

Imagerie cérébrale et maladies psychiatriques (schizophrénie)

Chris Frith*

Les maladies psychiatriques ne s'expliquent pas par une anomalie de structure mais par un désordre du fonctionnement cérébral. Les nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale, qui permettent de l'étudier directement, ont été appliquées à l'étude des patients psychotiques. Il y a tout lieu de penser que l'état de repos mental chez un sujet psychotique va dépendre de son activité mentale immédiate. La présence de symptômes négatifs, comme la pauvreté psychomotrice et la pauvreté de l'expression orale, est associée à une diminution de l'activité métabolique dans le cortex préfrontal gauche. A l'inverse, les hallucinations et les idées délirantes sont associées à une hyperactivité du cortex temporal gauche. Une approche différente consiste à étudier le patient dans une situation mentale contrôlée et induite par des instructions précises sous la forme de tâches psychologiques. De nombreux arguments indirects suggèrent que le problème fonctionnel de la schizophrénie serait davantage celui d'une déconnexion fonctionnelle entre les régions cérébrales que d'anomalies restreintes à une seule région. Des arguments directs confirmant cette hypothèse devraient voir le jour dans un proche avenir grâce à de nouvelles méthodes d'imagerie.

ADRESSE

C. Frith : *professeur*. Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University of London, Queen Square, London WC1N 3BG, Royaume-Uni.

* Traduction de J.C. Baron, Inserm U. 320, Centre Cyceron, boulevard Henri-Becquerel, BP 5229, 14074 Caen Cedex, France.

m/s n° 4, vol. 15, avril 99

Les principales maladies psychiatriques (schizophrénie, manie et dépression) sont généralement regroupées sous le nom de psychoses fonctionnelles. Le diagnostic de ces affections repose sur un ensemble de symptômes tels que les idées délirantes (croyances erronées) et les hallucinations (perceptions erronées), qui surviennent dans le contexte de perturbations majeures de l'humeur (euphorie ou dépression). Le terme même de psychose fonctionnelle implique que ces maladies prennent leur origine dans un désordre du fonctionnement cérébral. Cependant, de nombreuses

études *post-mortem* ainsi que des études d'imagerie morphologique *in vivo* ont révélé des anomalies de la structure cérébrale dans ces psychoses. Néanmoins, ces anomalies (comme par exemple la dilatation des ventricules ou bien une réduction de l'épaisseur de la substance grise dans le cerveau) ne sont pas spécifiquement associées à la psychose. On voit mal, en outre, comment elles pourraient conduire aux idées délirantes et aux hallucinations qui caractérisent ces affections? Dans ce contexte, il n'est pas surprenant que les nouvelles techniques qui permettent d'étudier de façon directe le fonctionnement cérébral aient été largement appliquées à l'étude de patients psychotiques dès qu'elles ont été disponibles.

Étude de l'activité cérébrale à l'état de «repos»

Dans leurs études pionnières, Ingvar et Franzen [1] ont rapporté l'existence d'une diminution relative de l'activité cérébrale dans les lobes frontaux de patients schizophrènes. Parmi les 50 études de ce type apparues depuis, et qui ont utilisé les mesures du métabolisme cérébral énergétique ou de la perfusion cérébrale, seule une petite majorité a retrouvé cette hypofrontalité. Au contraire, environ 40 % des études ont retrouvé une activité normale au niveau des lobes frontaux et, dans deux études, on rapportait même une hyperactivité frontale (pour revue, voir [2]). Dans toutes ces études, les patients étaient dans un état de «repos» pendant l'acquisition des images. En d'autres termes, ils étaient allongés dans la machine avec pour instruction de rester détendus. Cependant, dans un groupe de patients psychotiques, cet état de «repos mental» ne manquera pas d'être très variable. Par exemple, un patient halluciné continuera à entendre des voix, alors qu'un patient délirant va être en permanence préoccupé par ses idées fixes et qu'un patient maniaque aura une fuite des idées. A l'inverse, des schizophrènes chroniques ou bien les patients atteints de dépression grave auront une activité mentale réduite. Cela pose encore plus de problèmes

avec les nouvelles techniques d'études de l'activité cérébrale telle que la tomographie par émission de positons (TEP) ou l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) car elles sont extrêmement sensibles à l'état de la personne pendant l'acquisition des images. Ainsi, Stephan *et al.* [3] ont demandé à des sujets sains d'imaginer qu'ils étaient en train de déplacer une manette pendant l'acquisition d'images TEP. Ces auteurs ont bien vérifié que ces mouvements imaginaires n'étaient pas associés à une activité musculaire mesurable. Ils ont néanmoins observé l'existence d'une augmentation de l'activité cérébrale dans le système moteur. Cela indique qu'il y a tout lieu de penser que l'état de «repos mental» chez un sujet psychotique va dépendre de son activité mentale immédiate.

