:399–405.
26. Barbalat G, Chambon V, Franck N, Koechlin E, Farrer C (2009): Organization of cognitive control within the lateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 66:377–386.
27. Boudewyn MA, Carter CS (2018): Electrophysiological correlates of adaptive control and attentional engagement in patients with first episode schizophrenia and healthy young adults. *Psychophysiology* 15(33). <https://doi.org/10.1111/psyp.12820>.
28. Ryman SG, Cavanagh JF, Wertz CJ, Shaff NA, Dodd AB, Stevens B, et al. (2018): Impaired midline theta power and connectivity during proactive cognitive control in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 84:675–683.
29. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S (2007): EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev* 53:63–88.
30. Papenberg G, Hämmerer D, Müller V, Lindenberger U, Li SC (2013): Lower theta inter-trial phase coherence during performance monitoring is related to higher reaction time variability: A lifespan study. *Neuroimage* 83:912–920.
31. Robertson IH, Manly T, Andrade J, Baddeley BT, Yiend J (1997): ‘Oops!’: performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia* 35:747–758.
32. Kropotov JD, Ponomarev VA, Pronina M, Jäncke L (2017): Functional indexes of reactive cognitive control: ERPs in cued go/no-go tasks. *Psychophysiology* 54:1899–1915.
33. Schreier ML, Beste C (2020): Inflexible adjustment of expectations affects cognitive-emotional conflict control in adolescents with autism spectrum disorder. *Cortex* 130:231–245.
34. Kar BR, Nigam R, Pammi VSC, Guleria A, Srinivasan N (2019): Neurocognitive mechanisms of affective conflict adaptation: An event related fMRI study. *Prog Brain Res* 247:149–167.
35. Seli P (2016): The attention-lapse and motor decoupling accounts of SART performance are not mutually exclusive. *Conscious Cogn* 41:189–198.
36. Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier JF (1989): Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 72:184–187.
37. Delorme A, Makeig S (2004): EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 134:9–21.
38. Chen T, Qin XJ, Cui JF, Li Y, Liu LL, Wang P, et al. (2019): Mind wandering in schizophrenia: A thought-sampling study. *Conscious Cogn* 74:102774.
39. Groom MJ, Cahill JD, Bates AT, Jackson GM, Calton TG, Liddle PF, Hollis C (2010): Electrophysiological indices of abnormal error-processing in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Psychol Psychiatry* 51:66–76.
40. Holmes AJ, MacDonald A 3rd, Carter CS, Barch DM, Andrew Stenger VA, Cohen JD (2005): Prefrontal functioning during context processing in schizophrenia and major depression: An event-related fMRI study. *Schizophr Res* 76:199–206.
41. Barch DM, Carter CS, Braver TS, Sabb FW, MacDonald A 3rd, Noll DC, Cohen JD (2001): Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58:280–288.
42. MacDonald AW 3rd, Carter CS, Kerns JG, Ursu S, Barch DM, Holmes AJ, et al. (2005): Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 162:475–484.
43. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S (2013): Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1680–1691.
44. MacDonald AW, Schulz SC (2009): What we know: Findings that every theory of schizophrenia should explain. *Schizophr Bull* 35:493–508.
45. Braver TS, Barch DM, Cohen JD (1999): Cognition and control in schizophrenia: A computational model of dopamine and prefrontal function. *Biol Psychiatry* 46:312–328.
46. Braver TS, Cohen JD (2000): On the control of control: The role of dopamine in regulating prefrontal function and working memory. *Atten Perform XVIII* 31:713–737.
47. Barch DM, Ceaser A (2012): Cognition in schizophrenia: Core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci* 16:27–34.
48. Staub B, Doignon-Camus N, Bacon E, Bonnefond A (2014): Investigating sustained attention ability in the elderly by using two different approaches: Inhibiting ongoing behavior versus responding on rare occasions. *Acta Psychol (Amst)* 146:51–57.
49. O’Connell RG, Dockree PM, Robertson IH, Bellgrove MA, Foxe JJ, Kelly SP (2009): Uncovering the neural signature of lapsing attention: Electrophysiological signals predict errors up to 20 s before they occur. *J Neurosci* 29:8604–8611.
50. Locke HS, Braver TS (2008): Motivational influences on cognitive control: Behavior, brain activation, and individual differences. *Cogn Affect Behav Neurosci* 8:99–112.
51. Cieslik EC, Müller VI, Kellermann TS, Grefkes C, Halfter S, Eickhoff SB (2015): Shifted neuronal balance during stimulus-response integration in schizophrenia: An fMRI study. *Brain Struct Funct* 220:249–261.

4. ALTÉRATION DU MODE DE CONTRÔLE  
PROACTIF PENDANT LES PÉRIODES DE  
VAGABONDAGE D'ESPRIT CHEZ LES  
SUJETS SAINS



## Etude 2

Chidharom, M., Naceur, D., Pham, B.-T., Krieg, J., Bonnefond, A. Altered proactive (but not reactive) mode of cognitive control during mind-wandering. En préparation.

### 4.1 Methods and materials

#### Participants

Forty-seven healthy subjects participated in the study. The exclusion criteria were a history of neurological disorder, benzodiazepine treatment, recent drug abuse, or having received general anesthesia in the past 3 months. The protocol secured the agreement of the local ethics committee. Prior to testing, informed written consent was provided by all participants. The experiment was conducted in accordance with the Helsinki Declaration. Subjects were paid for their participation.

#### Task

**SART.** Participants completed the Sustained Attention to Response Task (Robertson et al. 1997). In this Go/NoGo task, single-digit numbers (from 1 to 9) were randomly presented for 150 ms with equal probability (1/9). Subjects were instructed to respond as quickly and as accurately as possible to digits (Go trial) except for the number 3 (NoGo trial), which requires no response. The whole task lasted approximately 30 minutes.

**Subjective reports.** Every 30 trials, participants were presented with thought probes asking them to classify their immediately preceding thoughts. The thought probes asked participants to press one of two keys to indicate what they were thinking just prior to the appearance of the probe. There were two possible answers : "on-task", if the subject considers that his attention was mainly focused on the current task and "mind-wandering", if the subject considers that his attention was mainly allocated on task-unrelated thoughts. Four other questions followed this subjective report. The subject was asked to indicate on a scale of 0 to 100 their level of motivation, annoyance, fatigue and difficulty for the period just before the question.

#### Behavioral analysis

Mean and standard-deviation of RT (SD-RT) was calculated for Go trials based on button press. The percentage of commission errors is the proportion of errors in NoGo

trials relative to all NoGo trials within a given period. The percentage of omission errors is the proportion of errors in Go trials relative to all Go trials within a given period.

### **Event-related potential (ERP) analysis**

ERP analysis was performed using the BrainVision Analyzer 2.1 software (Brain Products GmbH, Gilching, Germany). ERPs were epoched from -1500 to 1500 ms around stimulus onset (Go or NoGo trials). ERPs were low-pass filtered at 30 Hz and baseline corrected from -200 to 0 ms before stimulus presentation (Go or NoGo trials). All EEG data were visually inspected for artifacts and then current source density transformed (Perrin et al. 1989). Ten subjects were excluded from the EEG analysis due to the presence of an insufficient number of segments (less than 10 segments) in each experimental condition. The stimulus-locked N2 was averaged separately for Go trials and NoGo trials followed by a correct withhold. The N2 was defined as the most negative peak in a window from 200 to 400 ms after stimulus onset. The mean amplitude of N2 was defined in a 20 ms latency window centered on the peak latency of the component. The N2 was extracted at electrode FCz where the maximum amplitude was observed for this component.

### **Time-frequency analysis**

MATLAB version 2019 (The MathWorks, Inc., Natick, MA) and EEGLAB (Delorme et Makeig, 2004) (newtimef function) were used to compute power, intertrial phase synchrony (ITPC) and interchannel phase synchrony (ICPS). Data were epoched from -1500 to 1500 ms around stimulus onset (Go or NoGo trials). All EEG data were visually inspected for artifacts and then were current source density transformed. EEG time series were decomposed using Morlet wavelets. Wavelet frequency increased from 3 to 30 Hz in 28 logarithmically spaced steps ranging from 3 to 15 cycles, to increase temporal precision at lower frequencies. For phase-related measures (ITPC and ICPS), the percentage change was computed from the precue baseline from -200 to 0 ms relative to stimulus onset. mPFC-mediated processes were studied at frontal midline theta (4-8 Hz) of the FCz electrode and DLPFC-mediated processes on frontal lateral theta of the F5/F6 electrodes. The maximum power and value for the ITPC and ICPS, in the frontal midline and lateral theta, was observed between 200 and 400 ms after stimulus presentation.

### **Statistical analysis**

Behavioral data were subjected to student t-test including the within-subject factor period (On-task / Mind-wandering). Effect sizes were calculated using Cohen's d. The reactive mode was studied using the current-trial factor (Kropotov et al., 2017) by contrasting NoGo with Go trials. The ANOVAs were performed on mPFC-mediated processes including the within-factor current-trial (Go/NoGo) and the within-subject

factor period (on-task / mind-wandering). The proactive mode has been studied through the trial-by-trial factor by contrasting a Go trial that precedes a NoGo trial (Go N-1) with a Go trial that follows a NoGo trial (Go N+1). The ANOVA included the within-subject factor trial-by-trial (Go N-1/Go N+1) and the within-factor period (On-task / Mind-wandering). As recent works have shown that proactive control can be mediated by both the mPFC and DLPFC, we decided to explore the two regions (Cooper et al., 2017; Zamorano et al., 2020). For DLPFC-mediated processes, the within-subject factor electrodes (F5/F6) was added in the analysis. Effect sizes were calculated using partial eta square ( $\eta_p^2$ ). In the case of statistically significant interactions, paired t-test was conducted. A 2-tailed significance level of .05 was used for all tests.

## 4.2 Results

### 4.2.1 Behavioral data

**Reaction Time.** The t-test performed on RT did not reveal an effect of period ( $p > .1$ ). T-test performed on SD-RT reveal a significant effect of period ( $t_{1,46} = -2.27$ ,  $p < .01$ ,  $d = .39$ ). Subjects exhibited higher SD-RT during mind-wandering compared to on-task periods.

**Error Rate.** The t-test performed on commission errors revealed a significant effect of period ( $t_{1,46} = -6.35$ ,  $p < .001$ ,  $d = .92$ ). Participants made more commission errors during mind-wandering compared to on-task periods. The t-test performed on omission errors revealed a significant effect of period ( $t_{1,46} = -2.02$ ,  $p < .05$ ,  $d = .30$ ). Subjects made more omission errors during mind-wandering compared to on-task periods.

### 4.2.2 Subjective reports

Effects of period have been revealed through the t-test performed on the level of motivation ( $t_{1,46} = -6.72$ ,  $p < .001$ ,  $d = .98$ ), annoyance ( $t_{1,46} = -5.73$ ,  $p < .001$ ,  $d = .84$ ), fatigue ( $t_{1,46} = 4.51$ ,  $p < .001$ ,  $d = .65$ ) and difficulty ( $t_{1,46} = 3.75$ ,  $p < .001$ ,  $d = .54$ ). Subjects report being less motivated, more annoyed, more tired and experiencing more difficulty during mind-wandering compared to on-task periods.

### 4.2.3 Neurophysiological Data - Reactive control

**ERP.** The ANOVA performed on the N2 amplitude revealed a main current-trial effect ( $F_{1,36} = 10.64$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_p^2 = .22$ ). The N2 amplitude was larger after NoGo trials than after Go trials. No period X current-trial interaction was observed ( $p > .1$ ).

**ERSP.** The ANOVA performed on the frontal midline theta power revealed a main current trial effect ( $F_{1,36} = 134.68$ ,  $p < .001$ ,  $\eta_p^2 = .79$ ). The frontal midline

theta power was larger after NoGo trials than after Go trials. No period X current-trial interaction was observed ( $p > .1$ ).

**ITPC.** The ANOVA performed on the frontal midline theta coherence revealed a main current-trial effect ( $F_{1,36} = 15.55$ ,  $p < .001$ ,  $\eta_p^2 = .30$ ). The frontal midline theta synchrony was higher after NoGo trials than after Go trials. No period X current-trial interaction was observed ( $p > .1$ ).

#### 4.2.4 Neurophysiological Data – Proactive control

**ERSP.** The ANOVA performed on the frontal midline theta power did not reveal a main trial-by-trial effect or period x trial-by-trial interaction ( $p > .1$ ). The ANOVA performed on the frontal lateral theta power revealed a trend for the trial-by-trial x period x electrodes interaction ( $F_{1,36} = 3.73$ ,  $p = .06$ ,  $\eta_p^2 = .09$ ). Post-hoc paired t-test revealed higher frontal midline theta power on the trial before the NoGo (Go N-1) during on-task compared to mind-wandering periods but only at F5 electrode ( $p = .008$ ). No other effect was observed ( $p > .1$ ).

**ITPC.** The ANOVA performed on the frontal midline theta coherence revealed a period x trial-by-trial interaction ( $F_{1,36} = 4.95$ ,  $p = .03$ ,  $\eta_p^2 = .12$ ). Post-hoc paired t-test revealed higher frontal midline theta synchrony on the Go trial before the NoGo trial compared to the Go trial after the NoGo trial but only during on-task periods ( $p < .05$ ) and not mind-wandering ( $p > .1$ ). Moreover, the frontal midline theta coherence was higher on the trial before the NoGo (Go N-1) during on-task compared to mind-wandering periods ( $p < .01$ ). No other effect was observed ( $p > .1$ ). The ANOVA performed on the frontal lateral theta coherence did not reveal significant effect ( $p > .1$ ).

#### 4.2.5 Connectivity analysis

The ANOVA performed on the frontal connectivity between mPFC and DLPFC sites revealed a significant period x current-trial interaction at F6 electrode ( $F_{1,36} = 4.87$ ,  $p < .05$ ,  $\eta_p^2 = .09$ ) but not on F5 electrode ( $p > .1$ ). Post-hoc paired t-test revealed higher theta phase synchrony between FCz and F6 after NoGo trials compared to Go trials but only during on-task periods ( $p < .001$ ) and not during mind-wandering ( $p > .1$ ). No other effect was observed ( $p > .1$ ).

### 4.3 Complementary analysis

#### 4.3.1 What does it mean to exhibit higher RT variability ?

This additional analysis is a follow-up to the study 3 (presented page 54). The objective here is to understand what characterizes healthy subjects with high RT

variability. Because we showed that omission errors tend to be more prevalent in high- compared to low- RT variability group, we hypothesize that highly variable subjects exhibit inattentive traits. To test this hypothesis, we administered the ASRS (Adult Self-Report Scale, appendix 1) (Kessler et al., 2005), which is a self-report scale for ADHD symptoms. It is composed of 18 items assessing the frequency of inattention (9 items) and hyperactivity/impulsivity (9 items) symptoms over the last 6 months. For each item, the subject must choose between five responses ranging from “never” to “very often”, scored from 0 to 4, respectively. By following the same methodology that in the study 3, subjects were divided into two groups based on the median SD-RT during the SART (83.26 ms). However, and in contrast to study 3, the high SD-RT group exhibited slower RT than the low SD-RT group. To take into account that high SD-RT could be a result of slow RT, we preferred to create the two groups of variability based on the coefficient of variation (CV). Subjects with a higher CV than or equal to the median were considered to have high RT variability and those with a value lower than the median were considered to have low RT variability. The student t-test revealed that high CV individuals report higher inattentive scores compare to low CV individuals ( $t_{1,45} = -2.70, p < .01$ ). However, the student t-test revealed similar hyperactivity/impulsivity scores between the two groups ( $p > .1$ ).

### 4.3.2 Multiple regression analysis

This complementary analysis aims to better understand the factors influencing increased RT variability. Using the coefficient of variation as a reference, a multiple linear regression analysis was then performed to determine which cognitive factors (among the motivation, annoyance, fatigue and difficulty) most influenced the SD-RT during mind-wandering at the SART. The model  $R^2 = 0.26, F_{4,42} = 3.26, p < .05$ , selected only the motivation as an independent predictor of the RT variability during mind-wandering,  $t_{1,42} = -2.06, p < .05$ . The other predictor variables did not reach the significance level ( $p > .1$ ).

## Rappel des résultats principaux des études 1 et 2

L'objectif des études 1 et 2 était d'explorer le rôle joué par les modes de contrôle réactif et proactif engagés au moment de la présentation du stimulus dans les fluctuations d'attention soutenue en distinguant au sein d'une tâche des périodes d'attention optimale et suboptimale. Dans ces deux études, la tâche utilisée était la SART, une tâche d'inhibition de type Go/NoGo. Les états attentionnels ont été isolés sur la base du comportement dans l'étude 1 (variabilité intra-individuelle du TR) et sur la base de l'évaluation subjective faite par les sujets dans l'étude 2. L'analyse essai-par-essai (Go N-1/Go N+1) de l'activité thêta au niveau du DLPFC nous a permis d'explorer le mode proactif, l'activité thêta au niveau du mPFC et la N2 évoquées par le stimulus conflictuel (Go/NoGo) nous a permis d'explorer le mode réactif.

**Rappel des résultats principaux de l'étude 1.** L'étude 1 incluait 25 sujets sains et 25 patients souffrant de schizophrénie appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'études. Au niveau de performances, les patients comme les sujets contrôles présentaient une augmentation comparable du pourcentage d'erreurs dans les périodes d'attention suboptimale comparativement aux périodes d'attention optimale. Au niveau électrophysiologique, par contre, les résultats ont révélé des différences entre les groupes en termes d'engagement des modes de contrôle : (1) les patients atteints de schizophrénie présentaient une altération du contrôle proactif, quel que soit l'état attentionnel, alors que pour les sujets contrôles, le maintien soutenu du contrôle proactif n'était altéré que pendant les périodes d'attention suboptimale. Cela a été montré chez les sujets sains par une augmentation de l'activité thêta au niveau du DLPFC sur les essais Go qui suivent un NoGo dans les périodes de faible variabilité du TR alors qu'une telle activité était absente chez les patients quelle que soit la période. (2) le mode réactif était préservé chez les patients et les sujets sains pendant les périodes d'attention optimale. En effet, nos résultats montrent une augmentation de l'amplitude de la N2 et de l'activité thêta au niveau du mPFC après l'apparition de l'essai NoGo comparativement à l'essai Go. Cependant, pendant les périodes d'attention suboptimale, le contrôle réactif était altéré chez les patients mais préservé chez les sujets contrôles. En effet, l'activité thêta au niveau du mPFC et la N2 évoquée par le stimulus NoGo étaient réduites chez les patients pendant les périodes de forte variabilité du TR alors que l'augmentation de l'activité thêta et de l'amplitude de la N2 étaient préservées chez les sujets sains.

**Rappel des résultats principaux de l'étude 2.** Les analyses réalisées dans l'étude 2 ont porté sur 37 sujets sains. L'analyse des performances a révélé que les sujets faisaient plus d'erreurs de commission et d'omission dans les périodes de vagabondage comparativement aux périodes dans la tâche et présentaient également une variabilité du TR plus importante. D'un point de vue neurophysiologique, le mode de contrôle réactif était préservé quel que soit l'état attentionnel. En effet, une augmentation de l'activité

thêta au niveau du mPFC et de l'amplitude de la N2 étaient observables après l'apparition du stimulus NoGo comparativement au stimulus Go et ce, quel que soit la période. Par contre l'engagement anticipé du contrôle proactif était altéré dans les périodes d'attention suboptimale comparativement aux périodes d'attention optimale. Cela s'est manifesté par une réduction de l'activité thêta au niveau du mPFC et du DLPFC sur l'essai Go qui précède un NoGo dans les périodes de vagabondage d'esprit comparativement aux périodes dans la tâche. Pris ensemble, ces résultats suggèrent que les mécanismes de contrôle engagés durant les périodes d'attention optimale et suboptimale diffèrent entre sujets sains et patients souffrant de schizophrénie. Chez les sujets sains, les fluctuations d'attention soutenue sont plutôt associées à l'activité du DLPFC et à l'engagement / désengagement du mode de contrôle proactif alors que chez les patients schizophrènes, les fluctuations attentionnelles sont plutôt associées à l'activité du mPFC et à l'engagement / désengagement du mode de contrôle réactif.

## Objectif des études 3 et 4

**Objectif de l'étude 3.** L'objectif de l'étude 3 est d'explorer, en lien plus direct avec la réponse, le rôle joué par les processus de monitoring des performances et d'adaptation post-erreur pendant les périodes d'attention optimale et suboptimale. L'étude a été menée avec 42 sujets sains dont 21 présentaient une plus grande variabilité du TR, une caractéristique fréquemment associée à la symptomatologie inattentive et/ou au trait inattentif.

**Objectif de l'étude 4.** Dans l'étude 1, nos résultats ont révélé que malgré l'absence d'engagement du mode proactif, les patients ne présentaient pas de moins bonnes performances d'attention soutenue que les sujets sains. L'objectif de l'étude 4 est donc de mieux caractériser, en lien avec les lapses attentionnels, le déficit de proactif dans la schizophrénie et de mieux comprendre son rôle potentiel dans la survenue des lapses attentionnels chez les patients mais aussi les sujets sains. A cette fin, 21 sujets sains et 22 patients souffrant de schizophrénie ont réalisé la CTET, une tâche de discrimination temporelle qui requiert un maintien soutenu de l'attention et dans laquelle les lapses sont très fréquents.



5. FLUCTUATIONS CONJOINTES DU  
MPFC ET DES PERFORMANCES CHEZ  
LES SUJETS SAINS INATTENTIFS

## Etude 3

Chidharom, M., Krieg, J., Pham, B.-T., Bonnefond, A., 2021. Conjoint fluctuations of PFC-mediated processes and behavior : An investigation of error-related neural mechanisms in relation to sustained attention. *Cortex*, in press.

# **Conjoint fluctuations of PFC-mediated processes and behavior: An investigation of error-related neural mechanisms in relation to sustained attention**

**Matthieu Chidharom,<sup>1,2</sup> Julien Krieg,<sup>1,2</sup> Bich-Thuy Pham,<sup>1,2</sup>  
Anne Bonnefond<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>INSERM U1114, Strasbourg, France

<sup>2</sup>University of Strasbourg, Strasbourg, France

**Corresponding author:**

Matthieu Chidharom

INSERM U1114,

1 Place de l'Hôpital, Strasbourg, France

+33 3 88 11 66 48 (Post 17 689)

[m.chidharom@unistra.fr](mailto:m.chidharom@unistra.fr)

**Running title:** Error-related neural mechanisms in sustained attention

## ABSTRACT

The ability to detect errors, which derives from the medial prefrontal cortex (mPFC), is crucial to maintain attention over a long period of time. While impairment of this ability has been reported in patients with sustained attention disruption, the role mPFC-mediated processes play in the intra-individual fluctuation of sustained attention remains an open question. In this context, we computed the variance time course of reaction time (RT) of 42 healthy individuals to distinguish intra-individual periods of low and high performance instability, assumed to represent optimal and suboptimal attentional states, when performing a sustained Go/NoGo task. Analysis of the neurophysiological mechanisms of response monitoring revealed a specific reduction in the error-related negativity (ERN) amplitude and frontal midline theta power during periods of high compared to low RT variability, but only in individuals with a higher standard deviation of reaction time (SD-RT). Concerning post-error adaptation, an increase in the correct-related negativity (CRN) amplitude as well as the frontal lateral theta power on trials following errors was observed in individuals with lower SD-RT but not in those with higher SD-RT. Our results thus show that individuals with poor sustained attention ability exhibit altered post-error adaptation and attentional state-dependent efficiency of error monitoring. Conversely, individuals with good sustained attention performances retained their post-error adaptation and response monitoring regardless of the attentional periods. These findings reveal the critical role of the action-monitoring system in intra-individual behavioral stability and highlight the importance of considering attentional states when studying mPFC-mediated processes, especially in subjects with low sustained attention ability.

**Keywords:** Performance fluctuations, trial-by-trial effect, ERN, theta band, error monitoring, time–frequency

## I. INTRODUCTION

The main aim of the present study is to explore the extent to which fluctuations in processes mediated by the medial prefrontal cortex (mPFC) underpin sustained attention ability—that is, our capacity to maintain attention over long periods of time. Indeed, evidence of a decline in these processes before the occurrence of an error suggests that their efficiency fluctuates between moments of reduced attention, leading to errors, and moments of optimal attention (Cavanagh et al., 2009; Eichele et al., 2008; Ridderinkhof et al., 2003; Weissman et al., 2006). Little is known, however, about how fluctuations in the efficiency of these processes may be linked to behavioral fluctuations of sustained attention. With this perspective, we explored the neurophysiological correlates of response-monitoring and post-error adaptation processes within periods of low and high performance variability, assumed to represent intra-individual attentional fluctuations between optimal and suboptimal sustained attention states. This investigation was conducted during the performance of a long-lasting sustained attention task in subjects with poor versus good sustained attention ability.

The central role of the mPFC, and particularly the anterior cingulate cortex (ACC), for response monitoring is at the heart of major theories of cognitive control (Alexander & Brown, 2011; Botvinick et al., 2001; Carter et al., 1998; Gehring et al., 1993). The mPFC detects situations in which the level of cognitive control should be increased and communicates this need to the lateral prefrontal cortex (IPFC). After an error, the involvement of the action-monitoring system will, at the electrophysiological level, result in an early negative response-related potential (in which the error-related negativity, or ERN, is larger than the correct-related negativity, or CRN, (Luu et al., 2004; Luu & Tucker, 2001)), a higher frontal midline theta (4–8 Hz) power and

connectivity (Cavanagh et al., 2009; Cavanagh & Frank, 2014; Cohen & Cavanagh, 2011; Luu et al., 2004). Increasing evidence including magnetoencephalography (Doñamayor et al., 2011), electroencephalography (EEG)-informed functional magnetic resonance imaging (Becker et al., 2014; Debener et al., 2005; Edwards et al., 2012; Hauser et al., 2014), electroencephalography source estimation (van Noordt & Segalowitz, 2012; Walsh & Anderson, 2011), invasive recording in humans and monkeys (Cohen et al. 2008; Tsujimoto et al., 2006, 2010; Wang, 2005; Womelsdorf, Johnston, et al., 2010, Womelsdorf, Vinck, et al 2010), highlights the ACC as a key generator of frontal midline theta activity. Interestingly, such an increase in ACC activity after errors is the probable neural mechanism allowing collaborative functioning between response monitoring and post-error engagement of cognitive control networks. Indeed, inactivation of the midline frontal regions in rats eliminates adaptive control, as revealed by impaired behavioral adjustments and the absence of theta increase on post-error trials (Narayanan et al., 2013). On the contrary, the restoration of the error-related frontal midline theta activity in patients with schizophrenia normalizes post-error slowing and reduces error rate (Reinhart et al., 2015).

