



## La stéréotypie dans la psychose schizophrénique

F Janssen, M De Hert, E De Bleeker, M D'haenens,  
H Hellebuyck, B Sabbe, J Hulselmans, D Lecompte,  
C Mertens, J Peuskens, F Vandendriessche,  
C Bervoets, M Wampers

Cet article a vu le jour en raison de la conviction du Dr Paul Janssen, pour qui la psychose est caractérisée par un état hyperdopaminergique dans le cerveau. Un niveau accru de dopamine peut se traduire par un comportement et des actes stéréotypés. Sur la base des expériences de Mittenecker (1960), il a développé un système informatisé pour mesurer de manière standardisée les stéréotypies. Des études sont en cours avec ce système à différents endroits du globe.

*“S’il n’avait pensé qu’aux pilules, plusieurs médicaments n’existeraient pas aujourd’hui”*

Décès du Dr Paul Janssen.

Le 11 novembre dernier, le Dr Paul Janssen est décédé subitement à Rome, à l'âge de 77 ans. Le Dr Janssen était une sommité dans le monde de la création des médicaments et l'un des scientifiques belges les plus renommés. Fait unique, il est le seul chercheur dans l'histoire dont l'OMS a inclus cinq découvertes dans la "Liste des médicaments essentiels".

Le Dr Paul Janssen est né en 1926, d'un père généraliste flamand. Il a grandi à une époque où la médecine ne pouvait pas encore faire grand-chose pour les patients, même s'ils avaient les moyens financiers nécessaires. Il a étudié la médecine et la chimie à Louvain et à Gand.

Il y a très exactement 50 ans, il a commencé des recherches sur les médicaments dans l'entreprise de son père, à Turnhout. Les débuts furent modestes, avec des moyens financiers très limités, suscitant une bonne dose de scepticisme à l'extérieur. Mais sa foi en sa propre compétence professionnelle et en celle de ses collègues était inébranlable. *"Les gens pensaient que mes plans étaient irréalisables,"* déclarait-il. *"J'étais encore très jeune et je tirais partiellement ma motivation de mon envie de montrer à tout le monde que j'avais raison, et qu'ils avaient tort."* Quatre ans après la fondation de l'entreprise, son premier médicament est arrivé sur le marché.

Depuis lors, Janssen Pharmaceutica (qui fait partie de Johnson & Johnson depuis 1961) est devenue l'une des grandes entreprises dans le domaine des soins de santé.

Le Dr Paul Janssen fut l'un des chercheurs les plus productifs, en ce qui concerne les médicaments du siècle dernier. Dans de nombreux domaines pathologiques, il a créé – avec ses collaborateurs – des produits innovants, notamment dans le domaine de l'anesthésie, de la lutte contre la douleur, des mycoses, des troubles gastro-intestinaux, ainsi qu'en psychiatrie.

Il fut titulaire de plus de 150 brevets, en tant qu'inventeur de médicaments.

Dans le monde entier, il a reçu 22 doctorats honoris causa et plus de 80 prix médicaux. Il est l'auteur ou le coauteur de plus de 850 publications scientifiques. Avec ses collaborateurs, le Dr Paul Janssen a commercialisé 77 médicaments, ce qui est un record mondial absolu.

Il est donc évident que son impact sur le plan scientifique et clinique est énorme. Au sein de la psychiatrie, il est à l'origine d'une dizaine de neuroleptiques classiques et de la rispéridone (Risperdal®), un antipsychotique de deuxième génération.

J'ai eu le grand plaisir de rencontrer le Dr Paul (comme tous ceux de son entourage l'appelaient) à plusieurs reprises. Je n'oublierai jamais notre première rencontre, lorsque j'étais jeune psychiatre, lors d'un congrès à Washington. C'est par hasard que je me suis retrouvé à sa table au cours d'un dîner au Grand Central Station. En dépit de sa réputation scientifique impressionnante, le Dr Paul était avant tout un homme chaleureux et très accessible. D'une manière presque paternaliste, il réussissait à mettre un jeune psychiatre parfaitement à l'aise, et toute la soirée a consisté en un dialogue passionnant sur mille et un sujets. Loin de se contenter d'être un "créateur de médicaments", il était également toujours médecin, portant un grand intérêt pour le travail clinique et les expériences individuelles relatives aux patients psychotiques. Le lendemain, nous avons assisté ensemble au désastre que fut le match Belgique - Arabie

Saoudite lors de la Coupe du Monde. Et ce ne fut pas une mince affaire de tenter d'éclaircir les mystères du football à John Kane (un chercheur américain réputé dans le domaine de la schizophrénie).

En dépit de son immense sérieux scientifique et de son érudition, le Dr Paul était également un épïcúrien. J'ai eu plusieurs fois le plaisir de dîner avec lui. Je me souviens également du Dr Paul, à l'une ou l'autre occasion, comme d'un "causeur", un orateur passionnant et passionné. Qu'il s'agisse de médecine, de médicaments, d'histoire, d'art, de son entreprise, de Beerse et de ses environs ou de problèmes mondiaux, il avait une histoire et un avis tranché sur tout. Je n'ai jamais oublié le récit expliquant comment l'observation des conséquences psychiques du dopage chez les cyclistes utilisant des amphétamines fut à la base de la découverte et du développement de l'halopéridol (Haldol®).

Il avait une opinion et une conviction prononcées dans toutes sortes de domaines médicaux. Il était également direct et ne cachait jamais ses convictions. Il était critique vis-à-vis de lui-même, de sa propre entreprise et des autres scientifiques. Néanmoins, il était ouvert à d'autres opinions, et était toujours prêt à entamer un débat, je pense même qu'il y prenait un certain plaisir.

Une anecdote illustre son esprit ouvert et critique. Ainsi, il était convaincu que, sur une base pharmacologique, une substance donnée ne pourrait jamais être un antipsychotique puissant. Lorsque, en tant que psychiatres cliniciens, nous ne sommes pas parvenus à le ramener à de meilleurs sentiments, il a relevé avec plaisir le défi de visiter notre centre pour aller dialoguer avec les patients guéris grâce à ce médicament. Les patients avaient nettement plus de force de persuasion que le psychiatre. Il a alors animé un atelier sur les antipsychotiques, pour un groupe de 30 patients psychotiques de longue date. Pour les patients participants, ce fut une expérience unique qui reste gravée dans la mémoire de nombre d'entre eux.

Tout ceci nous conduit enfin à son grand intérêt et son attention pour le patient individuel et sa souffrance personnelle. En tant que chercheur, il était vraiment intéressé par les personnes présentant des troubles psychotiques et son souhait ultime dans le développement de nouveaux médicaments était d'améliorer leur sort.