Activité cérébrale et état mental

Liddle *et al.* [4] ont étudié des schizophrènes chroniques en état de «repos mental» alors que leur symptomatologie était stabilisée. Ces auteurs ont bien montré qu'il existait des corrélations entre l'activité cérébrale mesurée par la TEP et l'état mental concomitant. Ainsi, la présence de symptômes négatifs comme la pauvreté psychomotrice et celle de l'expression orale étaient associés à une diminution de l'activité métabolique dans le cortex préfrontal gauche. A l'inverse, un symptôme positif comme la désorganisation de la pensée était associé à une hyperactivité frontale médiane et les hallucinations et les idées délirantes à une hyperactivité du cortex temporal gauche. Par la suite, d'autres études ont confirmé que les symptômes négatifs de la schizophrénie (pauvreté du langage, émoussement affectif, retrait social) étaient associés à une hypoactivité frontale. Le trouble du cours de la pensée, les hallucinations et les idées délirantes sont moins bien caractérisés sur le plan de l'activité cérébrale.

Les mêmes remarques s'appliquent aux études de «repos» dans la dépression, c'est-à-dire que le profil des anomalies fonctionnelles observées dépend de l'état mental concomitant du patient. Ainsi, l'humeur dépressive

serait associée à une hypo-activité du cortex cingulaire [5] alors que les désordres cognitifs associés à la dépression sont à mettre en parallèle avec une hypo-activité du cortex préfrontal médian. La pauvreté du langage et le ralentissement psychomoteur, caractéristiques du retrait dépressif, sont associées à une hypo-activité dans le cortex frontal dorso-latéral [6]. Il est néanmoins clair que ces symptômes sont très semblables à ceux observés chez des schizophrènes chroniques. Cela a conduit Dolan *et al.* [7] à faire une comparaison directe entre ces deux groupes de patients, révélant que c'était la pauvreté du langage qui était spécifiquement liée à l'hypo-activité préfrontale dorso-latérale gauche, que ce symptôme survienne dans le contexte d'une dépression ou d'une schizophrénie. Ce type d'observation suggère que les profils d'activité cérébrale sont davantage liés aux symptômes et aux signes cliniques spécifiques qu'aux diagnostics nosographiques. Cette observation renforce l'idée que la contribution principale de l'imagerie fonctionnelle cérébrale sera de mieux comprendre les mécanismes physiologiques sous-jacents aux symptômes psychotiques plutôt que de fournir une information biologique sur les causes des différentes maladies.

Activité cérébrale et symptômes

Une façon élégante d'identifier les profils d'activité cérébrale associée à des symptômes spécifiques est d'étudier les mêmes patients quand le symptôme est présent puis, à nouveau, quand ce symptôme a disparu. Par exemple, McGuire *et al.* [8] ont utilisé la tomographie d'émission monophotonique pour étudier des sujets schizophrènes pendant qu'ils se plaignaient d'hallucinations et de nouveau plusieurs semaines plus tard quand ces symptômes avaient disparu. Il existait une hyperactivité dans la région frontale inférieure gauche (proche de la région de Broca) et dans une moindre mesure dans le cortex temporal gauche lorsque l'étude réalisée en phase symptomatique était comparée à celle effectuée après disparition des hallucinations. En 1995, Silbersweig

et al. [9] ont effectué une étude encore plus détaillée des phénomènes hallucinatoires en étudiant les modifications de l'activité cérébrale qui surviennent au moment où l'hallucination apparaît et disparaît, d'une minute à l'autre. Dans cette étude, le patient avait la consigne d'appuyer sur un bouton pour indiquer exactement le moment où l'hallucination débutait et se terminait. Ces auteurs ont observé une augmentation de l'activité dans les zones du cortex sensoriel associatif, selon une topographie variable d'un patient à l'autre et qui dépendait du type précis d'hallucination. Par exemple, une augmentation de l'activité dans le cortex visuel associatif survenait lorsqu'il existait une composante visuelle dans les hallucinations d'un patient donné. Cependant, chez tous les patients il existait une augmentation de l'activité dans le thalamus pendant les hallucinations (*figure 1*). La même approche pourrait évidemment s'appliquer à l'étude d'autres signes et symptômes fluctuant d'un moment à l'autre, tel que l'incohérence du discours, mais ce type d'étude n'est pas encore apparu dans la littérature.

Dans tout ce qui précède, n'ont été décrites que les associations entre les symptômes et l'activité cérébrale (ou la diminution de celle-ci) dans les diverses régions du cerveau. Cependant, une anomalie de la fonction cérébrale peut-elle « expliquer » un état mental pathologique ?