The idea of the involvement of mPFC- and IPFC-mediated processes in sustained attention comes primarily from group comparisons and correlational studies showing the links between impaired efficiency in these processes and behavioral variability. Several studies have shown, for example, that individuals who exhibited reduced engagement of mPFC-mediated processes following errors exhibited higher standard deviation of reaction times (SD-RT), a widely established marker of sustained attention. Indeed, SD-RT measures consistency of performance over time and has been increasingly proposed as a marker of poor sustained attention abilities

(Castellanos et al 2006; Castellanos et al. 2005; Sonuga-Barke et Castellanos, 2007). In that sense, in individuals with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and schizophrenia in which a higher SD-RT is a hallmark, response-monitoring processes are compromised. Patients exhibited reduced ACC activation after errors (Becerril et al., 2011; Plessen et al., 2016; Rubia et al., 2007) as well as ERN amplitude (Ehlis et al., 2018; Mathalon et al., 2002; Michelini et al., 2016; Perez et al., 2012; Richardson et al., 2011) and frontal midline theta activity (Reinhart et al., 2015 ; Keute et al., 2019). In comparison with healthy subjects, these patients also exhibit impaired post-error adaptative control processes, revealed mainly through a reduced post-error slowing (Alain et al., 2002; Kerns et al., 2005; Schachar et al., 2004; Sergeant & Van der Meere, 1988; Shiels et al., 2012; Wiersema et al., 2005) but also through reduce post-error neural activation (Ehlis et al., 2018; Plessen et al., 2016). Fewer studies, however, have investigated the link between the efficiency of these processes and intra-individual behavioral fluctuations of sustained attention. Taking into account intra-individual attentional fluctuations could allow a more accurate understanding of the neural mechanisms underlying behavioral instability, which is a hallmark of a number of psychiatric disorders. Indeed, as previously shown, it is possible, via behavioral variability, to distinguish an optimal and a suboptimal state of sustained attention, characterized by few errors and low RT variability and by more errors and higher RT variability, respectively (Esterman et al., 2013, 2014). If a disengagement of cognitive control neural networks during periods of suboptimal attention has been evidenced via fMRI in these studies, the use of electrophysiological measurements should improve the functional neural measurements by allowing the exploration of both response-monitoring and post-error adaptation processes, thus supporting a better understanding of their link with behavioral fluctuations of sustained attention.

To explore this question, we mapped ongoing attentional states by using intra-individual reaction time (RT) variability in a long-sustained attention Go/NoGo task. To take into account inter-individual differences in sustained attention abilities, we created *a posteriori* two groups of individuals based on the SD-RT during the task. Classical event-related potential (ERP) measures as well as time–frequency analysis of the frontal theta band were computed during both optimal and suboptimal attentional states. The examination of neural activity immediately elicited by error and correct responses allowed us to investigate response-monitoring processes. To investigate post-error adaptation processes, we examined the neural activity elicited by a correct response on post-error trials.

## **II. MATERIALS AND METHODS**

### **2.1 PARTICIPANTS**

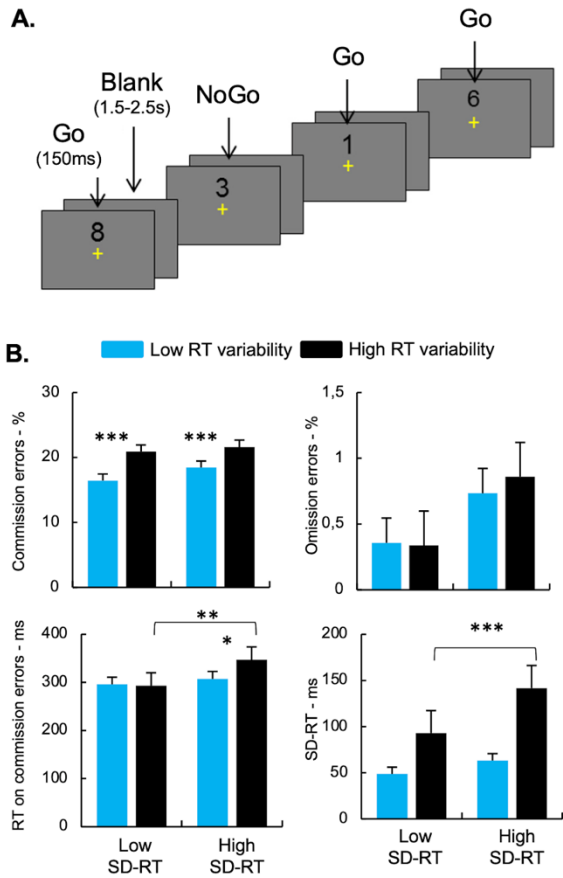
Fifty subjects participated in the study. Eight subjects were excluded from the analysis because they made less than six errors in each condition (Olvet & Hajcak, 2009; Pontifex et al., 2010). Participants had normal or corrected-to-normal visual acuity (based on the Freiburg Visual Acuity Test). Exclusion criteria were a history of neurological disorder, benzodiazepine treatment, recent drug abuse, or general anesthesia in the past three months. All participants gave their informed consent, and the protocol was approved by the local ethics committee. Subjects were paid for their participation (See Table 1 for demographic measures).

### **2.2. TASK**

Participants completed the Sustained Attention to Response Task (SART) (Robertson et al., 1997). In this Go/NoGo task, single digit numbers (from 1 to 9) were randomly



presented for 150 ms with equal probability (1/9). Subjects were instructed to respond as quickly and accurately as possible to digits (Go trial) except for the digit 3 (NoGo trial), which requires no response. Five interstimulus intervals (ISI) randomly followed every digit (1,500 ms, 1,700 ms, 2,100 ms, 2,300 ms, 2,500 ms) and were equiprobable. Digit Arial font sizes were set at 100, 120, 140, 160, and 180 to extend the demand for processing the numerical value, rather than simply setting a search template for some peripheral feature of the no-response target. The five allocated digit sizes subtended vertical angles of 1.39°, 1.66°, 1.92°, 2.18°, and 2.45°, respectively. Digits were presented in black (45 cd/m<sup>2</sup>), 0.25° above a central yellow fixation cross on a gray background (60 cd/m<sup>2</sup>), on a standard 17-inch computer screen. All the digits, including 3, were presented at a viewing distance of 70 cm. Before performing the task, the participants spent two minutes practicing. Digits were presented in a single block of 810 trials (90 of each of the 9 digits). The whole task lasted 30 minutes (Figure 1A).



**Figure 1. Task and behavioral results.** (A) The Sustained Attention to Response Task (SART) (B) Behavioral data. Error bars represent standard error. \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$ .

## 2.3 BEHAVIORAL ANALYSES

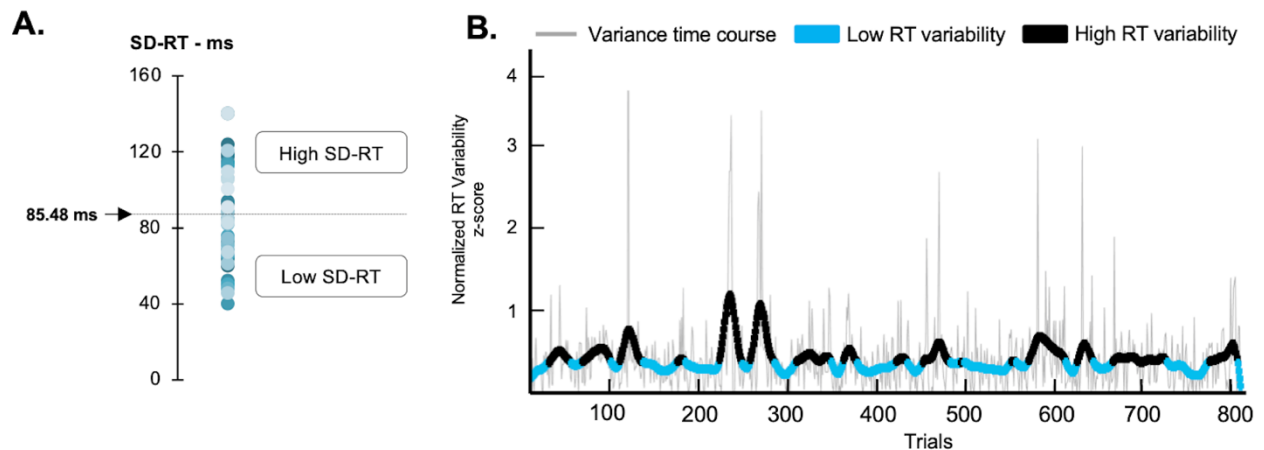
### *2.3.1 Group analysis*

The RT variability was assessed by computing the SD-RT of each subject from the ~720 correct responses on correct Go trials. The median SD-RT calculated across all subjects was 85.48 ms. Subjects were then divided into two groups. Subjects with an SD-RT higher than or equal to the median were considered to have high SD-RT (mean  $\pm$  SD, 112.06ms  $\pm$  21.86), and those with a value lower than the median were considered to have low SD-RT (74.01ms  $\pm$  35.67) (Figure 2A).

### *2.3.2 Period analysis*

By following the method described in Esterman and colleagues (2013), the intra-individual RT variability was assessed by computing the variance time course (VTC). For each subject, a z-transformation of RTs within subject was performed to normalize the scale of the VTC. VTC was computed from the ~720 correct responses on Go trials. The value assigned to each trial represents the absolute deviation of the trial's RT from the mean RT. Values for trials with no responses (omission errors in Go trials and correct withholding in NoGo trials) were interpolated linearly, such that the missing values were linearly estimated from the RTs of the two surrounding trials. A smoothed VTC was computed using a full-width at half-maximum Gaussian kernel of nine trials (~18 s), thus integrating information from the surrounding 18 trials, or 36 s, via a weighted average. Based on the median split on the smooth VTC, performance was then divided into two periods: periods of lower RT variability, assumed to represent an optimal attentional state, the optimal period; and periods of higher RT variability,

assumed to represent a suboptimal attentional state, the suboptimal period. Each period had a duration of 15 minutes (Figure 2B).



**Figure 2. Inter- and intra-individual measures of sustained attention.** (A) The median standard deviation of reaction time (SD-RT) was used to distinguish individuals with low and high SD-RT. (B) An example of the variance time course layout of one representative subject to distinguish intra-individual periods of low and high RT variability.

### 2.3.3 Performances

**Percentage of errors.** The percentage of commission errors is the proportion of errors in NoGo trials relative to all NoGo trials within a given period (optimal and suboptimal). To exclude commission errors that may have arisen from blinking, the segments that contained an artifact on the vertical electro-oculogram ( $\pm 90\text{mV}$ ) after the NoGo presentation were excluded from the analysis. The percentage of omission errors is the proportion of errors in Go trials relative to all Go trials within a given period.

**Reaction time.** The mean RT was calculated for correct Go trials based on button press. The mean RT on commission errors was calculated for NoGo trials based on button press. The SD-RT was extracted during optimal and suboptimal periods to check whether SD-RT differed between the two groups in each period.

**Post-error slowing.** Post-error slowing was explored by comparing mean RTs on the Go trial immediately following a commission error (post-error) to the Go trial that preceded it (pre-error; Dutilh et al. 2012). Whenever necessary, a random selection of commission errors was carried out so that the number of trials was equivalent to calculate RT errors and post-error slowing during optimal and suboptimal periods.

**Post-error improvements of accuracy.** Post-error improvements of accuracy (PIA) were calculated through a PIA index adapted to the characteristic of our task by taking into account both the number of errors per subject and the time between each NoGo that differ because of the ISI:

$$PIA = \frac{T_{Errors\&Errors} - T_{Errors\&NoGo}}{Numbers\ of\ errors}$$

where  $T_{Errors\&Errors}$  is the average time in seconds that separates a commission error from the next commission error and  $T_{Errors\&NoGo}$  is the average time that separates a commission error from the next NoGo trial.

## 2.4 ELECTROPHYSIOLOGICAL PREPROCESSING

Electroencephalograms (EEGs) were recorded with 64 Ag/AgCl BioSemi ActiveTwo System (Amsterdam, Netherlands) electrodes mounted on an elastic cap according to the standard 10–20 system and with a 0.01–500 Hz band-pass filter. BrainVision Analyzer 2.1 software was used to analyze the data offline at 512 Hz with a 0.5 Hz off-

line high-pass filter and a 40 Hz off-line low-pass filter. EEGs were re-referenced to the average of the two earlobes. Blinks and horizontal eye movements were removed using a regression algorithm (Gratton et al., 1983). Noisy scalp channel was defined by an amplitude exceeding  $\pm 100 \mu\text{V}$  throughout the recording and were interpolated by the average of the four nearest spatial electrodes.

## **2.5 ELECTROPHYSIOLOGICAL ANALYSIS**

The response-locked EEGs were epoched from -1500 to +1500 ms around erroneous responses on NoGo trials and around correct responses on Go trials. In order to have the same number of trials between error and correct conditions, only the correct responses on Go trials that preceded erroneous responses on NoGo (pre-error) trials were selected for analysis. All EEG data were visually inspected for artefacts through a semi-automatic procedure. The EEG segments were rejected on the ground of the following criteria: a maximum voltage difference of less than  $0.5 \mu\text{V}$  within 100 ms intervals; a voltage step of more than  $50 \mu\text{V}$  between sample points; a maximum of  $100 \mu\text{V}$ ; a minimum of  $-100 \mu\text{V}$ ; and a voltage difference of  $100 \mu\text{V}$  within a given trial. On average 6.9 trials (SD = 6.5) were removed per subject. The EEG data was then current source density (CSD) transformed. A random selection of trials was carried out to equilibrate the condition of low and high periods of intra-individual RT variability (mean of 14 trials per condition); The number of trials to quantify ERPs and time-frequency did not differ between group and condition.

### *2.5.1 Event-related potentials (ERPs)*

ERP analysis was performed using BrainVision Analyzer 2.1 software. ERPs were baseline corrected from -150 to -50 ms relative to the response onset. The mean

amplitude of both the ERN and the CRN was defined within a 25-ms latency window centered on the peak latency of the components and was extracted at electrode FCz where the maximum amplitude was observed for these components. For the Pe (error positivity) and the Pc (correct positivity), mean amplitude was measured in the time range between 300 and 500 ms on the Pz electrode where the maximum amplitude was observed for these components.

### 2.5.2 Time–Frequency

MATLAB (MathWorks; The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) and EEGLAB (newtimef function) were used to compute event-related spectral perturbation (ERSP) and interchannel phase synchrony (ICPS). EEG time series were decomposed using Morlet wavelets. Wavelet frequency increased from 3 to 40 Hz in 28 logarithmically spaced steps ranging from 3 to 15 cycles in order to increase temporal precision at lower frequencies. ERSP was normalized by conversion to the decibel scale as follows:  $(10 \cdot \log_{10}[\text{power}(t)/\text{power}(\text{baseline})])$ . The baseline was from -300 to -100 ms relative to the response onset. The mPFC-mediated processes were studied at frontal midline theta power (4–8 Hz) of the FCz electrode and IPFC-mediated processes on frontal lateral theta of the F5/F6 electrodes. The maximum power was observed between -50 to 200 ms peri-response. ICPS measures the extent to which oscillation phases are similar across different electrodes over time–frequency. ICPS is calculated like intertrial phase coherence, as follows:

$$\text{ICPS} = \left| \frac{1}{n} * \sum_{t=1}^n e^{i[\phi_{xt} - \phi_{kt}]} \right|$$

where  $n$  is the number of trials and  $\Phi_x$  and  $\Phi_k$  are the phase angles of electrodes  $x$  (FCz) and  $k$  (F5 or F6). ICPS can range from 0 (no phase synchrony between channels) to 1 (identical phase angles between channels) for each time–frequency ( $t$ ) point. The percentage change was computed from the pre-response baseline of -300 to -100 ms (e.g.  $[(ICPS-ICPS_{base})/ICPS_{base}]*100$ ). The maximum amplitude for ICPS value in the theta band was observed between -50 and 200 ms peri-response.

## **2.6 BRAIN–BEHAVIOR AND BRAIN–BRAIN RELATIONSHIP**

Pearson correlational analysis was performed between the EEG measures and the SD-RT but also between EEG measures of response monitoring and post-error adaptation.

## **2.7 STATISTICAL ANALYSES**

Behavioral data were subjected to analysis of variance (ANOVA) including the within-subject factor Period (low vs. high RT variability) and the between-subject factor Group (individuals with low vs. high SD-RT). For post-error slowing, the within-subject factor Trial-By-Trial (pre-error vs. post-error) was added to the ANOVA. For EEG indicators of response monitoring, ANOVAs were performed including the within-subject factor Accuracy (Correct vs. Error), the within-subject factor Period, and the between-subject factor Group. For EEG indicators of post-error adaptation, ANOVAs were performed including the within-subject factor Trial-By-Trial, the within-subject factor Period, and the between-subject factor Group. Effect sizes were calculated using partial eta square ( $\eta^2_p$ ), which estimates the degree of association in the sample. In the case of statistically significant interactions, Bonferroni correction for multiple comparisons was conducted and effect sizes were calculated using Cohen's  $d$ . Because individuals with



low and high SD-RT differed by age, analysis of covariance was performed. No effect of age nor interaction was revealed. A two-tailed significance level of 0.05 was used for all tests.

## III. RESULTS

### 3.1 BEHAVIORAL DATA

#### *3.1.1. Percentage of errors*

The ANOVA performed on commission errors revealed a significant main effect of Period ( $F_{1,40} = 16.68$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2p = .29$ ). Participants made more commission errors during periods of high compared to low RT variability. No main effect of Group or Period x Group interaction was observed ( $F < 1$ ). The ANOVA performed on omission errors revealed a trend for the main effect of Group ( $F_{1,40} = 3.34$ ,  $p = .07$ ,  $\eta^2p = .07$ ). The individuals with high SD-RT exhibited higher omission errors than those with low SD-RT. No main effect of Period or Period x Group interaction was observed ( $F < 1$ ) (Figure 1B).

#### *3.1.2. Reaction time*

The ANOVA performed on mean RT for Go trials revealed a significant main effect of Period ( $F_{1,40} = 94.46$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2p = .70$ ). Participants exhibited faster RT during periods of low compared to high RT variability. No significant main effect of Group or Period x Group interaction was observed ( $F < 1$ ). The ANOVA performed on mean RT for commission errors revealed a significant Period x Group interaction ( $F_{1,40} = 4.32$ ,  $p = .04$ ,  $\eta^2p = .10$ ). In individuals with high SD-RT, Bonferroni post-hoc comparisons showed longer RT during periods of high compared to low RT variability ( $p = .05$ ,  $d = -$

.44), which was not the case for those with low SD-RT ( $p = 1$ ). Moreover, during high RT variability periods, RT were longer in individuals with high SD-RT compared to those with low SD-RT ( $p = .01$ ). The ANOVA performed on SD-RT revealed a significant Period x Group interaction ( $F_{1,40} = 16.84$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2p = .30$ ). Bonferroni post-hoc comparisons revealed that SD-RT was higher in individuals with higher SD-RT than in those with low SD-RT but only during periods of high RT variability ( $p < .001$ ,  $d = .92$ ), whereas no difference was observed during periods of low RT variability ( $p = .71$ ) (Figure 1B).

### 3.1.3. Post-error slowing

The ANOVA performed on post-error slowing revealed no main effect of Trial-By-Trial nor interaction ( $F < 1$ ) (Figure 3D).

### 3.1.4. Post-error improvements in accuracy

The ANOVA performed on the PIA index revealed a main effect of Group ( $F_{1,40} = 4.49$ ,  $p = .04$ ,  $\eta^2p = .10$ ). The PIA index was higher for individuals with low SD-RT compared to those with high SD-RT. No other effect was observed ( $F < 1$ ) (Figure 3E).

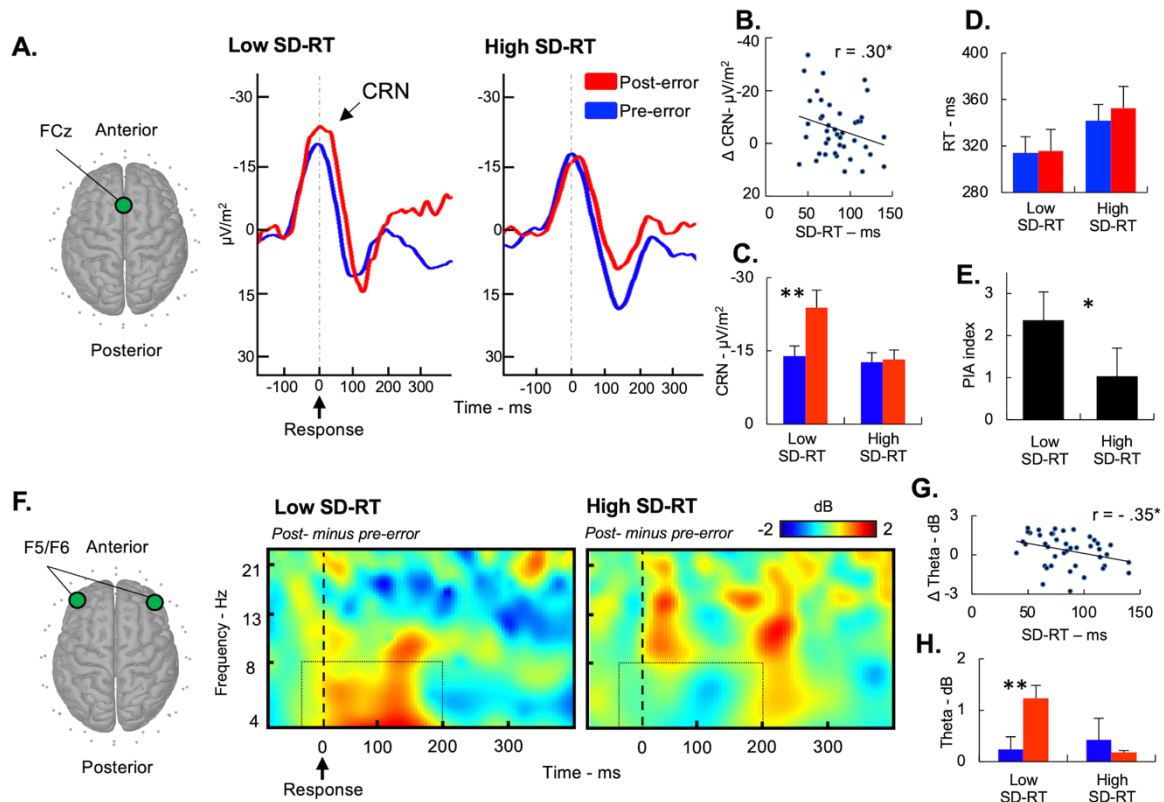
## 3.2 NEUROPHYSIOLOGICAL DATA

### 3.2.1 ERPs

**Response monitoring.** The ANOVA revealed a significant main effect of Accuracy ( $F_{1,40} = 135.56$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2p = .77$ ) and a significant Accuracy x Period interaction ( $F_{1,40} = 9.31$ ,  $p = .004$ ,  $\eta^2p = .19$ ) and Accuracy x Period x Group interaction ( $F_{1,40} = 8.58$ ,  $p = .006$ ,  $\eta^2p = .18$ ). Bonferroni post-hoc comparisons showed that the ERN

amplitude was significantly higher than the CRN amplitude during each period in both groups ( $p < .001$ ,  $d < - .67$ ). However, in individuals with high SD-RT, Bonferroni post-hoc comparisons showed a significant decrease of the ERN amplitude during periods of high compared to low RT variability ( $p < .001$ ,  $d = - .90$ ), which was not the case in individuals with low SD-RT ( $p = 1$ ). The ANOVA performed on the Pe/Pc amplitude revealed a main effect of Accuracy ( $F_{1,40} = 45.86$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2p = .53$ ). The Pe was larger than the Pc. No other effect was observed ( $F < 1$ ) (Figure 4A, 4B, 4D).

**Post-error adaptation.** The ANOVA performed on the CRN amplitude revealed a main effect of Trial-By-Trial ( $F_{1,40} = 8.67$ ,  $p = .005$ ,  $\eta^2p = .18$ ) and a significant Trial-By-Trial x Group interaction ( $F_{1,40} = 4.34$ ,  $p = .04$ ,  $\eta^2p = .10$ ). In individuals with low SD-RT, Bonferroni post-hoc comparisons revealed a higher CRN amplitude on post-error compared to pre-error trials ( $p = .005$ ,  $d = .61$ ), whereas no difference was observed in individuals with high SD-RT ( $p = 1$ ). Moreover, in post-error trials, the CRN amplitude tended to be higher in individuals with low SD-RT than in those with high SD-RT ( $p = .06$ ,  $d = - .54$ ). No other effect was observed ( $p > .10$ ) (Figure 3A, 3C).