Les dernières années de sa vie, il s'était retiré avec un groupe de collaborateurs dévoués dans une villa située à Vosselaar, où il a continué à travailler d'arrache-pied au développement de nouveaux médicaments, notamment pour le VIH et les psychoses. Des expressions telles que: *"Je ne m'arrête pas à mes prestations passées"*, et *"Le passé m'intéresse peu. Je m'intéresse plus au présent, et surtout à l'avenir"* illustrent assez bien sa personnalité et sa quête de méthodes innovantes pour aider les gens.

Bref, son décès représente non seulement la perte d'un chercheur de génie et d'un pionnier dans le développement des médicaments, mais aussi celle d'un grand homme au grand cœur.

## Marc De Hert

Psychiatre – psychothérapeute

UC St Jozef, Kortenbergh & PSC St Alexius, Ixelles

# La stéréotypie dans la psychose schizophrénique

Le comportement stéréotypé était un élément important dans la description initiale de la "démence précoce" (1) et de la schizophrénie (2). Cependant, ces signes pathologiques surviennent également dans différentes affections psychiatriques et neurologiques (**Tableau 1**).

**Tableau 1: Les principales affections dans lesquelles on observe des stéréotypies.**

Affections psychiatriques:

- Schizophrénie
- Autisme
- Troubles obsessionnels compulsifs
- Assuétudes

Affections neurologiques:

- Lésions du lobe frontal
- Syndrome de Gilles de la Tourette
- Maladie de Parkinson
- Démence
- Maladie de Wilson

La psychiatrie moderne n'a cependant consacré qu'une attention limitée au phénomène, peut-être parce qu'un paradigme dominant post-Bleulerien a considéré que les problèmes neurologiques ne sont pas pertinents pour ce trouble (3, 4). De même, les problèmes pour définir correctement les stéréotypies et la distinction avec les mouvements involontaires, les maniérismes et les actes obsessionnels diminuent vraisemblablement l'intérêt pour le phénomène, tout comme le fait que l'utilisation largement répandue des antipsychotiques masque les troubles moteurs autant qu'elle en induit.

La conséquence de tout ceci est que les études récentes relatives aux stéréotypies sont pratiquement inexistantes, et qu'il règne une énorme confusion quant à la signification du concept sur le plan du contenu.

## Qu'est-ce que la stéréotypie?

La stéréotypie est un terme dont la signification semble claire sur le plan du contenu. Et pourtant,

les diverses définitions qui sont données de ce concept s'avèrent différer les unes des autres sur des points essentiels. En outre, les termes stéréotypie et persévération se confondent souvent dans la littérature.

Jaspers (5) cite la définition des stéréotypies formulée par Kläsi (6): "manifestations qui sont répétées de la même manière pendant une longue période. Elles sont distinctes de l'activité totale de la personne, c.-à-d. qu'elles sont automatiques, qu'elles n'expriment pas une humeur et qu'elles ne sont pas non plus propres à un but objectif". Tant l'origine que la signification des stéréotypies varient. Il peut s'agir de reliquats de mouvements autrefois judicieux, ou elles peuvent trouver leur origine dans un monde délirant.

Bleuler (7) affirme que les mouvements ou actions deviennent parfois stéréotypés, phénomène dans lequel des mécanismes très différents peuvent jouer un rôle. Parfois, des patients catatoniques ne peuvent s'arrêter de répéter sans cesse le même mouvement, comme se laver le visage ou manger de la soupe à la cuillère. Rarement, un affect accompagnant prononcé caractérise un acte qui est sans cesse répété, sans l'intervention du patient. En outre, les actes se raccourcissent au fil du temps, ou on observe un glissement au niveau de la localisation. C'est de cette manière et d'autres que des stéréotypies naissent chez des patients catatoniques, lesquelles se maintiennent souvent pendant des années et semblent inutiles, tant pour le patient que pour les soignants. On peut apporter des modifications à des gestes habituels, qui deviennent alors stéréotypés. Si la stéréotypie concerne la parole, ce sont des mots ou des phrases entières, inutiles dans le contexte, qui sont sans cesse répétés, souvent avec une intonation frappante, également stéréotypée.

Pour Bleuler, la persévération organique qui survient typiquement chez les patients aphasiques est une chose totalement différente. Ces patients ne réussissent pas à se détacher d'un mot qu'ils

viennent d'entendre ou qu'ils ont prononcé, et continuent à le répéter même s'ils veulent dire autre chose. Le même phénomène peut se produire avec des actes ou des pensées simples.

Chez les patients schizophrènes, la stéréotypie peut concerner tous les domaines et peut être temporaire ou persister des années durant. Bleuler distingue les stéréotypies de mouvement et de position, les stéréotypies de lieu, et la stéréotypie du discours.

Mayer-Gross (8) affirme que les stéréotypies peuvent bien sûr être purement neurologiques, mais qu'elles sont souvent rationnelles chez les patients schizophrènes. Il distingue les stéréotypies de position, que le patient adopte spontanément et qui sont souvent interprétées comme significatives *a posteriori*. En outre, il existe les stéréotypies de mouvement, qui vont d'un comportement moteur "neurologique" simple à des hyperkinésies complexes avec un caractère hautement symbolique. Ces mouvements peuvent signifier ce qu'on suppose, sur la base de la connaissance qu'on a des mouvements normaux apparentés, ou précisément le contraire, ou encore ils peuvent être dépourvus de toute signification psychologique.

Kraus (8) définit la stéréotypie comme un mouvement, un acte ou une série d'actes inutiles et répétitifs. Le concept peut également être défini plus largement, le terme étant alors également utilisé pour se référer à des attitudes corporelles ou des positions de parties du corps, sans cesse adoptées. L'inutilité est caractéristique des stéréotypies, ce qui implique – selon Kraus – qu'il est erroné d'inclure dans les stéréotypies des mouvements sans cesse répétés, mais qui ont un but.

Fish (10) définit le concept de mouvement stéréotypé comme un acte répétitif non ciblé, exécuté de manière uniforme. La stéréotypie peut se rapporter à un mouvement unique ou à un discours répétitif ou stéréotypé. Parfois, on peut encore distinguer les reliquats de l'acte initial, ciblé, au départ duquel la stéréotypie a pris naissance.

Dans l'échelle "Bush-Francis Catatonia Rating scale" (11), la stéréotypie est définie comme des activités motrices répétitives, non ciblées (p.ex. jouer avec ses doigts, toucher de manière répétitive, etc.). Les gestes ne sont pas anormaux en soi, mais ils sont exécutés de manière excessive.