Épreuves cognitives

Dans les travaux exposés ci-dessus, il s'agissait d'une approche quasi expérimentale dans la mesure où l'activité cérébrale était mise en relation avec des états mentaux survenant de façon spontanée chez un patient donné. Une approche différente consiste à étudier le patient dans une situation mentale contrôlée et induite par des instructions précises données sous la forme de tâches psychologiques. Cette approche permet donc de cibler des systèmes cérébraux spécifiques.

Fonctions exécutives et cortex préfrontal

Weinberger *et al.* [10] ont réalisé, en 1986, une série importante d'études

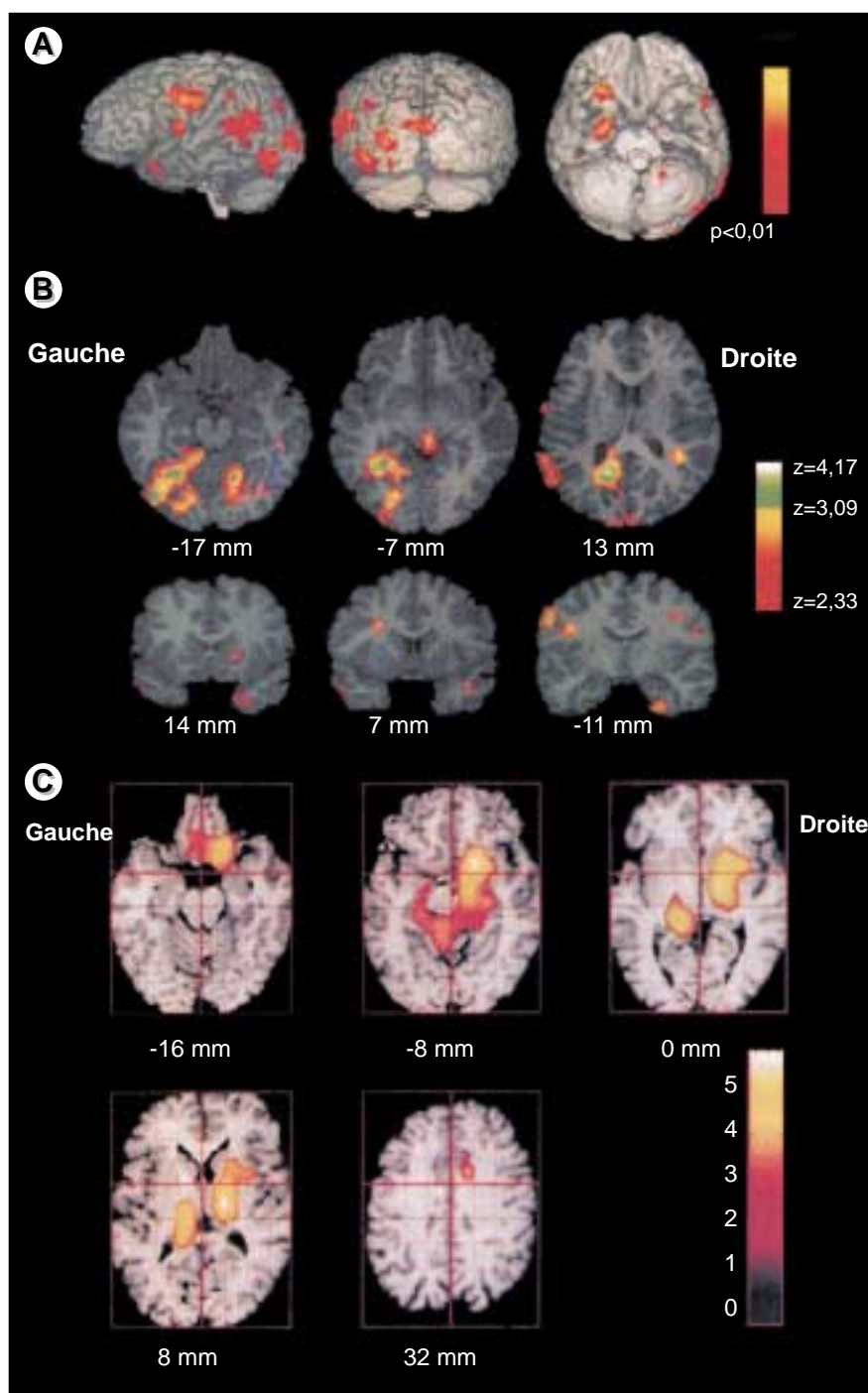


Figure 1. **Importante augmentation de l'activité cérébrale observée par tomographie à émission de positons (TEP) – sur laquelle est superposée une image constituée par résonance magnétique (IRM) – lors des hallucinations.** **A.** Reconstruction volumique du cerveau. **B.** Coupes horizontales (ou axiales) (haut); coupes coronales (bas). **C.** Coupes horizontales, espace stéréotaxique de Talayrac. La série d'images **A**, présentées en « rendu » de surface, provient d'un patient « voyant » des têtes sans corps rouler sur le sol et s'adresser à lui. Les séries d'images **B** et **C** montrent l'activité enregistrée lors d'hallucinations auditives. Les échelles *p* et *z* à droite de l'image sont des indices statistiques de vraisemblance de l'observation; *z* = score *z*, score statistique (lorsque *z* = 2,33, la valeur de *p* est de 0,01). (Cliché Silbersweig et al. [9], avec l'aimable autorisation de David Silbersweig.)