**Figure 3. Neural mechanisms of post-error adaptation processes.** (A) The correct-related negativity (CRN) measured at electrode FCz. (B) Pearson's correlations were performed between the CRN amplitude difference (post-error minus pre-error) and the SD-RT. (C) Histogram of the CRN amplitude in individuals with low and high SD-RT. (D) Post-error slowing. (E) Post-error improvement in accuracy. (F) Plots represent time–frequency differences between the post-error and pre-error of frontal lateral theta power measured at electrode F5/F6. The black squares represent the time (-50 to 200 ms) and frequency (4–8 Hz) of interest. (G) Pearson's correlations were performed between the frontal lateral theta power difference (post-error minus pre-error) and the SD-RT. (H) Histogram of the frontal lateral theta power in individuals with low and high SD-RT. Error bars represent standard error. \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

### 3.2.2 Time–frequency

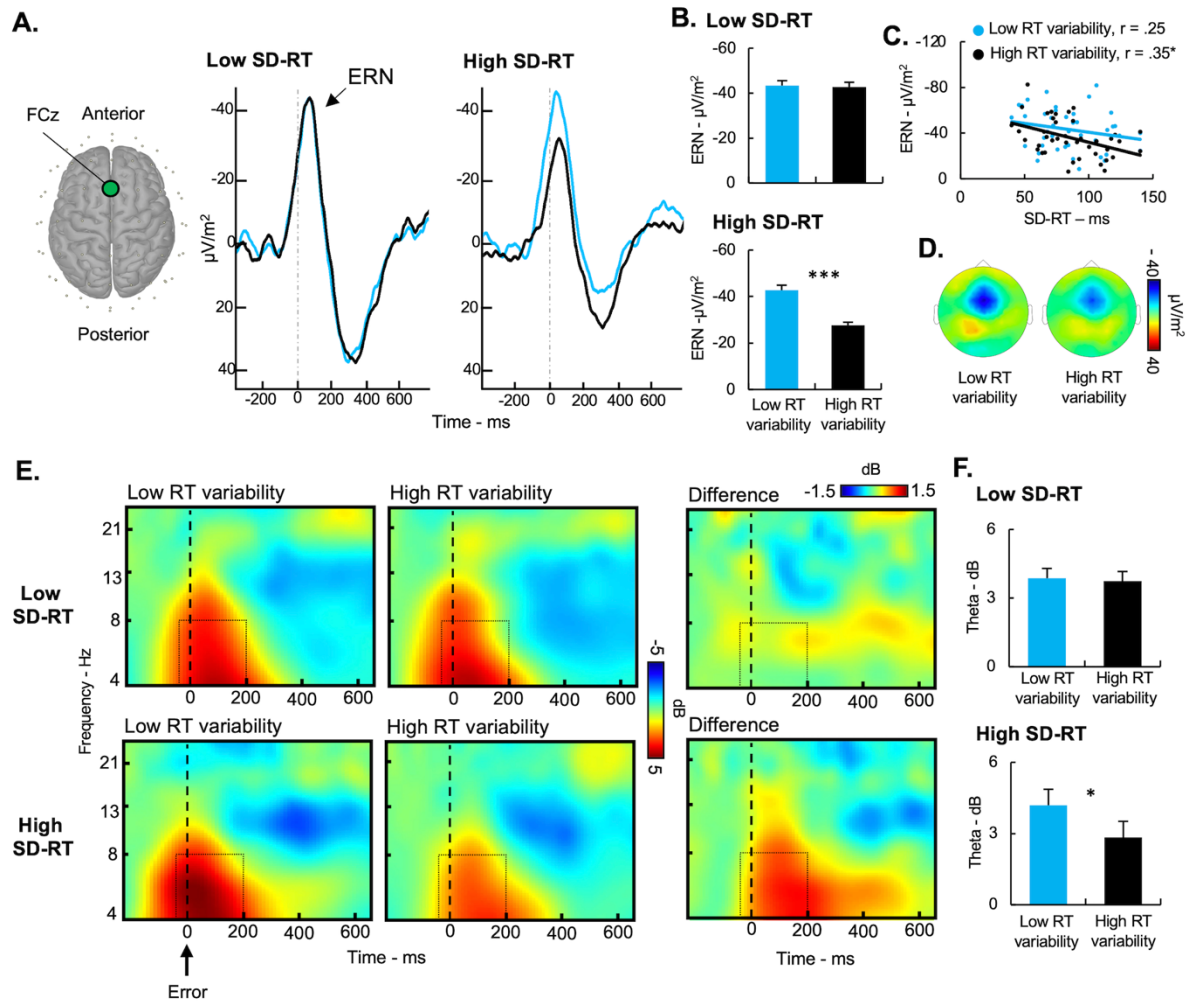
**Response monitoring.** The ANOVA performed on the frontal midline theta power revealed a significant main effect of Accuracy ( $F_{1,40} = 87.98$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2p = .69$ ) and a significant Accuracy x Period interaction ( $F_{1,40} = 5.80$ ,  $p = .02$ ,  $\eta^2p = .13$ ) and Accuracy x Period x Group interaction ( $F_{1,40} = 4.34$ ,  $p = .04$ ,  $\eta^2p = .09$ ). Bonferroni post-hoc comparisons showed that the theta power was significantly higher after errors than after correct responses during each period in both groups ( $p < .001$ ,  $d > .79$ ). However, in the individuals with high SD-RT, Bonferroni post-hoc comparisons showed a significant decrease in theta power during periods of high compared to low RT variability ( $p = .04$ ,  $d = .62$ ), which was not the case in individuals with low SD-RT ( $p = .10$ ). The ANOVA performed on frontal theta connectivity between midline and lateral electrodes revealed a main effect of Accuracy on both FCz–F5 ( $F_{1,40} = 17.88$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2p = .31$ ) and FCz–F6 ( $F_{1,40} = 9.92$ ,  $p = .003$ ,  $\eta^2p = .20$ ) with higher connectivity after errors than after correct responses. No other effect was observed ( $F < 1$ ) (Figure 4E, 4F).

**Post-error adaptation.** The ANOVA performed on frontal lateral theta power revealed a marginal main effect of Trial-By-Trial ( $F_{1,40} = 2.85$ ,  $p = .09$ ,  $\eta^2p = .06$ ) and a significant Trial-By-Trial x Group interaction ( $F_{1,40} = 7.70$ ,  $p = .008$ ,  $\eta^2p = .16$ ). Higher frontal lateral theta power was observed in post-error compared to pre-error trials. However, Bonferroni post-hoc comparisons revealed that this effect was only observed in individuals with low SD-RT ( $p = .01$ ,  $d = -.71$ ), whereas no difference was observed in individuals with high SD-RT ( $p = 1$ ). Moreover, in post-error trials, theta power was higher in individuals with low SD-RT ( $p = .007$ ,  $d = .72$ ). No other effect was observed ( $p > .10$ ) (Figure 3F, 3H).

### 3.3 PEARSON CORRELATIONAL ANALYSIS

Regarding error monitoring, the analysis revealed a significant correlation between the ERN amplitude and the SD-RT, but only during high ( $r = .35$ ,  $p = .03$ ) RT variability periods (Figure 4C). No other relationship reached significance ( $p > .10$ ). Concerning post-error adaptation, the analysis revealed a significant relationship between SD-RT and CRN amplitude ( $r = .30$ ,  $p = .04$ ) (Figure 3B) and between the SD-RT and the frontal lateral theta power ( $r = -.35$ ,  $p = .02$ ) (Figure 3G). No other relationship reached significance ( $p > .10$ ).

In individuals with low SD-RT, the Pearson correlational analysis performed between EEG measures of error monitoring and post-error adaption revealed a significant relationship between the ERN amplitude and post-error CRN during low RT variability periods ( $r = .44$ ,  $p = .03$ ) and between error-related frontal midline theta power and post-error CRN during high RT variability periods ( $r = -.44$ ,  $p = .02$ ). In individuals with high SD-RT, no relationship reached significance ( $p > .10$ ).



**Figure 4. Neural mechanisms of error-monitoring processes.** (A) The error-related negativity (ERN) measured at electrode FCz. (B) Histogram of the ERN amplitude in individuals with low (top) and high SD-RT (bottom) according to the period. (C) Pearson's correlations were performed between the ERN amplitude and the SD-RT in each period of RT variability. (D) Topographical maps showing the ERN scalp distributions in individuals with high SD-RT. (E) Time–frequency plots of frontal midline theta power evoked by errors. The black squares represent the time (-50 to 200 ms) and frequency (4–8 Hz) of interest. (F) Histogram of the frontal midline theta power in individuals with low (top) and high SD-RT (bottom) according to the period. Error bars represent standard error. \*  $p < .05$ , \*\*\* $p < .001$ .

## **IV. DISCUSSION**

The goal of this study was to explore, in subjects with poor versus good sustained attention ability, the extent to which the efficiency of the neural mechanisms of response monitoring and post-error adaptation underpin intra-individual attentional fluctuations between optimal and suboptimal sustained attention states. Our results revealed, in subjects with poorer sustained attention specifically, fluctuations in the efficiency of error-monitoring processes between periods of optimal and suboptimal efficiency. These fluctuations parallel that of sustained attention. An absence of post-error adaptation processes was revealed in these same subjects and independently of the attentional state. These results suggest a link between instability of error-monitoring processes, impairment of post-error adaptation processes, and behavioral instability (or low sustained attention ability).

### **4.1 DELETERIOUS IMPACT OF COMBINED EFFECTS OF “TRAIT” AND “STATE” ON ERROR-MONITORING PROCESSES**

The exploration of neural correlates of mPFC-mediated processes revealed an impairment in error monitoring during the suboptimal sustained attention state but only in subjects with poorer sustained attention. Indeed, only subjects with higher SD-RT displayed a decrease in error-related frontal midline theta power and ERN amplitude during periods of high RT variability compared to periods of low RT variability. The correlation between SD-RT and ERN amplitude (the higher the SD-RT, the lower the ERN), demonstrated only during suboptimal attentional state, reflects the same idea. Interestingly, in this condition, characterized by impairment of error-monitoring processes, the level of SD-RT was significantly higher than in the three other conditions. It may thus correspond to a particularly degraded sustained attention state.



Indeed, the pattern of electrophysiological and behavioral results that characterized this condition—the reduced ERN and theta power, the longer RT on commission errors, and the higher SD-RT—has been previously demonstrated in healthy subjects during periods of low arousal induced by sleep deprivation (Hsieh et al., 2007, 2009; Renn & Cote, 2013; Tsai et al., 2005) and even during periods of attention lapses. Previous studies have shown that lapses were related to a reduced activation of the fronto-parietal control network and specifically the ACC (Fassbender et al., 2014; Stawarczyk, 2014; Weissman et al., 2006) and a reduced ERN amplitude during “mind-wandering” (Kam et al., 2012).

In individuals with poorer sustained attention specifically, mPFC engagement is thus subject to greater instability, and its efficiency fluctuates between periods of good and poor functioning, and similar to attentional state. Our results suggest that the intra-individual “state” of suboptimal sustained attention may exacerbate the deleterious effects of behavioral instability, seen as a “trait,” on the efficiency of response-monitoring processes. This point is important because it could explain inconsistent findings relative to response-monitoring efficiency in a number of psychiatric disorders in which behavioral instability or poor sustained attention ability are a hallmark (Ehlis et al., 2018; Michelini et al., 2016; O’Connell et al., 2009; Rubia et al., 2007; Wiersma et al., 2005, 2009). According to this idea, we hypothesize that the theta phase inconsistency across errors trials (reflecting the instability of the mPFC engagement) described in both ADHD (Groom et al., 2010) and schizophrenia patients (Reinhart et al., 2015) could be even more impaired during a suboptimal sustained attention state. The consideration of attentional fluctuations in future studies appears important to understand in more detail the mechanisms that underlie them.

## **4.2. ABSENCE OF POST-ERROR ADAPTATION PROCESSES IN INDIVIDUALS WITH POORER SUSTAINED ATTENTION ABILITY**

Regarding engagement of post-error adaptation processes, our results revealed no effect of attentional state but displayed an increased engagement of these processes after an error only in subjects with good sustained attention ability. Indeed, only subjects with lower SD-RT demonstrated an increase in frontal lateral theta power and CRN amplitude on post-error trial compared to pre-error trial. The link between impairment of post-error adaptation processes and performance instability is further strengthened by the correlations between neural correlates of post-error adaptation processes and SD-RT, revealing that the less a subject engages post-error adaptation processes, the more their RT varies. This finding is fully consistent with the literature highlighting impaired post-error slowing, the behavioral measure of post-error adaptation processes, in subjects with high RT variability, such as ADHD or schizophrenia patients (Plessen et al., 2016; Reinhart et al., 2015). Regarding electrophysiological correlates of post-error adaptation processes, the absence of higher lateral PFC theta power on post-error trial in subjects with low sustained attention ability may suggest a difficulty to actively maintain context representation in these subjects. Indeed, it has been recently proposed that trial-by-trial adaptation, measured through lateral PFC theta activity, relies on a mnemonic system that allows the active maintenance of information about experienced conflict, for which error is an extreme case (Buzzell et al., 2019; Chidharom et al., 2021; Horga et al., 2011; Jiang et al., 2015; Mansouri et al., 2009). Behaviorally, this difficulty could explain the fact that these subjects maintain their level of accuracy for a shorter time after an error than subjects with good sustained attention ability.

How might the absence of post-error adaptation processes in subjects with high SD-RT be linked to the greater instability of mPFC engagement, as suggested by our results? The engagement of post-error adaptation (measured through post-error slowing) depends on the effectiveness of response monitoring on the previous trial (Cavanagh et al., 2009; Narayanan et al., 2013). In our study, correlational analysis revealed a link between neural correlates of response monitoring and of post-error adaptation processes only in subjects with low SD-RT, regardless of the attentional state. The absence of a such relationship in subjects with high SD-RT may mean that the instability of the mPFC engagement makes it more difficult to actively maintain context representation on trial following error. Supporting this idea, we recently revealed that the absence of post-conflict adaptation in schizophrenia was associated with fluctuations of mPFC engagement, that was only efficient during optimal attentional states in patients (Chidharom et al., 2021). In the same manner, Reinhart and colleagues (2015) showed that the instability of mPFC engagement after errors in schizophrenia (revealed by a reduced inter-trial phase coherence in the theta band) was associated with altered post-error slowing. By reestablishing the stability of the mPFC engagement via transcranial direct current stimulation, they allowed patients to recover post-error adaptation.

## **V. CONCLUSION**

While our results confirm the importance of error-monitoring and post-error adaptation processes in sustained attention capacities, they highlight a key role of the fluctuation of prefrontal cortex engagement in intra-individual fluctuations of attention. However, further studies will be needed to establish a causal link between the PFC activity and attentional states by using transcranial magnetic or direct current

stimulation. Taking into account the within-subject variation of sustained attention could allow for a better understanding of the neural mechanisms underlying sustained attention deficit, which characterizes a number of psychiatric pathologies. Such knowledge is central to the development of therapeutic applications.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

This research was supported by the French Ministry of Higher Education and Research grant allocated to first author. We thank the staff of the unit 1114 of the French National Institute for Health and Medical Research and of the Strasbourg university hospital. This is the first publication from this data set.

## **DISCLOSURE**

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

## **COMPLIANCE STATEMENT**

We report how we determined our sample size, all data exclusions, all inclusion/exclusion criteria, whether inclusion/exclusion criteria were established prior to data analysis, all manipulations, and all measures in the study. No part of the study procedures/analyses was pre-registered prior to the research being conducted. Raw data and analysis code are available from <http://doi.org/10.5281/zenodo.4905447>.

## REFERENCES

- Alain, C., McNeely, H. E., He, Y., Christensen, B. K., & West, R. (2002). Neurophysiological evidence of error-monitoring deficits in patients with schizophrenia. *Cerebral Cortex*, *12*(8), 840–846.
- Alexander, W. H., & Brown, J. W. (2011). Medial prefrontal cortex as an action-outcome predictor. *Nature Neuroscience*, *14*(10), 1338–1344.
- Becerril, K. E., Repovs, G., & Barch, D. M. (2011). Error processing network dynamics in schizophrenia. *Neuroimage*, *54*(2), 1495–1505.
- Becker, M. P. I., Nitsch, A. M., Miltner, W. H. R., & Straube, T. (2014). A Single-Trial Estimation of the Feedback-Related Negativity and Its Relation to BOLD Responses in a Time-Estimation Task. *Journal of Neuroscience*, *34*(8), 3005–3012. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3684-13.2014>
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, *108*(3), 624.
- Buzzell, G. A., Barker, T. V., Troller-Renfree, S. V., Bernat, E. M., Bowers, M. E., Morales, S., Bowman, L. C., Henderson, H. A., Pine, D. S., & Fox, N. A. (2019). Adolescent cognitive control, theta oscillations, and social observation. *NeuroImage*, *198*, 13–30.
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., & Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, *280*(5364), 747–749.
- Cavanagh, J. F., Cohen, M. X., & Allen, J. J. B. (2009). Prelude to and resolution of an error: EEG phase synchrony reveals cognitive control dynamics during action monitoring. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for*



*Neuroscience*, 29(1), 98–105. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4137-08.2009>

Cavanagh, J. F., & Frank, M. J. (2014). Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(8), 414–421. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.04.012>

Chidharam, M., Krieg, J., & Bonnefond, A. (2021). Impaired Frontal Midline Theta During Periods of High Reaction Time Variability in Schizophrenia. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(4), 429–438. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.10.005>

Cohen, M. X., Ridderinkhof, K. R., Haupt, S., Elger, C. E., & Fell, J. (2008). Medial frontal cortex and response conflict: Evidence from human intracranial EEG and medial frontal cortex lesion. *Brain Research*, 1238, 127–142. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.07.114>

Cohen, M. X., & Cavanagh, J. F. (2011). Single-trial regression elucidates the role of prefrontal theta oscillations in response conflict. *Frontiers in Psychology*, 2, 30.

Debener, S. (2005). Trial-by-Trial Coupling of Concurrent Electroencephalogram and Functional Magnetic Resonance Imaging Identifies the Dynamics of Performance Monitoring. *Journal of Neuroscience*, 25(50), 11730–11737. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3286-05.2005>

Edwards, B. G., Calhoun, V. D., & Kiehl, K. A. (2012). Joint ICA of ERP and fMRI during error-monitoring. *NeuroImage*, 59(2), 1896–1903. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.08>

Ehlis, A.-C., Deppermann, S., & Fallgatter, A. J. (2018). Performance monitoring and post-error adjustments in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: An EEG analysis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 43(6), 396.

- Eichele, T., Debener, S., Calhoun, V. D., Specht, K., Engel, A. K., Hugdahl, K., Von Cramon, D. Y., & Ullsperger, M. (2008). Prediction of human errors by maladaptive changes in event-related brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(16), 6173–6178.
- Esterman, M., Noonan, S. K., Rosenberg, M., & Degutis, J. (2013). In the zone or zoning out? Tracking behavioral and neural fluctuations during sustained attention. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *23*(11), 2712–2723. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs261>
- Esterman, M., Rosenberg, M. D., & Noonan, S. K. (2014). Intrinsic fluctuations in sustained attention and distractor processing. *Journal of Neuroscience*, *34*(5), 1724–1730.
- Fassbender, C., Scangos, K., Lesh, T. A., & Carter, C. S. (2014). RT distributional analysis of cognitive-control-related brain activity in first-episode schizophrenia. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *14*(1), 175–188. <https://doi.org/10.3758/s13415-014-0252-4>
- Gehring, W. J., Goss, B., Coles, M. G., Meyer, D. E., & Donchin, E. (1993). A neural system for error detection and compensation. *Psychological Science*, *4*(6), 385–390.
- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *55*(4), 468–484.
- Groom, M. J., Cahill, J. D., Bates, A. T., Jackson, G. M., Calton, T. G., Liddle, P. F., & Hollis, C. (2010). Electrophysiological indices of abnormal error-processing in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *51*(1), 66–76.

- Hauser, T. U., Iannaccone, R., Stämpfli, P., Drechsler, R., Brandeis, D., Walitza, S., & Brem, S. (2014). The feedback-related negativity (FRN) revisited: New insights into the localization, meaning and network organization. *Neuroimage*, *84*, 159–168.
- Horga, G., Maia, T. V., Wang, P., Wang, Z., Marsh, R., & Peterson, B. S. (2011). Adaptation to conflict via context-driven anticipatory signals in the dorsomedial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, *31*(45), 16208–16216.
- Hsieh, S., CHENG, I.-C., & TSAI, L.-L. (2007). Immediate error correction process following sleep deprivation. *Journal of Sleep Research*, *16*(2), 137–147.
- Hsieh, S., Tsai, C., & Tsai, L. (2009). Error correction maintains post-error adjustments after one night of total sleep deprivation. *Journal of Sleep Research*, *18*(2), 159–166.
- Jiang, J., Zhang, Q., & van Gaal, S. (2015). Conflict awareness dissociates theta-band neural dynamics of the medial frontal and lateral frontal cortex during trial-by-trial cognitive control. *NeuroImage*, *116*, 102–111.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.062>
- Kam, J. W., Dao, E., Blinn, P., Krigolson, O. E., Boyd, L. A., & Handy, T. C. (2012). Mind wandering and motor control: Off-task thinking disrupts the online adjustment of behavior. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*, 329.
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald III, A. W., Johnson, M. K., Stenger, V. A., Aizenstein, H., & Carter, C. S. (2005). Decreased conflict-and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *162*(10), 1833–1839.
- Keute, M., Stenner, M.-P., Mueller, M.-K., Zaehle, T., & Krauel, K. (2019). Error-Related Dynamics of Reaction Time and Frontal Midline Theta Activity in

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) During a Subliminal Motor Priming Task. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00381>

Luu, P., & Tucker, D. M. (2001). Regulating action: Alternating activation of midline frontal and motor cortical networks. *Clinical Neurophysiology*, 112(7), 1295–1306.

Luu, P., Tucker, D. M., & Makeig, S. (2004). Frontal midline theta and the error-related negativity: Neurophysiological mechanisms of action regulation. *Clinical Neurophysiology*, 115(8), 1821–1835.

Mansouri, F. A., Tanaka, K., & Buckley, M. J. (2009). Conflict-induced behavioural adjustment: A clue to the executive functions of the prefrontal cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(2), 141–152.

Mathalon, D. H., Fedor, M., Faustman, W. O., Gray, M., Askari, N., & Ford, J. M. (2002). Response-monitoring dysfunction in schizophrenia: An event-related brain potential study. *Journal of Abnormal Psychology*, 111(1), 22.

Micheline, G., Kitsune, G. L., Cheung, C. H., Brandeis, D., Banaschewski, T., Asherson, P., McLoughlin, G., & Kuntsi, J. (2016). Attention-deficit/hyperactivity disorder remission is linked to better neurophysiological error detection and attention-vigilance processes. *Biological Psychiatry*, 80(12), 923–932.

Narayanan, N. S., Cavanagh, J. F., Frank, M. J., & Laubach, M. (2013). Common medial frontal mechanisms of adaptive control in humans and rodents. *Nature Neuroscience*, 16(12), 1888–1895.

O'Connell, R. G., Bellgrove, M. A., Dockree, P. M., Lau, A., Hester, R., Garavan, H., Fitzgerald, M., Foxe, J. J., & Robertson, I. H. (2009). The neural correlates of

- deficient error awareness in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychologia*, 47(4), 1149–1159.
- Olvet, D. M., & Hajcak, G. (2009). The stability of error-related brain activity with increasing trials. *Psychophysiology*, 46(5), 957–961.
- Perez, V. B., Ford, J. M., Roach, B. J., Woods, S. W., McGlashan, T. H., Srihari, V. H., Loewy, R. L., Vinogradov, S., & Mathalon, D. H. (2012). Error monitoring dysfunction across the illness course of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 121(2), 372.
- Plessen, K. J., Allen, E. A., Eichele, H., van Wagoningen, H., Høvik, M. F., Sørensen, L., Worren, M. K., Hugdahl, K., & Eichele, T. (2016). Reduced error signalling in medication-naive children with ADHD: Associations with behavioural variability and post-error adaptations. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 41(2), 77.
- Pontifex, M. B., Scudder, M. R., Brown, M. L., O'Leary, K. C., Wu, C.-T., Themanson, J. R., & Hillman, C. H. (2010). On the number of trials necessary for stabilization of error-related brain activity across the life span. *Psychophysiology*, 47(4), 767–773.
- Reinhart, R. M. G., Zhu, J., Park, S., & Woodman, G. F. (2015). Synchronizing theta oscillations with direct-current stimulation strengthens adaptive control in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(30), 9448–9453.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1504196112>
- Renn, R. P., & Cote, K. A. (2013). Performance monitoring following total sleep deprivation: Effects of task type and error rate. *International Journal of Psychophysiology*, 88(1), 64–73.

- Richardson, C., Anderson, M., Reid, C. L., & Fox, A. M. (2011). Neural indicators of error processing and intraindividual variability in reaction time in 7 and 9 year-olds. *Developmental Psychobiology*, 53(3), 256–265.
- Ridderinkhof, K. R., Nieuwenhuis, S., & Bashore, T. R. (2003). Errors are foreshadowed in brain potentials associated with action monitoring in cingulate cortex in humans. *Neuroscience Letters*, 348(1), 1–4.
- Robertson, I. H., Manly, T., Andrade, J., Baddeley, B. T., & Yiend, J. (1997). Oops!': Performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia*, 35(6), 747–758.
- Rubia, K., Smith, A., & Taylor, E. (2007). Performance of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on a test battery of impulsiveness. *Child Neuropsychology*, 13(3), 276–304.
- Schachar, R. J., Chen, S., Logan, G. D., Ornstein, T. J., Crosbie, J., Ickowicz, A., & Pakulak, A. (2004). Evidence for an error monitoring deficit in attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 32(3), 285–293.
- Sergeant, J. A., & Van der Meere, J. (1988). What happens after a hyperactive child commits an error? *Psychiatry Research*, 24(2), 157–164.
- Shiels, K., Tamm, L., & Epstein, J. N. (2012). Deficient post-error slowing in children with ADHD is limited to the inattentive subtype. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(3), 612.
- Stawarczyk, D., Majerus, S., Catale, C., D'Argembeau, A., (2014). Relationships between mind-wandering and attentional control abilities in young adults and adolescents. *Acta Psychologica*, 12.
- Tsai, L.-L., Young, H.-Y., Hsieh, S., & Lee, C.-S. (2005). Impairment of error monitoring following sleep deprivation. *Sleep*, 28(6), 707–713.

- Tsujimoto, T., Shimazu, H., & Isomura, Y. (2006). Direct Recording of Theta Oscillations in Primate Prefrontal and Anterior Cingulate Cortices. *Journal of Neurophysiology*, 95(5), 2987–3000. <https://doi.org/10.1152/jn.00730.2005>
- Tsujimoto, T., Shimazu, H., Isomura, Y., & Sasaki, K. (2010). Theta Oscillations in Primate Prefrontal and Anterior Cingulate Cortices in Forewarned Reaction Time Tasks. *Journal of Neurophysiology*, 103(2), 827–843. <https://doi.org/10.1152/jn.00358.2009>
- van Noordt, S., & Segalowitz, S. J. (2012). Performance monitoring and the medial prefrontal cortex: A review of individual differences and context effects as a window on self-regulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00197>
- Walsh, M. M., & Anderson, J. R. (2011). Learning from delayed feedback: Neural responses in temporal credit assignment. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 11(2), 131–143. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0027-0>
- Wang, C. (2005). Responses of Human Anterior Cingulate Cortex Microdomains to Error Detection, Conflict Monitoring, Stimulus-Response Mapping, Familiarity, and Orienting. *Journal of Neuroscience*, 25(3), 604–6
- Weissman, D. H., Roberts, K. C., Visscher, K. M., & Woldorff, M. G. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nature Neuroscience*, 9(7), 971–978.
- Wiersema, J. R., Van der Meere, J. J., & Roeyers, H. (2005). ERP correlates of impaired error monitoring in children with ADHD. *Journal of Neural Transmission*, 112(10), 1417–1430.
- Wiersema, J. R., Van Der Meere, J. J., & Roeyers, H. (2009). ERP correlates of error monitoring in adult ADHD. *Journal of Neural Transmission*, 116(3), 371–379.

Womelsdorf, T., Johnston, K., Vinck, M., & Everling, S. (2010). Theta-activity in anterior cingulate cortex predicts task rules and their adjustments following errors.

*Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(11), 5248–5253.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0906194107>

Womelsdorf, T., Vinck, M., Leung, S. L., & Everling, S. (2010). Selective Theta-Synchronization of Choice-Relevant Information Subserves Goal-Directed Behavior.

*Frontiers in Human Neuroscience*, 4.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00210>



## TABLE LEGEND

Demographics	Low SD-RT	High SD-RT	Test	<i>p</i> -value
Age, years	26.1 (8.47)	33.6 (12.20)	<i>t</i> (40) = - 0.25	.03
Sex, male, %	28.81	31.24	Chi <sup>2</sup> (1) = 2.38	.11
Education level years	13.33 (2.35)	12.76 (2.99)	<i>t</i> (40) = 0.68	.49

**Table 1. Demographics Measures.** Values are the mean (standard deviation).

## Rappel des résultats principaux de l'étude 3

L'objectif de l'étude 3 était d'explorer les processus de monitoring des performances (engagement transitoire) et d'adaptation post-erreur (engagement plus soutenu) pendant les périodes d'attention optimale et suboptimale. L'analyse s'est portée sur les données neurophysiologiques de 42 sujets sains dont 21 sujets inattentifs qui se caractérisaient par une plus grande variabilité du TR. La tâche utilisée était la SART, une tâche d'inhibition de type Go/NoGo. Les états attentionnels ont été isolés sur la base de la variabilité intra-individuelle du TR. Au niveau des performances, les sujets inattentifs présentaient une variabilité du TR plus importante que les sujets contrôles dans les périodes d'attention suboptimale, alors que les performances (variabilité du TR et taux d'erreurs) étaient équivalentes dans les périodes d'attention optimale. Au regard des données neurophysiologiques, une altération de la détection de l'erreur a été mise en évidence pendant les périodes d'attention suboptimale chez les sujets inattentifs uniquement. Plus précisément, une réduction de la puissance thêta évoquée par l'erreur au niveau du mPFC pendant les périodes de forte variabilité du TR comparativement aux périodes de faible variabilité du TR a été mise en évidence chez les sujets sains avec un SD-RT élevé. En ce qui concerne l'adaptation post-erreur, une altération a été observée chez les sujets inattentifs et une préservation chez les sujets contrôles et ce indépendamment de l'état attentionnel. En effet, une augmentation de la puissance thêta sur les essais post-erreur au niveau du DLPFC a été observée mais uniquement chez les individus avec un faible SD-RT. Nos résultats montrent donc une adaptation post-erreur altérée chez les sujets les plus variables et ce, indépendamment de leur état attentionnel, et un monitoring de l'erreur dont l'efficacité est modulée par l'état attentionnel. À l'inverse, les sujets contrôles présentaient une adaptation post-erreur et un monitoring préservé indépendamment de l'état attentionnel. Ces résultats révèlent le rôle critique du monitoring de la réponse dans la stabilité des performances et soulignent l'importance de prendre en compte les états attentionnels lors de l'étude des processus médiés par le mPFC, en particulier chez les sujets ayant une faible capacité d'attention soutenue.

## 6. PRÉCURSEURS NEURONAUX DES ERREURS D'ATTENTION DANS LA SCHIZOPHRÉNIE

## Etude 4

Chidharom, M., Krieg, J., Marques-Carneiro, E., Pham, B.-T., Bonnefond, A., 2021. Investigation of electrophysiological precursors of attentional errors in schizophrenia : Toward a better understanding of abnormal proactive control engagement. *Journal of Psychiatric Research* 140, 235–242.



# Investigation of electrophysiological precursors of attentional errors in schizophrenia: Toward a better understanding of abnormal proactive control engagement

Matthieu Chidharom<sup>a,b,\*</sup>, Julien Krieg<sup>a,b</sup>, Eduardo Marques-Carneiro<sup>a</sup>, Bich-Thuy Pham<sup>a,b</sup>, Anne Bonnefond<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> INSERM U1114, Strasbourg, France

<sup>b</sup> University of Strasbourg, Strasbourg, France

## ARTICLE INFO

### Keywords:

Attentional lapses  
Time-frequency  
Event-related potential (ERP)  
Cognitive control  
Clinical symptoms

## ABSTRACT

Impaired cognitive control has been associated with the occurrence of attentional errors in those with schizophrenia. However, the extent of altered proactive or reactive control underlying such errors is still unknown. Twenty-two patients with schizophrenia and 21 healthy matched controls performed a detection task (i.e., the continuous temporal expectancy task). Electrophysiological measures of proactive and reactive control were based on two periods of interest: during the target presentation (the critical window) and four trials before the critical window. Regarding the proactive mode, patients with schizophrenia exhibited a specific decrease in frontal midline theta power during the critical window before a miss compared to a correct detection. In contrast, the contingent negative variation amplitude was altered regardless of the response type, four trials before the critical window. Regarding the reactive mode, a reduced P3 amplitude was revealed later before a miss than a correct detection with differences apparent only two trials before the critical window in patients with schizophrenia, whereas it was observable up to four trials prior in healthy controls. Moreover, only the P3 amplitude reduction in patients with schizophrenia predicted the miss rate and was anti-correlated with the clinical symptoms. Thus, our results revealed a specific impairment of the proactive goal-updating process before an error and an altered implementation of the endogenous proactive mode engagement regardless of the response type. The results also highlighted the strong relationship between the disrupted reactive mode and the increased rate of attentional errors and severity of the clinical symptoms of schizophrenia.

## 1. Introduction

Cognitive dysfunctions represent a core deficit in schizophrenia. Among the more common behavioral manifestations of such dysfunctions, patients have frequently reported the higher prevalence of attentional errors (Boudewyn et al., 2020; Dias et al., 2011; Lee and Park, 2006) that may result in a decreased quality of life (Tolman and Kurtz, 2012) and suboptimal daily functioning (Fett et al., 2011; Nuechterlein et al., 2011). However, the underlying cognitive and neural mechanisms of these attentional errors have received little investigation. To our knowledge, only one recent study has highlighted that errors could be associated with the disruption of cognitive control processes. This is evidenced by a decrease in frontoparietal control network activity in patients with schizophrenia (SZs) compared to

healthy controls (HCs) (Phillips et al., 2015). Research on such a subject is, however, essential to both better understanding the higher frequency of attentional errors in SZs and contributing to the development of more targeted treatments for schizophrenia.

Cognitive control is defined as a set of processes required to conduct goal-directed behaviors. According to the dual mechanisms of control [DMC] framework (Braver et al., 2007; Braver, 2012), cognitive control can operate via two distinct modes: proactive and reactive. In the DMC model, proactive control is a form of early selection of goal-relevant information to either update rules or actively maintain such information in working memory. It is strongly associated with sustained activity in the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). This anticipatory control contrasts with reactive mode, which retrieves task-relevant information “just in time,” and is associated with the more transient activity of the

\* Corresponding author. INSERM U1114, 1 Place de l'Hôpital, Strasbourg, France.  
E-mail address: [m.chidharom@unistra.fr](mailto:m.chidharom@unistra.fr) (M. Chidharom).

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.079>

Received 19 January 2021; Received in revised form 27 April 2021; Accepted 29 May 2021

Available online 2 June 2021

0022-3956/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Table 1**  
Demographics Measures and behavioral data.

	Schizophrenia patients	Healthy controls	Test	p-value
Age, years	39.3 (9.8)	40.1 (9.4)	$t(41) = -0.3$	.81
Sex, male, %	68.2	71.4	$\chi^2(1) = 0.5$	.816
Education level, years	12.1 (2.1)	13.1 (1.8)	$t(41) = -1.6$	.11
Age of symptom onset, years	23.6 (6.33)	–	–	–
Chlorpromazine equivalent, mg/day	186.5 (116.7)	–	–	–
SAPS score	25.2 (21.8)	–	–	–
SANS score	39.5 (23.4)	–	–	–
Correct detection, %	54.1 (22.4)	71.2 (18.0)	$t(41) = -2.8$	.008
Miss, %	34.9 (17.6)	22.3 (14.6)	$t(41) = -2.5$	.01
False alarm, %	0.8 (0.8)	0.4 (0.5)	$t(41) = 1.9$	.08
Reaction time, ms	611.4 (153.8)	491.9 (81.9)	$t(41) = 3.3$	.002

Values are the mean (standard deviation). Symptom severity of patients with schizophrenia was evaluated using the Scales for the Assessment of Positive Symptoms (Andreasen, 1984) and Negative Symptoms (Andreasen, 1989).

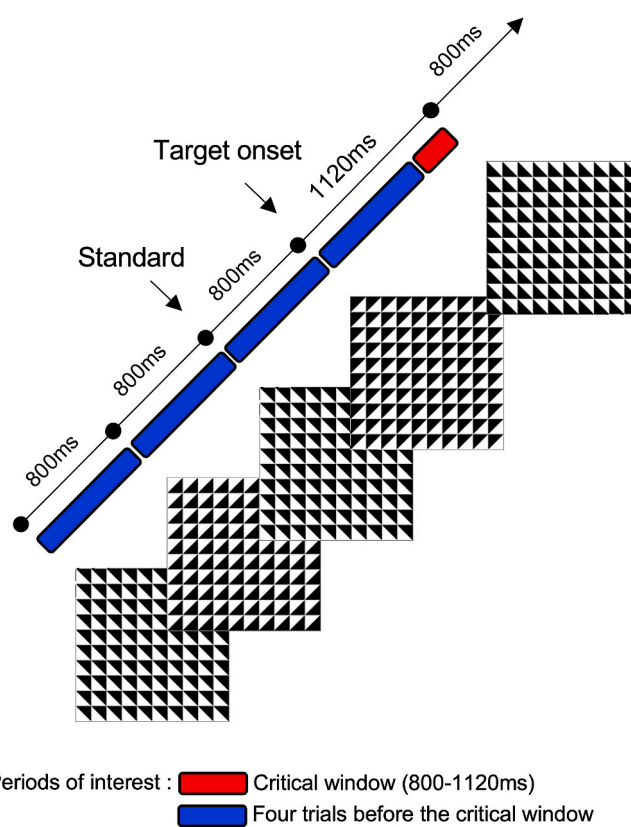
medial prefrontal cortex and, more precisely, the anterior cingulate cortex. In schizophrenia, this reactive mode seems relatively preserved. However, extensive literature has identified proactive control deficits, and the associated DLPFC dysfunction, as central features, particularly in patients with severe negative and disorganization symptoms (Edwards et al., 2010; Lesh et al., 2013). More specifically, electrophysiological (EEG) studies have highlighted a failure to both update and maintain task-relevant representations in schizophrenia. For example, Ryman et al. (2018) recently demonstrated a specific frontal theta disruption in SZs before a target appears (Ryman et al., 2018). Although theta oscillations are strongly associated with the reactive engagement of control processes (after an error or a conflictual stimulus), increasing evidence suggests theta oscillations also play a role in proactive task-set updating (Cooper et al., 2015, 2017; Janowich and Cavanagh, 2018; Loof et al., 2019). By exploring the contingent negative variation (CNV), a central slow negative event-related potential associated with the active maintenance of goal-relevant information, many other studies have frequently reported a reduced CNV amplitude in SZs compared to that of controls (Dias et al., 2011; Kirenskaya et al., 2013; Li et al., 2015; Wynn et al., 2010). This is interpreted as reflecting a deficit of anticipation in SZs (i.e., a reduction in the anticipatory deployment of attention and response preparation).

The principal aim of the present study is to improve the identification of impaired proactive and reactive control processes underlying attentional errors in SZs by investigating their neural precursors at both the nearest error and in trials that precede this error. This aim is undertaken using EEG measures and the continuous temporal expectancy task (CTET), a temporal discrimination task requiring the sustained maintenance of attention to monitor a continuous stream of stimuli. This allows us to distinguish rare targets characterized by a slightly longer duration from the more frequent standard stimuli. Insofar as neither the saliency of the target (its perceptual features being identical to a standard stimulus) nor the response (misses resulting from the failure to detect a target are not likely to be consciously processed) should cause the reactive engagement of cognitive control processes, the CTET allows the further study of how cognitive control processes are proactively or endogenously instantiated.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Participants

Twenty-two SZs and 22 age-, gender-, and education-level matched HCs participated in the study (Table 1). Participants had normal or corrected-to-normal visual acuity (Freiburg Visual Acuity Test). The exclusion criteria were a history of neurological disorder, benzodiazepine treatment, recent drug abuse, or having received general anesthesia in the past 3 months. The protocol secured the agreement of the local



**Fig. 1.** Continuous temporal expectancy task (CTET).

In this task, subjects must detect rare targets whose duration was 40% longer (1120 ms) than the standard stimuli (800 ms). A button press indicated a correct detection. The prior four trials and the critical window were the two periods of electrophysiological interest. The critical window, defined as the period from 800 to 1120 ms, is the time within which subjects can detect that the presented stimulus is a target.

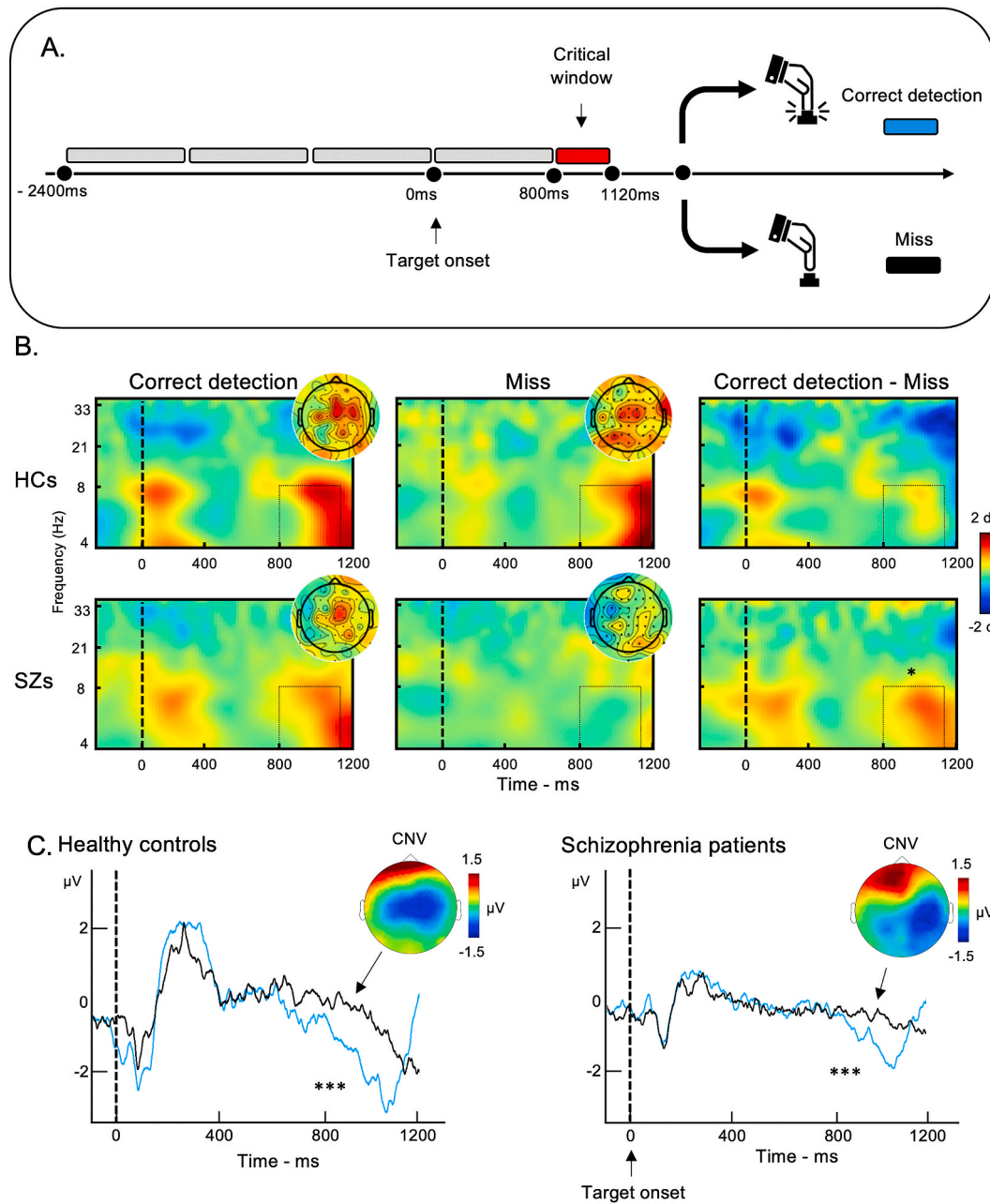
ethics committee (“Etude des capacités d’attention soutenue, des ressources attentionnelles et des mécanismes de contrôle cognitif dans les troubles psychotiques, PRI, 2014 HUS N°5972). Prior to testing, informed written consent was provided by all participants. The experiment was conducted in accordance with the Helsinki Declaration. Subjects were paid for their participation. All stabilized patients were diagnosed according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* and were recruited from the Psychiatric Department of Strasbourg University Hospital. The psychopathology of patients was evaluated using the Scales for the Assessment of Positive Symptoms

(SAPS [Andreasen, 1984]) and Negative Symptoms (SANS [Andreasen, 1989]). The chlorpromazine equivalence was calculated according to the international consensus of psychotic drugs (Gardner et al., 2010). The dataset of one of the healthy subjects was removed due to an insufficient number of trials across all blocks (<10 after artifact removal).

2.2. Task

Participants completed the CTET (O’Connell et al., 2009, Fig. 1). The CTET is a sustained visual attention task in which the subject is asked to detect rare targets with a longer presentation duration (1120 ms) than that of the frequent standard stimuli (800 ms). The period from 800 to

1120 ms during the target is called the critical window because it is the time in which the subject can detect that the presented stimulus is a target. The stimuli are presented successively without inter-stimuli intervals. The change in the orientation of the triangles distinguishes the passage from one stimulus to another. The subject signals the detection of the target by pressing a response button. The task was divided into 12 blocks of 150 trials for 2 min each. The total duration of CTET was approximately 30 min. Targets were spaced by at least five standard stimuli. The number of targets per block varies between 12 and 15 (average of 13).



**Fig. 2.** Proactive control – Electrophysiological analysis during the critical window. (A) Illustration of the critical window during the continuous temporal expectancy task (CTET) from 800 to 1120 ms after the stimulus changes. (B) Time-frequency plots represent differences in frontal midline theta before miss and a correct detection. Black squares represent the time and frequency of interest. Topographical maps represent scalp theta power distribution ( $\pm 1.5$  dB). (C) Grand average of the contingent negative variation (CNV) during the critical window before miss and a correct detection. Topographical maps represent the CNV scalp distribution during the extraction period (950–1150 ms). \* $p < .05$ , \*\*\* $p < .001$ .

2.3. Electrophysiological analysis

The EEG analysis focused on two periods: the critical window (Fig. 2A) and the four trials before the critical window (Fig. 4A). The supplementary materials provide details regarding EEG preprocessing.

2.3.1. EEG analysis during the critical window

**Event-related potential (ERP).** The segmentation interval was from –100 to 1800 ms around the target onset. The ERP components were baseline-corrected from 560 to 640 ms relative to the target onset. Target stimuli elicited two major ERPs: the CNV and the P3. The CNV

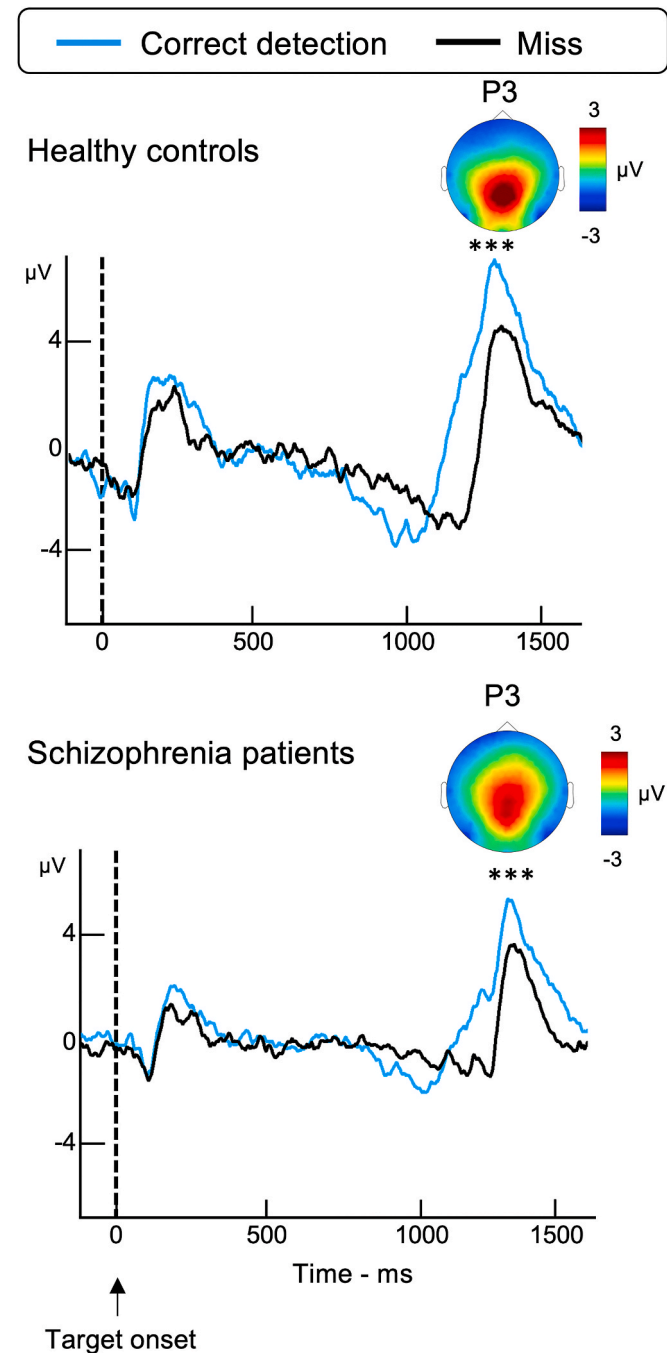


Fig. 3. Reactive control – Electrophysiological analysis during the critical window. Grand average of the P3 during the critical window before miss and a correct detection. Topographical maps represent the P3 scalp distribution during the extraction period (1300–1450 ms). \*\*\**p* < .001.

was maximal over a cluster of right centroparietal electrodes in SZs (CP2, CP4, and P4), whereas it was maximal over a cluster of central electrodes in HCs (C1, Cz, and C2; Fig. 2C). The CNV amplitudes were entered on a 2 x 2 x 2 analysis of variance (ANOVA) with the between-subject factor *group* (HCs and SZs) and the within-subject factors: *detection* (correct detection and miss conditions) and *region* (right centroparietal and central sites). The P3 was maximal in a window of 1300–1400 ms after the target onset on a cluster of parietal electrodes (P1, Pz, and P2). The P3 amplitudes were entered on a 2 x 2 ANOVA with the between-subject factor *group* and the within-subject factor *detection* (Fig. 3).

**Time-frequency analysis.** Data epochs were from –2500 to 2500 ms around the target onset. The baseline was from 560 to 640 ms relative to the target onset. The theta power was extracted during the critical window from 800 to 1120 ms from a cluster of frontal midline electrodes (FCz, FC2, Cz, and C2). The statistical analysis of the theta power was entered into a 2 x 2 ANOVA with the between-subject factor *group* and the within-subject factor *detection* (Fig. 2B).

2.3.2. EEG analysis on four trials before the critical window

The length of this period was selected in order to isolate activity uncontaminated by the occurrence of another preceding target because the minimum inter-target interval was 4.3 s.

**Event-related potential.** The segmentation interval was from –3200 to 1000 ms around the target onset. The ERP components were baseline-corrected from –80 to 0 ms before each of the three preceding standard stimuli (*N*-4, *N*-3, and *N*-2) and the target itself (*N*-1) because the target cannot be identified until the 800 ms time point. The ERPs were then computed by subtracting the amplitude of interest from the amplitude at the component onset (O’Connell et al., 2009; Table S1). Standard stimuli elicited three major ERPs. The P1 was maximal in a window from 75 to 100 ms after the standard stimuli onset on a cluster of occipital electrodes (Oz, O1, and O2). The standard P3 was maximal in a window from 220 to 340 ms after the standard stimuli onset on a cluster of frontocentral electrodes (FCz, FC1, and FC2). The CNV was maximal in a window from 760 to 840 ms after the standard stimuli onset on a cluster of central electrodes (Cz, C1, and C2). The statistical analysis of the ERPs amplitudes was performed through a 2 x 2 ANOVA with the between-subject factor *group* and the within-subject factor *detection* (Fig. 4). The effect sizes were calculated using Cohen’s *d*.

2.4. EEG statistical analysis

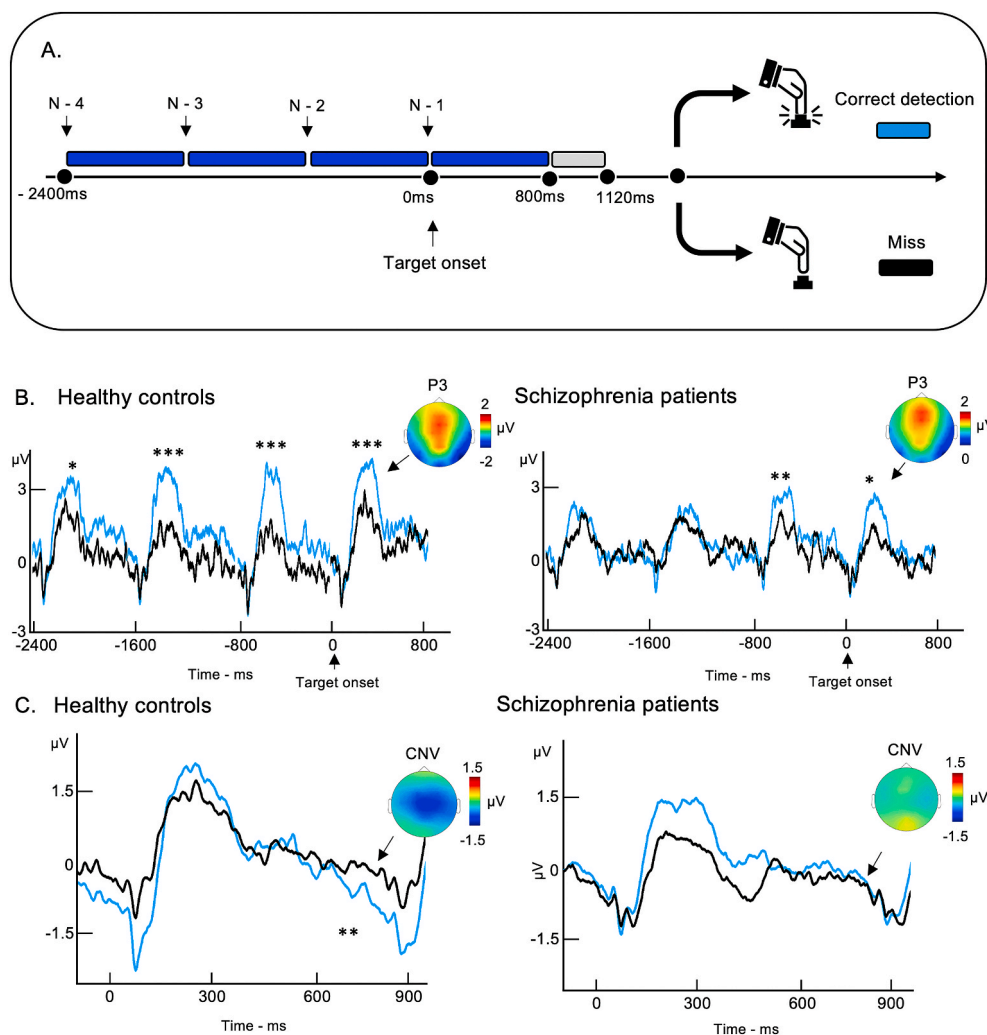
The Bonferroni correction for multiple comparisons was conducted to determine significance. The effect sizes were calculated using the partial eta square ( $\eta^2p$ ), which estimates the sample’s degree of association. The Pearson correlational analysis was performed both within the electrophysiological measures and between the electrophysiological measures and symptom severity. Using the miss rate as reference, a multiple linear regression analysis was performed to determine which electrophysiological precursors most influenced the occurrence of attentional errors. Possible regressors of interest included the P3 amplitude (reactive control), the frontal midline theta power and the CNV amplitude (proactive control). The  $R^2$  value (the percentage variation of the reference explained by the regressor of interest) was calculated. A two-tailed significance level of 0.05 was used for all tests.

3. Results

3.1. Behavioral data

The behavioral results are summarized in Table 1. The *t*-test revealed that SZs exhibited a higher percentage of misses and a lower percentage of correct detection compared to HCs. The *t*-test performed on false alarms revealed that SZs tend to exhibit a higher percentage of false alarms compared to HCs. The *t*-test performed on the mean reaction time





**Fig. 4.** Proactive and reactive control – Electrophysiological analysis on 4 trials before the critical window. (A) Illustration of the four trials before the critical window (N-1, N-2, N-3, and N-4). (B) Grand average of the P3 before miss and a correct detection. Topographical maps represent the P3 scalp distribution during the extraction period (220–340 ms). (C) Grand average of the contingent negative variation (CNV) before miss and a correct detection. Topographical maps represent the CNV scalp distribution during the extraction period (760–840 ms). \* $p < .05$ , \*\* $p < .01$ , \*\*\* $p < .001$ .

revealed that SZs are slower compared to HCs.

### 3.2. Electrophysiological data: during the critical window

#### 3.2.1. Proactive control: Frontal midline theta

The ANOVA of the frontal midline theta revealed a main effect of group,  $F(1,41) = 3.77, p < .05, \eta^2p = .08$ . The frontal midline theta was higher in HCs compared to SZs. The ANOVA also revealed a significant group  $\times$  detection interaction,  $F(1,41) = 3.81, p < .05, \eta^2p = .10$ . Bonferroni post-hoc comparisons revealed a lower theta power before a miss compared to a correct detection in SZs ( $p < .05$ ). However, no difference was observed before a correct detection and a miss in HCs ( $p = 1$ ). The frontal midline theta power before a miss was lower in SZs compared to HCs ( $p < .05$ ) (Fig. 2B, Table S2). No other effect was observed.

#### 3.2.2. Proactive control: Contingent negative variation

The ANOVA of the CNV amplitude revealed the main effects of group,  $F(1,41) = 15.61, p < .001, \eta^2p = .28$ , and detection,  $F(1,41) = 18.37, p < .0001, \eta^2p = .31$ . The HCs exhibited a larger CNV amplitude compared to the SZs. Subjects exhibited a larger CNV amplitude before a correct detection compared to a miss (Fig. 2C, Table S2). Paired  $t$ -tests were performed to determine the time course at which a correct detection and a miss differed on the CNV amplitude. Paired  $t$ -tests revealed that this difference was earlier in HCs (from 760 to 840 ms)  $t(20) = -2.20, p = .04$ , Cohen's  $d = -0.44$ , than in SZs (from 840 to 920 ms)  $t(21) = -2.25, p = .03$ , Cohen's  $d = -0.48$ . The ANOVA also revealed a significant group

$\times$  detection  $\times$  region interaction,  $F(1,41) = 4.83, p = .03, \eta^2p = .11$ . Bonferroni post-hoc comparisons in HCs revealed that the CNV amplitude was larger before a correct detection compared to a miss at central ( $p < .0001$ ), and before a correct detection compared to a miss at right centroparietal sites ( $p < .0001$ ). Bonferroni post-hoc comparisons in SZs revealed a larger CNV amplitude before a correct detection compared to a miss in the right centroparietal ( $p < .0001$ ), but not the central electrodes ( $p = 1$ ) (see topographical map Fig. 2C). No other effect was observed.

#### 3.2.3. Reactive control: P3

The ANOVA of the P3 amplitude did not reveal the main effect of group or the group  $\times$  detection interaction,  $F < 1$ . The ANOVA revealed a main effect of the detection,  $F(1,41) = 19.23, p < .0001, \eta^2p = .32$ . The P3 amplitude was reduced before a miss compared to a correct detection (Fig. 3, Table S2).

### 3.3. Electrophysiological data – 4 trials before the critical window

See results on P1 in the supplementary data.

#### 3.3.1. Proactive control: Contingent negative variation

The ANOVA performed on the CNV amplitude revealed a main effect of group,  $F(1,41) = 8.09, p = .007, \eta^2p = .16$ . The HCs exhibited a larger CNV amplitude compared to the SZs. The ANOVA also revealed a group  $\times$  detection interaction,  $F(1,41) = 5.38, p < .05, \eta^2p = .12$ . Bonferroni

post-hoc comparisons revealed that the CNV amplitude was larger before a correct detection compared to a miss in HCs ( $p < .01$ ) but not in SZs ( $p = 1$ ). Moreover, the CNV amplitude before a correct detection in HCs was significantly larger compared to the CNV amplitude before a correct detection in SZs ( $p < .001$ ) (Fig. 4C, Table S3).

### 3.3.2. Reactive control: P3

The ANOVA performed on P3 amplitude revealed no main effect of group but a *group × detection* interaction was found,  $F(1,41) = 6.24$ ,  $p = .01$ ,  $\eta^2 p = .13$ . Bonferroni post-hoc comparisons revealed that the P3 was larger before a correct detection compared to a miss in HCs ( $p < .0001$ ), and before a correct detection compared to a miss in SZs ( $p < .05$ ). Moreover, no differences in the P3 amplitude between HCs and SZs were revealed before a correct detection or a miss ( $p = 1$ ). Paired *t*-tests were performed to determine the time course at which the correct detection and miss conditions differed on the P3 amplitude. In HCs, differences between a correct detection and a miss were revealed at **N-1**,  $t(20) = 3.90$ ,  $p < .001$ , Cohen's  $d = 0.85$ , **N-2**,  $t(20) = 4.09$ ,  $p < .001$ , Cohen's  $d = 0.89$ , **N-3**,  $t(20) = 4.92$ ,  $p < .001$ , Cohen's  $d = 1.08$ , and **N-4**,  $t(20) = 2.32$ ,  $p < .05$ , Cohen's  $d = 0.50$ . In SZs, the paired *t*-test revealed differences between a correct detection and a miss only at **N-1**,  $t(21) = 2.10$ ,  $p < .05$ , Cohen's  $d = 0.42$ , and **N-2**,  $t(21) = 3.29$ ,  $p < .01$ , Cohen's  $d = 0.70$  but not at **N-3** and **N-4** ( $p > .1$ ) (Fig. 4B, Table S3).

### 3.4. Pearson correlational analysis

The correlational analysis revealed a negative relationship between the P3 and CNV amplitudes before the critical window in HCs,  $r(20) = -0.57$ ,  $p = .007$ , and a positive correlation between the P3 amplitude before the critical window and during the critical window in SZs,  $r(21) = 0.71$ ,  $p < .0001$ . Moreover, they revealed a negative correlation between the P3 amplitude before the critical window and the SAPS score,  $r(21) = -0.69$ ,  $p = .001$  and a negative correlation between the P3 amplitude during the critical window and the SANS score,  $r(21) = -0.40$ ,  $p < .05$ . Other relationships did not reach significance levels.

### 3.5. Multiple regression analysis

The dependent variable was the percentage of misses, and the predictor variables were the EEG components reduced before a miss compared to a correct detection in schizophrenia. In SZs, the model,  $R^2 = 0.45$ ,  $F(4,17) = 3.35$ ,  $p = .03$ , selected only the P3 during the critical window as an independent predictor of the miss rate,  $B = -0.70$ ,  $t(21) = -3.02$ ,  $p = .007$ . The other predictor variables did not reach the significance level,  $p > .1$ . The model did not reach the significance level on the HCs,  $p > .1$ .

## 4. Discussion

The objective of this study was to identify impaired proactive and reactive control processes better in SZs by studying their involvement in the occurrence of attentional errors. Thus, we explored the electrophysiological correlates of the cognitive control processes involved during a temporal discrimination task at the nearest error (the critical window) and in trials that precede the error (four trials before the critical window). As partly revealed by the higher percentage of misses for SZs compared to HCs, the results revealed the patient's difficulty to maintain attention and highlighted the specificities in terms of impaired mechanisms and the time at which the error precursors can be observed.

### 4.1. Decreased frontal midline theta before attention errors reveals a specific impairment of goal-updating in schizophrenia

At the nearest error, we highlighted a decrease in frontal midline theta power in patients before a miss compared to a correct detection. In both groups, a decrease in the CNV amplitude was found. If the effect on

the CNV indicates a similar momentary reduction in target anticipation (reduction of the anticipatory deployment of attention and also of the preparation of a response) before a miss in both groups, the one on theta is indicative of a goal-updating disruption before a miss in schizophrenia. Indeed, as previously shown, the frontal midline theta may underline transient control, which immediately drives the rapid instantiation of a new state representation (Janowich and Cavanagh, 2018; Medalla and Barbas, 2009). Enhanced frontal midline theta power was observed at the time of the switch in task-switching paradigms, for example (Cooper et al., 2019; McKewen et al., 2020), and at the shorter temporal delays between the cue and the probe in the AX-Continuous Performance Task (Janowich and Cavanagh, 2018).

The results reveal that misses are preceded by a failure to proactively reconfigure task sets in SZs. In that sense, the findings are consistent with the literature, demonstrating that initiating proactive control in schizophrenia (Lesh et al., 2013) is fraught with difficulties that have been significantly related to low quality of both life and functional outcomes in patients (Ryman et al., 2018). The intent is to identify the association with such suboptimal outcomes. Indeed, before a correct detection, the frontal midline theta power was similar to that of the HCs. The results suggest that the proactive instantiation of cognitive control in the critical window—more precisely, the goal-updating—may have more to do with the attentional state in SZs than HCs. Indeed, in a recent previous study, we highlighted that the frontal midline theta was impaired in SZs during periods of suboptimal attention but was preserved and similar to HCs during periods of optimal attention (Chidharom et al., 2021). In the present study, the critical window (and the few seconds preceding it) before the error corresponds to a period of suboptimal attention during which proactive engagement of cognitive control was impaired only in SZs. Additional investigation is required to more thoroughly explore the interactions between the efficient engagement of cognitive control processes and attentional fluctuations.

### 4.2. Impaired implementation of endogenously driven processes in schizophrenia

The exploration of the four trials before the onset of the critical window revealed a lower mean amplitude of the CNV before a miss (i.e., during periods of suboptimal attention) than before correct detections in HCs. However, no CNV was observed in patients, regardless of the response. This result revealed the absence of an active maintenance process concerning task goals or task representation in SZs, a deficit perhaps related to working memory impairments (Eich et al., 2014; Wiemers and Redick, 2018; Zandbelt et al., 2011). This is consistent with the extensive neuroimaging studies of schizophrenia that conclude there has been an alteration of proactive control. Indeed, this deficit has been widely demonstrated through the disruption of the DLPFC engagement (Barch et al., 2001; Fusar-Poli et al., 2013; Lesh et al., 2013; MacDonald and Schulz, 2009; MacDonald III et al., 2005), primarily explained by the dysregulation input from the midbrain's dopamine (Barch and Ceaser, 2012; Braver et al., 1999; Braver and Cohen, 2000). More specifically, we highlighted that SZs were impaired when anticipation was based exclusively on endogenous or top-down factors. Indeed, the CNV in patients was only observed during the critical window before a correct detection, as discussed above.

However, exploring the time course at which a correct detection and a miss were different on the CNV amplitude revealed that this difference occurred later in SZs than in HCs, after the beginning of the critical window (i.e., the time at which the target could be detected). Therefore, the response preparation reflected by the CNV is driven more by exogenous factors or stimuli (the duration of the target stimulus) in SZs. In contrast to HCs, SZs engage in motor preparatory activity in a more reactive manner, which negatively affects the reaction time. The results are in line with those by Karayanidis et al. (2006), who demonstrated an impaired implementation of endogenously driven processes in those with schizophrenia and a greater reliance on external task-related

characteristics, particularly regarding long preparation intervals.

#### 4.3. Error precursors evidenced later in patients with schizophrenia

Regarding the reactive control processes and, more precisely, the monitoring of the stimulus duration, three elements must be emphasized. First, the time at which error precursors can be observed was not the same in SZs and HCs. Indeed, the time-course analysis of the P3 highlighted that the difference in amplitude between a correct detection and a miss was apparent only two trials before the critical window in SZs, whereas it was observable up to four trials before the critical window in HCs. Moreover, in SZs only, the P3 amplitude observed after the critical window is the only EEG correlate to predict the occurrence of an error. In healthy subjects, our results regarding this process are wholly in line with those of O'Connell and colleagues (2009), in which the P3 amplitude was also found to be reduced four trials before a miss compared to a correct detection. However, the results are new in schizophrenia and might suggest that the critical threshold that must be passed before compromising performance is lower for SZs. In addition, engagement with monitoring could be less frequent in patients. Moreover, in SZs only, the P3 amplitude observed after the critical window is the only EEG correlate to predict the occurrence of an error. As previously illustrated with cue-probe paradigms, SZs adopted a more reactive strategy to perform the task (Edwards et al., 2010). Indeed, the results demonstrated that only reactive processes were engaged in SZs (no CNV was observed, as discussed). This contrasts with HCs for whom reactive control processes (reflected by the P3) were engaged concomitantly with those of proactive control (reflected by the CNV) during the four trials before a correct detection. Finally, on a more clinical note, the results revealed that monitoring processes were strongly associated with the severity of clinical symptomatology. Indeed, an inverse relationship was revealed between the P3 amplitude and the SAPS and SANS scores. This link between the severity of clinical symptoms and monitoring deficits (Bates et al., 2002; Laurens et al., 2003; Thakkar et al., 2011) or, more generally, cognitive control impairments (Lesh et al., 2011) has already been widely demonstrated in the schizophrenia literature and supports the robust neurophysiological overlap between cognitive deficits and clinical outcomes.

#### 4.4. Limitations

There are several considerations that should be considered regarding these results. Specifically, the electrophysiological approach has two principal limitations. First, it is a correlational approach that does not permit the establishment of causality. The use of complementary techniques, such as transcranial direct-current stimulation, is necessary to confirm the causal link of cognitive control disruption in the occurrence of attentional errors. Second, the EEG suffers from a low spatial resolution, limiting the ability to infer where the disruption occurs within the brain. Future studies are necessary to identify the underlying sources of the disrupted neural mechanisms we observed. Finally, the considerable heterogeneity observed in schizophrenia patients, most notably in the expression of their symptomatology, should be taken into account in a larger study.

#### 5. Conclusion

The results allow the identification of the mechanisms of cognitive control underlying attentional errors in those with schizophrenia. Moreover, the findings highlight key implications concerning the severity of clinical symptoms in the impairments of these control mechanisms. Based on the results, future studies may be able to rehabilitate the disrupted control processes in SZs. An interesting approach would be to propose adapted strategy training (Edwards et al., 2010) or targeted transcranial direct-current stimulation (Boudewyn et al., 2020), which has shown promise in restoring proactive control and

reducing attentional errors in schizophrenia.

#### Author statement

Conception and design of the study: Matthieu Chidharom, Eduardo Marques-Carneiro, Anne Bonnefond

Acquisition of data: Matthieu Chidharom, Bich-Thuy Pham

Analysis and/or interpretation of data: Matthieu Chidharom, Julien Krieg, Anne Bonnefond

Drafting the manuscript: Matthieu Chidharom, Anne Bonnefond

Approval of the version of the manuscript to be published: Matthieu Chidharom, Julien Krieg, Eduardo Marques-Carneiro, Bich-Thuy Pham, Anne Bonnefond

#### Declaration of competing interest

This research was supported by the French Ministry of Higher Education and Research grant allocated to MC. This publication is the first of this data set. None of the authors have potential conflicts of interest to be disclosed.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.079>.

#### References

- Andreasen, N.C., 1989. The scale for the assessment of negative symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br. J. Psychiatry* 155, 49–52.
- Andreasen, N.C., 1984. *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms*. University of Iowa, Iowa City, IA.
- Barch, D.M., Carter, C.S., Braver, T.S., Sabb, F.W., MacDonald, A., Noll, D.C., Cohen, J.D., 2001. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatr.* 58, 280–288.
- Barch, D.M., Ceaser, A., 2012. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cognit. Sci.* 16, 27–34.
- Bates, A.T., Kiehl, K.A., Laurens, K.R., Liddle, P.F., 2002. Error-related negativity and correct response negativity in schizophrenia. *Clin. Neurophysiol.* 113, 1454–1463.
- Boudewyn, M.A., Scangos, K., Ranganath, C., Carter, C.S., 2020. Using prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance proactive cognitive control in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0750-8>.
- Braver, T.S., Barch, D.M., Cohen, J.D., 1999. Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function. *Biol. Psychiatr.* 46, 312–328.
- Braver, T.S., Cohen, J.D., 2000. On the control of control: the role of dopamine in regulating prefrontal function and working memory. *Control Cogn. Process. Atten. Perform. XVIII*, 713–737.
- Braver, T.S., Gray, J.R., Burgess, G.C., 2007. Explaining the many varieties of working memory variation: dual mechanisms of cognitive control. In: *Variation in Working Memory*. Oxford University Press, New York, NY, US, pp. 76–106.
- Braver, T.S., 2012. The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends Cognit. Sci.* 16, 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.12.010>.
- Chidharom, M., Krieg, J., Bonnefond, A., 2021. Impaired frontal midline theta during periods of high reaction time variability in schizophrenia. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* 6, 429–438. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.10.005>.
- Cooper, P.S., Karayanidis, F., McKewen, M., McLellan-Hall, S., Wong, A.S., Skippen, P., Cavanagh, J.F., 2019. Frontal theta predicts specific cognitive control-induced behavioural changes beyond general reaction time slowing. *Neuroimage* 189, 130–140.
- Cooper, P.S., Wong, A.S., McKewen, M., Michie, P.T., Karayanidis, F., 2017. Frontoparietal theta oscillations during proactive control are associated with goal-updating and reduced behavioral variability. *Biol. Psychol.* 129, 253–264.
- Cooper, P.S., Wong, A.S.W., Fulham, W.R., Thienel, R., Mansfield, E., Michie, P.T., Karayanidis, F., 2015. Theta frontoparietal connectivity associated with proactive and reactive cognitive control processes. *Neuroimage* 108, 354–363. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.028>.
- Dias, E.C., Butler, P.D., Hoptman, M.J., Javitt, D.C., 2011. Early sensory contributions to contextual encoding deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatr.* 68, 654–664.
- Edwards, B.G., Barch, D.M., Braver, T.S., 2010. Improving prefrontal cortex function in schizophrenia through focused training of cognitive control. *Front. Hum. Neurosci.* 4, 32.
- Eich, T.S., Nee, D.E., Insel, C., Malapani, C., Smith, E.E., 2014. Neural correlates of impaired cognitive control over working memory in schizophrenia. *Biol. Psychiatr.* 76, 146–153.

- Fett, A.-K.J., Viechtbauer, W., Penn, D.L., van Os, J., Krabbendam, L., 2011. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 573–588.
- Fusar-Poli, P., Smieskova, R., Kempton, M.J., Ho, B.C., Andreasen, N.C., Borgwardt, S., 2013. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 1680–1691.
- Gardner, D.M., Murphy, A.L., O'Donnell, H., Centorrino, F., Baldessarini, R.J., 2010. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am. J. Psychiatr.* 167, 686–693. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802>.
- Janowich, J.R., Cavanagh, J.F., 2018. Delay knowledge and trial set count modulate use of proactive versus reactive control: a meta-analytic review. *Psychon. Bull. Rev.* 25, 1249–1268. <https://doi.org/10.3758/s13423-018-1502-1>.
- Karayanidis, F., Nicholson, R., Schall, U., Meem, L., Fulham, R., Michie, P.T., 2006. Switching between univalent task-sets in schizophrenia: ERP evidence of an anticipatory task-set reconfiguration deficit. *Clin. Neurophysiol.* 117, 2172–2190. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.716>.
- Kirenskaya, A.V., Kamenskov, M.Y., Myamlin, V.V., Novototsky-Vlasov, V.Y., Tkachenko, A.A., 2013. The antisaccade task performance deficit and specific CNV abnormalities in patients with stereotyped paraphilia and schizophrenia. *J. Forensic Sci.* 58, 1219–1226. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.12241>.
- Laurens, K.R., Ngan, E.T., Bates, A.T., Kiehl, K.A., Liddle, P.F., 2003. Rostral anterior cingulate cortex dysfunction during error processing in schizophrenia. *Brain* 126, 610–622.
- Lee, J., Park, S., 2006. The role of stimulus salience in CPT-AX performance of schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* 81, 191–197. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.08.015>.
- Lesh, T.A., Niendam, T.A., Minzenberg, M.J., Carter, C.S., 2011. Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology* 36, 316–338.
- Lesh, T.A., Westphal, A.J., Niendam, T.A., Yoon, J.H., Minzenberg, M.J., Ragland, J.D., Solomon, M., Carter, C.S., 2013. Proactive and reactive cognitive control and dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in first episode schizophrenia. *NeuroImage Clin* 2, 590–599. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.04.010>.
- Li, Z., Deng, W., Liu, Xiang, Zheng, Z., Li, M., Li, Y., Han, Y., Ma, X., Wang, Q., Liu, Xiehe, Li, T., 2015. Contingent negative variation in patients with deficit schizophrenia or bipolar I disorder with psychotic features: measurement and correlation with clinical characteristics. *Nord. J. Psychiatr.* 69, 196–203. <https://doi.org/10.3109/08039488.2014.959562>.
- Loof, E.D., Vassena, E., Janssens, C., Taeye, L.D., Meurs, A., Roost, D.V., Boon, P., Raedt, R., Verguts, T., 2019. Preparing for hard times: scalp and intracranial physiological signatures of proactive cognitive control. *Psychophysiology* 56, e13417. <https://doi.org/10.1111/psyp.13417>.
- MacDonald, A.W., Schulz, S.C., 2009. What we know: findings that every theory of schizophrenia should explain. *Schizophr. Bull.* 35, 493–508.
- MacDonald III, A.W., Carter, C.S., Kerns, J.G., Ursu, S., Barch, D.M., Holmes, A.J., Stenger, V.A., Cohen, J.D., 2005. Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *Am. J. Psychiatr.* 162, 475–484.
- McKewen, M., Cooper, P.S., Wong, A.S., Michie, P.T., Sauseng, P., Karayanidis, F., 2020. Task-switching costs have distinct phase-locked and nonphase-locked EEG power effects. *Psychophysiology* 57, e13533.
- Medalla, M., Barbas, H., 2009. Synapses with inhibitory neurons differentiate anterior cingulate from dorsolateral prefrontal pathways associated with cognitive control. *Neuron* 61, 609–620.
- Nuechterlein, K.H., Subotnik, K.L., Green, M.F., Ventura, J., Asarnow, R.F., Gitlin, M.J., Yee, C.M., Gretchen-Doorly, D., Mintz, J., 2011. Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 37, S33–S40.
- O'Connell, R.G., Dockree, P.M., Robertson, I.H., Bellgrove, M.A., Foxe, J.J., Kelly, S.P., 2009. Uncovering the neural signature of lapsing attention: electrophysiological signals predict errors up to 20 s before they occur. *J. Neurosci.* 29, 8604–8611.
- Phillips, R.C., Salo, T., Carter, C.S., 2015. Distinct neural correlates for attention lapses in patients with schizophrenia and healthy participants. *Front. Hum. Neurosci.* 9, 502.
- Ryman, S.G., Cavanagh, J.F., Wertz, C.J., Shaff, N.A., Dodd, A.B., Stevens, B., Ling, J., Yeo, R.A., Hanlon, F.M., Bustillo, J., Stromberg, S.F., Lin, D.S., Abrams, S., Mayer, A. R., 2018. Impaired midline theta power and connectivity during proactive cognitive control in schizophrenia. *Biol. Psychiatry, Mechanisms of Cognitive Impairment in Schizophrenia* 84, 675–683. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.021>.
- Thakkar, K.N., Schall, J.D., Boucher, L., Logan, G.D., Park, S., 2011. Response inhibition and response monitoring in a saccadic countermanding task in schizophrenia. *Biol. Psychiatry, N-Methyl-D-Aspartate Receptor Function and Cortical Connectivity in Schizophrenia* 69, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.016>.
- Tolman, A.W., Kurtz, M.M., 2012. Neurocognitive predictors of objective and subjective quality of life in individuals with schizophrenia: a meta-analytic investigation. *Schizophr. Bull.* 38, 304–315. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq077>.
- Wiemers, E.A., Redick, T.S., 2018. Working memory capacity and intra-individual variability of proactive control. *Acta Psychol.* 182, 21–31.
- Wynn, J.K., Horan, W.P., Kring, A.M., Simons, R.F., Green, M.F., 2010. Impaired anticipatory event-related potentials in schizophrenia. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 77, 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.05.009>.
- Zandbelt, B.B., van Buuren, M., Kahn, R.S., Vink, M., 2011. Reduced proactive inhibition in schizophrenia is related to corticostriatal dysfunction and poor working memory. *Biol. Psychiatr.* 70, 1151–1158.

## Rappel des résultats principaux de l'étude 4

L'objectif de l'étude 4 était de mieux caractériser, en lien avec les lapses attentionnels, le déficit de proactif dans la schizophrénie et de mieux comprendre son rôle potentiel dans la survenue des lapses attentionnels chez les patients mais aussi les sujets sains. 21 sujets sains et 22 patients souffrant de schizophrénie ont réalisé la CTET. Les analyses ont porté sur deux moments d'intérêt : au moment de la présentation de la cible (la fenêtre critique) et quatre essais avant la fenêtre critique, en distinguant pour chacun d'eux les bonnes détections (périodes d'attention optimale) et les omissions (périodes de lapses ou d'attention suboptimale). L'analyse des données comportementales a révélé un nombre d'omissions beaucoup plus élevé chez les patients comparativement aux sujets sains. En ce qui concerne le mode proactif, nos résultats chez les patients schizophrènes ont révélé une altération spécifique de la mise à jour des représentations pertinentes à la tâche lors des périodes de lapses attentionnels alors que le maintien actif de ces représentations était altéré quelle que soit la période. En effet, les patients présentaient une diminution spécifique de la puissance thêta au niveau du mPFC pendant la fenêtre critique avant une omission comparativement à une détection correcte. En revanche, aucune CNV n'était observée chez les patients 4 secondes avant la fenêtre critique et ce quelle que soit la réponse. En ce qui concerne le mode réactif, nos résultats ont mis en évidence son altération lors d'un lapse attentionnel chez les deux groupes, mais avec une altération apparaissant plus tardivement chez les patients. En effet, une amplitude réduite de la P3a a été révélée plus tardivement avant une erreur d'omission comparativement à une détection correcte, avec des différences apparentes seulement deux essais avant la fenêtre critique chez les patients atteints de schizophrénie et jusqu'à quatre essais avant chez les contrôles sains. De façon intéressante, l'altération du mode réactif dans la schizophrénie était fortement associée à l'augmentation des omissions ainsi qu'à la sévérité des symptômes cliniques.

## 7. DISCUSSION GÉNÉRALE

### 7.1 Mécanismes de contrôle cognitif sous-tendant les périodes d'attention optimale et suboptimale

#### 7.1.1 Des mécanismes neuronaux différents sous-tendent les périodes d'attention optimale chez les sujets sains et les patients souffrant de schizophrénie

L'utilisation de deux méthodologies d'étude des fluctuations d'attention soutenue, l'une basée sur la variabilité intra-individuelle du TR (études 1 et 3), l'autre sur le rapport subjectif (étude 2), nous a permis d'isoler des périodes d'attention optimale au sein d'une tâche de type Go/NoGo. Comportementalement, ces périodes qui, comparativement aux périodes d'attention suboptimale, se caractérisent par une meilleure précision et une plus grande stabilité des performances, sont comparables entre sujets sains et patients souffrant de schizophrénie. D'un point de vue électrophysiologique par contre, les différences inter-groupes mises en évidence suggèrent qu'il existe différentes façons de maintenir de bonnes performances d'attention soutenue.

#### **Sujets sains : engagement simultané des modes de contrôle réactif et proactif**

Chez les sujets sains, les périodes d'attention optimale (quelle que soit la méthodologie d'étude utilisée) sont associées à l'engagement des deux modes de contrôle. Le mode réactif, qui correspond à un engagement transitoire du contrôle en réaction à un évènement critique, se manifeste dans cette tâche de Go/NoGo par une bonne détection du conflit, révélée par une augmentation de l'amplitude de la N2 et de l'activité transitoire thêta au niveau du mPFC après un essai NoGo comparativement à un essai Go (études 1 et 2). De la même façon, nos résultats révèlent un engagement des processus de monitoring activés immédiatement après la réponse, qui se traduit par une négativité fronto-centrale de plus grande amplitude après une erreur (ERN) qu'après une bonne réponse (CRN) et par une augmentation transitoire de la puissance thêta après une erreur comparativement à une réponse correcte (étude 3). Pris ensemble, ces résultats

sont cohérents avec les études d'IRMF qui montrent le rôle central joué par le réseau de saillance dans le maintien de bonnes performances d'attention soutenue. En effet, ces différents indicateurs EEG sont générés par l'ACC, une structure clé de ce réseau. Une meilleure connectivité au sein du réseau de saillance a, par exemple, été mise en évidence pendant des périodes de faible variabilité du TR, comparativement à des périodes de forte variabilité (comparaison intra-individuelle) (Zuberer et al., 2021). En utilisant la technique du neurofeedback dans des tâches de Go/NoGo pour réduire l'amplitude des oscillations alpha pariétales, il a également été montré qu'en plus de la diminution du taux d'erreurs et de la variabilité du TR (Deiber et al., 2021, 2020), la connectivité au sein du réseau de saillance augmentait (Ros et al., 2013). L'engagement du réseau de saillance, et peut-être plus spécifiquement encore de l'ACC, en permettant la détection des stimuli pertinents et la bonne coordination des ressources neuronales, semble donc sous-tendre les périodes d'attention optimale. En plus de l'engagement du mode réactif, les périodes d'attention optimale sont également associées, chez ces sujets, à l'engagement concomitant du mode proactif. Son engagement se manifeste soit par une mobilisation anticipée, comme le montre l'activité thêta au niveau frontal plus importante sur les essais Go qui précèdent un essai NoGo dans les périodes «dans la tâche» comparativement aux périodes de vagabondage (étude 2), soit par une mobilisation plus soutenue du contrôle, comme le révèle l'augmentation de l'activité thêta au niveau du DLPFC sur les essais Go qui suivent un NoGo (étude 1) mais aussi sur les réponses correctes qui suivent une erreur (étude 3). Ces résultats illustrent une nouvelle fois le rôle central du DLPFC dans le maintien des objectifs et des représentations pertinentes pour la tâche (Asaad et al., 2000; Watanabe, 1992, 1990) et précisent son implication dans le maintien de bonnes performances d'attention soutenue. Sur ce point, en inhibant par stimulation magnétique transcrânienne l'activité du DLPFC dans une tâche de Go/NoGo, Esterman et collègues (2015) avaient montré, spécifiquement dans les périodes de faible variabilité du TR, une augmentation des erreurs et de la variabilité du TR, soulignant le rôle central joué par cette structure dans le maintien d'un état attentionnel optimal (Esterman et al., 2015).

### **Sujets sains inattentifs et patients schizophrènes : engagement unique du contrôle réactif**

Chez les sujets sains inattentifs (caractérisés sur la base de leur plus grande variabilité du TR) et chez les patients schizophrènes, les périodes d'attention optimale ne sont par contre associées qu'au seul engagement du mode réactif. Chez les patients schizophrènes, l'étude du processus de détection du conflit a révélé son bon fonctionnement (étude 1), tout comme celui des processus de monitoring des performances chez les sujets sains inattentifs (étude 3). La différence avec les sujets sains se situe au niveau de l'engagement du mode de contrôle proactif. En effet, aucun maintien soutenu du contrôle n'est mis en évidence dans ces deux groupes : aucune augmentation soutenue

de l'activité thêta au niveau du DLPFC sur les essais Go qui suivent un NoGo chez les patients (étude 1), ni sur la réponse correcte qui suit une erreur chez les sujets inattentifs (étude 3). Il est toutefois important de souligner que durant les périodes d'attention optimale, comparativement aux périodes d'attention suboptimale, les patients schizophrènes présentaient un engagement pariétal plus important, comme le montre l'augmentation de l'amplitude de la pre-stimulus slow-wave sur les électrodes pariétales (étude 1).

Les résultats obtenus chez les patients souffrant de schizophrénie sont cohérents avec les nombreuses études d'IRMf, et mettent en évidence que les mécanismes sous-tendant l'activité soutenue du DLPFC nécessaire au contrôle proactif seraient tout particulièrement altérés dans la schizophrénie, qu'il s'agisse de patients sous traitement antipsychotique (Holmes et al., 2005; Lesh et al., 2013), de patients sans traitement antipsychotique (Barch et al., 2001; MacDonald III et al., 2005) ou d'individus à risque de développer une schizophrénie (Fusar-Poli et al., 2013; MacDonald et Schulz, 2009). Ils précisent par ailleurs que ce déficit n'est pas dépendant de l'état attentionnel du sujet mais bien inhérent à leur pathologie. Chez ces patients les régions plus pariétales pourraient jouer un rôle compensateur comme cela a été précédemment montré (Cieslik et al., 2015). En effet, une hyperactivation des régions pariétales associée à une hypoactivation du DLPFC a été observée en IRMf chez les patients, alors que les performances entre patients et sujets sains étaient équivalentes. Ces résultats font également sens avec les spécificités topographiques que nous avons observées chez les patients schizophrènes engagés sur la CTET (étude 4). En effet, chez les patients, la CNV était la plus ample au niveau des électrodes centro-pariétales droites, alors qu'elle s'observait sur des électrodes centrales chez les sujets sains. Si des analyses de source sont nécessaires pour identifier avec précision la source de ce signal EEG, ces résultats suggèrent qu'une compensation pariétale pourrait sous-tendre le maintien optimal des performances d'attention soutenue dans la schizophrénie. Concernant les sujets sains inattentifs, nos résultats peuvent, quant à eux, être mis en lien avec ceux décrits chez les patients souffrant de TDAH, qui, comme nos sujets, se caractérisent par une plus grande variabilité du TR (Ehlis et al., 2018; Fassbender et al., 2009; Kofler et al., 2013). En effet, une étude électrophysiologique a montré une réduction de l'amplitude de la CNV chez les patients TDAH comparativement à des sujets contrôles sur les essais qui suivent l'erreur, traduisant une difficulté chez ces patients à ré-engager leur contrôle (Ehlis et al., 2018). Au niveau comportemental, une réduction voire une absence de ralentissement post-erreur, un indicateur reflétant l'adaptation post-erreur, a également été mise en évidence chez ces patients (Plessen et al., 2016; Schachar et al., 2004).



### **7.1.2 Les périodes suboptimales d'attention soutenue sont sous-tendues par des mécanismes de contrôle cognitif différents chez les sujets sains et les patients souffrant de schizophrénie**

L'étude des mécanismes associés aux périodes d'attention suboptimale, également isolées sur la base de la variabilité du TR (études 1 et 3) et/ou des évaluations subjectives (étude 2), a été complétée par l'exploration dans la CTET du décours temporel des mécanismes de contrôle cognitif pendant les lapses, c'est-à-dire les quelques secondes précédant les omissions (étude 4). Comportementalement, les sujets sains inattentifs présentaient une plus grande variabilité du TR comparativement aux sujets contrôles mais uniquement dans les périodes d'attention suboptimale isolées dans la tâche de Go/NoGo (SART) alors que les performances étaient comparables entre patients schizophrènes et sujets sains. Toutefois, dans la tâche de détection (CTET), les lapses étaient plus nombreux chez les patients schizophrènes comparativement aux sujets sains. D'un point de vue neurophysiologique, nos résultats mettent en évidence, là encore, des spécificités d'un groupe à un autre en termes de mécanismes altérés pendant les périodes d'attention suboptimale.

#### **Désengagement des mécanismes de contrôle proactif chez les sujets sains**

Chez les sujets sains, les périodes d'attention suboptimale (quelle que soit la méthodologie d'étude utilisée) sont associées à une préservation du mode de contrôle réactif mais à un déficit d'engagement du mode proactif. En effet, aucun contrôle n'est mobilisé de façon anticipée : l'activité thêta au niveau frontal n'est pas plus importante sur les essais Go qui précèdent un NoGo (étude 2). De plus, l'amplitude de la CNV est réduite jusqu'à 4 secondes avant une omission comparativement à une bonne détection (étude 4). Aucun contrôle n'est engagé de façon soutenue non plus, comme le révèle l'absence d'augmentation de l'activité thêta au niveau du DLPFC sur les essais Go qui suivent le NoGo (étude 1). Ces résultats suggèrent un déficit de maintien, en mémoire de travail des représentations pertinentes à la tâche et soulignent le rôle du DLPFC dans le maintien de bonnes performances d'attention soutenue. Ces résultats peuvent être mis en lien avec ceux décrits par DeBettencourt et collaborateurs en 2019, qui ont également montré une fluctuation conjointe de la mémoire de travail et des états attentionnels (DeBettencourt et al., 2019). En effet, les auteurs ont mis en évidence une réduction des items stockés en mémoire de travail pendant les périodes d'attention suboptimale caractérisées par des TR longs. Par ailleurs, en excitant par stimulation transcrânienne à courant direct le DLPFC dans une tâche de Go/NoGo, Brosnan et collaborateurs (2018) ont montré une réduction des erreurs, suggérant que le DLPFC pourrait être une cible à privilégier pour réduire les

fluctuations d'attention soutenue chez les sujets sains (Brosnan et al., 2018).

De façon intéressante, nos résultats n'ont pas révélé d'altération des processus d'adaptation post-erreur lors des périodes d'attention suboptimale chez les sujets contrôles (étude 3). En effet, une augmentation de la puissance thêta au niveau du DLPFC et de l'amplitude de la CRN ont été mises en évidence sur les essais post-erreur comparativement aux essais pré-erreur (étude 3), suggérant un engagement accentué des processus de monitoring après une erreur durant les périodes d'attention suboptimale. Ces mécanismes pourraient jouer un rôle dans la stabilité des performances, dans la mesure où un tel engagement n'est pas observé chez les sujets sains inattentifs caractérisés sur la base de leur plus forte variabilité des TR. Ces résultats vont dans le sens d'autres études corrélacionnelles qui montrent également le lien entre adaptation post-erreur et capacités d'attention soutenue (Ehlis et al., 2018; Plessen et al., 2016). Par exemple, les individus qui présentent le plus grand ralentissement post-erreur sont ceux qui font le moins d'erreurs (Notebaert et Verguts, 2011).

### **Sujets sains inattentifs et patients schizophrènes : une altération spécifique des mécanismes médiés par le mPFC**

Chez les sujets sains inattentifs et chez les patients schizophrènes, les périodes d'attention suboptimale sont associées à une réduction de l'activité du mPFC et à l'altération de l'engagement bottom-up des mécanismes de contrôle cognitif. Chez les patients schizophrènes, cela s'est manifesté par une N2 d'amplitude équivalente pour les essais Go et NoGo et par une activité thêta également comparable (étude 1), suggérant un déficit de détection du conflit. Une altération de l'engagement anticipé du mPFC a également été mise en évidence dans la schizophrénie par la réduction de la puissance thêta avant une omission comparativement à une détection correcte lors de l'apparition du stimulus cible (étude 4), suggérant un déficit de mise à jour des représentations pertinentes à la tâche. Chez les sujets inattentifs, c'est une altération du monitoring de l'erreur qui est observée. En effet, l'amplitude de l'ERN et la puissance thêta au niveau du mPFC après une erreur sont diminuées dans les périodes de forte variabilité comparativement aux périodes de faible variabilité du TR. Ces résultats sont cohérents avec les études d'IRM (et d'IRMf) qui montrent des altérations du réseau de saillance et particulièrement de l'ACC dans les pathologies psychiatriques. En effet, dans la schizophrénie, des études d'IRM ont rapporté une réduction du volume de l'ACC et de l'insula antérieure chez les patients qui corrélait à la sévérité des symptômes psychotiques (Palaniyappan et al., 2011). De plus, les enregistrements d'IRMf réalisés à l'état de repos ont révélé que les patients présentent une réduction de l'activation du réseau de saillance (SN) (Carter et al., 2001; Li et al., 2013; Minzenberg et al., 2014; Moran et al., 2013; Palaniyappan et al., 2013; Shin et al., 2015; Tu et al., 2013) ainsi que de la connectivité fonctionnelle au sein du SN comparativement aux sujets contrôles (Ellison-Wright et al., 2008; White et al., 2010). De

façon intéressante, des altérations du SN ont également été révélées chez les TDAH comme en témoigne la réduction d'activité et de connectivité au sein de ce réseau. De plus, cette altération a été significativement associée à la sévérité des symptômes inattentifs (Cai et al., 2019, 2018). Pris ensemble, ces résultats soulignent le rôle potentiel joué par le réseau de saillance, et plus particulièrement de l'ACC, dans les fluctuations attentionnelles chez les patients schizophrènes et chez les sujets sains inattentifs. Cette conclusion fait écho au «triple network model» proposé par Menon (2011) qui suggère que les altérations du SN sont communes à un grand nombre de pathologies psychiatriques et seraient au cœur des déficits cognitifs (Menon, 2011). En effet, d'après ce modèle, l'altération de la détection d'évènements saillants serait à l'origine des défauts d'engagement du réseau de contrôle fronto-pariétal, qui se répercuterait négativement sur l'ensemble des comportements dirigés vers un but.

## **7.2 Facteurs neurocognitifs sous-tendant les fluctuations d'attention soutenue**

Nos résultats développés en première partie de discussion ont mis en lumière que les mécanismes de contrôle cognitif associés aux états attentionnels sont différents en fonction des individus. Chez les sujets sains les fluctuations d'attention soutenue sont associées à l'engagement et au désengagement du mode de contrôle proactif. Chez les patients et les sujets inattentifs, par contre, elles sont plutôt associées aux fluctuations d'engagement du mPFC. Si nos résultats sont cohérents avec les quelques études d'IRMf récentes qui ont montré que les fluctuations de performances (entre périodes d'attention optimale et suboptimale) sont associées à des fluctuations d'activité de vastes réseaux neuronaux (et plus spécifiquement le réseau de saillance, le réseau de contrôle fronto-pariétal et le réseau du mode par défaut; Esterman et al., 2016, 2014, 2013; Fortenbaugh et al., 2018; Kucyi et al., 2018; Zuberer et al., 2021), la question des facteurs sous-tendant la dynamique entre ces états attentionnels reste entière. Quelques pistes, en articulation avec les résultats obtenus dans le cadre de ce travail expérimental, sont discutées ci-dessous.

### **7.2.1 Le rôle de la motivation dans les fluctuations d'engagement du contrôle proactif**

Si la motivation a déjà été identifiée comme l'un des facteurs contribuant aux fluctuations attentionnelles, nos résultats chez les sujets sains permettent de mettre plus directement en lien ses effets avec l'engagement et/ou le désengagement du mode de contrôle proactif. En effet, les corrélats comportementaux et électrophysiologiques

des périodes d'attention optimale chez les sujets sains (études 1 et 2) sont identiques aux caractéristiques comportementales et électrophysiologiques associées aux effets de la motivation. Par exemple, Esterman et collègues (2017) ont montré en manipulant la motivation des sujets lors de la réalisation d'une tâche d'attention soutenue de type Go/NoGo (i.e., en comparant des blocs de tâches récompensés versus non récompensés) un engagement proactif (anticipé) des réseaux de contrôle cognitif avant l'apparition des stimuli NoGo dans les seuls blocs récompensés. Pendant les blocs non récompensés, l'engagement de ces réseaux s'observait après la présentation des stimuli critiques NoGo. Au niveau électrophysiologique, des résultats assez similaires ont également été décrits. En effet, une augmentation de l'amplitude de la CNV dans les blocs récompensés comparativement aux blocs non récompensés a été mise en évidence alors qu'aucun effet de la motivation n'a été observé sur l'amplitude de l'ERN (Frömer et al., 2021). Cet engagement proactif s'accompagnait, au niveau comportemental, d'une plus grande stabilité des performances, c'est-à-dire d'une variabilité du TR et des erreurs de commission réduites (Esterman et al., 2017).

Par ailleurs, l'évaluation plus directe de la motivation faite dans l'étude 2 nous a non seulement permis d'objectiver l'existence de fluctuations dans le niveau de motivation au cours de la réalisation d'une tâche mais aussi de montrer que le niveau de motivation évalué par les sujets était plus élevé dans les périodes d'attention optimale (périodes où les sujets déclaraient être «dans la tâche») comparativement aux périodes de vagabondage d'esprit. Ce résultat fait écho à l'étude menée par Esterman et collaborateurs (2017) dans laquelle il est montré que le temps passé dans des périodes d'attention optimale (de faible variabilité du TR) était plus important dans les blocs récompensés comparativement aux blocs qui ne l'étaient pas, suggérant que la motivation favorise le maintien d'une attention optimale.

Selon Esterman et al. (2017), les fluctuations exogènes du niveau de motivation pourraient se répercuter sur les stratégies d'investissement des ressources cognitives. En fonction de leur niveau de motivation, les sujets vont alterner, au cours de la réalisation d'une tâche, entre un profil d'«investisseurs cognitifs», c'est-à-dire en engageant leurs ressources de façon proactive, quand le niveau de motivation est élevé, et un profil d'«avares cognitifs», c'est-à-dire en engageant leurs ressources cognitives uniquement quand cela est nécessaire, quand leur niveau de motivation est bas. Ces profils traduisent respectivement une estimation en faveur d'un bénéfice ou en faveur d'un coût dans les blocs non motivés, limitant la distribution des ressources sur la tâche et favorisant son allocation à des pensées non liées à la tâche (e.g., le vagabondage d'esprit).

### 7.2.2 Fluctuations du niveau d'éveil et fluctuations d'engagement du contrôle réactif

Le niveau d'éveil et les fluctuations qui le caractérise, pourraient contribuer aux fluctuations attentionnelles et plus spécifiquement aux fluctuations d'engagement du contrôle réactif. En effet, chez les sujets inattentifs et les patients schizophrènes, les caractéristiques comportementales et électrophysiologiques qui distinguent les périodes d'attention suboptimale des périodes d'attention optimale (études 1 et 3), sont assez similaires à celles associées à de faibles versus bons niveaux d'éveil. Ces résultats font écho, par exemple, aux études montrant des fluctuations dans l'engagement du contrôle réactif et observées tout au long de la réalisation de longues tâches, en fonction du niveau d'éveil des sujets. Par exemple, Canales-Johnson et al. (2020) en s'appuyant sur l'amplitude des oscillations alpha, ont isolé a posteriori, des périodes de «bon» versus «faible» niveau d'éveil. Une altération de l'engagement du contrôle réactif, révélée par l'absence d'augmentation de la puissance thêta au niveau du mPFC à l'apparition d'un stimulus conflictuel, a été mise en évidence pendant les périodes de faible niveau d'éveil (Canales-Johnson et al., 2020). Cette augmentation était préservée pendant les périodes de bon niveau d'éveil. D'un point de vue comportemental, les périodes de faible niveau d'éveil se caractérisaient par une augmentation des TR longs, de la variabilité du TR et du nombre d'erreurs. Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études (Bareham et al., 2014; Canales-Johnson et al., 2020; Comsa et al., 2019; Jagannathan et al., 2018). En corollaire, l'augmentation du niveau d'éveil via la diffusion d'un son, est associée à un plus grand engagement du contrôle réactif comparativement à son absence de modulation, comme le révèle la plus grande détection d'évènements saillants (Lee et al., 2014; Sutherland et Mather, 2012) mais aussi une réduction des erreurs de commission et la variabilité du TR (Grillon et al., 2016).

Les fluctuations d'engagement/désengagement du mode réactif pourraient directement dépendre des fluctuations d'activité du réseau de saillance. En effet, plusieurs études d'IRMf ont mis en évidence que les fluctuations du diamètre de la pupille, un indicateur de l'activité du locus coeruleus et plus précisément de la libération noradrénergique, étaient associées à l'activité du réseau de saillance (Schneider et al., 2016). La connectivité au sein de ce réseau a par ailleurs été corrélée au niveau d'éveil des sujets, évalué à partir de mesures subjectives ou physiologique (mesures de conductance cutanée) : les périodes de faible niveau d'éveil étaient associées à une altération du fonctionnement de ce réseau (Xia et al., 2017).

### 7.2.3 Des éléments de précision à apporter au modèle neurocognitif de l'attention soutenue ?

Au final, en associant plus directement motivation et éveil aux fluctuations d'engagement des modes proactif et réactif, nos résultats permettent de préciser le modèle neurocognitif de l'attention soutenue proposé par Esterman et Rothlein (2019). En effet, selon ce modèle, la motivation et le niveau d'éveil font partie des facteurs contribuant aux fluctuations d'attention soutenue. En période d'attention optimale, le niveau d'éveil va permettre la mise à disposition d'une quantité de ressources cognitives (ou contrôle cognitif) suffisantes pour mener à bien la tâche et l'engagement de ces ressources va être modulé par la motivation. En explorant le contrôle cognitif, sous l'angle de sa dynamique temporelle d'engagement, nos résultats suggèrent un lien plus spécifique entre fluctuations de niveau d'éveil et engagement du mode de contrôle réactif mais également, fluctuations de la motivation et engagement du mode de contrôle proactif. Le rôle joué par ces facteurs dans les fluctuations attentionnelles pourrait également être différent d'un individu à un autre, avec un rôle prépondérant joué par la motivation chez les sujets sains, et davantage en lien avec le niveau d'éveil chez les sujets inattentifs et les patients souffrant de schizophrénie.

# CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'objectif de ce travail de thèse était d'étudier les mécanismes de contrôle cognitif associés aux fluctuations attentionnelles. A cette fin, nous nous sommes appuyés sur différentes méthodologies pour distinguer des périodes d'attention optimale et suboptimale, c'est-à-dire sur la base de la variabilité intra-individuelle du TR, du rapport subjectif des sujets ou encore en isolant des périodes de lapses d'attention soutenue. Les quatre études électrophysiologiques qui composent ce travail ont été menées avec des sujets sains, des sujets sains inattentifs (caractérisés sur la base de la variabilité de leur TR) et des patients souffrant de schizophrénie.

Au final, cette approche nous a permis de mettre en évidence non seulement des spécificités intra-individuelles, en termes de mécanismes de contrôle associés à ces états attentionnels, mais aussi inter-individuelles. En effet, nous avons montré dans la SART (une tâche d'attention soutenue de type Go/NoGo) que les périodes d'attention optimale (comparables en termes de performances entre les différents groupes) étaient associées à un engagement des modes de contrôle proactif et réactif chez les sujets sains alors que chez les sujets inattentifs et les patients souffrant de schizophrénie, ces périodes étaient associées au seul engagement du mode de contrôle réactif. Durant les périodes d'attention suboptimale, chez les sujets sains, le désengagement du seul mode de contrôle proactif révèle le rôle central joué par le DLPFC dans les fluctuations attentionnelles. Chez les sujets inattentifs et les patients schizophrènes, c'est davantage le mPFC, qui sous-tend les mécanismes de contrôle engagés après la survenue d'un évènement critique (stimulus et/ou réponse), qui serait impliqué. L'utilisation de la CTET, une tâche d'attention soutenue de format plus «traditionnel», nous a également permis de mettre plus directement en lien le déficit de proactif des patients souffrant de schizophrénie et la survenue des lapses attentionnels, bien plus fréquents chez les patients.

Si ces résultats ouvrent de nouvelles pistes pour le développement de traitements/outils plus adaptés pour améliorer les capacités d'attention soutenue, plusieurs questions restent en suspens. Parmi elles, celle des mécanismes sous-tendant la dynamique des états attentionnels. En effet, si des études d'IRMf récentes montrent que le passage d'un état attentionnel à un autre est associé avec les fluctuations d'activité de larges réseaux neuronaux (Zuberer et al., 2020 ; Esterman et al., 2016 ; 2014 ; 2013 ; Fortenbaugh et al., 2018 ; Kucyi et al., 2018), on ne sait presque rien des mécanismes qui les

sous-tendent. L'exploration, dans le cadre de notre travail expérimental, des mécanismes de contrôle associés aux fluctuations d'attention soutenue permet en partie d'avancer sur ce sujet. De futures études pourront notamment évaluer le rôle potentiel joué par la motivation et le niveau d'éveil dans les fluctuations d'attention soutenue. L'utilisation de mesures de pupillométrie, sensibles à l'activité du locus coeruleus et à la libération de noradrénaline, pourrait permettre d'explorer, par exemple, le rôle joué par le niveau d'éveil dans le passage d'un état attentionnel à un autre. Sur un plan plus cognitif, la question des interactions entre mode de contrôle proactif et réactif mériterait également d'être explorée. Si nos résultats suggèrent une relative indépendance d'engagement des processus de contrôle réactif, leur engagement tout au long de la tâche pourrait être une condition nécessaire à l'engagement du proactif. Des études utilisant la tDCS pour cibler le mPFC et plus particulièrement le cortex cingulaire antérieur pourraient aider à tester cette hypothèse. Enfin, la question du rôle joué par le vagabondage d'esprit (ou du réseau du mode par défaut) dans les fluctuations attentionnelles reste entière. Si, comparativement à des périodes de forte variabilité du TR, les performances caractérisant les périodes de vagabondage sont comparables, notre méthodologie ne permet pas d'être certain que les périodes de forte variabilité du TR sont des périodes de vagabondage d'esprit. Seul le couplage de ces deux mesures, dans une étude où le moment de présentation des questions relatives à l'état attentionnel des sujets serait choisi en fonction de la variabilité du TR calculée online, permettrait de s'en assurer. L'exploration de ces questions aidera à mieux connaître les causes et les conséquences des fluctuations attentionnelles, une connaissance indispensable sur le plan clinique pour aider au développement de nouvelles thérapies mais aussi, sur un plan plus fondamental, pour mieux comprendre le fonctionnement cognitif.



# RÉFÉRENCES

- Abel, K.M., 2004. Foetal origins of schizophrenia : testable hypotheses of genetic and environmental influences. *The British Journal of Psychiatry* 184, 383–385.
- Ahveninen, J., Huang, S., Belliveau, J.W., Chang, W.-T., Hämäläinen, M., 2013. Dynamic Oscillatory Processes Governing Cued Orienting and Allocation of Auditory Attention. *Journal of Cognitive Neuroscience* 25, 1926–1943. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a.00452](https://doi.org/10.1162/jocn_a.00452).
- Akimoto, Y., Kanno, A., Kambara, T., Nozawa, T., Sugiura, M., Okumura, E., Kawashima, R., 2013. Spatiotemporal dynamics of high-gamma activities during a 3-stimulus visual oddball task. *PLoS One* 8, e59969.
- Anderson, K.L., Ding, M., 2011. Attentional modulation of the somatosensory mu rhythm. *Neuroscience* 180, 165–180.
- Andreasen, N.C., 1984. *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms*. University of Iowa, Iowa City, IA.
- Arnsten, A.F., Li, B.-M., 2005. Neurobiology of executive functions : catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biological psychiatry* 57, 1377–1384.
- Aron, A.R., Poldrack, R.A., 2006. Cortical and subcortical contributions to stop signal response inhibition : role of the subthalamic nucleus. *Journal of Neuroscience* 26, 2424–2433.
- Asaad, W.F., Rainer, G., Miller, E.K., 2000. Task-specific neural activity in the primate prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology* 84, 451–459.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>ssociation.
- Barch, D.M., Carter, C.S., Braver, T.S., Sabb, F.W., MacDonald, A., Noll, D.C., Cohen, J.D., 2001. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 58, 280–288.

- Barch, D.M., Ceaser, A., 2012. Cognition in schizophrenia : core psychological and neural mechanisms. *Trends in cognitive sciences* 16, 27–34.
- Bareham, C.A., Manly, T., Pustovaya, O.V., Scott, S.K., Bekinschtein, T.A., 2014. Losing the left side of the world : rightward shift in human spatial attention with sleep onset. *Scientific reports* 4, 1–5.
- Barkley, R.A., Murphy, K.R., Kwasnik, D., 1996. Motor vehicle driving competencies and risks in teens and young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 98, 1089–1095.
- Bastian, M., Sackur, J., 2013. Mind wandering at the fingertips : automatic parsing of subjective states based on response time variability. *Frontiers in psychology* 4, 573.
- Bates, A.T., Kiehl, K.A., Laurens, K.R., Liddle, P.F., 2002. Error-related negativity and correct response negativity in schizophrenia. *Clinical neurophysiology* 113, 1454–1463.
- Becker, M.P.I., Nitsch, A.M., Miltner, W.H.R., Straube, T., 2014. A Single-Trial Estimation of the Feedback-Related Negativity and Its Relation to BOLD Responses in a Time-Estimation Task. *Journal of Neuroscience* 34, 3005–3012. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3684-13.2014>.
- Birkett, P., Sigmundsson, T., Sharma, T., Touloupoulou, T., Griffiths, T.D., Reveley, A., Murray, R., 2007. Reaction time and sustained attention in schizophrenia and its genetic predisposition. *Schizophrenia Research* 95, 76–85.
- Birnbaum, R., Weinberger, D.R., 2017. Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience* 18, 727–740.
- Bleuler, E., 1911. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*.
- Boehler, C.N., Hopf, J.-M., Krebs, R.M., Stoppel, C.M., Schoenfeld, M.A., Heinze, H.-J., Noesselt, T., 2011. Task-load-dependent activation of dopaminergic midbrain areas in the absence of reward. *Journal of Neuroscience* 31, 4955–4961.
- Boksem, M.A., Meijman, T.F., Lorist, M.M., 2006. Mental fatigue, motivation and action monitoring. *Biological psychology* 72, 123–132.
- Bollimunta, A., Chen, Y., Schroeder, C.E., Ding, M., 2008. Neuronal mechanisms of cortical alpha oscillations in awake-behaving macaques. *Journal of Neuroscience* 28, 9976–9988.
- Bonnefond, A., Doignon-Camus, N., Hoeft, A., Dufour, A., 2011. Impact of motivation on cognitive control in the context of vigilance lowering : An ERP study. *Brain and cognition* 77, 464–471.

- Braboszcz, C., Delorme, A., 2011. Lost in thoughts : neural markers of low alertness during mind wandering. *Neuroimage* 54, 3040–3047.
- Braver, T.S., 2012. The variable nature of cognitive control : a dual mechanisms framework. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 16, 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.12.010>.
- Braver, T.S., Gray, J.R., Burgess, G.C., 2007. Explaining the many varieties of working memory variation : Dual mechanisms of cognitive control, in : *Variation in Working Memory*. Oxford University Press, New York, NY, US, pp. 76–106.
- Brosnan, M.B., Arvaneh, M., Harty, S., Maguire, T., O’Connell, R., Robertson, I.H., Dockree, P.M., 2018. Prefrontal modulation of visual processing and sustained attention in aging, a tDCS–EEG coregistration approach. *Journal of cognitive neuroscience* 30, 1630–1645.
- Brunia, C.H.M., Vingerhoets, A., 1980. CNV and EMG preceding a plantar flexion of the foot. *Biological Psychology* 11, 181–191.
- Cai, W., Chen, T., Szegletes, L., Supekar, K., Menon, V., 2018. Aberrant time-varying cross-network interactions in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and the relation to attention deficits. *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 3, 263–273.
- Cai, W., Griffiths, K., Korgaonkar, M.S., Williams, L.M., Menon, V., 2019. Inhibition-related modulation of salience and frontoparietal networks predicts cognitive control ability and inattention symptoms in children with ADHD. *Molecular psychiatry* 1–10.
- Canales-Johnson, A., Beerendonk, L., Blain, S., Kitaoka, S., Ezquerro-Nassar, A., Nuiten, S., Fahrenfort, J., van Gaal, S., Bekinschtein, T.A., 2020. Decreased alertness reconfigures cognitive control networks. *Journal of Neuroscience* 40, 7142–7154.
- Carter, C.S., MacDonald III, A.W., Ross, L.L., Stenger, V.A., 2001. Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia : an event-related fMRI study. *American Journal of Psychiatry* 158, 1423–1428.
- Cavanagh, J.F., Cohen, M.X., Allen, J.J.B., 2009. Prelude to and resolution of an error : EEG phase synchrony reveals cognitive control dynamics during action monitoring. *J. Neurosci.* 29, 98–105. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4137-08.2009>.

- Cavanagh, J.F., Frank, M.J., 2014. Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 18, 414–421. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.04.012>.
- Cavanagh, J.F., Zambrano-Vazquez, L., Allen, J.J.B., 2012. Theta lingua franca : a common mid-frontal substrate for action monitoring processes. *Psychophysiology* 49, 220–238. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01293>.
- Chidharom, M., Krieg, J., Bonnefond, A., 2021. Impaired Frontal Midline Theta During Periods of High Reaction Time Variability in Schizophrenia. *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 6, 429–438. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.10.005>.
- Chidharom, M., Krieg, J., Marques-Carneiro, E., Pham, B.-T., Bonnefond, A., 2021. Investigation of electrophysiological precursors of attentional errors in schizophrenia : Toward a better understanding of abnormal proactive control engagement. *Journal of Psychiatric Research* 140, 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.079>.
- Chidharom, M., Krieg, J., Pham, B.-T., Bonnefond, A., 2021. Conjoint fluctuations of PFC-mediated processes and behavior : An investigation of error-related neural mechanisms in relation to sustained attention. *Cortex*. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.07.009>.
- Chun, J., Karam, Z.N., Marzinzik, F., Kamali, M., O'Donnell, L., Tso, I.F., Manschreck, T.C., McInnis, M., Deldin, P.J., 2013. Can P300 distinguish among schizophrenia, schizoaffective and bipolar I disorders? An ERP study of response inhibition. *Schizophrenia research* 151, 175–184.
- Cieslik, E.C., Müller, V.I., Kellermann, T.S., Grefkes, C., Halfter, S., Eickhoff, S.B., 2015. Shifted neuronal balance during stimulus–response integration in schizophrenia : an fMRI study. *Brain Structure and Function* 220, 249–261.
- Clayton, M.S., Yeung, N., Kadosh, R.C., 2015. The roles of cortical oscillations in sustained attention. *Trends in cognitive sciences* 19, 188–195.
- Cohen, M.X., Van Gaal, S., 2013. Dynamic interactions between large-scale brain networks predict behavioral adaptation after perceptual errors. *Cerebral Cortex* 23, 1061–1072.
- Cohen, M.X., Van Gaal, S., Ridderinkhof, K.R., Lamme, V., 2009. Unconscious errors enhance prefrontal-occipital oscillatory synchrony. *Frontiers in human neuroscience* 3, 54.
- Comsa, I.M., Bekinshtein, T.A., Chennu, S., 2019. Transient topographical dynamics of the electroencephalogram predict brain connectivity and behavioural responsiveness during drowsiness. *Brain topography* 32, 315–331.

- Cooper, P.S., Wong, A.S., McKewen, M., Michie, P.T., Karayanidis, F., 2017. Frontoparietal theta oscillations during proactive control are associated with goal-updating and reduced behavioral variability. *Biological psychology* 129, 253–264.
- Cooper, P.S., Wong, A.S.W., Fulham, W.R., Thienel, R., Mansfield, E., Michie, P.T., Karayanidis, F., 2015. Theta frontoparietal connectivity associated with proactive and reactive cognitive control processes. *Neuroimage* 108, 354–363. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.028>.
- Coull, J.T., 1998. Neural correlates of attention and arousal : insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Progress in neurobiology* 55, 343–361.
- Dalley, J.W., Cardinal, R.N., Robbins, T.W., 2004. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents : neural and neurochemical substrates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 28, 771–784.
- Dawson, G.D., 1954. A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 6, 65–84. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(54\)90007-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(54)90007-3).
- DeBettencourt, M.T., Keene, P.A., Awh, E., Vogel, E.K., 2019. Real-time triggering reveals concurrent lapses of attention and working memory. *Nature human behaviour* 3, 808–816.
- Deiber, M.-P., Ammann, C., Hasler, R., Colin, J., Perroud, N., Ros, T., 2021. Electrophysiological correlates of improved executive function following EEG neurofeedback in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology* 132, 1937–1946.
- Deiber, M.-P., Hasler, R., Colin, J., Dayer, A., Aubry, J.-M., Baggio, S., Perroud, N., Ros, T., 2020. Linking alpha oscillations, attention and inhibitory control in adult ADHD with EEG neurofeedback. *NeuroImage : Clinical* 25, 102145.
- Delorme, A., Makeig, S., 2004. EEGLAB : an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J. Neurosci. Methods* 134, 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>.
- Dias, E.C., Butler, P.D., Hoptman, M.J., Javitt, D.C., 2011. Early sensory contributions to contextual encoding deficits in schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 68, 654–664.
- Dorrian, J., Roach, G.D., Fletcher, A., Dawson, D., 2007. Simulated train driving : fatigue, self-awareness and cognitive disengagement. *Applied ergonomics* 38, 155–166.

Edwards, B.G., Barch, D.M., Braver, T.S., 2010. Improving prefrontal cortex function in schizophrenia through focused training of cognitive control. *Frontiers in human neuroscience* 4, 32.

Ehlis, A.-C., Deppermann, S., Fallgatter, A.J., 2018. Performance monitoring and post-error adjustments in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder : an EEG analysis. *Journal of psychiatry and neuroscience : JPN* 43, 396.

Eichele, T., Debener, S., Calhoun, V.D., Specht, K., Engel, A.K., Hugdahl, K., Von Cramon, D.Y., Ullsperger, M., 2008. Prediction of human errors by maladaptive changes in event-related brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, 6173–6178.

Ellison-Wright, I., Glahn, D.C., Laird, A.R., Thelen, S.M., Bullmore, E., 2008. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia : an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 165, 1015–1023.

Esterman, M., Grosso, M., Liu, G., Mitko, A., Morris, R., DeGutis, J., 2016. Anticipation of monetary reward can attenuate the vigilance decrement. *PloS one* 11, e0159741.

Esterman, M., Liu, G., Okabe, H., Reagan, A., Thai, M., DeGutis, J., 2015. Frontal eye field involvement in sustaining visual attention : Evidence from transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage* 111, 542–548. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.044>.

Esterman, M., Noonan, S.K., Rosenberg, M., Degutis, J., 2013. In the zone or zoning out ? Tracking behavioral and neural fluctuations during sustained attention. *Cereb. Cortex* 23, 2712–2723. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs261>.

Esterman, M., Rosenberg, M.D., Noonan, S.K., 2014. Intrinsic fluctuations in sustained attention and distractor processing. *Journal of Neuroscience* 34, 1724–1730.

Esterman, M., Rothlein, D., 2019. Models of sustained attention. *Current Opinion in Psychology, Attention and Perception* 29, 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.03.005>.

Esterman, M., Thai, M., Okabe, H., DeGutis, J., Saad, E., Laganiere, S.E., Halko, M.A., 2017. Network-targeted cerebellar transcranial magnetic stimulation improves attentional control. *Neuroimage* 156, 190–198.

Falkenstein, M., Hoormann, J., Hohnsbein, J., 2002. Inhibition-related ERP components : variation with modality, age, and time-on-task. *Journal of Psychophysiology* 16, 167.

- Fassbender, C., Scangos, K., Lesh, T.A., Carter, C.S., 2014. RT distributional analysis of cognitive-control-related brain activity in first-episode schizophrenia. *Cogn Affect Behav Neurosci* 14, 175–188. <https://doi.org/10.3758/s13415-014-0252-4>.
- Fassbender, C., Zhang, H., Buzy, W.M., Cortes, C.R., Mizuiri, D., Beckett, L., Schweitzer, J.B., 2009. A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD. *Brain research* 1273, 114–128.
- Fortenbaugh, F.C., Rothlein, D., McGlinchey, R., DeGutis, J., Esterman, M., 2018. Tracking behavioral and neural fluctuations during sustained attention : A robust replication and extension. *Neuroimage* 171, 148–164.
- Foucher, J.R., Luck, D., 2006. Psychosis related to neurological conditions : pro and cons of the dis- / mis-connectivity models of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 8, 17–27.
- Fox, K.C., Spreng, R.N., Ellamil, M., Andrews-Hanna, J.R., Christoff, K., 2015. The wandering brain : Meta-analysis of functional neuroimaging studies of mind-wandering and related spontaneous thought processes. *Neuroimage* 111, 611–621.
- Fox, M.D., Raichle, M.E., 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature reviews neuroscience* 8, 700–711.
- Frömer, R., Lin, H., Wolf, C.D., Inzlicht, M., Shenhav, A., 2021. Expectations of reward and efficacy guide cognitive control allocation. *Nature communications* 12, 1–11.
- Fusar-Poli, P., Smieskova, R., Kempton, M.J., Ho, B.C., Andreasen, N.C., Borgwardt, S., 2013. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37, 1680–1691.
- Gardner, D.M., Murphy, A.L., O'Donnell, H., Centorrino, F., Baldessarini, R.J., 2010. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 167, 686–693. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802>.
- Gompf, H.S., Budygin, E.A., Fuller, P.M., Bass, C.E., 2015. Targeted genetic manipulations of neuronal subtypes using promoter-specific combinatorial AAVs in wild-type animals. *Frontiers in behavioral neuroscience* 9, 152.
- Gratton, G., Coles, M.G., Donchin, E., 1983. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 55, 468–484.
- Green, M.F., 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *The American journal of psychiatry*.

- Green, M.F., Horan, W.P., Lee, J., 2019. Nonsocial and social cognition in schizophrenia : current evidence and future directions. *World Psychiatry* 18, 146–161.
- Grier, R.A., Warm, J.S., Dember, W.N., Matthews, G., Galinsky, T.L., Szalma, J.L., Parasuraman, R., 2003. The vigilance decrement reflects limitations in effortful attention, not mindlessness. *Human factors* 45, 349–359.
- Grillon, C., Robinson, O.J., Mathur, A., Ernst, M., 2016. Effect of attention control on sustained attention during induced anxiety. *Cognition and Emotion* 30, 700–712. <https://doi.org/10.1080/02699931.2015.1024614>.
- Groot, J.M., Boayue, N.M., Csifcsák, G., Boekel, W., Huster, R., Forstmann, B.U., Mittner, M., 2021. Probing the neural signature of mind wandering with simultaneous fMRI-EEG and pupillometry. *NeuroImage* 224, 117412.
- Hasenkamp, W., Wilson-Mendenhall, C.D., Duncan, E., Barsalou, L.W., 2012. Mind wandering and attention during focused meditation : A fine-grained temporal analysis of fluctuating cognitive states. *NeuroImage, Neuroergonomics : The human brain in action and at work* 59, 750–760. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.008>
- Himmelheber, A.M., Sarter, M., Bruno, J.P., 2000. Increases in cortical acetylcholine release during sustained attention performance in rats. *Cognitive Brain Research* 9, 313–325.
- Holmes, A.J., MacDonald III, A., Carter, C.S., Barch, D.M., Stenger, V.A., Cohen, J.D., 2005. Prefrontal functioning during context processing in schizophrenia and major depression : an event-related fMRI study. *Schizophrenia research* 76, 199–206.
- Hoonakker, M., Doignon-Camus, N., Marques-Carneiro, J.E., Bonnefond, A., 2017. Sustained attention ability in schizophrenia : Investigation of conflict monitoring mechanisms. *Clinical Neurophysiology* 128, 1599–1607. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.036>
- Iglesias-Parro, S., Soriano, M.F., Prieto, M., Rodríguez, I., Aznarte, J.I., Ibáñez-Molina, A.J., 2020. Introspective and neurophysiological measures of mind wandering in schizophrenia. *Scientific reports* 10, 1–12.
- Ishii, R., Canuet, L., Ishihara, T., Aoki, Y., Ikeda, S., Hata, M., Katsimichas, T., Gunji, A., Takahashi, H., Nakahachi, T., 2014. Frontal midline theta rhythm and gamma power changes during focused attention on mental calculation : an MEG beamformer analysis. *Frontiers in human neuroscience* 8, 406.



- Jagannathan, S.R., Ezquerro-Nassar, A., Jachs, B., Pustovaya, O.V., Bareham, C.A., Bekinschtein, T.A., 2018. Tracking wakefulness as it fades : Micro-measures of alertness. *NeuroImage* 176, 138–151.
- Janowich, J.R., Cavanagh, J.F., 2018. Delay knowledge and trial set count modulate use of proactive versus reactive control : A meta-analytic review. *Psychon Bull Rev* 25, 1249–1268. <https://doi.org/10.3758/s13423-018-1502-1>.
- Kam, J.W., Dao, E., Blinn, P., Krigolson, O.E., Boyd, L.A., Handy, T.C., 2012. Mind wandering and motor control : off-task thinking disrupts the online adjustment of behavior. *Frontiers in human neuroscience* 6, 329.
- Kato, Y., Endo, H., Kizuka, T., 2009. Mental fatigue and impaired response processes : event-related brain potentials in a Go/NoGo task. *International Journal of Psychophysiology* 72, 204–211.
- Kessler, R.C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E.V.A., Howes, M.J., Jin, R., Secnik, K., Spencer, T., 2005. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) : a short screening scale for use in the general population. *Psychological medicine* 35, 245–256.
- Kirenskaya, A.V., Kamenskov, M.Y., Myamlin, V.V., Novototsky-Vlasov, V.Y., Tkachenko, A.A., 2013. The Antisaccade Task Performance Deficit and Specific CNV Abnormalities in Patients with Stereotyped Paraphilia and Schizophrenia. *Journal of Forensic Sciences* 58, 1219–1226. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.12241>.
- Kirschner, A., Kam, J.W.Y., Handy, T.C., Ward, L.M., 2012. Differential synchronization in default and task-specific networks of the human brain. *Frontiers in human neuroscience* 6, 139.
- Kofler, M.J., Rapport, M.D., Sarver, D.E., Raiker, J.S., Orban, S.A., Friedman, L.M., Kolomeyer, E.G., 2013. Reaction time variability in ADHD : a meta-analytic review of 319 studies. *Clinical psychology review* 33, 795–811.
- Koga, K., Yamada, A., Song, Q., Li, X.-H., Chen, Q.-Y., Liu, R.-H., Ge, J., Zhan, C., Furue, H., Zhuo, M., 2020. Ascending noradrenergic excitation from the locus coeruleus to the anterior cingulate cortex. *Molecular brain* 13, 1–14.
- Kraepelin, E., Barclay, R.M., 1919. Dementia praecox. *Cutting and Shepherd* 13–24.
- Krebs, R.M., Boehler, C.N., Roberts, K.C., Song, A.W., Woldorff, M.G., 2012. The involvement of the dopaminergic midbrain and cortico-striatal-thalamic circuits in the integration of reward prospect and attentional task demands. *Cerebral cortex* 22, 607–615.

- Kropotov, J.D., Ponomarev, V.A., Pronina, M., Jäncke, L., 2017. Functional indexes of reactive cognitive control : ERPs in cued go/no-go tasks. *Psychophysiology* 54, 1899–1915. <https://doi.org/10.1111/psyp.12960>
- Kucyi, A., Esterman, M., Riley, C.S., Valera, E.M., 2016. Spontaneous default network activity reflects behavioral variability independent of mind-wandering. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113, 13899–13904.
- Kucyi, A., Hove, M.J., Esterman, M., Hutchison, R.M., Valera, E.M., 2017. Dynamic brain network correlates of spontaneous fluctuations in attention. *Cerebral cortex* 27, 1831–1840.
- Kucyi, A., Schrouff, J., Bickel, S., Foster, B.L., Shine, J.M., Parvizi, J., 2018. Intracranial electrophysiology reveals reproducible intrinsic functional connectivity within human brain networks. *Journal of Neuroscience* 38, 4230–4242.
- Langner, R., Eickhoff, S.B., 2013. Sustaining attention to simple tasks : a meta-analytic review of the neural mechanisms of vigilant attention. *Psychological bulletin* 139, 870.
- Lara, T., Madrid, J.A., Correa, Á., 2014. The vigilance decrement in executive function is attenuated when individual chronotypes perform at their optimal time of day. *PloS one* 9, e88820.
- Laurens, K.R., Ngan, E.T., Bates, A.T., Kiehl, K.A., Liddle, P.F., 2003. Rostral anterior cingulate cortex dysfunction during error processing in schizophrenia. *Brain* 126, 610–622.
- Lee, T.-H., Sakaki, M., Cheng, R., Velasco, R., Mather, M., 2014. Emotional arousal amplifies the effects of biased competition in the brain. *Social cognitive and affective neuroscience* 9, 2067–2077.
- Lenartowicz, A., Simpson, G.V., Cohen, M.S., 2013. Perspective : Causes and functional significance of temporal variations in attention control. *Frontiers in Human Neuroscience* 7, 381.
- Lesh, T.A., Niendam, T.A., Minzenberg, M.J., Carter, C.S., 2011. Cognitive control deficits in schizophrenia : mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology* 36, 316–338.
- Lesh, T.A., Westphal, A.J., Niendam, T.A., Yoon, J.H., Minzenberg, M.J., Ragland, J.D., Solomon, M., Carter, C.S., 2013. Proactive and reactive cognitive control and dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in first episode schizophrenia. *Neuroimage Clin* 2, 590–599. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.04.010>.

- Li, Z., Deng, W., Liu, Xiang, Zheng, Z., Li, M., Li, Y., Han, Y., Ma, X., Wang, Q., Liu, Xiehe, Li, T., 2015. Contingent negative variation in patients with deficit schizophrenia or bipolar I disorder with psychotic features : Measurement and correlation with clinical characteristics. *Nordic Journal of Psychiatry* 69, 196–203. <https://doi.org/10.3109/08039488.2014.959562>.
- Li, Z., Zheng, B., Deng, W., Liu, X., Zheng, Z., Li, T., 2013. Multi-components of evoked-brain potentials in deficit and nondeficit schizophrenia. *Asia-Pacific Psychiatry* 5, 69–79. <https://doi.org/10.1111/appy.12030>.
- Liu, J.-P., Zhang, C., Zheng, C.-X., 2010. Estimation of the cortical functional connectivity by directed transfer function during mental fatigue. *Applied ergonomics* 42, 114–121.
- Loof, E.D., Vassena, E., Janssens, C., Taeye, L.D., Meurs, A., Roost, D.V., Boon, P., Raedt, R., Verguts, T., 2019. Preparing for hard times : Scalp and intracranial physiological signatures of proactive cognitive control. *Psychophysiology* 56, e13417. <https://doi.org/10.1111/psyp.13417>.
- Lorist, M.M., Boksem, M.A., Ridderinkhof, K.R., 2005. Impaired cognitive control and reduced cingulate activity during mental fatigue. *Cognitive Brain Research* 24, 199–205.
- Luck, S.J., 2014. An introduction to the event-related potential technique. MIT press.
- MacDonald, A.W., Cohen, J.D., Stenger, V.A., Carter, C.S., 2000. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288, 1835–1838.
- MacDonald, A.W., Schulz, S.C., 2009. What we know : findings that every theory of schizophrenia should explain. *Schizophrenia bulletin* 35, 493–508.
- MacDonald III, A.W., Carter, C.S., Kerns, J.G., Ursu, S., Barch, D.M., Holmes, A.J., Stenger, V.A., Cohen, J.D., 2005. Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry* 162, 475–484.
- MacDonald III, A.W., Pogue-Geile, M.F., Debski, T.T., Manuck, S., 2001. Genetic and environmental influences on schizotypy : a community-based twin study. *Schizophrenia bulletin* 27, 47–58.
- MacKenzie, N.E., Kowalchuk, C., Agarwal, S.M., Costa-Dookhan, K.A., Caravaggio, F., Gerretsen, P., Chintoh, A., Remington, G.J., Taylor, V.H., Müller, D.J., 2018. Antipsychotics, metabolic adverse effects, and cognitive function in schizophrenia. *Frontiers in psychiatry* 9, 622.

- Mackworth, N.H., 1948. The breakdown of vigilance during prolonged visual search. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1, 6–21.
- Makeig, S., Inlow, M., 1993. Lapse in alertness : coherence of fluctuations in performance and EEG spectrum. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 86, 23–35.
- Massar, S.A., Lim, J., Sasmita, K., Chee, M.W., 2016. Rewards boost sustained attention through higher effort : A value-based decision making approach. *Biological Psychology* 120, 21–27.
- Mathalon, D.H., Fedor, M., Faustman, W.O., Gray, M., Askari, N., Ford, J.M., 2002. Response-monitoring dysfunction in schizophrenia : an event-related brain potential study. *Journal of abnormal psychology* 111, 22.
- Mathalon, D.H., Jorgensen, K.W., Roach, B.J., Ford, J.M., 2009. Error detection failures in schizophrenia : ERPs and FMRI. *International Journal of Psychophysiology* 73, 109–117.
- McGaughy, J., Kaiser, T., Sarter, M., 1996. Behavioral vigilance following infusions of 192 IgG-saporin into the basal forebrain : selectivity of the behavioral impairment and relation to cortical AChE-positive fiber density. *Behavioral neuroscience* 110, 247.
- McVay, J.C., Kane, M.J., 2010. Does mind wandering reflect executive function or executive failure? Comment on Smallwood and Schooler (2006) and Watkins (2008).
- McVay, J.C., Kane, M.J., 2009. Conducting the train of thought : working memory capacity, goal neglect, and mind wandering in an executive-control task. *Journal of Experimental Psychology : Learning, Memory, and Cognition* 35, 196.
- Menon, V., 2011. Large-scale brain networks and psychopathology : a unifying triple network model. *Trends in cognitive sciences* 15, 483–506.
- Miller, E.K., Cohen, J.D., 2001. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience* 24, 167–202.
- Minzenberg, M.J., Gomes, G.C., Yoon, J.H., Swaab, T.Y., Carter, C.S., 2014. Disrupted action monitoring in recent-onset psychosis patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Research : Neuroimaging* 221, 114–121.
- Mittner, M., Boekel, W., Tucker, A.M., Turner, B.M., Heathcote, A., Forstmann, B.U., 2014. When the brain takes a break : a model-based analysis of mind wandering. *Journal of Neuroscience* 34, 16286–16295.

- Moran, L.V., Tagamets, M.A., Sampath, H., O'Donnell, A., Stein, E.A., Kochunov, P., Hong, L.E., 2013. Disruption of anterior insula modulation of large-scale brain networks in schizophrenia. *Biological psychiatry* 74, 467–474.
- Nelson, J.T., McKinley, R.A., Golob, E.J., Warm, J.S., Parasuraman, R., 2014. Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuroimage* 85, 909–917.
- Notebaert, W., Verguts, T., 2011. Conflict and error adaptation in the Simon task. *Acta psychologica* 136, 212–216.
- O'Connell, R.G., Dockree, P.M., Robertson, I.H., Bellgrove, M.A., Foxe, J.J., Kelly, S.P., 2009. Uncovering the neural signature of lapsing attention : electrophysiological signals predict errors up to 20 s before they occur. *Journal of Neuroscience* 29, 8604–8611.
- O'Doherty, J., Critchley, H., Deichmann, R., Dolan, R.J., 2003. Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices. *Journal of neuroscience* 23, 7931–7939.
- Oehr, C.R., Hanslmayr, S., Fell, J., Deuker, L., Kremers, N.A., Do Lam, A.T., Elger, C.E., Axmacher, N., 2014. Neural communication patterns underlying conflict detection, resolution, and adaptation. *J. Neurosci.* 34, 10438–10452. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3099-13.2014>.
- Padmala, S., Pessoa, L., 2011. Reward reduces conflict by enhancing attentional control and biasing visual cortical processing. *Journal of cognitive neuroscience* 23, 3419–3432.
- Palaniyappan, L., Mallikarjun, P., Joseph, V., White, T.P., Liddle, P.F., 2011. Reality distortion is related to the structure of the salience network in schizophrenia. *Psychological medicine* 41, 1701–1708.
- Palaniyappan, L., Simmonite, M., White, T.P., Liddle, E.B., Liddle, P.F., 2013. Neural primacy of the salience processing system in schizophrenia. *Neuron* 79, 814–828.
- Parasuraman, R., Warm, J.S., See, J.E., 1998. Brain systems of vigilance.
- Perez, V.B., Ford, J.M., Roach, B.J., Woods, S.W., McGlashan, T.H., Srihari, V.H., Loewy, R.L., Vinogradov, S., Mathalon, D.H., 2012. Error monitoring dysfunction across the illness course of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 121, 372.
- Phillips, R.C., Salo, T., Carter, C.S., 2015. Distinct neural correlates for attention lapses in patients with schizophrenia and healthy participants. *Frontiers in human neuroscience* 9, 502.
- Plessen, K.J., Allen, E.A., Eichele, H., van Wageringen, H., Høvik, M.F., Sørensen, L., Worren, M.K., Hugdahl, K., Eichele, T., 2016. Reduced error signalling in

medication-naive children with ADHD : associations with behavioural variability and post-error adaptations. *Journal of psychiatry and neuroscience* : JPN 41, 77.

Polli, F.E., Barton, J.J., Thakkar, K.N., Greve, D.N., Goff, D.C., Rauch, S.L., Manoach, D.S., 2008. Reduced error-related activation in two anterior cingulate circuits is related to impaired performance in schizophrenia. *Brain* 131, 971–986.

Poppe, A.B., Barch, D.M., Carter, C.S., Gold, J.M., Ragland, J.D., Silverstein, S.M., MacDonald III, A.W., 2016. Reduced frontoparietal activity in schizophrenia is linked to a specific deficit in goal maintenance : a multisite functional imaging study. *Schizophrenia bulletin* 42, 1149–1157.

Portas, C.M., Rees, G., Howseman, A.M., Josephs, O., Turner, R., Frith, C.D., 1998. A specific role for the thalamus in mediating the interaction of attention and arousal in humans. *Journal of Neuroscience* 18, 8979–8989.

Potes, C., Brunner, P., Gunduz, A., Knight, R.T., Schalk, G., 2014. Spatial and temporal relationships of electrocorticographic alpha and gamma activity during auditory processing. *Neuroimage* 97, 188–195.

Reinhart, R.M., Mathalon, D.H., Roach, B.J., Ford, J.M., 2011. Relationships between pre-stimulus gamma power and subsequent P300 and reaction time breakdown in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology* 79, 16–24.

Reinhart, R.M.G., Zhu, J., Park, S., Woodman, G.F., 2015. Synchronizing theta oscillations with direct-current stimulation strengthens adaptive control in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 112, 9448–9453. <https://doi.org/10.1073/pnas.1504196112>.

Ridderinkhof, K.R., Van Den Wildenberg, W.P., Segalowitz, S.J., Carter, C.S., 2004. Neurocognitive mechanisms of cognitive control : the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain and cognition* 56, 129–140.

Robertson, I.H., Manly, T., Andrade, J., Baddeley, B.T., Yiend, J., 1997. Oops! : performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia* 35, 747–758.

Robison, M.K., Unsworth, N., 2018. Cognitive and contextual correlates of spontaneous and deliberate mind-wandering. *Journal of Experimental Psychology : Learning, Memory, and Cognition* 44, 85.

- Ros, T., Théberge, J., Frewen, P.A., Kluetsch, R., Densmore, M., Calhoun, V.D., Lanius, R.A., 2013. Mind over chatter : plastic up-regulation of the fMRI salience network directly after EEG neurofeedback. *Neuroimage* 65, 324–335.
- Ryman, S.G., Cavanagh, J.F., Wertz, C.J., Shaff, N.A., Dodd, A.B., Stevens, B., Ling, J., Yeo, R.A., Hanlon, F.M., Bustillo, J., Stromberg, S.F., Lin, D.S., Abrams, S., Mayer, A.R., 2018. Impaired Midline Theta Power and Connectivity During Proactive Cognitive Control in Schizophrenia. *Biological Psychiatry, Mechanisms of Cognitive Impairment in Schizophrenia* 84, 675–683. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.021>
- Sadaghiani, S., Scheeringa, R., Lehongre, K., Morillon, B., Giraud, A.-L., d'Esposito, M., Kleinschmidt, A., 2012. Alpha-band phase synchrony is related to activity in the fronto-parietal adaptive control network. *Journal of Neuroscience* 32, 14305–14310.
- Sarter, M., Paolone, G., 2011. Deficits in attentional control : cholinergic mechanisms and circuitry-based treatment approaches. *Behavioral neuroscience* 125, 825.
- Schachar, R.J., Chen, S., Logan, G.D., Ornstein, T.J., Crosbie, J., Ickowicz, A., Pakulak, A., 2004. Evidence for an error monitoring deficit in attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of abnormal child psychology* 32, 285–293.
- Schneider, M., Hathway, P., Leuchs, L., Sämann, P.G., Czisch, M., Spoormaker, V.I., 2016. Spontaneous pupil dilations during the resting state are associated with activation of the salience network. *NeuroImage* 139, 189–201.
- Seli, P., Cheyne, J.A., Smilek, D., 2013. Wandering minds and wavering rhythms : linking mind wandering and behavioral variability. *Journal of experimental psychology : human perception and performance* 39, 1.
- Seli, P., Smilek, D., Ralph, B.C.W., Schacter, D.L., 2018. The awakening of the attention : Evidence for a link between the monitoring of mind wandering and prospective goals. *J Exp Psychol Gen* 147, 431–443. <https://doi.org/10.1037/xge0000385>.
- Servan-Schreiber, D., Cohen, J.D., Steingard, S., 1996. Schizophrenic deficits in the processing of context : A test of a theoretical model. *Archives of general psychiatry* 53, 1105–1112.
- Sheffield, J.M., Gold, J.M., Strauss, M.E., Carter, C.S., MacDonald, A.W., Ragland, J.D., Silverstein, S.M., Barch, D.M., 2014. Common and specific cognitive deficits in schizophrenia : relationships to function. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience* 14, 161–174.

- Shin, D.-J., Lee, T.Y., Jung, W.H., Kim, S.N., Jang, J.H., Kwon, J.S., 2015. Away from home : the brain of the wandering mind as a model for schizophrenia. *Schizophrenia research* 165, 83–89.
- Smallwood, J., Schooler, J.W., 2006. The restless mind. *Psychological bulletin* 132, 946.
- Stawarczyk, D., 2014. Relationships between mind-wandering and attentional control abilities in young adults and adolescents. *Acta Psychologica* 12.
- Stawarczyk, D., François, C., Wertz, J., D'Argembeau, A., 2020. Drowsiness or mind-wandering? Fluctuations in ocular parameters during attentional lapses. *Biological Psychology* 156, 107950.
- Stevenson, H., Russell, P.N., Helton, W.S., 2011. Search asymmetry, sustained attention, and response inhibition. *Brain and cognition* 77, 215–222.
- Sun, Y., Lim, J., Kwok, K., Bezerianos, A., 2014. Functional cortical connectivity analysis of mental fatigue unmasks hemispheric asymmetry and changes in small-world networks. *Brain and cognition* 85, 220–230.
- Sutherland, M.R., Mather, M., 2012. Negative arousal amplifies the effects of saliency in short-term memory. *Emotion* 12, 1367.
- Suwa, H., Matsushima, E., Ohta, K., Mori, K., 2004. Attention disorders in schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences* 58, 249–256.
- Thomson, D.R., Besner, D., Smilek, D., 2015. A resource-control account of sustained attention : Evidence from mind-wandering and vigilance paradigms. *Perspectives on psychological science* 10, 82–96.
- Tsujimoto, T., Shimazu, H., Isomura, Y., Sasaki, K., 2010. Theta Oscillations in Primate Prefrontal and Anterior Cingulate Cortices in Forewarned Reaction Time Tasks. *Journal of Neurophysiology* 103, 827–843. <https://doi.org/10.1152/jn.00358.2009>.
- Tu, P.-C., Lee, Y.-C., Chen, Y.-S., Li, C.-T., Su, T.-P., 2013. Schizophrenia and the brain's control network : aberrant within-and between-network connectivity of the frontoparietal network in schizophrenia. *Schizophrenia research* 147, 339–347.
- Unsworth, N., Robison, M.K., 2018. Tracking arousal state and mind wandering with pupillometry. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience* 18, 638–664.
- Unsworth, N., Robison, M.K., 2017. The importance of arousal for variation in working memory capacity and attention control : A latent variable pupillometry study. *Journal of Experimental Psychology : Learning, Memory, and Cognition* 43, 1962.



- Unsworth, N., Robison, M.K., 2016. The influence of lapses of attention on working memory capacity. *Memory and Cognition* 44, 188–196.
- van Driel, J., Swart, J.C., Egner, T., Ridderinkhof, K.R., Cohen, M.X., 2015. (No) time for control : frontal theta dynamics reveal the cost of temporally guided conflict anticipation. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience* 15, 787–807.
- van Noordt, S., Segalowitz, S.J., 2012. Performance monitoring and the medial prefrontal cortex : a review of individual differences and context effects as a window on self-regulation. *Front. Hum. Neurosci.* 6. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00197>.
- Vassena, E., Silvetti, M., Boehler, C.N., Achten, E., Fias, W., Verguts, T., 2014. Overlapping neural systems represent cognitive effort and reward anticipation. *PLoS One* 9, e91008.
- Walsh, M.M., Anderson, J.R., 2011. Learning from delayed feedback : neural responses in temporal credit assignment. *Cogn Affect Behav Neurosci* 11, 131–143. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0027-0>.
- Watanabe, M., 1992. Frontal units of the monkey coding the associative significance of visual and auditory stimuli. *Experimental brain research* 89, 233–247.
- Watanabe, M., 1990. Prefrontal unit activity during associative learning in the monkey. *Experimental Brain Research* 80, 296–309.
- Weissman, D.H., Roberts, K.C., Visscher, K.M., Woldorff, M.G., 2006. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nature neuroscience* 9, 971–978.
- West, R., Schwarb, H., 2006. The influence of aging and frontal function on the neural correlates of regulative and evaluative aspects of cognitive control. *Neuropsychology* 20, 468.
- White, T.P., Joseph, V., Francis, S.T., Liddle, P.F., 2010. Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia. *Schizophrenia research* 123, 105–115.
- Wing, V.C., Bacher, I., Sacco, K.A., George, T.P., 2011. Neuropsychological performance in patients with schizophrenia and controls as a function of cigarette smoking status. *Psychiatry research* 188, 320–326.
- Wynn, J.K., Horan, W.P., Kring, A.M., Simons, R.F., Green, M.F., 2010. Impaired anticipatory event-related potentials in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology* 77, 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.05.009>.

- Xia, C., Touroutoglou, A., Quigley, K.S., Feldman Barrett, L., Dickerson, B.C., 2017. Salience network connectivity modulates skin conductance responses in predicting arousal experience. *Journal of cognitive neuroscience* 29, 827–836.
- Yoon, J.H., Minzenberg, M.J., Ursu, S., Walters, R., Wendelken, C., Ragland, J.D., Carter, C.S., 2008. Association of dorsolateral prefrontal cortex dysfunction with disrupted coordinated brain activity in schizophrenia : relationship with impaired cognition, behavioral disorganization, and global function. *American Journal of Psychiatry* 165, 1006–1014.
- Yoon, Y.B., Yun, J.-Y., Jung, W.H., Cho, K.I.K., Kim, S.N., Lee, T.Y., Park, H.Y., Kwon, J.S., 2015. Altered fronto-temporal functional connectivity in individuals at ultra-high-risk of developing psychosis. *PloS one* 10, e0135347.
- Zamorano, F., Kausel, L., Albornoz, C., Lavin, C., Figueroa-Vargas, A., Stecher, X., Aragón-Caqueo, D., Carrasco, X., Aboitiz, F., Billeke, P., 2020. Lateral prefrontal theta oscillations reflect proactive cognitive control impairment in males with attention deficit hyperactivity disorder. *Frontiers in systems neuroscience* 14, 37.
- Zuberer, A., Kucyi, A., Yamashita, A., Wu, C.M., Walter, M., Valera, E.M., Esterman, M., 2021. Integration and segregation across large-scale intrinsic brain networks as a marker of sustained attention and task-unrelated thought. *NeuroImage* 229, 117610.

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACC : Anterior Cingulate Cortex

ANOVA : Analyse de Variance

ASRS : Adult Self Report Scale

CNV : Contingent Negative Variation

CPT : Continuous Performance Task

CRN : Correct Response Negativity

CTET : Continuous Temporal Expectancy Task

CV : Coefficient of Variation

DLPFC : Dorsolateral Prefrontal Cortex

DMN : Default Mode Network

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EEG : Electroencéphalographie

ERN : Error-Related Negativity

ERP : Event-Related Potential

ERSP : Event-Related Spectral Perturbation

FFT : Fast Fourier Transform

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

FPCN : Fronto-Parietal Control Network

ICPS : Inter-Channel Phase Synchrony

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

ITPC : Inter-Trial Phase Coherence

LPFC : Lateral Prefrontal Cortex

mPFC : medial Prefrontal Cortex

SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms

SAPS : Scale for the Assessment of Positive Symptoms

SART : Sustained Attention to Response Task

SD : Standard Deviation

SN : Salience Network

TDAH : Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

tDCS : Stimulation transcrânienne à Courant Direct

TFT : Traditionally Formatted Tasks

TR : Temps de Réaction

VTC : Variance Time Course

# ANNEXE 1

Les scores d'inattention ont été calculés à travers les questions Q1 à Q4 et Q7 à Q11.

# Échelle d'autoévaluation des symptômes du TDAH chez l'adulte (ASRS-v1.1)

Nom du patient :

Date :

**Veillez répondre aux questions ci-dessous en vous évaluant vous-même sur chacun des critères indiqués à l'aide de l'échelle située à droite de la page. Répondez à chaque question en cliquant sur la case qui décrit le mieux ce que vous avez ressenti et comment vous vous êtes comporté au cours des 6 derniers mois. Veuillez remettre ce questionnaire rempli à votre professionnel de la santé pour en discuter lors du rendez-vous d'aujourd'hui.**

## PARTIE A

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
1. À quelle fréquence avez-vous des difficultés à finaliser les derniers détails d'un projet une fois que le plus intéressant a été fait?					
2. À quelle fréquence avez-vous des difficultés à mettre les choses en ordre lorsque vous devez faire un travail qui demande une certaine organisation?					
3. À quelle fréquence avez-vous des difficultés pour vous souvenir de vos rendez-vous ou de vos engagements?					
4. À quelle fréquence avez-vous tendance à éviter ou à remettre à plus tard un travail qui demande beaucoup de réflexion?					
5. À quelle fréquence avez-vous la bougeotte ou agitez-vous vos mains ou vos pieds lorsque vous devez rester assis pendant un long moment?					
6. À quelle fréquence vous sentez-vous trop actif ou obligé de faire des choses, comme si vous étiez actionné par un moteur?					

## PARTIE B

7. À quelle fréquence faites-vous des erreurs d'étourderie lorsque vous travaillez sur un projet ennuyeux ou difficile?					
8. À quelle fréquence avez-vous des difficultés à rester attentif lorsque vous faites un travail ennuyeux ou répétitif?					
9. À quelle fréquence avez-vous des difficultés à vous concentrer sur ce que les gens vous disent, même lorsqu'ils vous parlent directement?					
10. À quelle fréquence avez-vous tendance à égarer ou du mal à retrouver des choses à la maison ou au travail?					
11. À quelle fréquence êtes-vous distrait par de l'activité ou du bruit autour de vous?					
12. À quelle fréquence vous levez-vous pendant des réunions ou d'autres situations dans lesquelles vous êtes censé rester assis?					
13. À quelle fréquence avez-vous la bougeotte ou vous sentez-vous agité?					
14. À quelle fréquence avez-vous des difficultés à vous détendre et à vous relaxer pendant votre temps libre?					
15. À quelle fréquence avez-vous remarqué que vous étiez trop bavard lorsque vous étiez en compagnie d'autres personnes?					
16. À quelle fréquence vous surprenez-vous terminant les phrases des autres dans une discussion avant qu'ils aient pu le faire eux-mêmes?					
17. À quelle fréquence avez-vous des difficultés à attendre votre tour dans une file d'attente?					
18. À quelle fréquence interrompez-vous les autres lorsqu'ils sont occupés?					



# Étude des fluctuations d'attention soutenue chez les volontaires sains et les patients souffrant de schizophrénie

## Résumé

L'objectif de ce travail de thèse était d'avancer sur les mécanismes de contrôle cognitif associés aux fluctuations attentionnelles. A cette fin, nous nous sommes appuyés sur différentes méthodologies pour distinguer des périodes d'attention optimale et suboptimale (sur la base de la variabilité intra-individuelle du temps de réaction, du rapport subjectif des sujets ou encore en isolant des périodes de lapses d'attention soutenue). Nos résultats révèlent que les périodes d'attention optimale étaient associées à un engagement des modes de contrôle proactif et réactif chez les sujets sains alors que chez les sujets inattentifs et les patients souffrant de schizophrénie, ces périodes étaient associées au seul engagement du mode de contrôle réactif. Durant les périodes d'attention suboptimale, chez les sujets sains, le désengagement du seul mode de contrôle proactif révèle le rôle central joué par le cortex préfrontal dorsolatéral dans les fluctuations attentionnelles. Chez les sujets inattentifs et les patients schizophrènes, c'est davantage le cortex préfrontal médian, sous-tendant les mécanismes de contrôle réactif, qui serait impliqué.

Mots-clés : attention soutenue, schizophrénie, oscillations thêta, potentiels évoqués, temps-fréquence

## Abstract

The purpose of this project was to gain more knowledge about cognitive control mechanisms underlying fluctuations of sustained attention. To this end, we relied on different methodologies to distinguish periods of optimal and suboptimal attention, (i.e., based on intraindividual variability in reaction time, subjective report or by isolating periods of attentional lapses). Our results reveal that periods of optimal attention were associated with engagement of both proactive and reactive modes of control in healthy subjects, whereas in inattentive subjects and patients with schizophrenia, these periods were associated with engagement of the reactive mode of control only. During periods of suboptimal attention, in healthy subjects, the disengagement of the proactive control mode alone reveals the central role played by the dorsolateral prefrontal cortex in fluctuations of sustained attention. In inattentive subjects and schizophrenic patients, it is more the medial prefrontal cortex, which underlies the reactive control mechanisms that would be involved.

Keywords: sustained attention, schizophrenia, theta oscillations, event-related potentials, time-frequency