Le DSM-III définit le terme de "mouvement stéréotypé" dans le cadre des "stereotyped movement disorders" (troubles moteurs stéréotypés) pour renvoyer à un mouvement volontaire répétitif, bref ou prolongé, qui est souvent ressenti comme agréable. Dans le DSM-III-R, la caractéristique essentielle de la stéréotypie/"habit disorder" est définie comme l'apparition de gestes répétitifs intentionnels, qui ne sont pas fonctionnels et qui interfèrent clairement avec les activités normales ou qui peuvent provoquer des lésions physiques. Dans le DSM-IV, le terme stéréotypie/"habit disorder" est remplacé par "mouvements stéréotypés". La définition sur le plan du contenu reste pratiquement inchangée: il s'agit d'un comportement moteur répétitif, souvent exagéré en apparence et non fonctionnel, qui interfère clairement avec les occupations normales ou qui entraîne des lésions physiques auto-induites. Le comportement ne peut être attribué à une compulsion, un tic ou aux effets d'un médicament, ni à une affection somatique. Le comportement persiste au moins pendant quatre semaines.

Toutefois, des définitions comparables sur le plan du contenu sont également formulées pour le concept de persévération. Dans de nombreuses études qui ont pour but d'évaluer les stéréotypies, on utilise donc des tâches qui peuvent également être considérées comme des mesures de la persévération, p.ex. la tâche du "two-choice-guessing" (voir plus loin). Ainsi, Crider (12) définit la persévération comme une répétition contextuelle inadaptée et involontaire d'une réponse ou d'une unité de comportement. Au sein de la psychose schizophrénique, la persévération peut englober des comportements tant simples que complexes.

Sandson et Albert (13) distinguent trois formes de persévération:

- persévération continue: il s'agit de l'impossibilité de mettre fin à une réponse discontinue, ce qui fait que cette réponse est répétée sans interruption.

- persévération récurrente, qui peut adopter deux formes:
  - la répétition d'une réponse antérieure à un stimulus ultérieur (p.ex. tâche du "two-choice guessing", voir plus loin) et
  - l'intrusion répétée d'une réponse initiale dans une séquence de réponse suivante.
- persévération *stuck-in-set* (bloquée): s'observe typiquement dans les inversions de tâches, où le patient ne réussit pas à changer de mode de réponse après une modification de contingence réponse-résultat, c.-à-d. lorsqu'une réaction qui entraînait initialement un résultat positif ne le fait plus. A titre d'exemple, citons ici le *Wisconsin Card Sorting Test*.

Dans la littérature, les termes stéréotypie et persévération sont utilisés soit de manière interchangeable, soit comme des concepts distincts, dans lesquels on part de l'idée que la stéréotypie est plus sévère que la persévération ou on affirme que la stéréotypie se rapporte à des actes moteurs et la persévération plutôt aux conséquences comportementales d'un état mental. Pour éviter de telles hypothèses, Ridley (14) établit la distinction suivante: la stéréotypie se rapporte à la production excessive d'un type donné d'activité motrice ou d'état mental, qui entraîne nécessairement une répétition. Dans la persévération, il s'agirait plutôt d'une limitation dans le choix des actions possibles, ce qui fait que le comportement est répété, mais qu'il n'est pas excessif.

Cette confusion de concepts a pour conséquence que, dans les études, la stéréotypie/persévération est opérationnalisée de manière très différente, et qu'on ne sait pas toujours clairement ce qu'on mesure exactement.

## Tâches pour l'évaluation de la stéréotypie/persévération

Dans la discussion des résultats des études qui vont suivre, le terme stéréotypie ou persévération est choisi en accord avec le terme utilisé dans l'étude en question. Ces termes ne correspondent pas toujours aux définitions mentionnées ci-dessus.

1. Dans l'expérience de Hulstijn et al (15), des patients schizophrènes et des sujets témoins doivent reproduire des figures simples en forme de L. Les figures sont progressivement tournées, ce qui fait que la manière la plus efficace de copier ces figures change au cours d'une séance expérimentale. Il s'avère que les patients schizophrènes adaptent leur comportement en matière de dessin plus tard que les sujets témoins. En d'autres termes, les patients persévèrent dans leur manière de dessiner, et n'adoptent pas une manière plus efficace de copier les figures.

2. Good et al (16) ont soumis des patients schizophrènes et des sujets témoins non malades à un test de stéréotypie hypothétique, en l'occurrence une version informatisée du test de stéréotypie de Mittenneckers (17). Pour ce test, les volontaires devaient – après un signal sonore et un top de départ visuel – enfoncer arbitrairement une des neuf touches réparties au hasard sur un panneau, avec comme instruction de le faire le plus arbitrairement possible. L'apparition ou non de schémas de réponse stéréotypés est déterminée à l'aide de l'analyse de Fourier. Les patients schizophrènes ont enfoncé les touches de manière significativement plus stéréotypée que les sujets témoins non malades. Dans une étude récente basée sur le même plan d'étude (18), les résultats obtenus étaient comparables: il s'est avéré que les patients schizophrènes exécutent la tâche de manière significativement plus stéréotypée que les sujets témoins.

3. *Reversal tasks* (inversion de tâches): dans ces tâches, la réaction/la réponse correcte, qui fait l'objet d'une récompense, change au cours de l'expérience. Cela signifie que les volontaires doivent adapter leur stratégie de réponse. Les patients schizophrènes présentent une capacité réduite à adapter leur stratégie de réponse lorsque c'est nécessaire, suite à la modification du lien entre réponse et récompense. Chez certains patients schizophrènes, ceci va de pair avec des réponses de type persévération.

Une des inversions de tâches les plus utilisées dans l'étude du comportement de persévération chez les patients schizophrènes est le *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST, 19). Dans plusieurs études qui ont utilisé ce test, on a constaté une fréquence anormalement élevée d'erreurs de type persévération chez les patients schizophrènes. Dans une expérience de Abbruzzese et al (20), des patients schizophrènes et des sujets témoins non malades ont réalisé le test WCST. Au sein de la population schizophrène, on a distingué deux sous-groupes, en l'occurrence les patients paranoïdes et non paranoïdes. Le groupe schizophrène pris dans son ensemble faisait davantage d'erreurs de type persévération au test WCST que les sujets témoins. En outre, il s'est avéré que les patients schizophrènes paranoïdes commettaient davantage d'erreurs de type persévération que les patients non paranoïdes. Ces résultats confirment les constatations d'études antérieures (21-25). Perry et al (26) ont évalué la prévalence et les corrélations cliniques de la persévération chez les patients schizophrènes à l'aide du test WCST et d'une mesure de la persévération, dérivée du Rorschach. Pour les deux tâches, les patients schizophrènes ont donné un pourcentage élevé de réponses de type persévération. Les patients schizophrènes perséverent donc dans différents tests cognitifs et par rapport aux sujets témoins non malades.

4. *Guessing tasks* (tâches de supposition): dans une tâche de supposition, les réponses correctes sont fortuites, de sorte qu'il est impossible de développer une stratégie de réponse adéquate. En pareilles circonstances, la stratégie qui demande le moins d'efforts consiste à répéter le même pari à chaque fois. Bien que, parfois, les sujets témoins non psychiatriques utilisent également cette stratégie, ils produiront de manière générale une séquence de réponse plus complexe qui se rapproche du caractère aléatoire de la séquence de stimuli. Les patients schizophrènes génèrent par contre des séquences de supposition très simples qui sont alors répétées (perséverées).