de ce type chez des sujets schizophrènes. La tâche cognitive principale utilisée dans ces travaux a été le test d'appariement de cartes de Wisconsin (WCST). Il s'agit d'une tâche complexe dans laquelle les sujets doivent trier des cartes à jouer selon certaines catégories sur la base d'indications ambiguës de la part de l'expérimentateur. Pour réussir dans cette tâche, le sujet doit être capable de déplacer son attention sur les différentes caractéristiques qui figurent sur les cartes à jouer (couleur, forme et chiffre) car l'expérimentateur va changer la « règle » qui définit l'appariement correct sans prévenir le sujet. On sait depuis longtemps que les patients ayant une lésion du cortex préfrontal ont de grandes difficultés à effectuer ces déplacements attentionnels et ont tendance à persévérer dans l'application de la règle précédente [11]. Un profil semblable d'anomalies est observé chez les patients schizophrènes. Lorsqu'on étudie l'activité cérébrale de sujets sains pendant qu'ils effectuent cette tâche, il y a une augmentation d'activité dans le cortex préfrontal dorso-latéral par rapport à une tâche de référence qui n'implique pas ces

déplacements constants de l'attention. Chez le schizophrène, cette activation du cortex préfrontal dorso-latéral n'est pas observée (figure 2). Cette absence d'activation du cortex préfrontal correspond à la perte de capacité du patient à déplacer son attention. Cependant, l'interprétation de cette observation n'est pas évidente [11]. Ce dysfonctionnement du cortex préfrontal induit-il le déficit clinique ou bien, à l'inverse, l'absence d'activation du cortex frontal est-elle due à la performance insuffisante du patient?

L'épreuve de fluence verbale (qui consiste ici à dire le maximum de mots auquel on pense commençant par la lettre f) est une tâche plus simple et qui est également altérée en cas de lésion frontale. Les schizophrènes ont également des difficultés à réaliser cette tâche. Il est possible, avec une tâche de fluence verbale, d'adapter le niveau de performance des sujets sains à celui des patients en modulant la fréquence d'évocation des mots à l'aide d'un signal extérieur. Dans des études de ce type, il a été montré que l'activation du cortex dorso-latéral préfrontal est normale chez les patients schizophrènes par

rapport aux sujets sains, mais que, en revanche, il existe une diminution de l'activation du cortex cingulaire antérieur [13]. Un profil semblable d'hypo-activation du cortex cingulaire antérieur a été rapporté par Andreasen *et al.* en 1992 [2] à l'aide d'une troisième tâche « frontale », le test de la Tour de Londres, qui exige que le sujet effectue un plan d'action prévisionnel. Dans cette étude, les effets observés étaient particulièrement prononcés chez les patients qui avaient des symptômes négatifs.

Imagerie mentale auditive et lobes temporaux

McGuire *et al.* [14] ont utilisé des épreuves cognitives complètement différentes, supposées être hallucinations auditives. Pendant l'acquisition des données de la TEP, on présentait aux patients des séries de mots sur un écran et on demandait aux sujets d'imaginer qu'ils entendaient ces mots lus à haute voix par une autre personne. Dans l'épreuve de référence, ils devaient simplement observer ces mots présentés sur l'écran. Chez le sujet sain, cette tâche d'imagerie mentale auditive active le gyrus temporal moyen gauche et l'aire motrice supplémentaire. Dans le groupe de schizophrènes sans hallucinations, un profil d'activation semblable était observé. A l'inverse, dans le groupe de patients qui étaient très sujets aux hallucinations auditives (même à distance de l'étude TEP), il existait une diminution de l'activité de ces mêmes zones pendant la tâche d'imagerie mentale auditive. Ce profil anormal d'activité cérébrale pourrait sous-tendre le fait que ces patients ressentent leur imagerie mentale auditive comme provenant d'une source externe lors des rechutes aiguës de leur maladie.

Ces différentes études ont donc révélé des anomalies qualitatives de l'activité cérébrale chez des patients schizophrènes pendant qu'ils effectuent certaines tâches cognitives. Cependant, si l'on veut vraiment comprendre les symptômes de la schizophrénie et des autres psychoses, nous devons être capables d'effectuer le lien entre ces anomalies de la fonction cérébrale et les perturbations des processus cognitifs.

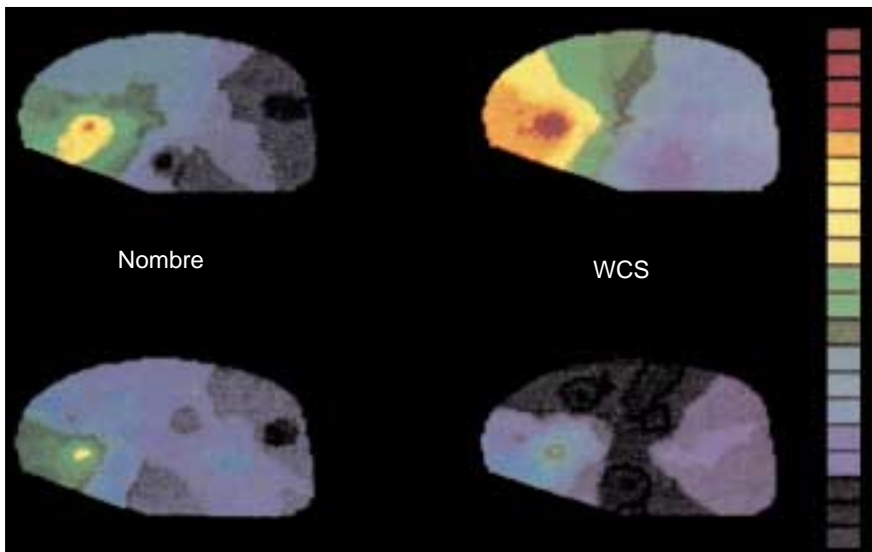


Figure 2. **Chez des patients schizophrènes chroniques (images du bas) essayant de résoudre un nouveau problème, comme lors du test de Wisconsin (WCS), l'activité du cortex frontal n'est pas augmentée, à la différence de ce qui se produit chez les sujets normaux dont le lobe frontal (en jaune) s'allume (images du haut).** Les quatre images sont des vues latérales gauches. WCS: Wisconsin card sorting. Traceur de débit sanguin cérébral: Xénon 133 (échelle de débit sanguin cérébral). (Cliché Daniel Weinberger *et al.*, avec son aimable autorisation.)

Mécanismes sous-jacents aux symptômes

Délire de « contrôle de la pensée »

Beaucoup de symptômes de la schizophrénie peuvent être interprétés comme un défaut « d'autocontrôle » [15]. Le candidat le plus évident pour ce mécanisme est l'« automatisme mental ». Celui-ci peut prendre différentes formes, mais toutes impliquent un défaut d'autocontrôle. En effet, le patient a l'impression que ses actes, ses pensées, ses émotions lui sont dictés par une force extérieure. Par exemple, un patient déclare : « Une force extérieure fait bouger mes lèvres, je me mets à parler mais les mots ne viennent pas de moi. » Un autre patient déclare : « Des pensées étranges comme "Assassine Dieu !" sont introduites dans ma tête », et « C'est comme si mon cerveau travaillait mais ce n'est pas le cas, les pensées viennent de cette personne. Ce sont ses pensées à elle ». Dans ces exemples, le patient ressent ses actions propres comme si elles étaient engendrées à l'extérieur. Chaque acte, comme celui de déplacer un membre ou de parler, a des conséquences sensorielles, comme par exemple la sensation que le membre se retrouve dans une nouvelle position ou bien le fait que l'on entende sa propre voix. Cependant, nous avons conscience que ces sensations sont causées par nos propres actions. Cette conscience implique que nous contrôlons nos propres actions et que nous anticipons leurs conséquences sensorielles. De tels processus cognitifs peuvent être liés directement à certains concepts physiologiques comme par exemple la décharge corollaire de Sperry [16]. De même, le signal qui véhicule l'ordre moteur peut aussi être utilisé comme une décharge corollaire pour prédire des conséquences sensorielles de cette action (modèle antérograde). On peut, dès lors, formuler l'hypothèse – s'il existe une anomalie dans ce système qui fasse que les conséquences sensorielles des actions ne seraient plus anticipées – selon laquelle cela pourrait conduire aux impressions anormales que perçoivent les patients schizophrènes. Les conséquences sensorielles de leurs propres actions auraient ainsi les

caractéristiques perceptives d'événements extérieurs.