Frith et Done (27) ont développé une tâche de supposition avec deux réponses possibles ("two-choice guessing task"). Les volontaires sont placés face à un écran d'ordinateur comportant deux carrés. On explique aux volontaires qu'une croix est cachée derrière l'un des carrés et que leur tâche consiste à trouver derrière quel carré se trouve la croix. Les volontaires indiquent par un clic de souris gauche ou droit s'ils pensent que la croix se situe respectivement derrière le carré gauche ou droit.

Sur la base des résultats de cette étude, les conclusions suivantes ont été formulées:

- la stéréotypie est une caractéristique de la psychose schizophrénique;
- dans cette étude, la stéréotypie semble surtout associée à la schizophrénie de type II de Crow (28) (symptômes négatifs, limitation intellectuelle et troubles moteurs);
- cette étude indique que la stéréotypie n'est pas la conséquence de l'institutionnalisation ni de l'utilisation d'antipsychotiques.

Dans l'étude de Frith et Done, on a donc relié l'apparition de la stéréotypie avec les symptômes négatifs. Cette découverte ne concorde cependant pas avec la théorie sur laquelle s'appuie la distinction entre schizophrénie de type I (caractérisée par la présence de symptômes positifs) et de type II (caractérisée par la présence de symptômes surtout négatifs).

La stéréotypie englobe en effet la réalisation excessive de mouvements ou d'une motricité anormale, et pourrait donc plutôt être considérée comme un symptôme positif. Dans plusieurs études, la persévération/stéréotypie était effectivement associée à la sévérité des symptômes positifs. Ainsi, on n'a pas trouvé de lien entre le nombre de fautes de type persévération lors de la réalisation du WCST et la sévérité des symptômes négatifs chez les patients chroniques traités par antipsychotiques (29, 30), ni chez les patients aigus traités par antipsychotiques (31), pas plus que dans un groupe de patients chroniques et aigus, au cours d'une période sans traitement médicamenteux (32). Andreasen (33, 34) a constaté que le discours

de type persévération n'était pas associé à la pauvreté du discours (= "déficit sign") mais bien à des mesures de "déraillement", incohérence, pauvreté du discours interne et "illogisme". Buchanan et al (35) ont constaté que les erreurs de type persévération dans le WCST ne variaient pas entre les sous-types déficitaires et non déficitaires de schizophrénie.

Les symptômes positifs sont associés depuis longtemps à une hyperactivité dopaminergique, car l'utilisation répétée d'agonistes dopaminergiques peut induire une psychose. L'apparition d'un comportement stéréotypé chez des animaux à qui on a injecté des amphétamines a également été à l'origine de la formulation de "l'hypothèse de la dopamine" pour la psychose schizophrénique. Dans des études sur animaux, la stéréotypie s'est révélée être associée à un état hyperdopaminergique. A partir de cela, on suppose qu'il existe une association entre la stéréotypie et la schizophrénie de type I.

La discordance entre les constatations de Frith et Done (27) et celles d'autres chercheurs doit vraisemblablement être attribuée au fait que l'étude de Frith et Done est antérieure à la recherche cognitive moderne. En outre, le groupe utilisé pour l'étude est restreint et le groupe contrôle pour les patients schizophrènes ayant des limitations cognitives se compose de patients déments.

5. Outre des tâches spécialement développées pour l'évaluation de la stéréotypie/persévération, on a également mené de nombreuses recherches sur le discours de type persévération chez les patients schizophrènes. Andreasen (33) a défini le discours de type persévération comme un discours dans lequel des mots, des idées ou des sujets sont répétés de manière persistante, de sorte qu'un patient qui commence à parler d'un certain sujet ou qui utilise un certain mot y revient continuellement tout au long de la conversation. On observerait un tel type de discours chez 24% des patients schizophrènes, 34% des patients maniaques et 6% des dépressifs.

Manschreck et al (36) ont constaté que la persévération, opérationnalisée comme la fréquence de répétition de mots et de fragments de phrases consistant en plusieurs mots, survenait significativement plus chez les patients schizophrènes que chez les patients atteints de troubles bipolaires et chez les sujets témoins non malades.

Diverses études ont évalué la persévération à l'aide du rapport "type-token" (TTR) c.-à-d. la proportion du nombre de mots différents par rapport au nombre total de mots produits. Dans trois études, on a constaté davantage de persévération chez les patients schizophrènes que chez les sujets témoins non malades et chez les patients présentant une affection organique (37-39). D'autres études (40-42) n'ont quant à elles trouvé aucune différence entre les patients schizophrènes et différents groupes témoins. On a obtenu des résultats plus constants lorsqu'on a opéré une distinction – au sein de la population schizophrène – entre les patients présentant ou non un trouble formel de la pensée. Le TTR s'avère inférieur chez les patients schizophrènes présentant un trouble formel de la pensée par rapport à ceux qui n'en présentent pas. Ce dernier groupe ne diffère pas des sujets témoins normaux ni des patients bipolaires.

## Rapport avec le système dopaminergique

L'observation selon laquelle les agonistes dopaminergiques peuvent induire une stéréotypie chez des animaux de laboratoire a également été à l'origine de la formulation de l'hypothèse de la dopamine dans la schizophrénie, hypothèse qui est à la base du traitement de ce trouble par les antipsychotiques.

Chez les animaux, les agonistes dopaminergiques ont induit différentes formes de stéréotypie motrice.

Chez les singes, les amphétamines induisent des mouvements stéréotypés de la tête et des séquences comportementales répétitives mais idiosyncrasiques (43, 44). Si l'administration d'amphétamines se poursuit pendant une plus longue

période, les séquences comportementales sont alors progressivement plus limitées et plus auto-destructives (45), ce qui s'accompagne d'une forte diminution des interactions sociales. Eichler et al (46) ont observé chez des rats une augmentation du comportement de reniflement et de léchage sous l'influence d'une administration d'amphétamines. Dans une situation donnée, des rats entraînés à choisir entre deux réponses alternatives pour recevoir une récompense ont montré une augmentation dose-dépendante des changements stéréotypés sous l'influence de l'intoxication aux amphétamines, même lorsque cela signifiait qu'ils recevaient moins de récompenses (47-49).

Les études contrôlées portant sur la stéréotypie induite par les agonistes dopaminergiques chez les êtres humains sont rares. Les résultats des études existantes confirment les constatations issues des études sur animaux.