Bien que nous sachions encore peu de choses des éléments précis de ce mécanisme physiologique, il y a tout lieu de penser qu'il implique une interaction entre les régions frontales concernées par la production des actes et les régions postérieures où les sensations sont enregistrées et interprétées. Paus *et al.* [17] ont apporté des éléments en faveur de cette interaction en étudiant, en TEP, des sujets sains pendant qu'ils effectuaient des mouvements oculaires à fréquence variable. Lors des fréquences rapides, il y avait une activation du champ oculomoteur frontal, et une désactivation dans les aires visuelles occipitales. Cette diminution d'activité du cortex visuel n'était pas due à une modification de la stimulation sensorielle visuelle secondaire aux mouvements oculaires, puisque les sujets étaient dans le noir. Elle pourrait davantage refléter les conséquences d'un signal qui, partant des mouvements oculaires, anticiperait les modifications de stimulations visuelles et ainsi annulerait l'activation due à cette stimulation. Quelle qu'en soit l'interprétation, cette étude démontre très clairement l'existence d'une connexion fonctionnelle entre les champs oculomoteurs frontaux impliqués dans la production du mouvement oculaire et le cortex visuel dont le rôle est de recevoir les stimulus visuels.

Spence *et al.* [18] ont étudié en TEP des patients atteints de syndrome d'automatisme mental pendant qu'ils effectuaient une tâche simple qui consistait à déplacer une manette dans les quatre directions (avant, arrière, droite et gauche) de façon libre. Dans la tâche de contrôle, à l'inverse, les sujets devaient déplacer la manette toujours dans la même direction et au même rythme. Le déplacement libre de la manette était associé à une activation du cortex préfrontal dorso-latéral et du cortex pariétal supérieur. Chez les patients atteints d'automatisme mental, l'activation du cortex pariétal était significativement plus grande que chez les sujets sains et les schizophrènes non délirants. De plus, cette activité excessive du cortex pariétal disparaissait lorsque les patients délirants avaient récupéré de leur trouble.

Cette région du cortex pariétal contient des neurones qui codent pour la position des membres. On peut alors faire l'hypothèse selon laquelle l'hyperactivité observée dans cette région pourrait être liée à l'expérience de déplacement « inattendu » de la position des membres associée au délire d'automatisme mental. Par ailleurs, ces auteurs ont également montré une hypo-activation du cortex préfrontal dorso-latéral chez les sujets schizophrènes, qu'ils présentent ou non un syndrome d'automatisme mental. Cette hypo-activation se normalisait également lorsque les patients étaient améliorés. Cette association d'une hypo-activation préfrontale et d'une hyperactivation pariétale pourrait constituer l'anomalie physiologique expliquant les problèmes d'autocontrôle supposés sous-tendre l'automatisme mental.

Hallucinations auditives

Les hallucinations ont aussi été expliquées en termes de défaut d'autocontrôle [15]. Dans l'exemple du « délire radiophonique », les patients entendent leurs propres pensées comme si elles étaient prononcées : « C'était comme si mes oreilles étaient bouchées et mes pensées hurlées à haute voix. » Dans le cas de tels patients qui entendent des personnes leur parler directement, voire parler d'eux (hallucinations par personne interposée), de nombreux arguments cliniques plaident en faveur de l'idée que ce sont bien les pensées propres du patient, ou même son langage interne, qui sont la source des hallucinations auditives. Ainsi, pour ce qui est des symptômes auditifs, le patient ressent ses propres productions verbales comme si elles venaient d'une source extérieure. Selon le modèle de la décharge corollaire décrit ci-dessus, on pourrait donc s'attendre chez ces sujets à ce que les « voix » soient associées à une hyperactivation des zones de réception du langage situées dans le cortex temporal gauche (*figure 3*). Le travail de McGuire *et al.* [14] (déjà mentionné ci-dessus) montre une activité cérébrale anormale pendant l'imagerie mentale auditive chez des patients sujets aux hallucinations. A ce jour, il n'y a pas eu d'expérience sur les hallucinations

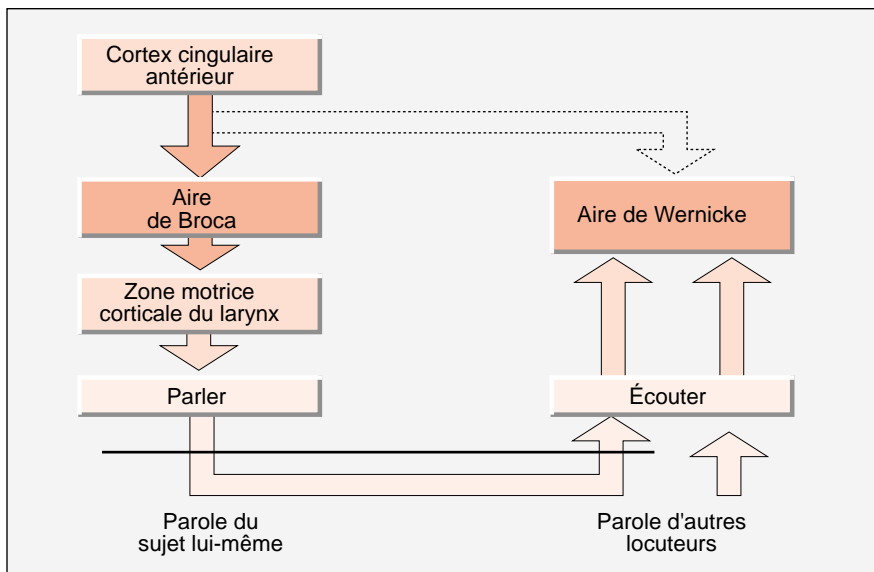


Figure 3. **La production des paroles est activée par l'aire de Broca, alors que l'écoute de paroles active l'aire de Wernicke.** Chez des sujets sains, la distinction entre sa propre parole et celle des autres se fait probablement par l'intermédiaire d'un message envoyé par le cortex cingulaire antérieur. Ce mécanisme d'autocontrôle ne se produirait pas chez les schizophrènes. (D'après La Recherche, n° 289, juillet-août 1996.)

auditives selon le même protocole que celui pratiqué dans l'étude de Spence *et al.* [18] concernant l'automatisme mental. Cependant, une hyperactivité du cortex temporal gauche a été rapportée chez des schizophrènes tant au stade aigu qu'en phase chronique lorsqu'ils exécutent une tâche de production de mots [7, 19] (figure 4).

La schizophrénie : un syndrome de déconnexion ?

Les techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale permettent également d'étudier la connexion fonctionnelle entre les différentes régions cérébrales, et cela a été appliqué à l'étude de patients schizophrènes chroniques. Chez des sujets sains,

cette étude a montré que, lors de la production de mots, il existait une forte interaction négative entre le cortex préfrontal dorso-latéral et les régions temporales gauches, telle que toute augmentation d'activité dans le cortex préfrontal dorso-latéral était associée à une diminution d'activité dans le cortex temporal gauche. Chez les sujets schizophrènes, cette corrélation avait disparu, ce qui implique une déconnexion fonctionnelle entre ces deux groupes de régions cérébrales [20]. Il existe aussi de nombreux arguments indirects qui suggèrent que le problème fonctionnel de la schizophrénie serait davantage celui d'une déconnexion fonctionnelle entre les régions cérébrales que d'anomalies restreintes à une seule région [21, 22]. Des arguments directs pour cette hypothèse devraient être obtenus dans un avenir proche grâce à l'introduction de nouvelles méthodes d'imagerie fonctionnelle cérébrale telle que l'IRM fonctionnelle, qui permet l'acquisition rapide d'un très grand nombre d'images chez un sujet donné. L'avantage de cette hypothèse est qu'elle pourrait être reliée plus directement à un modèle cognitif de la survenue de certains symptômes psychotiques ■