Dans une expérience de Bilder et al (50), des patients schizophrènes ont réalisé une tâche de "two-choice guessing". Le nombre de réponses de type persévération augmentait de 100% après injection de méthylphénidate. Ridley et al (51) ont soumis des volontaires à la tâche de "two-choice guessing" après l'administration de sérum physiologique ou d'amphétamines. Les amphétamines entraînaient une augmentation du nombre d'alternances, ce qui peut être interprété comme une augmentation du changement stéréotypé. Ce schéma est analogue au schéma de réponse que certains groupes de patients psychotiques produisent lors de la même tâche (27, 52).

Les résultats de ces études suggèrent qu'un mécanisme dopaminergique est impliqué dans diverses formes de stéréotypie. On a fréquemment rapporté que les comportements induits par les agonistes dopaminergiques comme les amphétamines, l'apomorphine et le méthylphénidate ont un caractère très répétitif. Des exemples connus sont les mouvements stéréotypés (locomotion) et les mouvements tête-oreilles-museau chez les rongeurs, l'épouillage persistant chez les singes rhésus et la manipulation inefficace et répétitive d'objets chez les sujets abusant d'amphétamines.

Le substrat anatomique de la persévération induite par les agonistes dopaminergiques n'est pas encore totalement élucidé. On sait cependant que, chez les animaux, l'activité hyperdopaminergique dans le striatum dorsal et ventral est à la base des types de comportements répétitifs déclenchés par des produits stimulants. Différentes études (53-55) ont démontré que des micro-injections d'amphétamines dans le striatum peuvent entraîner un comportement stéréotypé chez des animaux. Ce comportement est dose-dépendant: des doses modérées stimulent le comportement ciblé, tandis que des doses plus élevées entraînent une stéréotypie (56). La stéréotypie semble donc liée à la stimulation des systèmes dopaminergiques striés. Par extension, l'hyperactivité des systèmes dopaminergiques striés pourrait également être le substrat du comportement répétitif chez les êtres humains. Ce point de vue concorde avec les théories postulant que les anomalies dopaminergiques dans les ganglions de la base sont à l'origine de la pathologie schizophrénique. L'observation selon laquelle il est possible d'induire un comportement stéréotypé chez des animaux, par des manipulations dopaminergiques unilatérales (57), suggère que la stéréotypie pourrait être liée à une asymétrie au niveau de l'activité dopaminergique.

C'est ce qu'ont étudié Pedro et al (58): 12 patients schizophrènes n'ayant jamais reçu d'antipsychotiques et 15 sujets témoins non malades ont été évalués sur le plan du comportement stéréotypé, sur la base de la tâche de "two-choice-guessing" de Frith et Done (27). Le degré de stéréotypie a ensuite été corrélé à la liaison *in vivo* au récepteur dopaminergique D2 dans le striatum, tel qu'il est mesuré grâce au PET. Dans cette étude, on a testé deux hypothèses:

- le comportement stéréotypé est plus fréquent chez les patients schizophrènes que chez les sujets témoins;
- existe-t-il une relation entre le comportement stéréotypé et le système dopaminergique dans le striatum?

Le test a utilisé quatre mesures:

- information RR: degré de prévisibilité d'une réponse sur la base de la réponse précédente;
- information SR: degré de prévisibilité d'une

- réponse sur la base du stimulus;
- alternances: LRLR ou RLRL;
- persévération: RRRR ou LLLL.

Aucune différence significative n'a été trouvée entre les patients et les sujets témoins pour aucune des quatre mesures et ce, contrairement aux constatations faites par Frith et Done (27). On n'a également trouvé aucun lien entre les quatre mesures et la densité globale de liaison aux récepteurs dopaminergiques D2 dans les ganglions de la base gauche et droite chez les patients schizophrènes ou les sujets témoins.

Chez les patients schizophrènes, il s'est toutefois avéré qu'il existe une corrélation négative entre l'information RR (plus cette valeur est faible, plus on note de comportements stéréotypés) et une liaison plus importante de dopamine dans l'hémisphère gauche. Chez les patients schizophrènes, il existe donc une relation entre l'asymétrie dopaminergique striée et une mesure de stéréotypie. Ceci suggère qu'une limitation du traitement des informations complexes peut résulter d'une perturbation des circuits neurochimiques centraux.

Dans le cadre de la psychose schizophrénique, l'implication du striatum dans les persévérations concorde avec l'association entre la persévération et la perturbation de l'activité motrice volontaire. Chez les patients schizophrènes, des perturbations des activités motrices volontaires peuvent apparaître en même temps que des hyperkinésies involontaires, ce qui laisse supposer qu'elles reflètent une hyperactivité dopaminergique partielle dans le striatum. Des auteurs récents associent donc la stéréotypie avec une hyperactivité dopaminergique, tandis que la persévération est plutôt mise en relation avec des dysfonctions cognitives.

## Formulation neuropsychologique cognitive

Le comportement stéréotypé est une caractéristique importante du syndrome autistique. Les stéréotypies sont alors associées à une perturbation de l'interaction sociale, de la communication et de l'orientation par rapport à l'environnement. Pour Frith (59), de telles stéréotypies reflètent une per-

turbation de l'équilibre entre la détermination interne et externe du comportement, c.-à-d. que les schémas qui sont présents dans les afférences sensibles sont niés, et que des schémas à génération interne sont imposés. Frith a suggéré que les enfants autistes ne peuvent pas extraire d'ensembles significatifs au départ des afférences sensibles, ce qui conduit à un comportement stéréotypé.

Cette incapacité à construire des expériences significatives sur la base d'afférences sensibles montre une forte correspondance avec le modèle du "filtre défectif" de la schizophrénie (60, 61), dans lequel on affirme que les patients ne sont pas capables de distinguer les événements significatifs des événements non significatifs. Le comportement stéréotypé devrait alors être vu comme un mécanisme permettant de faire face à cette situation. Partant de là, on s'attend à ce que le comportement stéréotypé survienne davantage chez les patients chroniques, qui ont eu le temps de développer une telle stratégie. Cette attente n'est pas confirmée par les résultats de l'étude de Frith et Done (27), qui connaît toutefois un certain nombre de problèmes méthodologiques (voir ci-dessus).

Ce modèle affirme donc que la stéréotypie est la conséquence d'une anomalie du traitement de l'information. Cela signifierait cependant que le comportement stéréotypé ne pourrait plus survenir chez des sujets témoins non malades, ce qui est pourtant le cas.

Schwartz (62) a déclenché un comportement stéréotypé chez des étudiants. Les étudiants devaient enfoncer 2 boutons, chacun à quatre reprises, dans le désordre, pour recevoir une récompense. Au total, 70 séquences de réponses aboutissaient donc à une récompense. Dans ce paradigme, les volontaires ont développé un comportement stéréotypé, bien que la contiguïté de récompense ne l'exigeait pas. Les séquences de réponses stéréotypées ne survenaient cependant pas lorsqu'on a demandé aux volontaires de définir la règle déterminant quand ils étaient récompensés. Des résultats similaires ont été observés antérieurement par Armitage et al (63). Dans leur expérience, des sujets témoins non malades et des patients schizophrènes ont été récompensés lorsqu'ils action-

naient dans le désordre neuf leviers. Les deux groupes de volontaires ont développé des types de réponse stéréotypés. Cependant, si les volontaires recevaient pour mission de rechercher autant de manières que possible de recevoir une récompense, les personnes non malades produisaient significativement moins de comportements stéréotypés que les patients schizophrènes.

Dans des expériences comme celles de Schwartz (62) et Armitage et al (63), il est possible que les volontaires n'exploraient plus de possibilités supplémentaires, si on ne le leur demandait pas, dès qu'ils avaient exécuté une séquence de réponse ayant abouti à une récompense. Dans l'expérience de Frith et Done (27), aucune réponse n'était spécifiquement récompensée, de sorte qu'il n'y avait aucune raison de rester fidèle à une séquence de réponse donnée et que les volontaires étaient probablement plus tentés de chercher une règle.

On peut formuler ces deux stratégies en termes de processus automatiques et contrôlés (64). Dans la recherche de règles, il s'agirait d'un processus contrôlé, tandis que le processus dans lequel les séquences comportementales récompensées sont réalisées plus fréquemment de manière stéréotypée serait automatique. Cette théorie montre une concordance claire avec le modèle de Shallice (65, 66) pour expliquer la persévération.

Le modèle cognitif de Shallice (65, 66) voit la persévération comme la procédure standard qui se développe lors de l'échec du traitement contrôlé de l'information.

Dans ce modèle, on distingue deux modes cognitifs dans la sélection des séquences de gestes ou de pensées:

- un système inférieur de gestion des priorités et
- un système supérieur de contrôle.

Le système de gestion des priorités assure la coordination entre différents schémas d'action (un exemple d'un schéma d'action est p.ex. la lecture de mots). Ces schémas d'action sont activés automatiquement par des stimuli externes et sont composés d'une série de séquences d'actions coordonnées. Plusieurs de ces schémas d'action



peuvent être actifs simultanément. Ce système peut exécuter des opérations efficaces dans des situations délicates, à condition que les schémas appropriés soient suffisamment spécifiés par les afférences environnementales. Dans ces circonstances, la sélection des schémas se fait de manière plus ou moins automatique, sur la base des associations acquises entre les stimuli externes et les schémas spécifiques. Un schéma activé exerce une inhibition sur les schémas compétitifs potentiels et leur rendement.

Dans deux situations, le système de contrôle va prendre le pas sur le système de gestion des priorités. Cela se produit en premier lieu lorsqu'un stimulus externe puissant menace de perturber le geste actuel en activant le système de gestion des priorités, donc dans des situations où il faut opposer une résistance vis-à-vis d'une distraction. En outre, le système de contrôle intervient lorsqu'un schéma activé, qui est toutefois non pertinent pour la tâche à réaliser doit être inhibé, de sorte qu'on peut sélectionner volontairement un nouveau schéma d'action, moindre, mais pertinent pour la tâche en question. Cela signifie donc qu'il faut opposer une résistance vis-à-vis de la persévération.

Une limitation du système de contrôle a donc peu d'influence sur les processus automatiques dans les situations de routine. Une limitation du système de contrôle entraîne néanmoins des actes de type persévération dans des situations nécessitant un traitement contrôlé, en vue de la génération d'une nouvelle réponse.

Dans ce modèle, la persévération apparaît donc suite à une limitation du système de contrôle, entraînant l'apparition de la sélection répétée d'un schéma préalablement activé au niveau du système de gestion des priorités.

Dans différentes études neuropsychologiques (67-69), on a constaté que la persévération chez les patients schizophrènes est liée à des anomalies frontales et striées. Tant une impossibilité de générer un plan, comme on l'observe chez les patients porteurs de lésions frontales, qu'une impossibilité d'exécuter un plan, comme on l'observe chez les patients parkinsoniens présentant des lésions

striées, peut donc être à la base de la persévération chez les patients schizophrènes. Une expérience réalisée par Lanser et al (70) a révélé que la persévération chez les patients schizophrènes peut être expliquée par une impossibilité d'exécuter un plan.

Les études comparatives susmentionnées confirment que les patients schizophrènes montrent une augmentation de persévération dans des tâches qui nécessitent la mobilisation des ressources cognitives, en vue de générer de nouvelles réponses en association avec l'inhibition des réponses alternatives, non pertinentes pour la réalisation de la tâche. En effet, la schizophrénie a été à plusieurs reprises mise en relation avec un manque d'inhibition interne. La persévération survient alors dans des circonstances où le patient ne peut concentrer que trop peu de capacités cognitives pour un traitement contrôlé de l'information.

## Structures cérébrales sous-jacentes

Dans la schizophrénie, les erreurs dans le traitement contrôlé sont associées à des dysfonctions corticales frontales. Ainsi, les patients schizophrènes présentent, par rapport aux sujets témoins, une diminution de la vascularisation préfrontale et/ou du métabolisme préfrontal par rapport à d'autres régions corticales lors de la réalisation du WCST (22, 23, 25, 71), d'une version difficile du CPT (72), du test de fluence verbale de Chicago (73) et du test de la Tour de Londres (65, 74). Par contre, les patients schizophrènes montrent de manière générale un niveau normal d'activité préfrontale lors de tâches nécessitant l'identification de stimuli qui peuvent clairement être distingués (22, 23, 71) et dans certains tests requérant la vigilance (22).

Une autre observation qui attire l'attention sur le rôle du cortex frontal dans l'apparition du comportement stéréotypé est la constatation selon laquelle le comportement de persévération chez les patients schizophrènes est comparable à celui de patients présentant une pathologie frontale connue (75). Weinberger et al (23) ont en outre démontré qu'il existe une corrélation négative entre le pourcentage de persévération qui survient pendant le WCST et la vascularisation préfrontale. Il est donc possible que

l'hypofrontalité réactionnelle à des tâches nécessitant des capacités entraîne l'apparition de la persévération.

## Conclusion

Bien que la stéréotypie soit un terme dont on croit connaître la signification intrinsèque, il s'avère très difficile en pratique de donner une définition formelle de ce concept. Dans la littérature, les termes stéréotypie et persévération sont donc utilisés l'un pour l'autre, ce qui génère d'énormes confusions.

Jadis, on a beaucoup observé la stéréotypie dans sa signification purement motrice, mais elle est actuellement moins fréquente. Les études sur la stéréotypie sont donc très limitées, et la stéréotypie ne se retrouve pas non plus dans les échelles cliniques utilisées pour l'évaluation des patients schizophrènes. Cela soulève des questions, d'autant plus que des études psychologiques révèlent que la persévération reste bel et bien un problème chez les patients schizophrènes, et que les anti-psychotiques typiques et atypiques ont une influence différentielle sur les prestations lors de tests qui mesurent la persévération, comme le WCST.

Le concept de persévération est donc bien actuel, au sein de la psychologie cognitive, et cela soulève des questions sur la planification, les problèmes de mémoire, d'action et d'autocontrôle, ce qui ouvre de nouvelles possibilités de recherche.

→

Références

1. Kraepelin, E. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. Huntington: Krieger.
2. Bleuler, E., (1900). *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. International University Press, New York.
3. Rogers, D. (1985). The motor disorders of severe psychiatric illness: a conflict of paradigms. *British Journal of Psychiatry*, 147, 221-232.
4. Crider, A. (1991). Motor disturbances in schizophrenia. *Behavioral and brain sciences*, 14, 22-23.
5. Jaspers, K. (1923, 1963). *General Psychopathology* (translation original work, 1923). Manchester University Press, pp. 181-182, 273-274, 394-395.
6. Kläsi, J. (1922). *Über die Bedeutung und Entstehung der Stereotypien*. Berlin: Karger.
7. Bleuler, E. (1943, 1979). *Lehrbuch der Psychiatrie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
8. Mayer-Gross, W, Slater, E., Roth, M. (1954). *Clinical Psychiatry*. London: Cassell and company LTD, pp. 236-249.
9. Kraus, G. (1968). *Leerboek der Psychiatrie*. Leiden: H.E. Stenfort Kroese, N.V.
10. Fish, F. (1974). *Fish's Clinical Psychopathology*. Bristol: Wright.
11. Bush, G., Fink, M., Petrides, G. e.a. (1996). Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 93, 129-136.
12. Crider, A. (1997). Perseveration in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 63-74.
13. Sandson, J., Albert, M.L. (1984). Varieties of perseveration. *Neuropsychologia*, 22, 715-732.
14. Ridley, R.M. (1994). The psychology of perseverative and stereotyped behaviour. *Progress in Neurobiology*, 44, 221-231.
15. Hulstijn, W., Jogems-Kosterman, B.J.M., Van Hoof, J.J.M., Sabbe, B.G.C. (2002). Planningsstoornissen bij schizofrenie: Nieuwe grafische onderzoeksmethoden. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 739-745.
16. Good, K., Wadhwa, D., Choo, S., Lewi, P., Kopala, L., Janssen, P.A.J. (2003). An exploration of stereotypy and cognitive correlates in patients with first-episode psychosis. Poster presented at Int. Congress of Schizophrenia Research. Colorado Springs, March 29-April 2.....
17. Mittenecker, E. (1960). Die informationstheoretische Auswertung des Zeigversuchs bei Psychotikern und Neurotikern. *Z. exp. Angew. Psychol*, 7, 392-400.
18. Van Tendeloo, L. (2004). Onderzoek naar stereotypie aan de hand van het Stereotypy Test Apparatus. Niet-gepubliceerde licentiaatsverhandeling.
19. Heaton, R.K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Psychological Assessment Resources, Odessa, FL.
20. Abbruzzese, M., Ferri, S., Scarone, S. (1996). Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia: Perseveration in clinical subtypes. *Psychiatry Research*, 64, 27-33.
21. Fey, E.T. (1951). The performance of young schizophrenics and young normals on the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 15, 311-319.
22. Berman, K.F., Zec, R.F., Weinberger, D.R. (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of Neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Archives of General Psychiatry*, 43, 126-135.
23. Weinberger, D.R., Berman, K.F., Zec, R.F. (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow evidence. *Archives of General Psychiatry*, 43, 114-124.
24. Braff, D.L., Heaton, R., Kuck, J., Cullum, M., Moranville, J., Grant, I., Zisook, S. (1991). The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Archives of General Psychiatry*, 48, 891-898.
25. Rubin, P., Holm, S., Madsen, P.L., Friberg, L., Videbeck, P., Andersen, H.S., Bendtsen, B.B., Stromso, N., Larsen, J.K., Lassen, N.A., Hemmingsen, R. (1994). Regional cerebral blood flow distribution in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Research*, 53, 57-75.
26. Perry, W., Braff, D.L. (1998). A multimethod approach to assessing perseverations in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 33, 69-77.
27. Frith, C.D., Done, D.J. (1983) Stereotyped responding by schizophrenic patients on a two-choice guessing task. *Psychological Medicine*, 13, 779-786.
28. Crow, T.J. (1980). Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *British Medical Journal*, 280, 66-68.
29. Liddle, P.F., Morris, D.L. (1991). Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *British Journal of Psychiatry*, 158, 340-345.
30. Morrison-Stewart, S.L., Williamson, P.C., Corning, W.C., Kutcher, S.P., Snow, W.G., Merskey, H. (1992). Frontal and non-frontal lobe neuropsychological test performance and clinical symptomatology in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 22, 353-359.
31. Addington, J., Addington, D., Maticka-Tyndale, E. (1991). Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 5, 123-134.
32. Wolkin, A., Sanfilippo, M., Wolf, A.P., Angrist, B., Brodie, J.D., Rotrosen, J. (1992). Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49, 959-965.
33. Andreasen, N. C. (1979). Thought, Language and communication disorders I: Clinical assessment, definition of terms and evaluation of their reliability. *Archives of General Psychiatry*, 36, 1315-1321.
34. Andreasen, N. C. (1979). Thought, Language and communication disorders II: Diagnostic significance. *Archives of General Psychiatry*, 36, 1325-1330.
35. Buchanan, R.W., Strauss, M.E., Kirkpatrick, B., Holstein, C., Breier, A., Carpenter, W.T. Jr. (1994). Neuropsychological impairments in deficit vs non-deficit forms of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 804-811.
36. Manschreck, T.C., Maher, B.A., Hoover, T.M., Ames, D. (1985). Repetition in schizophrenic speech. *28*, 255-268.
37. Fairbanks, H. (1944). The quantitative differentiation of samples of spoken language. *Psychological Monographs*, 56, 19-38.
38. Seth, G., Beloff, H. (1959). Language impairment in a group of schizophrenics. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 288-293.
39. Hammer, M., Salinger, K. (1964). Some formal characteristics of schizophrenic speech as a measure of social deviance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 105, 861-889.
40. Lorenz, M., Cobb, S. (1954). Language patterns in psychotic and psychoneurotic subjects. *Archives of neurology and psychiatry*, 72, 665-673.
41. Feldstein, S., Jaffe, J. (1962). Vocabulary diversity in schizophrenics and normals. *Journal of Speech and hearing Research*, 5, 76-78.
42. Salinger, K., Portnoy, S., Feldman, R. (1964). Verbal behavior of schizophrenic and normal subjects. *Annals of the New York Academy of sciences*, 105, 845-860.
43. Kjellberg, B., Randrup, A. (1972). Stereotypy with selective stimulation of certain items of behaviour observed in amphetamine-treated primate monkeys. *Cercopithecus spp. Pharmakopsychiatrie und Neuropsychopharmakologie*, 5, 1-12.
44. Ellison, G., Nielsen, E.B., Lyon, M. (1980). Animal model of psychosis: hallucinatory behaviours in monkeys during the late stage of continuous amphetamine intoxication. *Journal of Psychiatric Research*, 16, 13-22.
45. Ellinwood, E.H., Kilbey, M.M. (1975). Amphetamine stereotypy: the influence of environmental factors and prepotent behavioural patterns on its topography and development. *Biological Psychiatry*, 10, 3-13.
46. Eichler, A.J., Antelman, S.M., Black, C.A. (1980). Amphetamine stereotypy is not a homogeneous phenomenon: Sniffing and licking show distinct profiles of sensitisation and tolerance. *Psychopharmacology*, 68, 287-290.
47. Evenden, J.L., Robbins, T.W. (1983). Increased response switching, perseveration and perseverative switching following, d-amphetamine in the rat. *Psychopharmacology*, 80, 67-73.
48. Evenden, J.L., Robbins, T.W. (1983b). Dissociable effects of amphetamine, chlordiazepoxide and alpha-flupenthixol on choice and rate of reinforcement in the rat. *Psychopharmacology*, 79, 180-186.
49. Evenden, J.L., Robbins, T.W. (1984). Effects of unilateral 6-hydroxydopamine lesions of the caudate-putamen on skilled forepaw use in the rat. *Behaviour and brain research*, 14, 6
50. Bilder, R.M., Lieberman, J.A., Kim, Y., Alvir, J.M., Reiter, G. (1992). Methylphenidate and neuroleptic effects on oral word production in schizophrenia. *Neuropsychiatry, neuropsychology and behavioural neurology*, 5, 262-271.
51. Ridley, R.M., Baker, H.F., Frith, C.D., Dowdy, J., Crow, T.J. (1988). Stereotyped responding on a two-choice guessing task by marmosets and humans treated with amphetamine.
52. Lyon, N., Mejsjholm, B., Lyon, M. (1986). Stereotyped responding by schizophrenic outpatients: Cross-cultural confirmation of perseverative switching on a two-choice task. *Journal of psychiatric Research*, 20, 137-150.
53. Fog, R., Randrup, A., Pakkenberg, H. (1968). Neuroleptic schizophrenic patients on a two-choice guessing task. *Psychological Medicine*, 13, 779-786.
54. Staton, D.A., Solomon, P.R. (1984). Microinjections of d-amphetamine into the nucleus accumbens and caudate-putamen differentially affect stereotypy and locomotion in the rat. *Physiological Psychology*, 12, 159-162.
55. Kelley, A.E., Lang, C.G., Gauthier, A.M. (1988). Induction of oral stereotypy following amphetamine microinjections into a discrete subregion of the striatum. *Psychopharmacology*, 95, 556-559.
56. Randrup, A., Munkvad, I. (1974). Pharmacology and physiology of stereotyped behaviour. *Journal of Psychiatric Research*, 11, 1-10.
57. Pycock, C.J. (1980). Turning behaviour in animals. *Neuroscience*, 5, 461-514.
58. Pedro, B.M., Pilowsky, L.S., Costa, D.C., Hemsley, D.R., Ell, P.J., Verhoeff, N.P., Kerwin, R.W., Gray, N.S. (1994). Stereotypy, schizophrenia and dopamine D2 receptor binding in the basal ganglia. *Psychological Medicine*, 24, 423-429.
59. Frith, C.D. (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Exeter: BPPC Wheatons Ltd.
60. Payne, R.W., Caird, W.K., Lavery, S.G. (1964). Overinclusive thinking and delusions in schizophrenic patients. *Journal of abnormal and social psychology*, 68, 562-566.
61. Cromwell, R.L. (1968). Stimulus redundancy and schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 146, 360-375.
62. Schwartz, B. (1982). Reinforcement-induced behavioural stereotypy: how not to teach people to discover rates. *Journal of experimental psychology and genetics*, 111, 23-59.
63. Armitage, S.G., Brown, C.R., Denny, M.R. (1964). Stereotypy of response in schizophrenics. *Journal of Clinical Psychology*, 20, 225-230.
64. Schneider, W., Shiffrin, R.M. (1977). Controlled and automatic human information processing. *Psychological Review*, 81, 1-66.
65. Shallice, T. (1988). *From Neuropsychology to mental structure*. Cambridge: Cambridge University Press.
66. Shallice, T., Burgess, P. (1991). Higher-order cognitive impairments and frontal lobe lesions in man. In: Levin, H.S., Eisenberg, H.M., Benton, A.L., eds., *Frontal lobe function and dysfunction*. New York: Oxford University Press, pp. 125-138.
67. Robbins, T.W. (1991). Cognitive deficits in schizophrenia and Parkinson's disease: neural basis and the role of dopamine. In: Willner, P., Scheel-Kruger, J. (Eds.). *The mesolimbic dopamine system: From motivation to action*. Wiley, Chichester, pp. 497-528.
68. Elliott, R., McKenna, P.J., Robbins, T.W., Sahakian, B.J. (1995). Neuropsychological evidence for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 25, 619-630.
69. Pantelis, C., Barnes, T.R., Nelson, H.E., Tanner, S., Weatherley, L., Owen, A.M., Robbins, T.W. (1997). Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain*, 120, 1823-1843.
70. Lanser, M.G., Berger, H.J.C., Ellenbroek, B.A., Cools, A.R., Zitman, F.G. (2002). Perseveration in schizophrenia: failure to generate a plan and relationship with the psychomotor poverty subsyndrome. *Psychiatry Research*, 112, 13-26.
71. Weinberger, D.R., Berman, K.F. (1988). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Archives of General Psychiatry*, 45, 609-615.
72. Buchsbaum, M.S., Neuchterlein, K.H., Haier, R.J., Wu, J., Sciotte, N., Hazlett, E., Asarnow, R., Potkin, S., Guich, S. (1990). Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the continuous performance test assessed by positron emission tomography. *British Journal of Psychiatry*, 156, 216-227.
73. Lewis, S.W., Ford, R.A., Syed, G.M., Reveley, A.M., Toone, B.K. (1992). A controlled study of 99mTc-HMPAO single-photon emission imaging in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine*, 22, 27-35.
74. Andreasen, N.C., Rezaei, K., Alliger, R., Swayze, V.W., Flaum, M., Kirchner, P., Cohen, G., O'Leary, D.S. (1992). Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49, 943-958.
75. Levin, S. (1984). Frontal lobe dysfunction in schizophrenia-II. Impairment of psychological and brain functions. *Journal of Psychiatric Research*, 18, 57-72.