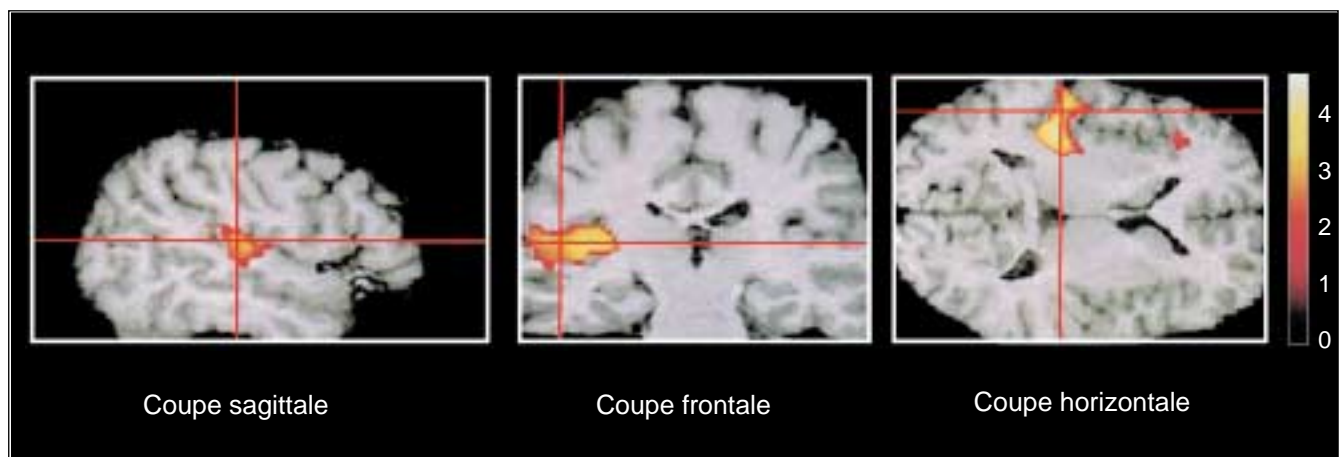


Figure 4. **Chez des patients schizophrènes, l'activité ne se réduit pas dans les aires temporales lors d'une tâche de langage, ce qui signifierait qu'elle n'est pas modulée par les aires du langage. Cette déconnexion pourrait expliquer les hallucinations auditives.** À l'inverse chez des sujets sains (non présentés), une tâche d'évocation de mots commençant par une même lettre induit une combinaison d'activité augmentée dans les aires frontales du cortex et une réduction d'activité dans les zones temporales. (Cliché Ray Dolan *et al.* [13], avec l'aimable autorisation de La Recherche, n° 289, juillet-août 1996.)

RÉFÉRENCES

1. Ingvar DH, Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 50: 425-62.
2. Andreassen NC, Rezaï K, Alliger R, *et al.* Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 943-58.
3. Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, *et al.* Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol* 1995; 73: 373-86.
4. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RSJ. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 179-86.
5. Bench CJ, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery. *Psychol Med* 1995; 25: 247-62.
6. Bench CJ, Friston KJ, Brown R, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow (rCBF) in depression measured by positron emission tomography (PET): the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* 1993; 23: 579-90.
7. Dolan RJ, Bench CJ, Liddle PF, *et al.* Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses symptom or disease specificity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1290-4.
8. McGuire PK, Shah P, Murray RM. Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 1993; 342: 703-6.
9. Silbersweig DA, Stern E, Frith CD, *et al.* A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995; 378: 176-9.
10. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 114-24.
11. Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch Neurol* 1963; 9: 90-100.
12. Weinberger DR, Berman KF. Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Phil Trans Roy Soc Lond B* 1996; 351: 1495-503.
13. Dolan RJ, Fletcher P, Frith CD, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Grasby PM. Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Nature* 1995; 378: 180-2.
14. McGuire PK, Silbersweig DA, Wright I, *et al.* Abnormal inner speech: a physiological basis for auditory hallucinations. *Lancet* 1995; 346: 596-600.
15. Frith CD. Neuropsychologie cognitive de la schizophrénie. Paris: Presses Universitaires de France, 1996.
16. Sperry RW. Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. *J Comp Physiol Psychol* 1950; 43: 482-9.
17. Paus T, Marrett S, Evans AC, Worsley K. Imaging motor to sensory discharges in the human brain. *Neuroimage* 1996; 4: 78-86.
18. Spence SA, Brooks DJ, Hirsch SR, Liddle PF, Meehan J, Grasby PM. A PET study of voluntary movement in schizophrenic patients experiencing passivity phenomena (delusions of control). *Brain* 1997; 120: 1997-2012.
19. Frith CD, Friston KJ, Herold S, *et al.* Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 343-9.
20. Friston KJ, Herold S, Fletcher P, *et al.* Abnormal fronto-temporal interactions in schizophrenia. In: Watson SJ, ed. *Biology of schizophrenia and affective disorders*. New York: Raven Press, 1995: 449-81.
21. Frith CD. The role of the prefrontal cortex in self-consciousness: the case of auditory hallucinations. *Phil Trans Roy Soc Biol Sci Lond B* 1996; 351: 1505-12.
22. McGuire PK, Frith CD. Disordered functional connectivity in schizophrenia. *Physiol Med* 1996; 26: 663-7.

TIRÉS À PART

C. Frith.

Summary

Brain imaging and psychiatric disorders (schizophrenia)

Since psychiatric disorders most probably result from abnormalities of brain function rather than structure the new functional brain imaging techniques are of enormous importance in the study of psychiatric patients. Three main approaches have been adopted. First, the pattern of brain activity has been observed in patients while at rest or when experiencing particular symptoms. The presence of negative features such as poverty of speech and social withdrawal tend to be associated with reduced activity in the frontal cortex, while patients experiencing hallucinations tend to show over-activity in sensory association cortex. Second, the pattern of brain activity has been observed while patients perform tasks designed to engage particular brain systems. Abnormal patterns of activity have been observed when patients perform complex problem solving tasks and when they are engaged in auditory imagery. Third, brain imaging has been used to examine hypotheses about the mechanisms underlying particular symptoms. For example, some symptoms, such as delusions of control, may arise from a failure of self-monitoring which results in sensations stemming from the patients own actions being responded to as unexpected events of external origin. The observation of over-activity in relevant brain areas is consistent with this hypothesis. This over-activity may result from disconnections between frontal regions concerned with generating actions and posterior regions concerned with analysis of the sensory consequences of these actions.

SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE