

Sorbonne Université

Ecole doctorale Cerveau, Cognition, Comportement (ED158)

Centre de Psychiatrie et Neurosciences (Inserm U894)

*Accidents vasculaires cérébraux : déterminants du pronostic,
recherche translationnelle et médecine personnalisée*

Le contrôle moteur et oculomoteur dans la schizophrénie

*L'attention et la modulation de l'excitabilité corticale :
principaux contributeurs du déficit sensorimoteur ?*

Par Loïc Carment

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Pålvel Lindberg

Présentée et soutenue publiquement le 23 novembre 2018

Devant un jury composé de :

Anne GIERSCHE, Université de Strasbourg, DR, rapporteur

Julie DUQUE, Université Catholique de Louvain, PR, rapporteur

Véronique MARCHAND-PAUVERT, Sorbonnes Universités, PR, examinateur

Jean-Charles LAMY, Sorbonnes Universités, IR-HDR, examinateur

Pålvel LINDBERG, Université Paris Descartes, CR-HDR, directeur de thèse

A ma famille...

Résumé

Le contrôle moteur et oculomoteur dans la schizophrénie - L'attention et la modulation de l'excitabilité corticale : principaux contributeurs du déficit sensorimoteur ?

Introduction : Des troubles sensorimoteurs, attentionnels et de la mémoire de travail ont souvent été décrits dans la schizophrénie, même à un stade précoce et pourraient, à partir du stade prodromique, prédire l'évolution de la maladie. Cependant, l'interaction entre ces troubles cognitifs et sensorimoteurs et leurs potentiels corrélats neuronaux demeure inexpliquée. Dans cette étude, nous avons voulu évaluer si les mécanismes liés à l'attention et à la mémoire de travail contribuaient aux déficits sensorimoteurs dans une tâche de contrôle de force. **Méthode :** 25 patients atteints de schizophrénie stabilisés ont été recrutés et leurs performances ont été comparées à 17 sujets apparentés sains et 25 sujets contrôles sains appariés sur l'âge et le sexe. Tous les participants ont effectué une tâche visuomotrice de contrôle d'une force de préhension dans laquelle la charge cognitive était augmentée : (i) suivi de force simple, (ii) suivi de force avec l'apparition de distracteurs visuels (condition attentionnelle, nécessitant l'inhibition des saccades) et (iii) suivi de force avec l'addition de chiffres affichés à l'écran (condition mémoire de travail, nécessitant une saccade). Durant la tâche visuomotrice, le regard a été simultanément enregistré et l'excitabilité et l'inhibition corticale ont été évaluées à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne. **Résultats :** Dans la condition de suivi simple, les patients atteints de schizophrénie présentaient une erreur de suivi augmentée comparée aux sujets contrôles sains. Dans la condition attentionnelle, la performance de suivi de force était empirée uniquement dans le groupe de patients avec l'apparition de distracteurs visuels, cela était en grande partie expliqué par l'incapacité à inhiber les saccades vers les distracteurs visuels. Dans la condition mémoire de travail, la performance dans la tâche d'addition était similaire dans tous les groupes. Cependant, la condition de double tâche a entraîné une augmentation proportionnelle de l'erreur de suivi de force. Contrairement à l'augmentation progressive de l'excitabilité corticale, à travers les trois conditions, observée chez les sujets contrôles sains, les patients présentaient un niveau d'excitabilité corticale augmenté pendant le suivi simple et une diminution de l'excitabilité et de l'inhibition corticale dans les deux autres conditions avec l'augmentation de la charge cognitive. Les sujets apparentés avaient des performances comportementales similaires aux sujets contrôles sains pour le suivi de la force et le contrôle du mouvement des yeux mais la modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale était altérée avec l'augmentation de la charge cognitive. La sévérité des symptômes cliniques corrélait avec le degré du déficit sensorimoteur. **Discussion :** Les résultats comportementaux et physiologiques suggèrent qu'une altération de l'attention (attention divisée et filtration des distracteurs) et le déséquilibre de l'excitabilité et l'inhibition corticale seraient les principaux contributeurs des déficits sensorimoteurs dans la schizophrénie. De plus, l'altération de la modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale chez les sujets apparentés est cohérente avec un risque génétique d'anomalie du développement cortical.

Mots clefs : Schizophrénie ; Contrôle de force ; Attention ; Excitabilité corticale ; Inhibition corticale ; Mouvements oculaires

Abstract

Motor and oculomotor control in schizophrenia – Attention and modulation of cortical excitability: major contributors of sensorimotor deficits?

Background: Sensorimotor, attention and working memory impairments have been consistently reported in schizophrenia, even at an early stage of its evolution. The presence and severity of these deficits may, from the prodromal stage, predict the course of the disease. However, the interaction between cognitive and sensorimotor impairments and their related neural correlates remain uncharted. In this study, we wanted to assess whether attentional and working memory processing contribute to sensorimotor impairment in a visuomotor grip force tracking task. **Methods:** 25 stabilized patients with schizophrenia have been recruited and their performance was compared to that of 17 unaffected healthy siblings and 25 healthy age and gender-matched controls. Subjects performed a visuomotor grip force tracking task with increasing cognitive load: (i) simple tracking, (ii) tracking with visual distractors (attention condition, requiring inhibition of saccades), and (iii) tracking with addition of numbers (working memory condition, requiring saccades). During the visuomotor tracking task, gaze was simultaneously recorded and cortical excitability and inhibition were assessed using transcranial magnetic stimulation. **Results:** In simple tracking, patients with schizophrenia had increased tracking error compared to controls. In the attention condition, tracking error increased even further in patients with the appearance of visual distractors, which was largely explained by the failure to inhibit saccades to visual distractors. In the working memory condition, performance in the addition task was similar in all groups, however, this dual-task condition induced a proportionally increased tracking error. Contrary to the gradual increase of cortical excitability across the three conditions as in controls, patients showed higher cortical excitability during simple tracking, but reduced cortical excitability and inhibition in the two other conditions with higher cognitive load. Siblings had normal behavioral tracking and gaze performance but showed altered task-related modulation of cortical excitability and inhibition with increasing cognitive load. Symptom severity correlated with the degree of sensorimotor impairments in patients. **Discussion:** These behavioral and physiological results pinpoint altered attentional processing (divided attention and filtering of irrelevant information) and an imbalance of cortical excitability and inhibition as key contributors to sensorimotor impairments in schizophrenia. Moreover, altered task-related modulation of cortical excitability and inhibition in siblings is consistent with a genetic risk for cortical abnormality.

Keywords: Schizophrenia; Force control; Attention; Cortical excitability; Cortical inhibition; Eye movement

Remerciements

J'aimerais évidemment remercier mon directeur de thèse, Pålvel Lindberg,
Pour sa confiance, sa disponibilité et ses conseils pendant ces trois ans de thèse,
Pour m'avoir poussé, à chaque retour, à affiner ma pensée scientifique.

Merci à Marc Maier, pour avoir réussi à transmettre
Ses convictions et son enthousiasme sur ses thématiques de recherche,
Pour sa rigueur et son exigence positive et bienveillante.

Mille mercis à tous mes collègues et collaborateurs,
Pour m'avoir aidé d'une manière ou d'une autre à aller au bout de ce travail,
A Laura Guedj, pour son engagement et sa détermination dans la phase de recrutement,
Au Docteur Macarena Cuenca et à l'équipe du CRC pour leur disponibilité,
Au Docteur Isabelle Amado et au Professeur Marie-Odile Krebs,
Pour le temps qu'elles m'ont accordé, pour leurs retours et conseils avisés,
Et enfin à Maxime, Marion et Lucile, pour leur soutien moral.

Merci aux patients, à leur famille, aux personnes apparentés ou non,
Ayant accepté de participer à cette étude, pour leur temps et leur bonne humeur,
Ce travail de recherche n'est rendu possible que par leur participation.

Je voudrais également remercier chacun des membres du jury de thèse,
Pour l'attention et le temps qu'ils ont accepté d'accorder à l'évaluation de ce travail,
A Mesdames Anne Giersch et Julie Duque qui en sont rapporteuses,
A Madame Véronique Marchand-Pauvert et Monsieur Jean-Charles Lamy.

Merci à mes amis, ma famille, mes grands-parents, ma grand-mère, mes beaux-parents,
A ma sœur, mon frère, mes belles-sœurs, mes beaux-frères,
Pour avoir essayé au moins une fois de comprendre en quoi consistait mon travail,
Et surtout pour tous ces moments partagés qui ont été pour moi du bonus pour la thèse.

Un grand merci à mes parents, sans qui tout cela n'aurait, probablement, pas été possible,
Pour leur soutien sans faille au cours de toutes ces années,
Pour m'avoir appris que malgré les difficultés,
Il faut toujours aller au bout de ce qu'on entreprend.

Pour finir, je voudrais remercier ma femme, Charline,
Pour m'avoir poussé et soutenu pendant ces (longues) études,
Pour ton écoute, ta confiance, pour tous ces moments de bonheur passés et à venir,
Merci d'être là tous les jours.

Sommaire

Introduction.....	1
Partie 1 : La schizophrénie.....	2
1.1.1 Symptômes et conséquences d’une pathologie aux multiples enjeux.....	3
1.1.2 Le modèle neuro-développemental de la schizophrénie	8
Partie 2 : Le contrôle moteur et oculomoteur	14
1.2.1 Le contrôle moteur volontaire.....	15
1.2.2 La main : effecteur principal des actions motrices volontaires	21
1.2.3 Exploration physiologique de l’activité corticale	26
1.2.4 Le mouvement des yeux : reflet du fonctionnement cortical et sous-cortical ..	30
1.2.5 La coordination œil-main	37
Partie 3 : Le contrôle moteur dans la schizophrénie	38
1.3.1 Symptômes moteurs purs ou reflets d’altérations anatomiques.....	38
1.3.2 Altération de l’intégration des informations sensorimotrices.....	41
1.3.3 Potentielles implications des fonctions cognitives.....	44
1.3.4 Corrélat neuroaux des déficits sensorimoteurs.....	45
Partie 4 : Objectifs et hypothèses de la thèse.....	47
Méthodes.....	50
2.1.1 Population.....	50
2.1.2 Evaluations cliniques et neuropsychologiques	51
2.1.3 Tâche visuomotrice de contrôle de force.....	52
2.1.4 Enregistrements et analyses des données comportementales et physiologiques.....	55
2.1.5 Analyses statistiques	63
Résultats.....	65
3.1.1 Données cliniques et neuropsychologiques.....	65
3.1.2 Les mesures du contrôle de force.....	69
3.1.3 Les mesures du suivi du mouvement des yeux.....	75
3.1.4 Les mesures de la stimulation magnétique transcrânienne.....	77
3.1.5 Relations entre les mesures visuomotrices et cliniques.....	85
Discussion générale.....	88
4.1.1 Résumé des principaux résultats	88
4.1.2 Le déficit sensorimoteur dans une tâche de contrôle de force.....	89
4.1.3 Le déficit de modulation de l’excitabilité corticale.....	94
4.1.4 Les résultats ont-ils un intérêt pour la pratique clinique ?.....	100
4.1.5 Les mécanismes contribuant aux déficits sensorimoteurs.....	104

Limitations et perspectives.....	105
5.1.1 Identification de marqueurs comportementaux, sont-ils spécifiques à la schizophrénie ?	105
5.1.2 Evolution de la schizophrénie, marqueur trait ou marqueur état	106
5.1.3 Les limites de l’exploration physiologiques par la TMS	108
Conclusion	109
Bibliographie	111
Annexe 1 : liste des publications	133
Annexe 2 : copies des publications.....	135

Table des illustrations

Figure 1 : Risque de développer la schizophrénie en fonction de la charge génétique des sujets apparentés.	9
Figure 2 : Hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie, des facteurs de risques à l'évolution de la maladie.	11
Figure 3 : Transmission et intégration des informations sensorimotrices.	17
Figure 4 : Contrôles pro-actif et rétro-actif du mouvement volontaire.	20
Figure 5 : Corrélats neuronaux du contrôle moteur volontaire.	25
Figure 6 : Schémas simplifiés des corrélats neuronaux du contrôle volontaire des mouvements oculaires.	35
Figure 7 : Déficit de contrôle de force observé chez les patients atteints de schizophrénie, résumé des résultats de l'étude de Térémetz et al., 2014.	43
Figure 8 : Installation et conditions de la tâche visuomotrice de contrôle de force.	54
Figure 9 : Le capteur de force de préhension.	56
Figure 10 : Système d'enregistrement du mouvement des yeux et calibration.	57
Figure 11 : Exploration physiologique par stimulation magnétique transcrânienne.	60
Figure 12 : Protocole intra-condition et inter-condition de l'excitabilité et de l'inhibition corticale.	62
Figure 13 : Précision du contrôle de force.	72
Figure 14 : Données détaillées du début de production de la force.	73
Figure 15 : Résultats des additions.	74
Figure 16 : Détection des saccades.	75
Figure 17 : Gain mesuré durant la rampe (poursuite oculaire verticale).	77
Figure 18 : Modulation de l'excitabilité corticale au cours de l'essai.	80
Figure 19 : Excitabilité corticale.	81
Figure 20 : Inhibition intra-corticale.	82
Figure 21 : Modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale.	83
Figure 22 : Corrélation entre la précision du contrôle de force et l'intégration sensorielle.	85
Figure 23 : Corrélation entre la modulation de l'excitabilité corticale et un score clinique (PANSS).	86
Figure 24 : Schéma de synthèse des mécanismes contribuant aux déficits sensorimoteurs.	104

Table des tableaux

Tableau 1: Description détaillée des ANOVA pour chacune des variables indépendantes.	64
Tableau 2 : Données cliniques et démographiques.	68
Tableau 3 : Données neuropsychologiques pour les trois groupes (moyenne $\pm$ écart type) : patients atteints de schizophrénie (PSZ), témoins sains (TS) et apparentés (APP).	69
Tableau 4 : Mesures de la tâche visuomotrice pour les trois groupes : patients atteints de schizophrénie (PSZ), témoins sains (TS) et apparentés (APP).	70
Tableau 5 : Données physiologiques – évaluation des mesures de stimulation non liées à la tâche pour les trois groupes : patients atteints de schizophrénie (PSZ), témoins sains (TS) et apparentés (APP).	78
Tableau 6 : Tableau récapitulatif des différences de groupes liées à la tâche mesurées entre les patients atteints de schizophrénie (PSZ), les témoins sains (TS) et les apparentés (APP).	87

Liste des abreviations

		<i>Traduction (si nécessaire) :</i>
1DI	<i>First Dorsal Interosseous</i>	– Premier Interosseux Dorsal
ADM	<i>Abductor Digiti Minimi</i>	– Abducteur du petit doigt
ATT	Attention (condition)	
CIM	Classification Internationale des Maladies	
CMA	<i>Cingulate Motor Area</i>	– Aire Motrice Cingulaire
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>	– Ouvrage de référence : classification des troubles mentaux
EC	Excitabilité Corticale	
eCPZ	<i>équivalent Chlorpromazine</i>	
ECR	<i>Extensor Carpi Radialis</i>	– Extenseur Radial du Carpe
EEG	Electroencéphalographie	
EMG	Electromyographie	
DLPFC	<i>DorsoLateral Pre-Frontal Cortex</i>	– Cortex Préfrontal Dorsolatéral
FCR	<i>Flexor carpi radialis</i>	– Fléchisseur Radial du Carpe
FEF	<i>Frontal Eye Field</i>	– Champs Oculomoteur Frontal
fMRI	<i>functional Magnetic Resonance Imagery</i>	– Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>	– Acide Gamma-Aminobutyrique
IC	Inhibition Corticale	
M1	Cortex moteur primaire	
MDT	Mémoire De Travail (condition)	
MEP	<i>Motor Evoked Potential</i>	– Potentiel Evoqué Moteur
NORM	Normale (condition)	
NSS	Neurological Soft Signs	– (échelle clinique)
PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale	– (échelle clinique)
PEF	<i>Parietal Eye Field</i>	Champs Oculomoteur Pariétal
PMC	<i>Pre-Motor Cortex</i>	– <i>Cortex Pré-Moteur</i>
S1	Cortex somatosensoriel primaire	
SEF	<i>Supplementary Eye Field</i>	– Champs Oculomoteur supplémentaire
SICI	<i>Short-latency Intracortical Inhibition</i>	– <i>Inhibition Intra-cortical à Courte Latence</i>
SMA	<i>Supplementary Motor Area</i>	– <i>Aire Motrice Supplémentaire</i>
SNM	Signes Neurologiques Mineures	
TAP	<i>Test battery for Attentional Performance</i>	– (échelle clinique)
TMS	<i>Transcranial Magnetic Stimulation</i>	– Stimulation Magnétique Transcrânienne
V1	Aire visuelle primaire	

« Les découvertes les plus importantes dans les décennies à venir sont probablement celles que nous ne pouvons même pas imaginer aujourd’hui. »

Thomas R. Insel

*Directeur du NIMH
Rethinking Schizophrenia, 2010*

Introduction

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique complexe, stigmatisante et méconnue qui toucherait environ 600000 personnes en France, entraînant déscolarisation, chômage, retrait social et mal logement. Elle se caractérise par plusieurs symptômes dits positifs comme des hallucinations ou des symptômes dits négatifs, par exemple, une diminution de la motivation. La schizophrénie entraînerait également une altération de l'intégration des informations sensorimotrices, qui représente la capacité de traiter et d'intégrer des stimuli sensoriels afin d'exécuter une action motrice appropriée. Cet ensemble de symptômes moteurs et sensorimoteurs pourraient être observés à un stade très précoce de la maladie et constitueraient des marqueurs comportementaux fiables et objectivables. Ils permettraient, dès l'apparition des premiers symptômes, de prédire l'évolution de la maladie. Mon travail de thèse se place dans cette démarche d'identification de marqueurs comportementaux. Il est cependant nécessaire de déterminer la contribution des mécanismes physiologiques dans ces déficits moteurs et permettre, in fine, d'enrichir la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la schizophrénie.

Dans l'introduction de ce manuscrit j'essaierai dans un premier temps de décrire les symptômes et les enjeux de cette maladie en évoquant les concepts historiques qui ont marqué l'évolution de la recherche d'une cause commune à la schizophrénie. Avant de faire un état des lieux de la littérature sur les symptômes moteurs observés dans cette maladie et leurs potentiels contributeurs, je décrirai les connaissances actuelles sur les mécanismes impliqués dans le contrôle moteur volontaire chez l'Homme. Dans ce travail de thèse, j'ai cherché à déterminer si la charge cognitive pouvait affecter la performance dans une tâche de contrôle de force puis, si l'attention visuelle et la modulation de l'excitabilité corticale permettaient d'expliquer les déficits observés dans cette tâche. Enfin, je souhaitais comprendre si ces déficits sensorimoteurs étaient le reflet de la charge neuro-développementale.

Dans un deuxième temps, je présenterai les méthodes comportementales et physiologiques mises en place pour tenter de répondre aux objectifs et questions scientifiques de ce travail. Puis, je décrirai dans un troisième temps les résultats obtenus en comparant les données cliniques, comportementales et physiologiques des patients atteints de schizophrénie à celles de sujets témoins sains et des sujets apparentés au premier degré.

Pour finir, je tenterai de conclure en répondant aux questions scientifiques posées, après avoir discuté des résultats obtenus dans ce travail de thèse.

Partie 1 : La schizophrénie

La schizophrénie, ou l'histoire d'une maladie psychiatrique aussi complexe qu'hétérogène, a dans un premier temps été définie comme étant une démence précoce. Introduit dans le milieu du XIX^{ème} siècle, Kraepelin dans son quatrième traité de psychiatrie a largement contribué à l'utilisation de cette expression. A l'époque, la description de la pathologie était axée sur les symptômes cognitifs et le diagnostic très précoce de la maladie. Bleuler en introduisant le terme de « schizophrénie » au début du XX^{ème} siècle (Bleuler, 1911), néologisme formé à partir du grec « scission de l'esprit » (Bottéro, 2010), a voulu souligner l'aspect fondamental que constitue la division de l'esprit, autrement dit, la dissociation existante entre la pensée et le comportement de ces personnes. Durant la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, sous l'influence de ces deux conceptions différentes de la pathologie, le diagnostic de la schizophrénie reposait sur des critères subjectifs et hétérogènes, rendant impossible la comparaison entre les études (Saoud and Amato, 2006). Par la suite, une tentative d'homogénéisation des critères de diagnostic est apparue avec une approche catégorielle de la maladie. Basée sur un ensemble de symptômes cliniques indentifiables, cette approche diagnostic demeure encore aujourd'hui la norme, bien qu'ayant évolué au fil du temps avec le manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux (DSM - APA, 2000) ou encore la classification internationale des maladies (CIM-10). Cette approche trouve cependant ses limites dans l'omniprésence du caractère hétérogène de la pathologie, de l'origine à l'évolution et du tableau clinique au traitement. L'impossibilité d'établir une description concise et reproductible des symptômes se retrouvant chez toutes les personnes diagnostiquées tend à considérer la pathologie comme étant un spectre de la schizophrénie. En tentant de définir l'évolution des connaissances à venir dans les vingt prochaines années, Insel revient sur ce siècle écoulé en faisant un parallèle avec deux maladies très présentes au début des années 1900, la tuberculose et la lèpre (Insel, 2010). Selon lui, des trois pathologies, seule la schizophrénie demeure aujourd'hui inchangée en termes de prévalence et d'incapacité qu'elle engendre. A ce titre, malgré une amélioration indéniable de la description symptomatologique de la maladie, la compréhension des mécanismes physiopathologiques, le diagnostic et le traitement de la schizophrénie représentent un défi majeur pour les années à venir.

1.1.1 Symptômes et conséquences d'une pathologie aux multiples enjeux

1.1.1.1 Epidémiologie de la schizophrénie

Les personnes souffrant de schizophrénie représenteraient entre 0,4 et 0,7% de la population mondiale (Bhugra, 2005; Saha et al., 2005), soit près de 600000 personnes en France. L'incidence annuelle, le nombre de nouveaux cas par année, est difficile à déterminer en raison des différences observées à travers le monde, il serait estimé entre 7,7 et 43,0 sur 100 000 (McGrath et al., 2004). Ces fluctuations de l'incidence seraient dues à différents facteurs sociaux comme l'urbanisation ou la migration qui favoriseraient l'apparition de la maladie (Bhugra, 2005). Il existe également des variations liées au sexe ; l'incidence affecterait en moyenne 1,4 fois plus souvent les hommes que les femmes (McGrath and Susser, 2009).

1.1.1.2 Un tableau clinique complexe et hétérogène

La schizophrénie se manifesterait entre l'adolescence et l'âge adulte (Rapoport et al., 2012), soit entre l'âge de 15 et 25 ans. Elle se caractérise par un ensemble de symptômes hétérogènes, chroniques et évolutifs. Les premières descriptions de la schizophrénie faisaient état d'une dissociation du sujet au regard de la réalité environnante. Cette description se retrouve aujourd'hui dans la dimension psychotique, autrement appelé par Andreasen la dimension positive (Andreasen and Olsen, 1982), utilisée pour décrire, par exemple, les idées délirantes, la distorsion de la réalité ou encore les hallucinations visuelles et auditives du patient. A ces symptômes vient s'ajouter la dimension négative, souvent décrit comme un affaiblissement de la capacité des personnes, cela comprend notamment l'émoussement émotionnel et affectif du sujet, la perte de motivation et le retrait social (Andreasen and Olsen, 1982). La désorganisation est la troisième dimension classiquement décrite dans la schizophrénie. Désorganisation du comportement, de la pensée ou encore du langage, elle se manifeste dans un premier temps par une pauvreté ou une incohérence dans le discours du sujet. La perte des liens logiques entre la pensée du sujet et son raisonnement se traduit par une inadéquation entre ce qu'il ressent émotionnellement et ce qui l'entoure (Llorca, 2004).

1.1.1.3 La dimension cognitive

Les troubles cognitifs ont été décrits très tôt dans la schizophrénie, il existait dans la « démence précoce » introduit par Kraepelin une notion de désordre cognitif voir de déclin fonctionnel et intellectuel qui toucherait l'attention, ou encore l'apprentissage (Saoud and Amato, 2006). Si durant le XX^{ème} siècle les psychiatres se sont relativement désintéressés de cette dimension, préférant axer leurs recherches et le traitement sur la dimension positive, l'essor des évaluations neuropsychologiques à la fin du XX^{ème} siècle a contribué au regain d'intérêt permettant une caractérisation plus détaillée des symptômes cognitifs. Ces déficits toucheraient environ quatre patients sur cinq (Heinrichs and Zakzanis, 1998), ils seraient observés dès le premier épisode psychotique (Bilder et al., 2000), et pendant la phase prodromique (Mam-Lam-Fook et al., 2017). Les troubles cognitifs sont hétérogènes, ils représentent les difficultés rencontrées par les sujets à intégrer et traiter les informations, ils peuvent désigner une incapacité à percevoir et comprendre l'émotion chez autrui (Martin and Franck, 2013), mais les capacités cognitives les plus perturbées seraient l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives (Bowie et al., 2006; Fioravanti et al., 2005).

L'attention

Autour de nous, un nombre incalculable de stimuli de différentes modalités sensorielles (auditive, visuelle, motrice) nous sollicitent en permanence, chaque stimulus requiert un traitement particulier qu'il soit inhibé ou traité afin de sélectionner les informations les plus pertinentes qui accéderont à notre conscience (Katsuki and Constantinidis, 2014; Mayer et al., 2009). Les différents processus cognitifs impliqués dans la sélection des stimuli sont définis comme l'attention, autrement dit, l'attention représenterait l'allocation de ressources cognitives à un nombre limité d'informations (Anderson, 2005). Dans la schizophrénie, plusieurs mécanismes permettant d'expliquer les différents composants de l'attention seraient affectés (Carter et al., 2010) :

- (i) L'alerte est liée à l'état d'éveil général du sujet, elle représente la capacité de moduler l'intensité du niveau attentionnel en fonction du contexte. Lorsqu'un signal est donné avant un stimulus d'alerte à un sujet sain, la modulation du niveau attentionnel sera atténuée. En revanche, le signal donné n'entraîne pas d'atténuation de l'alerte chez les patients atteints de schizophrénie (Ludewig et al., 2003) ce qui entraînerait chez ces sujets un état d'alerte continue (Saoud and Amato, 2006).

- (ii) L'attention soutenue représente la capacité à maintenir le niveau attentionnel pour effectuer une tâche et maintenir sa performance constante pendant une longue période de temps. Pour évaluer cette fonction, des stimuli visuels sont présentés de manière randomisée sur un écran et il est demandé au sujet d'identifier, par exemple, la présence de deux stimuli identiques lorsqu'ils se succèdent. Il a été montré que les patients présentaient des difficultés à discriminer les stimuli visuels cibles des stimuli non cibles comparées à des sujets sains (Liu et al., 2002).
- (iii) L'attention sélective est définie comme la capacité d'un sujet à traiter activement et spécifiquement une information en négligeant les autres informations environnantes non pertinentes. L'attention sélective peut être évaluée par le test de STROOP, dans lequel il est demandé de nommer la couleur du mot et ignorer l'information sémantique qu'il contient (ex. le mot 'vert' est écrit en bleu - (Stroop, 1935). Dans cet exemple les deux informations contenues dans un seul élément sont incongruentes, le sujet doit donc sélectionner l'information pertinente. Il a été montré en utilisant ce type de tâche que les patients atteints de schizophrénie avaient un temps de réaction et un taux d'erreur augmentés comparés aux sujets sains (Perlstein et al., 1998).
- (iv) L'attention divisée, au contraire de l'attention sélective implique le traitement simultané de plusieurs informations pertinentes. Tout au long de la journée, l'attention doit être divisée entre les différentes modalités sensorielles, visuelles, auditives etc., c'est donc la capacité de partager de manière optimale les ressources attentionnelles afin de traiter simultanément les différents stimuli environnants (Shteynberg, 2015). L'attention divisée a été évaluée notamment avec des tests visuels dans lesquels les sujets doivent distribuer l'attention lorsque plusieurs stimuli visuels sont présentés à l'écran. Il a été montré que les patients atteints de schizophrénie présentaient des difficultés à partager l'attention sur plusieurs informations visuelles lorsqu'elles étaient affichées simultanément (Kreither et al., 2017).

La mémoire

Une fois traités par les mécanismes impliqués dans l'attention, les différents stimuli (auditifs, visuels, moteurs) provenant d'expériences et d'événements vécus par le sujet vont être conservés, à plus ou moins long terme, afin d'être restitués. Les mécanismes impliqués dans le traitement (ou l'encodage), le stockage et la restitution de ces informations sont communément définis sous le terme de mémoire. Il existe cependant différents systèmes ou

types de mémoire contribuant de manière indépendante mais complémentaire à la mémorisation de ces informations. Dans un premier temps, la mémoire de travail, aussi considérée comme la mémoire à court terme, va assurer un stockage temporaire et actif des informations afin de permettre leur exploitation. Au contraire, la mémoire à long terme repose sur quatre systèmes permettant de stocker une multitude d'informations sur de longues durées. Elle comprend donc l'ensemble des événements, des connaissances ou savoir-faire de l'individu. Il a été montré que les fonctions mnésiques étaient altérées de manières hétérogènes dans la schizophrénie (Paulsen et al., 1995). Ainsi, la mémoire procédurale, impliquée dans l'apprentissage des activités cognitives et motrices complexes qui seront restituées de manière inconsciente, semble préservée (Lessard et al., 2015). En revanche, la mémoire perceptive (liée à la représentation que le sujet se crée des mots ou des objets par exemple), la mémoire sémantique (acquisition de connaissances générales ayant une signification spécifique liée à un objet) et la mémoire épisodique (permettant de se souvenir des événements personnels vécus) seraient affectées chez les patients atteints de schizophrénie et ce, dès la survenue des premiers symptômes (Czepielewski et al., 2015; Guillaume et al., 2015; Paz-Alonso et al., 2013). La mémoire de travail a également été montrée comme étant altérée dans la schizophrénie dans des paradigmes impliquant un traitement de l'information différent (Barch, 2006; Brandt et al., 2015b; Gold et al., 2003; Park and Holzman, 1992). Baddeley à la fin du XX^{ème} siècle a distingué quatre composants principaux pour expliquer les mécanismes impliqués dans la mémoire de travail (Baddeley, 1992) : (i) un enregistrement à court terme des informations visuelles, (ii) un enregistrement à court terme des informations verbales (boucle phonologique), (iii) un système de contrôle attentionnel et exécutif central chargé de coordonner les deux précédents mécanismes et (iv) un système de prétraitement de la mémoire épisodique (Barch, 2006). La description de ces quatre composants permet de mettre en évidence les interactions entre les informations traitées par la mémoire à court terme transmises ensuite à la mémoire à long terme (Baddeley, 2000) ainsi que le rôle fondamental de l'attention dans le traitement et la manipulation des informations (Hahn et al., 2012). Plusieurs études, évaluant les fonctions impliquées dans la boucle phonologique, ont montré que les patients atteints de schizophrénie avaient des performances préservées quand le nombre d'items à manipuler dans la tâche ne dépassait pas la capacité de rétention normale (aussi appelé empan mnésique, 7 ± 2 items ; Elvevåg et al., 2002; Fitzgerald et al., 2004). En revanche, lorsqu'une suite de chiffres ou mots est affichée à l'écran, les patients atteints de schizophrénie ont des difficultés à se rappeler le ou les derniers items présentés (n-back) afin d'effectuer une réponse appropriée (Brandt et al., 2015b). Enfin, il a été montré que les patients avaient une altération des capacités de mémoire

visuo-spatiale (Barch, 2005). En effet, dans une tâche d'anti-saccade, où le sujet doit effectuer une saccade dans la direction opposée de la cible qui est affichée à l'écran, les patients atteints de schizophrénie font plus d'erreurs que les sujets contrôles (Caldani et al., 2017b).

Les fonctions exécutives

Introduit précédemment comme système de contrôle central dans la mémoire de travail, les fonctions exécutives sont en réalité un ensemble de traitements cognitifs nécessaires au contrôle du comportement. Ils représentent ainsi la capacité à planifier, initier ou hiérarchiser les actions (choisir une stratégie et en ignorer d'autres) afin d'atteindre un objectif (Baddeley, 1998; Robbins, 1996). Les fonctions exécutives sont aussi impliquées dans le raisonnement, la résolution de problème ou encore le traitement simultané de plusieurs tâches cognitives (Diamond, 2013). Une altération des fonctions exécutives se traduit notamment par une perte d'abstraction ou par des comportements erronés et persévérants, comme par exemple reproduire les mêmes choix même s'ils sont inadaptés ou voués à l'échec (Saoud and Amato, 2006). Il a été montré à travers différentes tâches que les patients atteints de schizophrénie avaient une diminution des capacités de manipulation de l'information (Kim et al., 2004), d'inhibition ou d'interférence (Fleming et al., 1995; Lindberg et al., 2016), ainsi que de planification (Holt et al., 2013).

1.1.1.4 Le traitement médicamenteux

Bien que la sévérité de ces trois dimensions (positive, négative et de désorganisation) ne soit pas retrouvée de manière homogène chez tous les patients, cet ensemble de symptômes fait de la schizophrénie l'une des maladies les plus invalidantes (Ustün et al., 1999). En effet, il a été montré qu'elle entraînait une diminution de l'indépendance dans les activités de la vie quotidienne, un retrait social et une augmentation du taux de chômage (Bowie and Harvey, 2006). Par ailleurs, la schizophrénie entraîne une diminution de la durée de vie des sujets, expliqué en partie par un taux de suicide plus élevé que dans la population générale (Hor and Taylor, 2010). Durant la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, sous l'émergence d'une hypothèse abordant la schizophrénie comme étant un « désordre dopaminergique », le développement de traitements antipsychotiques, bloquant les récepteurs dopaminergiques, a permis de réduire fortement la dimension positive des patients affectés (Insel, 2010). Par la suite, les traitements

ont progressivement évolué vers ce que l'on reconnaît aujourd'hui encore comme le gold-standard (traitement de référence), les antipsychotiques atypiques, réduisant les effets secondaires de la première génération comme les symptômes extrapyramidaux. Cependant, ce traitement ne peut être considéré comme une finalité dans la prise en charge de la schizophrénie. Bien qu'il permette de stabiliser les symptômes positifs, les autres dimensions responsables du déficit fonctionnel des patients ne sont guère améliorées (Bowie et al., 2006; Insel, 2010). Le traitement, l'hospitalisation et l'incapacité que la maladie entraînent, constituent un coût d'environ 25 mille euros par patient et par an (Hastrup et al., 2013), pour un coût total par pays estimé entre 95 millions et 100 milliards de dollars par an (Chong et al., 2016). Il est donc crucial de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques et l'origine de la maladie afin d'apporter une réponse appropriée et à la hauteur de ces enjeux de santé publique.

1.1.2 Le modèle neuro-développemental de la schizophrénie

1.1.2.1 De la génétique aux facteurs environnementaux

La recherche d'une origine commune à la schizophrénie a longtemps été influencée par le courant psychanalytique, livrant une conception culpabilisante du rôle des parents et allant jusqu'à parler de « mère schizophrénogène » responsable de l'évolution vers la psychose de leur enfant (Boucher and Lalonde, 1982). A la fin du XX^{ème} siècle, un grand nombre d'études épidémiologiques ont montré l'existence de formes familiales de schizophrénie mettant en évidence une composante génétique à l'origine de la maladie (fig. 1). Il était rapporté que les sujets apparentés au premier degré (enfants et parents) présentaient un risque dix fois supérieur à la population générale de développer la maladie. Les études de fratrie de jumeaux ont cependant permis de préciser la contribution de la génétique. En effet, chez les jumeaux monozygotes une maladie d'origine purement génétique entrainerait dans 100% des cas une atteinte des deux jumeaux. Or, il est estimé qu'un jumeau monozygote présente entre 41% et 65% de risque d'être affecté lorsque l'autre jumeau est atteint. Ces résultats épidémiologiques soulignent que la génétique constitue ici un facteur de risque et non un facteur déterminant de la maladie. Par ailleurs, aucune équipe n'a, à ce jour, trouvé de gène commun à la schizophrénie (Millan et al., 2016). Ces résultats mettent en évidence une influence forte des facteurs environnementaux sur l'expression de ces gènes altérés.

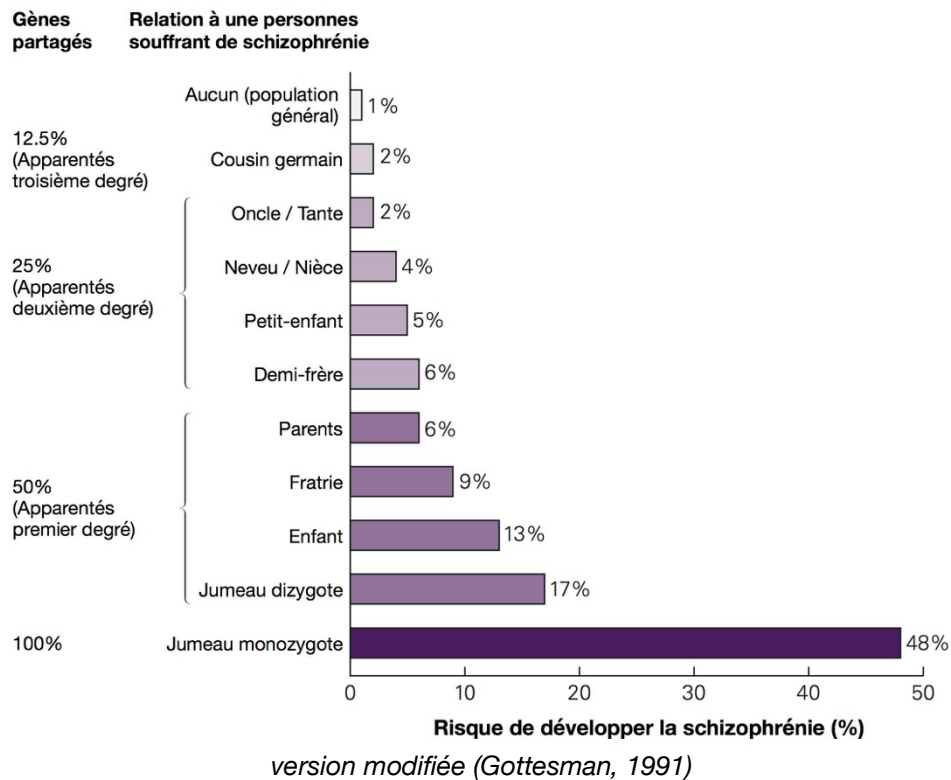
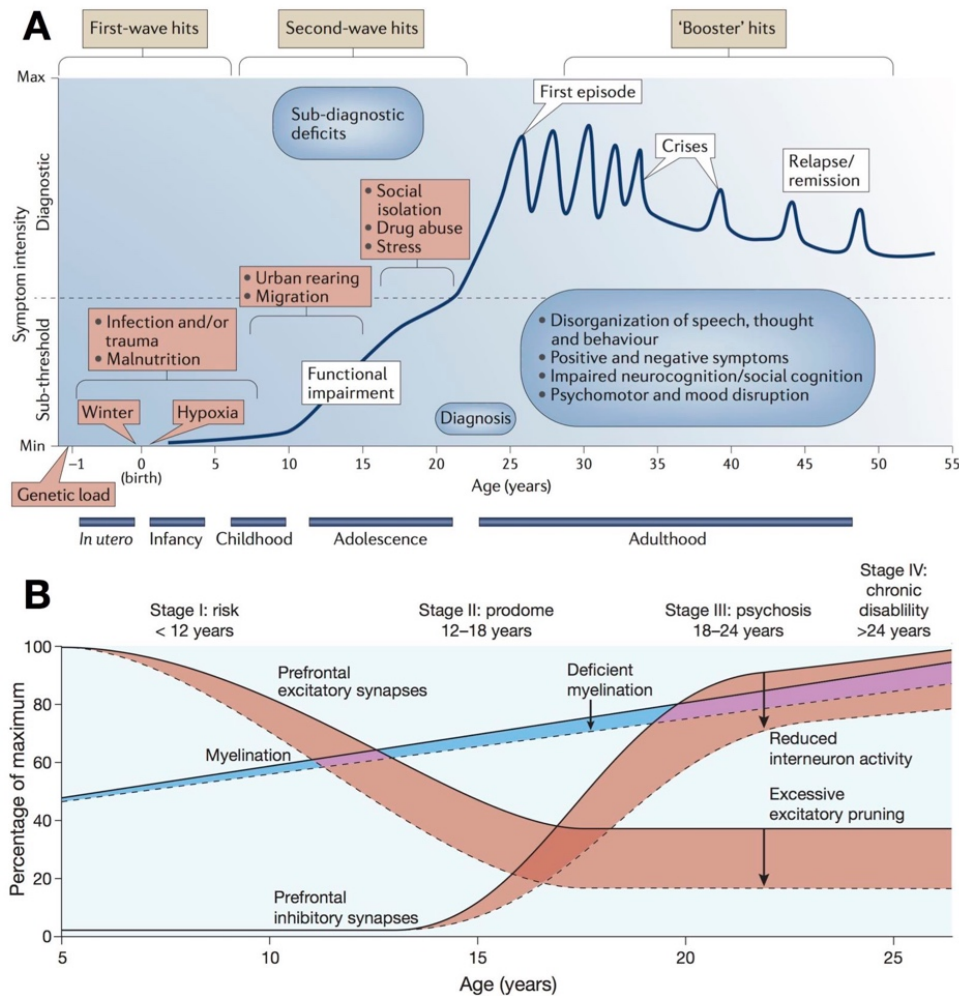


Figure 1 : Risque de développer la schizophrénie en fonction de la charge génétique des sujets apparentés.

Les études épidémiologiques ont pu mettre en évidence une composante génétique à l'origine de la schizophrénie. On peut voir sur ce graphique que plus le lien d'apparenté est proche avec un sujet atteint de schizophrénie plus le risque de développer la maladie est élevé. Cependant on peut également remarquer que même dans le cas des jumeaux monozygotes, le risque de développer la maladie n'est pas de 100%. Ces variations dans une même fratrie montrent que la schizophrénie ne résulte pas uniquement d'un déterminant génétique mais que d'autres facteurs environnementaux ont une influence forte sur le risque de développer la maladie (Gottesman, 1991).

Depuis plusieurs années, l'émergence d'une hypothèse neuro-développementale tend à prendre en compte les facteurs de risques génétiques en ajoutant une approche multifactorielle permettant d'expliquer le développement progressif de la maladie (Rapoport et al., 2012). Autrement dit, la schizophrénie ne serait pas liée à un seul élément déterminant mais plutôt à un ensemble de facteurs altérant les différentes étapes de maturation anatomique et fonctionnelle du cerveau à partir du stade fœtal pour finalement voir émerger les symptômes entre l'adolescence et l'âge adulte (Millan et al., 2016). Dans un premier temps, les infections, comme la grippe, durant le deuxième trimestre de la grossesse, ou des complications obstétricales traumatiques entraîneraient une altération du développement anatomique et

structural du cerveau (fig. 2A). Les évènements de vie durant l'enfance et l'adolescence favorisant le stress, comme les migrations, l'environnement familial, ou l'abus de substance comme le cannabis, vont par la suite favoriser une altération plus fonctionnelle du cerveau. Insel, dans une revue de littérature récente, fait un parallèle intéressant entre le développement fonctionnel dit normal du sujet sain et celui d'une personne sujette à de multiples facteurs de stress, permettant de comprendre l'aspect généralisé et cependant discret de ces perturbations progressives (fig. 2B - Insel, 2010). Bien que le développement cérébral soit progressivement affecté, la schizophrénie ne pourrait durant les phases I (< 12 ans) et II (12 à 18 ans) être diagnostiquée en tant que pathologie. En revanche, il serait possible avant l'apparition du premier épisode psychotique de mesurer préventivement la vulnérabilité d'un individu au regard des multiples facteurs de risques existants afin de modifier le cours de la maladie (Millan et al., 2016). En effet, un certain nombre de prodromes, des signes précurseurs et identifiables de la maladie seraient présents chez les sujets présentant un haut risque de développer une psychose (UHR). Identifier cette vulnérabilité afin d'apporter un traitement préventif adapté, comme les thérapies cognitivo-comportementales, et axé sur la gestion du stress ou des évènements traumatiques permettrait de réduire de 54% le risque de transition vers un épisode psychotique (van der Gaag et al., 2013).



versions modifiées (Insel, 2010; Millan et al., 2016)

Figure 2 : Hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie, des facteurs de risques à l'évolution de la maladie.

A. La schizophrénie est diagnostiquée à la fin de la période de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, elle résulterait de perturbations multiples et progressives du développement. Sur ce graphique nous pouvons voir en abscisse l'évolution temporelle du sujet à travers la première partie de sa vie (du stade fœtal à 55 ans), et en ordonnée l'augmentation progressive de la maladie débutant à un stade infra-symptomatique vers l'apparition de prodromes puis du premier épisode psychotique. Une multitude de facteurs exogènes favorisant le stress vont, durant la grossesse, la petite enfance, puis l'adolescence altérer le développement normal d'un individu présentant une charge génétique vulnérable au spectre de la schizophrénie. Avant le premier épisode psychotique, un ensemble de prodromes constituerait, s'ils sont identifiés, une fenêtre thérapeutique potentielle pour modifier l'évolution de la maladie. **B.** La perturbation du développement chez le futur patient atteint de schizophrénie entraînerait une modification de la maturation cérébrale. Le graphique présente ici l'évolution normale des processus impliqués dans le développement cortical chez un sujet sain (prolifération, migration, myélinisation etc.), ainsi que l'altération de ces processus chez le futur patient atteint de schizophrénie (réduction de la myélinisation, diminution de l'activité des synapses inhibitrices, élagage excessif des synapses excitatrices). Si les perturbations intra-utérines entraînaient un défaut anatomique et structural du cerveau, les processus présentés ci-dessus altéreraient l'équilibre entre l'excitabilité et l'inhibition ainsi que la connectivité corticale.

1.1.2.2 Anomalies corticales et sous corticales

Il est encore difficile aujourd'hui de déterminer si les anomalies cérébrales induites par les perturbations neuro-développementales représentent une cause directe ou une conséquence de la schizophrénie. Il semblerait que les altérations anatomiques dans le premier stade de la maladie constitueraient un facteur de risque, quand les anomalies du développement fonctionnel durant l'adolescence constitueraient un facteur déclenchant de la maladie. Il est cependant établi que dès l'enfance et tout au long de la vie du patient, un certain nombre d'anomalies corticales et sous corticales sont mesurables. Il est normal d'observer une diminution progressive du volume de matière grise dans les cortex moteur, sensori-moteur, pariétal et frontal au cours du développement tardif. Cependant, il semblerait, bien qu'en partie déjà présente durant l'enfance, que la diminution de matière grise soit plus prononcée chez les futurs patients atteints de schizophrénie à l'adolescence (Thompson et al., 2001a). Cela s'expliquerait par une diminution de la densité des épines dendritiques qui entraîneraient une réduction des points de contacts synaptiques (Glantz and Lewis, 2000). Les techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont pu montrer une réduction de la matière grise dans le lobe frontal, plus spécifiquement le cortex préfrontal dorsolatéral, dans le gyrus temporal supérieur, l'amygdale, l'hippocampe mais également dans les zones associatives du cortex pariétal supérieur (T. D. Cannon et al., 2002). Il est intéressant ici de noter que la réduction de matière grise affecte des zones impliquées dans différents processus cognitifs. Il a ainsi été montré que les déficits comportementaux observés dans des tâches de mémoire de travail étaient notamment corrélés à l'épaisseur cortical mesurée dans les régions fronto-temporal (Brandt et al., 2015a). Par ailleurs, une revue de la littérature a montré des anomalies anatomiques dans d'autres zones, les ventricules (élargissement), le lobe occipital (asymétrie), le cervelet (diminution du volume), les ganglions de la base, le thalamus ou encore le corps calleux, mettant en évidence des résultats parfois hétérogènes (Chan et al., 2011; Shenton et al., 2001). Enfin, des anomalies de la gyrification (formation de l'ensemble des circonvolutions cérébrales aussi appelé gyrus) seraient également observées dans plusieurs zones chez les patients à risque ou atteints de schizophrénie (Cachia et al., 2008; Gay et al., 2013).

1.1.2.3 Anomalies physiques, cognitives et motrices : reflets des perturbations neuro-développementales

Les troubles développementaux chez les sujets UHR vont, comme je l'ai détaillé précédemment, influencer progressivement la maturation du cerveau. Il existerait également un certain nombre d'anomalies physiques, cognitives ou motrices, reflétant les diverses perturbations vécues au cours du développement. En effet, il a été montré que des dysmorphies seraient statistiquement plus présentes chez des sujets présentant un risque de transition psychotique et leurs apparentés (Hajnal et al., 2016; Tsai et al., 2016). Il est ainsi possible avec l'échelle de Waldrop de mesurer des anomalies physiques mineures (Ismail et al., 1998), notamment une asymétrie faciale plus prononcée, de multiples tourbillons capillaires, mais également des anomalies des extrémités comme les plis palmaires ou les empreintes digitales (David Gourion et al., 2004). L'enfance des futurs patients atteints de schizophrénie serait par ailleurs marquée par des anomalies cognitives, diminuant les capacités de compréhension du langage et le quotient intellectuel (QI - M. Cannon et al., 2002). Un défaut d'intériorisation et une mauvaise adaptation sociale reflèteraient des anomalies comportementales observés chez ces sujets (M. Cannon et al., 2002; Silverstein et al., 2003). Dans une étude prospective de 265 enfants, des chercheurs ont montré que les interactions sociales entre individus et leurs habilités motrices durant un repas, permettaient de différencier les sujets sains des individus qui par la suite ont développé la schizophrénie (Schiffman et al., 2004). Par ailleurs, des anomalies motrices ont été observées très tôt par Kraepelin qui proposa un sous type de la maladie appelé catatonie chez les patients atteints de schizophrénie présentant des troubles moteurs. Il existerait chez ces patients un déficit d'apprentissage des fonctions motrices mesurables dès les phases précoces de la maladie (Manschreck et al., 2015, 2004). Déjà présent pendant l'enfance avec l'acquisition de la marche (Henriksson and McNeil, 2004), ces symptômes moteurs persisteraient ensuite à l'âge adulte et seraient le reflet des troubles vécus au cours du développement (Millan et al., 2016). La possibilité d'établir des évaluations quantifiables et objectives permettraient d'utiliser ces signes moteurs comme marqueurs de vulnérabilité de la maladie afin de prédire son évolution dès l'apparition des premiers prodromes (Millan et al., 2016).

Partie 2 : Le contrôle moteur et oculomoteur

Avant de poursuivre sur une description plus détaillée des symptômes moteurs observés dans la schizophrénie et d'apporter des éléments de littérature permettant de mettre en lumière les potentiels contributeurs à ces symptômes, j'aimerais dans cette partie revenir sur une description du fonctionnement normal du contrôle moteur volontaire. Tous les jours, l'homme se retrouve en permanence sollicité par une multitude d'informations environnantes impliquant différentes modalités sensorielles. L'utilisation de ces informations, visuelles, auditives, tactiles lui permet d'interagir avec son environnement, de se repérer dans un lieu, d'écouter une conversation ou encore d'effectuer une action motrice. Dès la petite enfance, il s'éveille en manipulant les objets, en exécutant des paternes motrices simples, puis tout au long de sa vie, il apprend et étend son répertoire moteur pour s'adapter à son environnement. Une coordination très étroite entre les différentes modalités sensorielles est primordiale pour effectuer un mouvement approprié. Bien que le traitement de ces informations ne soit pas conscient, il n'en demeure pas moins complexe. La simple action de préhension d'une bouteille par exemple implique de connaître la distance qui sépare la personne de la bouteille, la forme, la matière ou même la surface de ladite bouteille, d'en prédire le poids, sa rigidité etc., autant d'éléments indispensables pour interagir efficacement avec cette dernière. En revanche, si l'acte moteur est effectué de manière consciente et intentionnelle par le sujet, il est dans la plupart des cas dirigé vers un but. On différenciera donc le contrôle volontaire des actions motrices réflexes et rythmiques ne requérant pas de traitement cognitif spécifique. Les réflexes moteurs sont des mouvements involontaires et rapides (~50ms) générés en réponse à une stimulation des récepteurs cutanés (mécanorécepteurs sensibles au toucher, à la chaleur, etc.) ou d'un muscle. Ils se traduisent par exemple par un mouvement de retrait rapide lorsque l'on touche une source de chaleur (Jensen et al., 2015). Les mouvements rythmiques sont essentiels pour les déplacements, la marche par exemple est une séquence complexe et alternée de contraction et relâchement musculaire. Bien qu'une commande supra-spinale soit nécessaire au déclenchement de la marche, la rythmicité de ces mouvements serait principalement contrôlée au niveau de la moelle épinière par des structures appelées '*Central Pattern Generator*' (Guertin, 2013). Les structures supra-spinales ont un rôle régulateur, elles peuvent agir sur les mouvements réflexes et rythmiques mais la moelle épinière est la principale structure impliquée. Au contraire, le contrôle moteur volontaire requiert une coordination complexe des structures spinales et supra-spinales afin de traiter les informations sensorielles et d'effectuer un mouvement dirigé vers un but.

1.2.1 Le contrôle moteur volontaire

1.2.1.1 Intégration des informations sensorimotrices

Les actions ou mouvements que nous effectuons ont pour origine commune une commande motrice envoyée du cortex moteur primaire vers l'effecteur (le muscle) par le faisceau cortico-spinal. Cependant, une interaction étroite entre les systèmes traitant les informations sensorielles et ceux traitant les actions motrices sont indispensables pour la planification, l'exécution et l'ajustement de cette action. Cette action résulte donc de la transformation (traitement et intégration) des informations sensorimotrices. La commande motrice sera générée à partir d'une représentation extrinsèque de notre environnement (comprenant des informations visuelles ou auditives) et des informations intrinsèques de notre propre corps (sa position dans l'espace, ses déplacements) afin d'effectuer un mouvement approprié (Krapp, 2010). Les afférences sensorielles permettant de créer cette représentation sont multiples. Dans la culture populaire cinq sens principaux sont décrits (i) le toucher, (ii) la vision, (iii) l'audition, (iv) l'odorat et (v) le goût, cette description est cependant incomplète. Ces sens sont complétés par des systèmes sensoriels complexes tel que le système vestibulaire contribuant à la sensation de mouvement et d'équilibre du corps, ou encore le système somatosensoriel comprenant le toucher, mais également la proprioception, la nociception et la perception de température. Bien que tous ces systèmes puissent contribuer à l'ajustement d'une action motrice, je décrirai plus spécifiquement par la suite l'intégration des informations proprioceptives et visuelles.

La proprioception

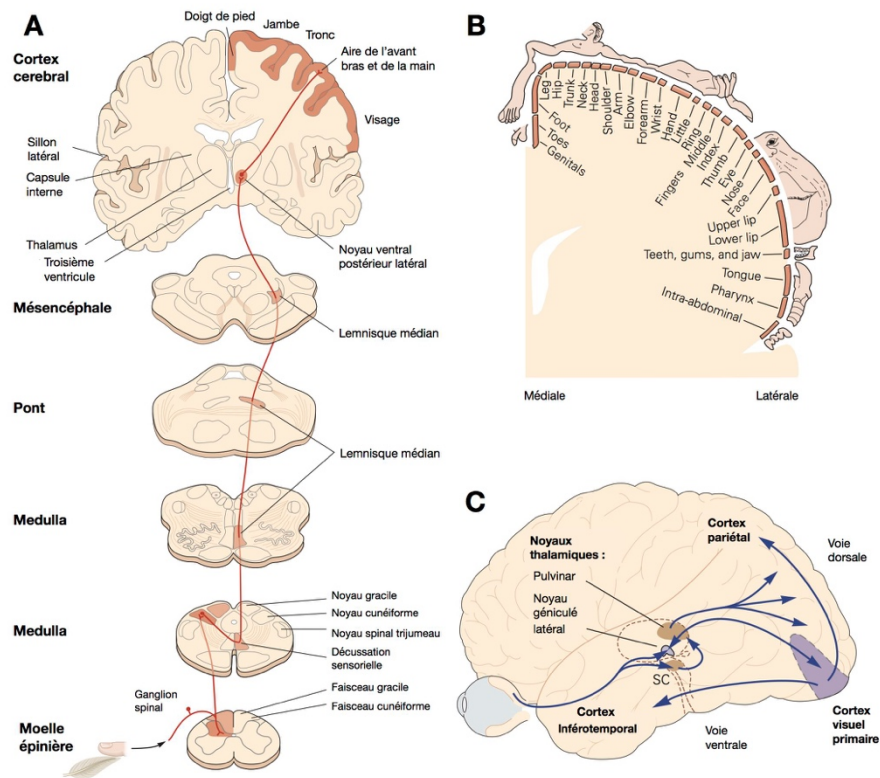
La proprioception est l'un des systèmes contribuant à la représentation intrinsèque de notre corps, elle est définie à travers quatre composants principaux (Proske and Gandevia, 2009) : (i) un retour sensitif des muscles (provenant des fuseaux neuromusculaires) qui relaie les informations provenant de l'étirement musculaire, (ii) un retour sensitif des tendons qui relaie des informations sur la force exercée dans les muscles (organes tendineux de Golgi) ; (iii) un retour tactile des tissus déformés par le mouvement (mécanorécepteurs cutanés) ; et (iv) un retour du sens d'effort, généré par le cerveau pendant une contraction musculaire (aussi appelé « décharge corollaire » ou « copie efférente »). Ces quatre composants permettent de créer une représentation précise du corps dans l'espace, ils ont un rôle crucial dans la coordination de mouvements précis, du déplacement des membres et des doigts, de la contraction nécessaire

pour l'exécution d'une force spécifique (Han et al., 2016). Les informations proprioceptives et tactiles sont conduites sous forme de signal, par des fibres périphériques nerveuses myélinisées (de type I, II ou III), permettant d'atteindre la corne dorsale de la moelle épinière ainsi que les structures cérébrales très rapidement (Fig. 3A ; Proske and Gandevia, 2012). Une fois que le signal atteint les ganglions spinaux par l'intermédiaire des fibres myélinisées (responsables de l'innervation des récepteurs somatosensoriels), il est acheminé le long de la colonne vertébrale par la colonne dorsale de la moelle épinière, il décusse au niveau de la médulla puis est transmis au thalamus. Enfin, le signal est envoyé au cortex somatosensoriel primaire controlatéral (S1), où chaque zone du corps y est représentée (Fig. 3B), afin de traiter ces informations (Kim et al., 2015). Les neurones du cortex somatosensoriel primaire positionné antérieurement au sillon central dans le lobe pariétal ont des projections vers les neurones des aires des régions corticales adjacentes. Les informations somatosensorielles sont ainsi transmises par une projection directe au cortex moteur, mais également à des aires associatives postérieures comprenant des informations des différents cortex sensoriels primaires (somatosensoriel, visuel, auditif) qui projettent ensuite les informations vers le cortex pré-moteur permettant la planification et l'ajustement d'actions motrices (Petrof et al., 2015; Sun et al., 2015).

Les informations visuelles

La vision est un système complexe nous permettant chaque jour de découvrir le monde environnant, d'identifier les objets, de distinguer les formes, les matières, d'observer le mouvement des personnes qui nous entourent ou de guider nos propres actions. Les informations visuelles sont dans un premier temps traitées directement au niveau de l'œil par la rétine qui est constituée, entre autres, de millions de fibres optiques nerveuses. La rétine est en réalité la porte d'entrée des informations visuelles, si elles ne sont pas traitées par les cellules ganglionnaires rétiniennes, elles ne pourront être utilisées par la suite. Les informations visuelles sont acheminées de la rétine vers le chiasma optique par le nerf optique, où les fibres vont en partie décusser (un hémichamps visuel), puis le tractus optique envoie les informations vers deux noyaux thalamiques : le pulvinar par l'intermédiaire du colliculus supérieur et le corps géniculé latéral (Fig. 3C ; Usrey and Alitto, 2015). Tout comme pour les informations somatosensorielles, le thalamus envoie ensuite les informations sensorielles vers le cortex cérébral, ici le cortex visuel primaire (V1). Pour finir, ce dernier relaie l'information visuelle aux aires associatives par deux voies distinctes (Baizer et al., 1991). La voie ventrale transmet les informations du cortex visuel primaire vers les aires associatives temporales puis frontales.

Elle est principalement dédiée à la reconnaissance des objets, leur forme, leur apparence générale (Kobatake and Tanaka, 1994). La voie dorsale transmet parallèlement les informations vers les aires associatives pariétales puis convergent, in fine, vers les aires associatives frontales. Elle est dédiée au traitement des informations spatiales, le déplacement ou la distance qui sépare un objet d'un autre. Par ailleurs, la voie dorsale est impliquée dans les actions motrices visuellement guidées comme par exemple attraper un objet (Goodale, 2011).



versions modifiées (Kandel, 2013)

Figure 3 : Transmission et intégration des informations sensorimotrices.

Les informations des différentes modalités sensorielles sont acheminées vers les cortex sensoriels primaires en suivant une transmission en série de l'information puis sont ensuite transmises aux aires associatives. **A. La voie lemniscale** : les informations somatosensorielles, comprenant la proprioception (composants I-III), le toucher, la nociception et la chaleur, sont transmises sous forme de signal par des fibres nerveuses myélinisées par la corne dorsale de la moelle épinière jusqu'aux structures cérébrales qui traiteront les informations. Cette transmission en série des informations à travers différentes structures spinales et supra-spinales est possible par la voie lemniscale. **B. Représentation somatotopique** : Une fois acheminées le long de la colonne vertébrale les informations somatosensorielles sont envoyées au cortex somatosensoriel primaire controlatéral, où chaque zone du corps y est représentée avec plus ou moins de précision. Les différents éléments anatomiques qui constituent la main ont une représentation somatosensorielle très précise au contraire des membres inférieurs. **C. Transmission des informations visuelles** : Les informations visuelles sont dans un premier temps traitées directement au niveau de l'œil par la rétine, elles sont ensuite acheminées vers le

chiasma optique par le nerf optique puis le tractus optique envoie les informations vers deux noyaux thalamiques (pulvinar par l'intermédiaire du colliculus supérieur et corps géniculé latéral). Les noyaux thalamiques transmettent ensuite les informations au cortex visuel primaire qui se chargera à travers deux voies principales (ventrale et dorsale) d'acheminer les informations vers les aires associatives.

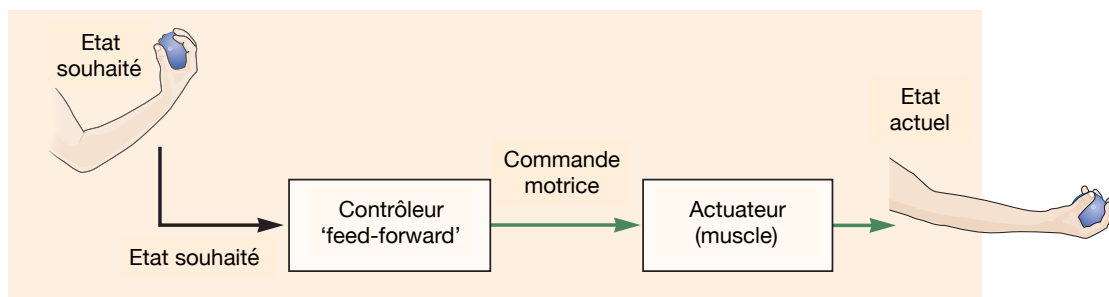
1.2.1.2 Les modèles d'ajustement du contrôle moteur

Nous avons jusqu'à présent pu voir comment les informations sensorielles intrinsèques, comme la proprioception, et extrinsèques, comme les informations visuelles, étaient acheminées puis traitées par les différentes structures cérébrales. Comme je l'ai introduit précédemment, ces informations permettent de créer une représentation interne du monde environnant et de la position de notre corps dans l'espace. Le contrôle du mouvement volontaire repose sur ces représentations sensorielles et permet de planifier, coordonner et exécuter un mouvement dirigé vers un but (Rowe and Siebner, 2012). Les commandes motrices, provenant du cortex moteur primaire, sont envoyées vers les groupes musculaires impliqués dans l'action à effectuer. Ces commandes motrices sont basées sur la transformation des informations sensorimotrices, elles incluent notamment les informations relatives aux déplacements et à la force générée pour effectuer un mouvement approprié (Kawato, 1999). Ainsi, pour attraper une bouteille par exemple, plusieurs phases de transformation des informations sensorimotrices seront requises (Buneo et al., 2002). (i – orientation spatiale) Dans un premier temps, il faudra localiser spatialement la cible ainsi que la position relative de notre main par rapport à cet objet pour transformer ces informations en coordonnées et (ii – planification du mouvement) planifier la position finale de la main. (iii – cinématique inversée). Ensuite, à partir de ces informations, la position de chaque articulation et leurs changements pour atteindre la position finale seront définis. Pour finir, (iv – dynamique inversée) il est nécessaire de déterminer l'activité musculaire (et donc la force) requise au changement d'état de chaque articulation impliquée dans le déplacement de la main jusqu'à la finalité du mouvement (attraper la bouteille). Plusieurs modèles ont vu le jour afin d'expliquer la transformation de ces représentations en action motrice (Latash et al., 2010). Dans un premier temps, les sciences physiques ont tenté, à l'aide de modèles numériques, d'expliquer la relation mathématique existante entre la position angulaire des membres composants le corps humain et leurs propres mouvements. L'idée était que, compte tenu du caractère fixe de la longueur des segments, le système nerveux central pouvait se contenter d'une représentation interne (de la longueur de ces membres) pour estimer la modification de l'angle des articulations nécessaires au

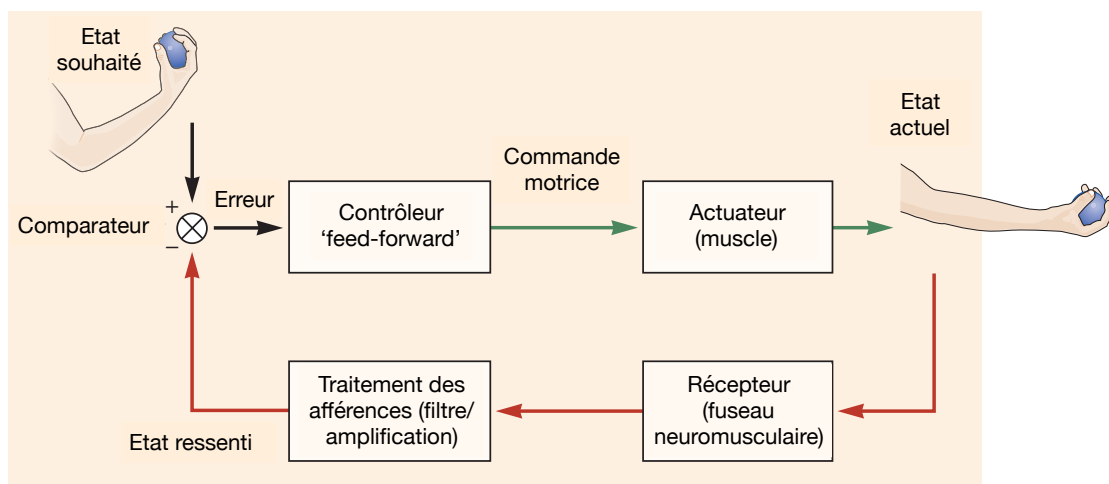
mouvement. Dans ce modèle, le système nerveux central se contentait donc d'une approximation et il occultait de fait la capacité d'adaptation d'une action motrice en fonction de l'erreur générée au cours d'un mouvement (Wolpert and Kawato, 1998). Deux modèles principaux sont aujourd'hui couramment décrits pour illustrer le contrôle moteur volontaire. Le modèle pro-actif, aussi appelé '*feed-forward model*', permet à partir d'une représentation interne d'estimer le retour sensoriel généré par une action (Ghez et al., 1991; Wolpert and Kawato, 1998). Il génère une commande motrice en fonction de deux états : (i) l'état actuel à partir d'une représentation interne de la position du corps dans l'espace, et (ii) l'état cible basé sur l'estimation d'un état souhaité (van Roon et al., 2008). L'avantage du contrôle pro-actif est qu'il peut, à partir de la position du corps dans l'espace et de la commande motrice envoyée pour atteindre l'état souhaité, prédire quelles informations le système sensoriel lui renverra. Cependant, il ne prend pas en compte les informations du système sensoriel si ce dernier lui envoie une information divergente à celle prédite (par exemple si la cible a changé de place). Lorsque le système se repose uniquement sur la représentation interne (*feed-forward*), il est donc capable d'effectuer des mouvements très rapides mais ne peut pas les adapter à une modification du contexte (Botzner and Karniel, 2013). Le modèle rétro-actif, aussi appelé '*feedback model*', est basé sur les afférences du système sensoriel. Lors de l'exécution d'un mouvement, il va comparer l'état souhaité (la position finale et la trajectoire prévue pour l'atteindre) avec l'état ressenti à l'aide des afférences sensorielles qui donneront une information sur la position réelle de chaque segment (Todorov and Jordan, 2002). La différence perçue entre ces deux états (souhaité et ressenti) va être traitée comme un signal d'erreur. La commande motrice est donc modifiée pendant l'exécution du mouvement à partir de l'erreur perçue afin d'augmenter la précision du mouvement. Sans retour sensoriel, le contrôle rétro-actif ne peut pas générer une commande motrice. Ce contrôle est nécessaire lorsqu'une différence existe entre l'état réel et l'état estimé. Cependant, ce processus de comparaison entre ces deux états prend du temps pour ajuster la commande motrice. Il implique d'intégrer un ensemble d'information sur l'état réel du corps, l'angle de chaque articulation, la position de ses segments, voir la position d'une cible extérieure. L'intégration de ces informations et la modification de la commande motrice peut donc entraîner des délais dans l'exécution du mouvement (Botzner and Karniel, 2013). Un contrôle optimal du mouvement résulterait d'une combinaison de ces deux modèles, *feed-forward* et *feedback*, qui se complèteraient afin d'effectuer des mouvements volontaires rapides et précis (Desmurget and Grafton, 2000; Seidler et al., 2004). Pour effectuer un mouvement selon ce modèle hybride, le système sensorimoteur se repose sur un ensemble d'informations provenant de différentes sources

sensorielles, puis, il optimise la commande motrice en se basant sur la source disponible la plus fiable (Mikula et al., 2018). Ce modèle d'optimisation des sources sensorielles multiples fait le postulat que la perception de l'état ressenti est améliorée en pondérant la variabilité du signal de chaque modalité sensorielle pour créer une représentation unifiée de notre schéma corporel, réduisant ainsi le signal d'erreur existant entre les états réel et ressenti (Ronsse et al., 2009). Cependant, l'exécution d'un mouvement ne se base pas uniquement sur l'optimisation de l'utilisation des différentes sources sensorielles pour créer une action motrice, mais il résulterait également d'une compétition entre les différentes actions potentielles pour aboutir à la sélection d'un mouvement approprié (Cisek, 2007). Ce modèle de compétition des affordances est appuyé par un ensemble d'études neurophysiologiques mettant en évidence une organisation synchronisée entre les différentes structures corticales et sous-corticales pour la sélection et l'ajustement d'une action motrice (Thura and Cisek, 2017).

A Contrôle pro-actif



B Contrôle rétro-actif



version modifiée (Kandel, 2013)

Figure 4 : Contrôles pro-actif et rétro-actif du mouvement volontaire.

Le contrôle du mouvement volontaire est basé sur la transformation des informations sensorimotrices, elles incluent notamment les informations relatives aux déplacements et à la force générée pour effectuer un mouvement approprié. Un contrôle optimal du mouvement volontaire est possible en combinant deux modalités de contrôles. **A. Le contrôle pro-actif** : plus communément appelé '*feed-forward*' génère une commande motrice, à partir d'une représentation interne de la position du corps dans l'espace, basée sur l'estimation d'un état souhaité. Ce contrôle permet d'effectuer des mouvements très rapides, mais il est imprécis, il ne prend pas en compte l'erreur générée par le mouvement lorsqu'il est exécuté. **B. Le contrôle rétro-actif** : aussi appelé '*feed-back*' permet au contraire lors de l'exécution du mouvement de comparer l'état souhaité et l'état ressenti (informations fournies par les afférences sensorielles). La différence perçue entre ces deux états est traitée comme un signal d'erreur. La commande motrice est donc modifiée en direct à partir de l'erreur perçue afin d'effectuer un mouvement très précis. Cependant, ce processus de comparaison entre deux états et la modification de la commande motrice prend du temps. C'est pourquoi, ces deux systèmes de contrôles se complètent pour effectuer des mouvements qui soient à la fois rapides et précis.

1.2.2 La main : effecteur principal des actions motrices volontaires

La main est un outil, un mode de communication, un moyen d'interagir avec le monde environnant. Elle nous permet de manipuler des objets, de les attraper, de les lancer, de se nourrir. Le développement de ces capacités motrices au cours de l'évolution a permis de changer la manière dont l'Homme interagissait avec son environnement (Young, 2003), mais il aurait également entraîné le développement de ses capacités cognitives (Fischer, 1980).

1.2.2.1 Anatomie de la main

La main est située à l'extrémité du membre supérieur, rattachée à l'avant-bras par le poignet, une articulation permettant de faire lien entre les os de l'avant-bras (le radius et l'ulna) et les os carpiens. L'anatomie de la main est complexe, elle comprend un ensemble articulé de 27 os incluant huit os du carpes, cinq métacarpes et 14 phalanges (Maw et al., 2016). La partie distale de la main contient les articulations métacarpo-phalangiennes qui relient les cinq phalanges proximales aux cinq métacarpes, ils permettent d'effectuer des mouvements de flexion, d'extension, d'abduction et d'adduction pour les cinq doigts de la main (1 – pouce ; 2 – index ; 3 – majeur ; 4 – annulaire ; 5 – auriculaire). A l'extrémité des premières phalanges proximales se trouvent les articulations inter-phalangiennes reliant les phalanges proximales aux phalanges intermédiaires (pour les quatre des doigts de la main ; de 2 à 5) puis les phalanges intermédiaires aux phalanges distales (pour les cinq doigts). Ces articulations inter-phalangiennes permettent uniquement d'effectuer des mouvements de flexion et d'extension.

Toutes ces articulations fonctionnent de manière synchronisée permettant à l'homme d'effectuer des mouvements très précis. Elles sont contrôlées par 21 muscles intrinsèques et 15 muscles extrinsèques. Les muscles intrinsèques sont tous situés dans la partie proximale de la main, la partie distale ne contient que des tendons. On retrouvera ainsi le groupe latéral, formant l'éminence thénar (responsable des mouvements individualisés du pouce), le groupe central contenant douze muscles dont les interosseux dorsaux se terminant sur la partie proximale des doigts (responsable de l'adduction et de l'abduction des doigts 2 à 4), puis le groupe médial, formant l'éminence hypothénar (contenant notamment l'abducteur, le fléchisseur et l'opposant du petit doigt). Les muscles extrinsèques se situent eux dans l'avant-bras. Le groupe palmaire comprend notamment les fléchisseurs radial et ulnaire du carpe, ces muscles s'insèrent dans la partie proximale de la main, ainsi que les muscles fléchisseurs superficiels et profonds des doigts qui s'insèrent eux au niveau des doigts. Le groupe dorsal comprend de manière antagoniste les extenseurs radial (long et court) et ulnaire du carpe ainsi que le long abducteur du pouce qui viennent s'insérer dans la partie proximale de la main. Pour finir, les tendons des muscles extenseurs viennent s'insérer au niveau de chaque doigt. Chacun de ces muscles (extrinsèques et intrinsèques) ne fonctionnent pas de manière indépendante, leur action est synchronisée pour effectuer une action motrice volontaire précise. La complexité de l'anatomie de la main et de son fonctionnement musculaire entraîne un contrôle complexe au niveau du système nerveux central impliquant plusieurs structures corticales et sous-corticales.

1.2.2.2 Corrélat neuronal du contrôle de la main

Le cortex moteur primaire, structure convergente du contrôle volontaire

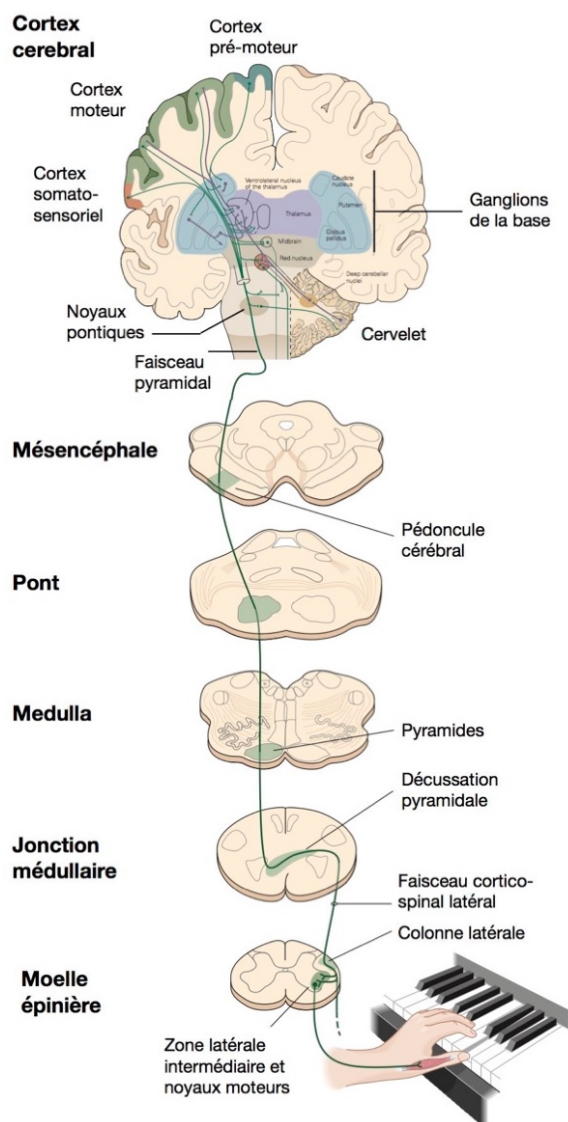
Grâce à son fonctionnement organisé de manière synchronisée (action simultanée des muscles impliqués dans les articulations du membre supérieur) et indépendante (mouvement individualisé de chaque doigt), la main est impliquée dans un répertoire très vaste d'action. Le système sensorimoteur joue un rôle crucial dans la génération et le contrôle des mouvements de la main et de ses doigts. Il est constitué de structures corticales primaires : les deux aires primaires somatosensorielle et motrice (S1 et M1) ; de structures corticales secondaires : les cortex prémoteurs dorsal et ventral (*pre-motor cortex* – PMC), les aires motrices supplémentaires (*supplementary motor areas* – SMA), l'aire motrice cingulaire (*cingulate motor area* – CMA) ; et de structures sous-corticales et spinales : les ganglions de la base, le

thalamus, le cervelet et la moelle épinière (Roland, 1984). Les différentes structures fonctionnent de manière hautement synchronisée afin de transmettre une commande motrice optimisée et reposant sur les informations sensorimotrices les plus fiables (Ronsse et al., 2009). Le cortex moteur primaire joue un rôle central dans l'exécution de la commande motrice lors d'un mouvement volontaire du membre supérieur (Rodríguez et al., 2004). Il est organisé, à l'image du cortex somatosensoriel primaire (Figure 3B), de manière somatotopique ; c'est à dire que chaque membre du corps y est représenté spatialement (Schellekens et al., 2018). Cependant, la surface spatiale représentant un membre du corps n'est pas proportionnelle à sa taille mais à la part du contrôle moteur dédié à ce membre, ainsi une grande partie du cortex moteur est impliqué dans le contrôle des mouvements de la main (Schieber, 2001). La commande motrice est envoyée par les axones de la cinquième couche du cortex (M1), par des cellules pyramidales, qui constituent le faisceau cortico-spinal et vont activer les muscles ciblés par leurs connexions direct et indirectes avec les motoneurones de la corne ventrale de la moelle épinière (Oswald et al., 2013). Le cortex moteur (M1) aurait en réalité un rôle commun dans l'exécution d'une commande motrice volontaire, représentant environ 40% du faisceau cortico-spinal, dû aux multiples projections convergentes des aires impliquées dans le système sensorimoteur, Figure 5.

Les structures corticales et sous-corticales

Les informations contenues dans la commande motrice peuvent être modulées par des structures sous-corticales comme le cervelet qui a un rôle fondamental dans la comparaison des deux états souhaité et ressenti (cf., 1.2.1.2) et dans l'apprentissage des compétences motrices (Spampinato and Celnik, 2017). En effet, la boucle cérébello-thalamo-corticale est principalement impliquée dans la correction des actions par les afférences sensorielles. Une altération du fonctionnement de cette boucle serait à l'origine d'un déficit de contrôle du mouvement dans les dystonies focales par exemple et pourrait être expliquée par la perturbation des afférences sensorielles, due aux contractions dystoniques (Carment et al., 2017). Les informations contenues dans la commande peuvent également être modulées par des structures corticales permettant l'élaboration d'actions motrices complexes. Les cortex pré-moteurs, situés antérieurement au cortex moteur primaire, sont impliqués dans l'apprentissage, la planification et l'ajustement des actions motrices. Il a été montré chez le singe que l'aire pré-motrice était activée lorsque l'animal était simplement en train d'observer un congénère effectuer une action de saisie, mettant en évidence un système d'activation de neurones miroirs

(Rizzolatti et al., 1996). En outre, le cortex pré-moteur serait principalement impliqué lors de la phase de préparation et d'initiation du mouvement (Duque et al., 2012), alors que le cortex moteur primaire serait activé durant l'exécution du mouvement. Par ailleurs, le cortex pré-moteur serait impliqué dans le choix de la saisie à effectuer en fonction d'un objet et le codage de la direction du mouvement. En effet, les interactions avec le cortex pariétal, qui relaie les informations sensorielles aux aires frontales, permettrait au cortex pré-moteur de choisir un comportement approprié en fonction du contexte. Les aires motrices supplémentaires, situées au niveau supérieur et médian du gyrus frontal supérieur et antérieur au cortex moteur primaire (Penfield and Rasmussen, 1950), jouent également un rôle dans la planification et la préparation du mouvement (Gao et al., 2014) ainsi que dans l'organisation et l'apprentissage d'une séquence motrice (Solopchuk et al., 2017). Les aires supplémentaires seraient également impliquées dans la sélection d'une stratégie, par exemple, inhiber une action pour en effectuer une autre en fonction d'informations internes et externes. Au contraire des aires pré-motrices, les aires motrices supplémentaires continueraient à être activées pendant l'exécution d'un mouvement. Ses projections constituent ainsi une part plus importante du faisceau cortico-spinal comparées aux projections des aires pré-motrices (Lemon, 2008), mais pas celles du cortex moteur primaire (Maier et al., 2002). Au regard de la complexité du système sensorimoteur responsable du contrôle des mouvements volontaires, il est possible d'observer des déficits du contrôle moteur. Ainsi une altération du système sensorimoteur, due à une lésion neurovasculaire par exemple, peut être associée à des déficits du contrôle des mouvements de la main (Térémetz et al., 2015), aussi, le vieillissement normal pourra entraîner une diminution des performances dans des tâches de dosage précis de force (Lindberg et al., 2009 ; Carment et al., soumis).



version modifiée (Kandel, 2013)

Figure 5 : Corrélats neuronaux du contrôle moteur volontaire.

L'exécution d'une commande motrice volontaire est le reflet d'une synchronisation complexe entre les structures corticales (cortex moteur primaire, cortex pré-moteur, cortex moteur supplémentaire, cortex somatosensoriel) et sous-corticales (cervelet, ganglions de la base, le thalamus). Les projections entre ses différentes aires permettent de planifier, séquencer et moduler la commande motrice en fonction des retours sensoriels. La commande motrice est envoyée par les axones de la cinquième couche du cortex (M1), qui constituent le faisceau cortico-spinal et vont activer les muscles ciblés par leurs connexions directes et indirectes avec les motoneurones de la corne ventrale de la moelle épinière.

1.2.2.3 Le contrôle de force

La préhension est l'un des mouvements nécessitant une interaction entre les aires sensorimotrices très élevée (Lemon et al., 1995). Elle comprend deux dimensions cinématiques, l'approche, impliquant une coordination du membre supérieur pour effectuer le déplacement du bras vers la cible (Jeannerod, 1984) et la saisie, impliquant une coordination du mouvement des doigts permettant d'anticiper un degré d'ouverture de la main adéquat à l'objet (Stelmach et al., 1994). Enfin, une fois l'objet attrapé à l'aide d'une saisie de force (fréquemment utilisée dans nos actions quotidiennes), une force dépendante des propriétés de l'objet peut être

appliquée pour interagir avec ce dernier (Napier, 1956). Lorsque l'on effectue une saisie de force, la force appliquée par chaque doigt est inférieure à la somme de la force appliquée par un doigt de manière isolée (Zatsiorsky and Latash, 2008). Il a été rapporté que le cortex moteur primaire était la structure principalement activée lors du contrôle de la force (Perez and Cohen, 2009). Cependant, l'aire motrice supplémentaire serait également recrutée lorsqu'une action nécessite le contrôle très précis d'une force (Bonnard et al., 2007). Le contrôle de force peut être dynamique, impliquant un mouvement et/ou une modulation progressive de la force mais également statique, ou isométrique, permettant de maintenir un niveau de force constant (Georgopoulos et al., 1992). Bien que le contrôle de force dynamique et statique soit modulé par des fonctionnements différents dans le cortex moteur, il existerait une relation entre la force appliquée et l'activité dans le cortex moteur (Ashe, 1997). En effet, des enregistrements de neurones ciblés dans le cortex moteur chez des singes ont permis de mettre en évidence cette relation, les neurones déjà activés pour une faible force avaient une cadence de décharge plus rapide lorsque la force était augmentée (Evarts et al., 1983). Les informations sensorielles occupent une place importante dans la modulation de la force à appliquer (Lemon et al., 1995). Dans la saisie d'un objet à soulever par exemple, le système sensoriel va envoyer une information relative à la surface de l'objet, s'il est fragile par exemple (comme un fruit). Ensuite, pour soulever l'objet, une augmentation progressive de la force est appliquée afin (i) d'évaluer le poids de l'objet puis (ii) exercer une force suffisante pour compenser ce poids. Dans cet exemple, la synchronisation de toutes les structures sensorimotrices est nécessaire et se reflète dans l'activité du cortex moteur qui est augmentée.

1.2.3 Exploration physiologique de l'activité corticale

Comme nous avons pu le voir précédemment, le cortex moteur primaire par ses projections cortico-spinales (en partie monosynaptiques) est crucial pour le contrôle de la main, mais il permet également de refléter l'activité des connections fonctionnelles entre les différentes aires sensorimotrices et leur modulation de la commande motrice par leurs projections sur le cortex moteur primaire. L'exploration du fonctionnement cortical et du système sensorimoteur a longuement été étudié chez le modèle animal, notamment le singe, qui a permis de mettre en évidence le rôle du cortex moteur primaire et de l'aire motrice supplémentaire à travers le faisceau cortico-spinal dans le contrôle des mouvements de la main

(Dum and Strick, 1996; Maier et al., 2002). Le développement des techniques d'imageries modernes a également permis chez l'Homme de valider l'organisation anatomique (Xiong et al., 1999) et fonctionnelle (Biswal et al., 1995) des aires responsables du contrôle des mouvements volontaires. Enfin, le développement et l'intérêt suscité par la stimulation magnétique transcrânienne ces dernières années a permis d'étendre notre connaissance sur la modulation de l'activité intracorticale et cortico-spinale (Rusconi and Bestmann, 2009).

1.2.3.1 La stimulation magnétique transcrânienne, reflet du système sensorimoteur

Chez le singe, l'utilisation d'une stimulation électrique du cortex moteur primaire entraîne une réponse directe, dépolarisation des axones cortico-spinaux et une réponse indirecte, dépolarisation des synapses excitatrices provenant de connexions entre les différentes aires corticales (Patton and Amassian, 1954). Le fonctionnement de ces deux volées d'activation (direct – D ; et indirecte – I) est également retrouvé chez l'Homme en variant la polarité de la stimulation (Di Lazzaro et al., 1998). Il a cependant été montré que l'amplitude des volées d'activation directe n'était pas modulée en fonction de l'activité musculaire effectuée par le sujet. Autrement dit, l'amplitude des volées D induites par une stimulation ne variait pas entre une phase de repos et une phase de contraction chez l'homme sain. En revanche, l'amplitude et le nombre des volées I étaient augmentés lorsque le muscle était actif comparé au repos (Di Lazzaro et al., 1999). Ces résultats suggéraient à l'époque que l'amplitude de l'activation des volées indirectes, mesurée par l'enregistrement de l'activité musculaire, permettait d'avoir un reflet sensible de l'excitabilité corticale. La stimulation magnétique transcrânienne (*Transcranial Magnetic Stimulation* – TMS), utilisée aujourd'hui en clinique comme en recherche, permet de recruter principalement les volées d'activation indirectes ainsi que les volées directes à de très hautes intensités (Di Lazzaro et al., 2003). L'effet de la TMS, mesuré sur les muscles cibles par l'enregistrement électromyographique (EMG), demeure peu focal et est dépendant de la direction relative du champ électrique par rapport à l'orientation des neurones du cortex moteur. Il est cependant possible de cartographier l'organisation somatotopique des aires responsables du contrôle de la main, du pied et du visage (Weiss et al., 2013). Ainsi, une fois que la représentation corticale du muscle ciblé a été trouvée, des protocoles de stimulations permettent d'évaluer l'activité cortico-corticale et cortico-spinale. Lorsqu'une simple stimulation est appliquée sur la représentation corticale du muscle

intrinsèque responsable de l'abduction de l'index (*First Dorsal Interosseous* – 1DI), la réponse à cette stimulation sera mesurée simultanément par électromyographie. Cette réponse, le potentiel évoqué moteur (*Motor Evoked Potential* – MEP), sera comme nous l'avons vu le reflet du recrutement des volées d'activation indirectes et donc, de l'excitabilité corticale (Di Lazzaro and Ziemann, 2013). Des protocoles de doubles stimulations peuvent également être appliqués sur deux aires corticales différentes ou sur un site de stimulation identique avec un intervalle de temps variable. Lorsque les deux stimulations sont appliquées sur des zones différentes, si l'amplitude de référence (obtenue avec un simple pulse, stimulation test) est modulée, cela implique qu'il existe une connexion fonctionnelle entre les deux zones stimulées. Les projections des autres aires sur le cortex moteur ont ainsi été évaluées à l'aide de cette méthode. L'intégrité des connexions inter-hémisphériques transcalleuses peut être mesurée lorsque l'on applique, avant une stimulation test, une stimulation conditionnante sur le cortex moteur de l'hémisphère opposé (Murase et al., 2004). En suivant ce protocole les interactions entre le cortex moteur primaire et le cortex pré-moteur peuvent être mesurées (Beck et al., 2009), ainsi que l'inhibition médiée par le cervelet (Ugawa et al., 1995). Les connexions dans le cortex moteur peuvent également être évaluées avec deux stimulations appliquées à travers la même bobine. L'intervalle de temps entre ces deux stimulations permettra d'induire une facilitation ou une inhibition intra-corticale. Le recrutement de volées indirectes lorsqu'un stimulus conditionnant infra-seuil est appliqué entre 6 et 20ms avant le stimulus test (Ziemann et al., 1996) entraînera une augmentation de l'amplitude du MEP. Au contraire, lorsque le stimulus conditionnant est appliqué entre 1 à 3ms avant le stimulus test, le recrutement d'interneurones inhibiteurs GABA-ergiques entraînera une diminution de la réponse motrice (Kujirai et al., 1993).

1.2.3.2 Modulation tâche-dépendante de l'excitabilité corticale

Le cortex moteur est une structure plastique, son organisation anatomique et fonctionnelle peuvent varier à la suite d'une lésion ou par l'expérience. Les mécanismes de plasticité du cortex moteur, induits sur des périodes de temps variables, peuvent être mesurés par le biais de la stimulation magnétique transcrânienne. Ils ont été mis en évidence par des études mesurant l'excitabilité corticale avant et après une tâche motrice induisant un apprentissage sensorimoteur (Jensen et al., 2005) ou par une facilitation induite par une stimulation magnétique répétée (rTMS) à haute fréquence entraînant une facilitation du cortex moteur (Pascual-Leone et al., 1994) ou à basse fréquence, induisant une diminution de

l'amplitude des MEPs et une augmentation des mécanismes d'inhibition intra-corticaux (Fitzgerald et al., 2006). L'excitabilité corticale mesurée par une stimulation magnétique serait liée aux propriétés de la tâche proposée. En effet, une équipe a montré que pour un même niveau de contraction, l'amplitude de la réponse motrice était augmentée lorsque la contraction était isométrique comparée à une contraction dynamique (Yahagi et al., 2003). La réponse motrice serait également influencée par le type de saisie effectuée par le sujet. Dans une saisie de force, la latence de la réponse motrice était augmentée comparée à une saisie de précision, reflétant un recrutement différencié des neurones cortico-spinaux entre les types de saisies (Federico and Perez, 2017). Le fonctionnement et la modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire peuvent être mesurés à différents moments d'une action motrice, reflétant les processus de modification à court terme de l'activité corticale. Dans une tâche de préhension et de saisie d'un objet, Lemon et al., (1995) ont induit une stimulation magnétique sur la représentation corticale du 1DI à huit moments différents du mouvement : (i) au milieu et (ii) à la fin de la phase d'approche ; (iii) juste avant la saisie ; (iv) au contact de l'objet ; (v) lorsque la force appliquée sur l'objet était de 2.7Newtons (N) ; (vi) lorsque la force appliquée était de 5.8N ; (vii) juste après la levée de l'objet ; puis (viii) durant la phase statique. L'enregistrement de la réponse motrice (MEP) des deux muscles intrinsèques et quatre muscles extrinsèques a permis de montrer que l'excitabilité corticale était modulée différemment au cours de la tâche pour les muscles intrinsèques (fortement activés dans les phases iii et iv) et pour les muscles extrinsèques (fortement activés pour l'orientation de la main durant les phases d'approches i et ii). La modulation de l'excitabilité corticale serait mesurable durant la phase de préparation, bien avant l'exécution de la commande motrice. L'excitabilité corticale serait augmentée lorsque l'on applique une stimulation 80ms avant le début de l'activité musculaire mesurée par EMG d'un mouvement volontaire non généré en réponse à un stimulus extérieur (Chen and Hallett, 1999). Une diminution de l'excitabilité corticale peut être observée durant la phase de préparation d'une réponse motrice générée par un stimulus extérieur. Cette diminution serait le reflet de mécanismes d'inhibition permettant d'éviter l'exécution prématurée de la commande motrice, et de sélectionner une réponse motrice appropriée au stimulus (Duque et al., 2010). Des mécanismes d'inhibition que nous avons également pu mesurer chez des sujets sains au cours de la phase d'anticipation d'une réponse motrice dans une tâche d'inhibition (GO-NOGO ; Dupin et al., soumis).

1.2.3.3 Les effets de l'attention sur l'excitabilité corticale

L'attention et la motivation interagissent avec le système sensorimoteur. Chez le singe, il a été montré par exemple que l'intensité d'activation des neurones du cortex pariétal postérieur était significativement augmentée dans une tâche de pointage lorsque l'animal prêtait attention à la cible (Wurtz et al., 1982). Chez l'Homme, Conte et al., (2007) ont aussi révélé que l'attention pouvait moduler l'excitabilité corticale dans le cortex moteur primaire. En effet, ils ont mesuré l'excitabilité corticale du cortex moteur par stimulation magnétique (TMS) dans trois conditions différentes où les sujets devaient : (i) avoir les yeux fermés, (ii) regarder attentivement la main qui était stimulée et (iii) regarder attentivement la main non stimulée. Les auteurs ont trouvé que l'excitabilité corticale était augmentée lorsque les sujets regardaient spécifiquement la main ciblée par la stimulation comparée à la condition où ils avaient les yeux fermés. Cet effet facilitateur de l'attention était annulé lorsque les sujets recevaient une stimulation inhibitrice sur le cortex pré-moteur, mettant en évidence les connections des cortex moteur et pré-moteur dans une tâche motrice nécessitant un traitement attentionnel spécifique. Cette facilitation pourrait également être observée lorsque le sujet observe une autre personne effectuer le mouvement (Fadiga et al., 1995). Cela reflèterait l'activité d'un système de neurones dit « miroirs » permettant de reconnaître l'action d'autrui (Hari et al., 1998), voir, une augmentation du traitement attentionnel lié à ce processus de reconnaissance du mouvement (Hannah et al., 2018). De plus, nous avons trouvé que la modulation de l'attention permettrait chez les sujets sains d'adapter la réponse comportementale et corticale à une variation de probabilité de la tâche (Dupin et al., soumis).

1.2.4 Le mouvement des yeux : reflet du fonctionnement cortical et sous-cortical

Nous avons pu voir jusqu'à présent comment les informations visuelles étaient intégrées et transformées dans le système sensorimoteur afin d'adapter nos propres actions à notre environnement. Nous avons également pu voir comment le système sensorimoteur contrôlait la main, par exemple, lors d'une action motrice volontaire. Il apparaît cependant que les mécanismes impliqués dans le système sensorimoteur décrit précédemment ne permettent pas de contrôler le mouvement de nos yeux. En effet, au quotidien, nous faisons une multitude de

mouvements oculaires nous permettant d'explorer le monde qui nous entoure. Ces mouvements nous permettent aussi de stabiliser notre regard sur un objet lorsque ce dernier est en mouvement ou bien même, quand nous sommes en mouvement. Ces mouvements oculaires permettent de placer en permanence l'objet (la cible visuelle) que nous regardons au niveau de la fovéa, le centre de la macula (Gegenfurtner, 2016). C'est la zone de la rétine où les détails des informations visuelles y sont les plus précisément traités, dû à une densité très élevée de photorécepteurs et de fibres optiques nerveuses. Six mouvements oculomoteurs permettent à l'œil de s'adapter à l'exploration visuelle (Pierrot-Deseilligny et al., 2004) : (i) les saccades oculaires, permettent de déplacer rapidement la fovéa d'une cible à une autre. (ii) Entre deux saccades, le système oculomoteur permet à la fovéa de maintenir une position fixe lorsque la cible et la tête du sujet sont immobiles, c'est la fixation. (iii) Lorsque la cible est en mouvement, la fovéa sera déplacée à une vitesse équivalente à celle de la cible pour maintenir cette dernière en vision fovéale, c'est la poursuite oculaire. (iv) Les mouvements de vergence, convergents ou divergents, sont utilisés pour maintenir la cible sur la fovéa de chaque œil. (v) Les réflexes vestibulo-oculaires combinent les systèmes oculomoteurs et vestibulaires afin de maintenir une image fixe sur la rétine lorsque l'on fait des mouvements de la tête. (vi) Enfin, les réflexes optocinétiques permettent de maintenir une image stable lors de déplacements progressifs de la cible visuelle par un mouvement compensatoire de l'œil. Ces mouvements des yeux sont possibles grâce à l'action combinée de six muscles extra-oculaires (Spencer and Porter, 1988). Je décrirai plus précisément par la suite le contrôle volontaire des saccades et de la poursuite oculaire.

1.2.4.1 Anatomie des muscles extra-oculaires

L'œil est une sphère, placé dans l'orbite qui facilite sa rotation. Les six muscles responsables des mouvements oculaires sont insérés au niveau de la sclérotique, une membrane tendineuse recouvrant, en partie, la surface du globe oculaire (Wright, 2003). Organisés en trois paires de muscles assurant un couple agoniste-antagoniste, ils sont innervés par trois noyaux principaux de motoneurones situés dans le tronc cérébral (Spencer and Porter, 2006). Le nerf oculomoteur (troisième nerf crânien) innerve trois des muscles oculomoteurs (les muscles médial, supérieur et oblique inférieur de l'œil), son noyau se situe au niveau du colliculus supérieur. Le nerf abducens (sixième nerf crânien) innerve principalement le muscle latéral de l'œil, son noyau se trouve au niveau du pont. Enfin, le nerf trochléaire (quatrième nerf crânien) innerve le muscle oblique supérieur, son noyau est situé au niveau du colliculus inférieur. Le

muscle droit supérieur s'insère sur la partie médiale supérieure de l'œil, il permet de déplacer le regard vers le haut ; le muscle droit inférieur s'insère sur la partie médiale inférieure de l'œil, il permet au contraire de déplacer le regard vers les bas. Le muscle droit médial (innervé par le nerf oculomoteur commun III) s'insère sur la partie interne de la sclérotique, il permet l'abduction de l'œil dans l'orbite (déplacement du regard vers l'intérieur) ; à l'opposé, le muscle droit latéral s'insère sur la partie externe de la sclérotique, il permet l'adduction de l'œil dans l'orbite (déplacement du regard vers l'extérieur). Ces quatre muscles (les muscles rectus) ont pour origine commune un faisceau (l'anneau de Zinn) les reliant à l'apex de l'orbite. Enfin, l'action de ces quatre muscles est complétée par le muscle oblique supérieur qui s'insère sur la partie médiale supérieure du globe en passant par la trochlée, il permet d'abaisser la cornée, et le muscle oblique inférieur, qui s'insère sur la partie médiale inférieure du globe, il permet d'élever la cornée. L'action synchronisée de ces six muscles permet d'effectuer des mouvements horizontaux (abduction/adduction), verticaux (élévation/abaissement) et de torsion de l'œil ; un répertoire indispensable pour le contrôle volontaire de l'exploration visuelle (Horn and Leigh, 2011).

1.2.4.2 Le contrôle de la saccade oculaire

Propriétés du système des saccades oculaires

La saccade oculaire est un mouvement permettant d'orienter l'œil (et la fovéa) sur une cible visuelle d'intérêt, de manière rapide et précise. On distinguera, en fonction de l'environnement, différents types de saccades oculaires. Ainsi, lorsqu'une saccade est exécutée sur une cible déjà présente dans le champ visuel du sujet, on parlera de saccade intentionnelle visuellement guidée. Lorsque la cible n'est pas encore présente dans le champ visuel mais qu'un déplacement de l'œil est tout de même effectué, on parlera de saccade prédictive, au contraire, si la cible n'est plus dans le champ visuel, ce sera une saccade mémorisée. Enfin, lorsqu'un mouvement de l'œil est effectué dans la direction opposée de la cible, on le qualifiera d'anti-saccade. Ces types de saccades sont tous déclenchés de manière volontaire. Il existe un dernier type dit réflexe, la pro-saccade, qui est déclenchée lors de l'apparition d'un distracteur (ou cible périphérique) dans le champ visuel périphérique. C'est l'environnement, ou le stimulus visuel, qui déterminera le type de saccades à effectuer. Cependant, les saccades partagent des propriétés cinématiques communes. Premièrement, l'initiation de la saccade n'est pas

exactement synchronisée avec l'apparition d'une cible dans le champ visuel. Ce temps, appelé la latence, reflète le traitement de l'information visuelle précédant le déclenchement de la saccade (Findlay, 1982) : calcul de la position de la cible relative à la position de la fovéa. Dans des conditions dites normales, la latence d'une saccade volontaire sera d'environ 220ms chez l'homme sain (Hoffman and Subramaniam, 1995), et pourra être inférieure à 200ms (entre 100 et 200ms) dans le cas d'une saccade réflexe (Munoz et al., 1998). La durée de la latence peut cependant varier en fonction de l'âge (Munoz et al., 1998), ou, les propriétés du stimulus visuel comme sa taille ou sa position (McSorley et al., 2012). La fin de la période de latence et le début de l'exécution de la saccade, la séquence principale, est déterminée à partir du moment où la vitesse de déplacement de l'œil est supérieure à 30°/s (Duyck et al., 2016). La séquence principale de la saccade caractérise la relation existante entre la durée de la saccade et son amplitude relative à la position du stimulus visuel (Bahill et al., 1975). En effet, plus la saccade exécutée a une amplitude élevée, plus la durée de la saccade, sa vitesse moyenne et son pic d'accélération seront augmentés. La séquence principale de la saccade ne peut être modulée intentionnellement, elle est dépendante de l'environnement et du type de saccades exécutées. Pour finir, la saccade oculaire est caractérisée par sa précision, ou son gain, mesuré à partir de l'amplitude de la saccade à effectuer (relative à la position de la cible) et l'amplitude de la saccade réellement effectuée. Il n'est pas rare d'observer un gain trop élevé, reflétant une amplitude de la saccade exécutée supérieure à celle de la cible (hypermétrie) ou au contraire un gain trop bas, reflétant une amplitude de la saccade exécutée inférieure à celle de la cible (hypométrie). Le gain pourra en effet être influencé par l'âge et la position de la cible, plus la cible est excentrée par rapport au champ visuel périphérique moins le gain sera altéré (Deubel et al., 1986).

Corrélat neuroaux

Nous avons pu voir précédemment comment les informations visuelles étaient acheminées de la rétine vers le thalamus et les aires corticales par le nerf puis le chiasma optique. Une fois traitée, l'information visuelle sera transformée par des structures corticales et sous-corticales qui enverront les informations nécessaires au déclenchement de la saccade. La structure centrale permettant le contrôle et l'exécution de la saccade est le colliculus supérieur (Smalianchuk et al., 2018). Il reçoit dans un premier temps les informations visuelles provenant directement de la rétine par le tractus optique, et indirectement par la voie rétino-géniculostriée, puis il relaie ensuite l'information effective de la saccade par ses projections avec la

formation réticulée (au niveau du pont ; Takahashi and Shinoda, 2018). La voie rétino-géniculostriée a cependant un rôle majeur dans la planification et la modulation de la saccade à travers les multiples structures qui la compose (Pierrot-Deseilligny et al., 2004), Figure 6A. Le champ oculomoteur pariétal (*Parietal Eye Field* – PEF) contribue à la transformation des informations visuelles (notamment la position de la cible), il serait associé à l'attention visuelle, il est activé dès l'apparition du stimulus visuel et jusqu'au déclenchement de la saccade (Ptak and Müri, 2013). Une lésion de cette aire entraîne une augmentation de la latence de la saccade ainsi qu'une augmentation de la variabilité du gain. Il projette directement ses informations au colliculus supérieur et indirectement avec ses projections sur le champ oculomoteur frontal (Frontal Eye Field – FEF ; Hanes and Wurtz, 2001). Ce dernier est impliqué dans la préparation et le déclenchement des saccades volontaires, il est activé avant et pendant le déplacement de l'œil vers la cible (Dash et al., 2018). Il est en revanche peu impliqué dans la production des saccades réflexes. Le FEF transmet directement vers le colliculus supérieur les informations relatives à la direction du mouvement de l'œil, et indirectement par ses projections excitatrices vers le noyau caudé qui va venir inhiber la substantia nigra pars reticulata, responsable des projections inhibitrices (interneurones inhibiteur GABA-ergiques) sur le colliculus supérieur. Le FEF envoie et reçoit également des informations du champ oculomoteur supplémentaire (Supplementary Eye Field – SEF), impliqué dans la programmation de la séquence motrice pour l'exécution de la saccade et fournit une représentation spatiale de la position de la cible, ainsi que du cortex préfrontal dorso-latéral (*DorsoLateral Pre-Frontal Cortex* – DLPFC), impliqué dans l'inhibition des saccades, la mémoire spatiale à court terme et le contrôle des saccades prédictives (Stuphorn et al., 2010). Le cortex DLPFC a également des projections directes vers le colliculus supérieur. Le cervelet, principalement le vermis contribue également à la précision de la saccade. Finalement, comme je l'ai introduit au début du paragraphe, le colliculus supérieur relaiera les informations relatives à la saccade par ses projections vers la formation réticulée qui se chargera de transcrire ces informations en commande motrice vers les muscles oculomoteurs. La saccade sera déclenchée par l'activation des neurones oculomoteurs excitateurs (les '*burst neurones*') et l'inhibition des neurones oculomoteurs inhibiteurs GABA-ergiques (les '*omnipause neurones*') déterminant la vitesse et la position de l'œil (Wang et al., 2013).

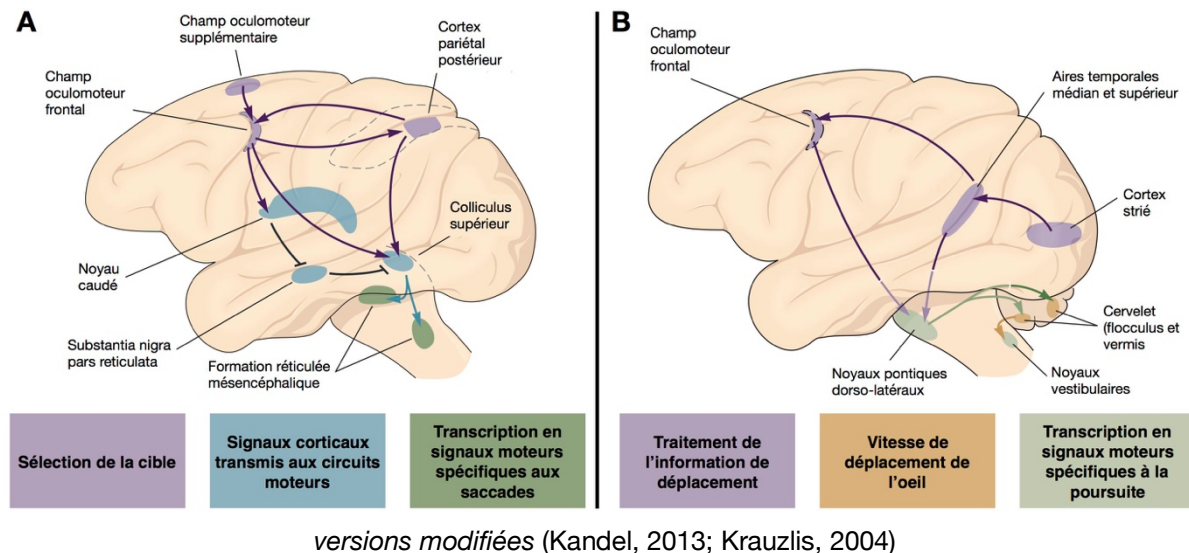


Figure 6 : Schémas simplifiés des corrélats neuronaux du contrôle volontaire des mouvements oculaires.

Schémas simplifiés du contrôle cortical et sous-cortical de la saccade (A) et de la poursuite oculaire (B) chez le singe. **A. Corrélats neuronaux du contrôle de la saccade oculaire :** le colliculus supérieur a un rôle central dans le contrôle volontaire des saccades. Il reçoit dans un premier temps les informations puis les transmet aux aires corticales responsables du traitement de l'information visuelle et de l'initiation de la saccade. Puis il relaie ces informations par ses projections vers la formation réticulée qui se chargera de les transcrire en commande motrice vers les muscles oculomoteurs. **B. Corrélats neuronaux du contrôle volontaire de la poursuite oculaire :** l'enjeu du contrôle de la poursuite oculaire sera de faire correspondre les informations relatives au déplacement de la cible (traitement cortical) avec la vitesse de déplacement des yeux (traitement cérébelleux).

1.2.4.3 Le contrôle de la poursuite oculaire

Propriétés du système de la poursuite oculaire

La poursuite oculaire est un déplacement continu et régulier de l'œil permettant de maintenir une cible visuelle en mouvement sur la fovéa. Au contraire de la saccade, la poursuite oculaire est déclenchée uniquement par une information visuelle extérieure en mouvement (Rashbass, 1961). L'objectif du système contrôlant la poursuite oculaire est de faire correspondre le plus précisément possible la vitesse de déplacement de la cible avec la vitesse de déplacement de l'œil. Le gain de la poursuite oculaire permet de mesurer la précision de la poursuite, il est calculé comme le ratio entre la vitesse de déplacement de l'œil divisée par la vitesse de déplacement de la cible. Le gain, et donc la précision, pourra être influencé par la vitesse de déplacement de la cible, augmentant la difficulté de suivi lorsque la vitesse de

déplacement est élevée (exécution normale : entre 15 et 30°/s ; maximum : 80°/s ; Meyer et al., 1985), ainsi que par l'âge, avec une diminution de la précision liée au vieillissement normal (Moschner and Baloh, 1994). Si la cible est très proche du centre de la fovéa, la poursuite oculaire pourra être associée à des micro-saccades permettant de maintenir la cible en vision fovéale (Holzman and Levy, 1977). En revanche, si la vitesse de déplacement de l'œil n'est pas adaptée à la vitesse de déplacement de la cible, des saccades de rattrapage pourront être exécutées (Schütz and Souto, 2011). En effet, si la vitesse de déplacement de la cible est supérieure à celle de l'œil, une saccade dite '*catch-up saccade*' sera déclenchée ; si la vitesse de déplacement de la cible est inférieure à celle de l'œil, une saccade dite '*back-up saccade*' sera déclenchée. Enfin, comme pour l'initiation des saccades, une période de latence est observée avant l'initiation de la poursuite oculaire, elle reflète le traitement de l'information relative à la position et à la vitesse de la cible (Krauzlis, 2004). Cette période de latence est environ de 160ms à l'âge adulte, mais augmente avec le vieillissement normal (Knox et al., 2005).

CorrélatS neuronaux

Le traitement cortical et sous-cortical du contrôle volontaire de la poursuite oculaire se différencie de celui de la saccade oculaire (Krauzlis, 2004). Tout d'abord, les informations visuelles vont être intégrées au niveau du cortex strié (le cortex visuel primaire) puis traitées dans les aires temporales. Les aires temporelle médiale et temporelle supérieure seraient responsables du traitement de la vitesse de déplacement de la cible. Ces deux aires auraient cependant un rôle différent, les neurones de l'aire temporelle médiale seraient impliqués dans le traitement de la vitesse de déplacement uniquement lorsqu'un mouvement de la rétine est perçu. Les neurones de l'aire temporelle médiale supérieure pourraient, eux, traiter le signal de vitesse de déplacement de la cible même en l'absence de déplacement concomitant de l'œil. Les informations de vitesse traitées dans ces aires temporales sont ensuite transmises au noyau pontique par projection directe vers le noyau pontique dorso-latéral et de manière indirecte par l'intermédiaire du champ oculomoteur frontal (Ono, 2015). Ce dernier aurait un rôle crucial dans le contrôle et l'initiation de la poursuite oculaire ainsi que pour le traitement de la vitesse de déplacement d'une cible. L'activité du champ oculomoteur frontal est complétée par le champ oculomoteur supplémentaire, impliqué dans la planification de la poursuite ainsi que lors de changement non prédictible de la vitesse de déplacement (Drew and van Donkelaar, 2007). Finalement, une fois traitées et envoyées au noyau pontique dorso-latéral, ce dernier

relaye ces informations vers deux zones du cervelet : le flocculus et le vermis. Les neurones de ces deux aires sont impliqués dans le codage de la vitesse de déplacement de l'œil, ces informations seront transmises par des projections directes vers le noyau vestibulaire médial qui projettera à son tour vers les noyaux oculomoteurs qui initieront le déplacement de l'œil.

1.2.5 La coordination œil-main

Ces systèmes complexes décrits précédemment, intégration des informations sensorielles (proprioceptives et visuelles) et contrôle volontaire (moteur et oculomoteur), fonctionnent de manière synchronisée. La conduite d'une voiture, la marche ou encore l'écriture, par exemple, sont des actions motrices fortement dépendantes de l'exploration visuelle, qui permet de rassembler les informations visuelles nécessaires à l'exécution d'un mouvement approprié (Johansson et al., 2001). Il a été montré que la coordination du mouvement des yeux et des mouvements de la main était très liée à la tâche effectuée. Il apparaît cependant que l'initiation du mouvement des yeux, composée principalement de séquences successives de saccades et fixations, devance celui de l'action motrice du membre supérieur. Si l'on reprend l'exemple déjà décrit précédemment du geste de préhension et de déplacement d'un objet (Lemon et al., 1995), on s'aperçoit que l'exploration visuelle est déterminante de la phase d'approche jusqu'à la phase saisie. D'abord, pour augmenter la précision de la trajectoire de déplacement de la main vers la position de l'objet à attraper puis, pour déterminer le type de saisie en fonction de la forme de l'objet. L'équipe de Johansson et al., (2001) a cherché à déterminer la relation existante dans ce type de mouvement en couplant un enregistrement cinématique de la main et le mouvement simultané des yeux lors d'une tâche de manipulation d'un objet. Ils ont trouvé que le regard (i) devançait l'action motrice sur les points d'intérêts (l'objet à attraper, la zone de contact, les obstacles que l'objet doit éviter) ; (ii) participait à la planification du mouvement subséquent et (iii) qu'il contribuait à la prédiction du contrôle moteur. La voie dorso-médiale aurait un rôle central dans la coordination œil-main (Fattori et al., 2010).

Partie 3 : Le contrôle moteur dans la schizophrénie

La symptomatologie de la schizophrénie se résume souvent à trois dimensions principales, la dimension positive, la dimension négative et la dimension de désorganisation auxquelles s'ajoute la dimension cognitive (cf., 1.1.1.2). Ces dimensions représentent un tableau clinique complexe, hétérogène mais cependant incomplet. Bien qu'il soit rare de voir un patient consulter un psychiatre uniquement pour des problèmes moteurs, exception faite de cas sévères de catatonie, une dimension motrice est bien présente dans la schizophrénie. En effet, la présence de symptômes moteurs a été décrit très tôt par Kraepelin (1896) ou encore Bleuler (1911). Ces déficits constitueraient une source non négligeable d'incapacité dans la vie quotidienne de ces patients (Bowie et al., 2006) et impacteraient leurs relations sociales (Lehoux et al., 2003; Walther et al., 2015). Au regard du fonctionnement du système sensorimoteur, de l'influence des aires associatives et de l'attention, la recherche d'une origine commune aux déficits moteurs observés dans la schizophrénie demeure complexe et sans réponse à ce jour.

1.3.1 Symptômes moteurs purs ou reflets d'altérations anatomiques

1.3.1.1 Symptômes moteurs : reflets de la médication ?

La description des symptômes moteurs dans la schizophrénie a longtemps été marquée par l'influence de la médication. L'émergence des neuroleptiques dans la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, des antagonistes des récepteurs dopaminergiques, a entraîné des symptômes extrapyramidaux chez une grande majorité de patients traités (Farde et al., 1992). Ces symptômes étaient caractérisés par une diminution du tonus axial, des syndromes parkinsoniens (tremblements des membres au repos), une akinésie (face figée) ou encore une hyper-salivation (Chakos et al., 1992). L'arrivée des antipsychotiques, dits atypiques, a drastiquement diminué l'apparition de ces symptômes extrapyramidaux, même dans le cas de prise prolongée (Fleischhacker et al., 2003). Des études ont montré que certains déficits sensorimoteurs pouvaient être associés à la médication par antipsychotique atypique (Nowak et al., 2006; Putzhammer et al., 2005). Cependant, un nombre croissant d'études tend à montrer, au contraire, que ces déficits seraient indépendants de toute médication. En effet, il a été rapporté que des symptômes moteurs étaient observables dès le premier épisode psychotique (Exner et

al., 2006) ainsi que chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement neuroleptique (Ayehu et al., 2014; Caligiuri and Lohr, 1994; Teremetz et al., 2014; Wolff and O'Driscoll, 1999). De plus, comme nous l'avions vu (cf., 1.1.2.3), certains déficits seraient présents pendant les phases précoces de la maladie (Manschreck et al., 2015, 2004).

1.3.1.2 Les signes neurologiques mineurs

Les symptômes moteurs observés dans la schizophrénie existeraient durant l'enfance avec notamment un retard d'acquisition de la marche (Henriksson and McNeil, 2004). A l'âge adulte, ils seraient retrouvés à différents niveaux du contrôle moteur, dans des fonctions motrices globales comme le système locomoteur ou des fonctions plus précises comme les gestes de la main. En effet, l'équipe de Kent et al., (2012) a trouvé, en mesurant l'équilibre posturale, que des patients atteints de schizophrénie avaient une oscillation de la posture significativement augmentée comparée à des sujets sains, cette variabilité dans le maintien de la posture était également retrouvée chez des sujets présentant un haut risque de développer la maladie (Bernard et al., 2014). Plusieurs études ont également montré que les patients présentaient un déficit de contrôle des mouvements de la main. Dans une revue de la littérature récente, Walther et Mittal (2016) considèrent ce déficit de contrôle des gestes de la main comme un déficit majeur dans la schizophrénie. Ce dernier entraînerait un défaut d'interaction et de perception du monde environnant ainsi qu'une altération des communications non verbales, entraînant des difficultés à interagir socialement (Walther et al., 2015). De plus, une équipe a trouvé que la dextérité manuelle des patients (reproduction de différentes positions de la main) était affectée et ce, en dehors de toute influence cognitive à la tâche demandée ; suggérant au moins en partie la présence d'anomalies motrices pures dans la schizophrénie (Midorikawa et al., 2008). En clinique, ces symptômes moteurs sont définis comme les signes neurologiques mineurs (SNM), ils représentent un ensemble d'altérations motrices, discrètes mais cliniquement perceptibles, caractérisés notamment par un déficit d'intégration des informations sensorielles et de coordination motrice (Krebs et al., 2000). Ces déficits, identifiables chez les patients atteints de schizophrénie (Bachmann et al., 2014), présents dans une moindre mesure chez leurs apparentés (Egan et al., 2001), seraient également mesurables chez les sujets présentant un haut risque de transition psychotique (Caldani et al., 2017b). Ils reflèteraient les altérations successives du développement cérébral et les facteurs de risques génétiques. Ainsi, il a été montré que des scores plus élevés à l'échelle des SNM étaient associés, chez les patients

atteints de schizophrénie et leurs apparentés, à un risque génétique plus important (David Gourion et al., 2004). Ces signes moteurs seraient corrélés à la sévérité des symptômes psychopathologiques, notamment à la dimension négative (Jahn et al., 2006). De plus, une amélioration des symptômes psychopathologiques seraient associée à une amélioration des signes moteurs, suggérant une évolution possible des SNM. Cette observation est cependant encore aujourd'hui débattue. Si certaines études vont dans le sens d'une évolution des SNM au cours de la maladie, augmentation pendant le premier épisode psychotique et les phases de crises et diminution pendant les phases de rémission (Bachmann et al., 2014; Whitty et al., 2003), d'autres au contraire tendent à montrer que ces signes moteurs seraient des marqueurs stables de la maladie (Bombin et al., 2005). Nous l'avons vu, les signes moteurs sont considérés comme étant un reflet de la charge neuro-développementale, des auteurs se sont ainsi intéressés aux corrélats anatomiques cérébraux et aux potentielles aires corticales impliquées dans ce déficit. Il a été trouvé que la présence des signes neurologiques mineurs était associée à un élargissement des ventricules (Bersani et al., 2007; Schröder et al., 1991), une diminution du volume de la matière grise dans des aires corticales (lobe frontal inférieur ; Stegmayer et al., 2016; Thomann et al., 2009), sous-corticales (ganglions de la base et thalamus ; Hirjak et al., 2012) et au niveau du cervelet (Mouchet-Mages et al., 2007) ; mettant en évidence une altération anatomique de la boucle cérébello-thalamo-corticale (Mittal et al., 2014). De plus, la sévérité de symptômes moteurs serait associée à des anomalies de la gyrification, soulignant l'existence d'un lien direct avec le défaut de maturation cortical décrit précédemment (Gay et al., 2013).

1.3.1.3 Le déficit de contrôle du mouvement des yeux

Les symptômes moteurs observés dans la schizophrénie seraient accompagnés de symptômes oculomoteurs. En effet, comme pour les symptômes moteurs, on retrouverait un déficit de contrôle du mouvement des yeux chez les patients atteints de schizophrénie (Calkins and Iacono, 2000). Ces déficits seraient également observables chez les sujets présentant un haut risque de transition psychotique (Caldani et al., 2017b), et de manière plus modérée chez les personnes apparentées (Calkins et al., 2008). Des études ont décrit très tôt une perturbation de la poursuite oculaire retrouvé chez environ 70% des patients atteints de schizophrénie (Holzman and Levy, 1977). Cette perturbation a été retrouvée plus récemment (Kathmann et al., 2003; O'Driscoll and Callahan, 2008) et se traduirait par une diminution du gain et une

augmentation des saccades de rattrapage comparées aux sujets témoins (saccades ‘back-up’ et ‘catch-up’, Caldani et al., 2017). Par ailleurs, une diminution de la précision de poursuite oculaire pourrait être associée à une anomalie d’activation des aires frontales (O’Driscoll et al., 1999), notamment le champ oculomoteur frontal (Sweeney et al., 1998). Une altération des aires temporales (médiante et supérieure) serait également observée dans la schizophrénie (Marsh et al., 1994) et entraînerait un déficit de prédiction de la vitesse de déplacement de la cible (Bansal et al., 2018; Stuve et al., 1997). Le système de saccade oculaire serait également perturbé à travers différents paradigmes (Caldani et al., 2017b). Ainsi, il a été montré que les patients avaient des performances diminuées comparées aux sujets sains dans des tâches mesurant les anti-saccades (Calkins et al., 2008; Radant et al., 2010), les saccades mémorisées (Landgraf et al., 2008), et les saccades prédictives (Amado et al., 2008). La fixation oculaire semble également affectée chez les patients lorsqu’un distracteur lumineux apparaît dans le champ visuel périphérique (Gooding and Basso, 2008). Il a été proposé que ces nombreux déficits oculomoteurs pourraient être associés à un défaut d’inhibition (Calkins et al., 2008) lié à une anomalie du fonctionnement des aires frontales (Levin, 1984). En effet, chez le sujet sain par exemple, les performances dans des tâches d’anti-saccades sont significativement améliorées avec la maturation des lobes frontales entre l’âge de 5 et 15 ans (Munoz et al., 1998), correspondant à l’acquisition progressive du contrôle inhibiteur chez l’enfant (Tissier et al., 2018). Cette période est critique pour le développement cérébral du futur patient atteint de schizophrénie (Insel, 2010). Au regard des multiples déficits du contrôle du mouvement des yeux décrits ci-dessus, ces derniers pourraient entraîner, dans la schizophrénie, une altération de l’exploration visuelle au quotidien et contribuer aux déficits moteurs par le biais d’une altération de la coordination œil-main.

1.3.2 Altération de l’intégration des informations sensorimotrices

En réalité, les symptômes moteurs observés dans la schizophrénie pourraient ne pas être uniquement des signes moteurs purs ou même isolés mais, au contraire, faire partie d’une altération plus généralisée du système sensorimoteur. Très tôt, l’équipe de Caligiuri et Lohr (1994) ont souligné que les patients atteints de schizophrénie avaient un déficit visuo-moteur de contrôle volontaire de la force musculaire, se traduisant par une augmentation de la variabilité de la contraction musculaire comparée aux sujets sains. Ce déficit de contrôle

musculaire a également été retrouvé lors d'une flexion maintenue de l'index. Dans cette étude les patients avaient une augmentation significative de l'implication des muscles adjacents non-requis pour l'exécution de la tâche se traduisant par un mouvement involontaire du poignet ou des autres doigts (Hoy et al., 2004). Dans une étude récente, cette variabilité du contrôle moteur était retrouvée dans une tâche de rapidité à sélectionner une réponse motrice appropriée, elle était associée à un défaut dans l'exécution de la commande motrice (Kappenman et al., 2016). Nguyen et al., (2016) ont également révélé, en analysant la trajectoire du mouvement de différents segments du corps, que les patients atteints de schizophrénie effectuaient des mouvements plus ralentis et plus variables, se traduisant par de multiples, mais discrètes, corrections de la trajectoire de leur mouvement. Les auteurs proposent que cette variation de contrôle du mouvement serait dû à une altération de l'intégration des informations sensorimotrices (Nguyen et al., 2016). Une analyse cinématique de l'écriture, requérant un haut niveau de synchronisation des aires sensorielles et motrices, a également mis en évidence des différences significatives comparées aux sujets sains, avec un ralentissement et une irrégularité dans l'exécution de la tâche d'écriture observés chez les patients (Caligiuri et al., 2010). De plus, une étude a souligné, à l'aide d'une tâche perceptivo-motrice couplée à un enregistrement électroencéphalographique, que ce serait la transformation des informations sensorimotrices qui serait altérée dans la schizophrénie (Möhring et al., 2015). En accord avec cette hypothèse, notre équipe a montré, avec une tâche visuomotrice de contrôle de force, que les patients atteints de schizophrénie stabilisée avec et sans médication présentaient des difficultés à contrôler précisément une force à l'aide d'un retour visuel (Teremetz et al., 2014). Ces difficultés se sont traduites par une augmentation significative de l'erreur de suivi de la force cible, une plus grande variabilité ainsi qu'un temps de relâchement augmenté comparés aux sujets témoins, Figure 7. Ces résultats suggèrent que les patients atteints de schizophrénie ont des difficultés à intégrer des informations visuelles pour moduler l'exécution d'une commande motrice appropriée. Une observation retrouvée par d'autres équipes ayant mesuré un déficit d'ajustement précis d'une force dans une tâche de préhension (Delevoye-Turrell et al., 2002; Rosen et al., 1991) ou de contrôle de l'index (Martinelli et al., 2017).

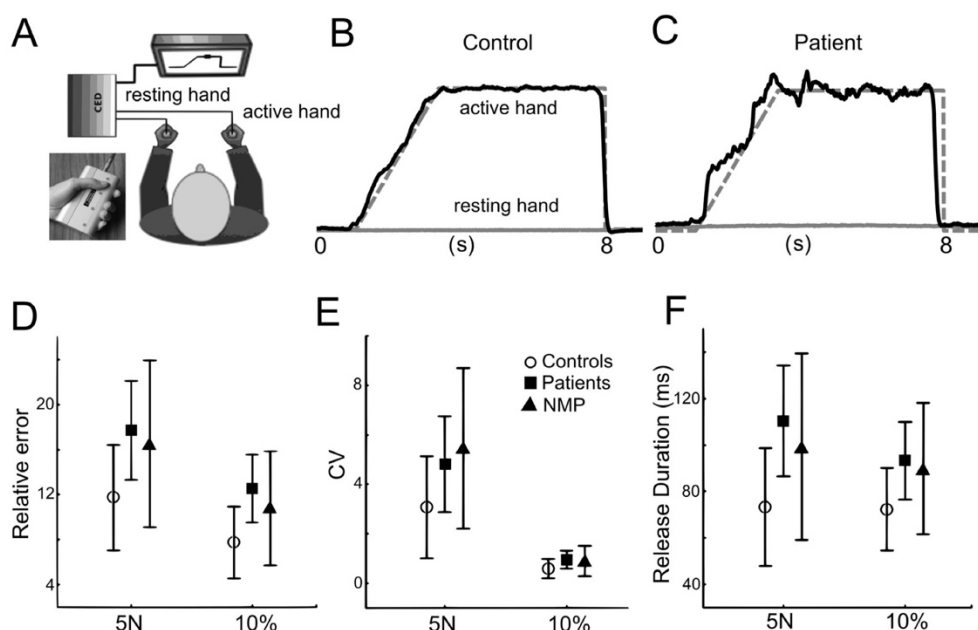


Figure 7 : Déficit de contrôle de force observé chez les patients atteints de schizophrénie, résumé des résultats de l'étude de Térémets et al., 2014.

Dans une étude publiée en 2014 (Teremetz et al., 2014), les patients atteints de schizophrénie présentaient des difficultés dans une tâche de contrôle de force, où les sujets doivent suivre le plus précisément possible une force cible avec un indicateur visuel à l'écran A. Les exemples de tracé de la force montrent visuellement une plus grande difficulté à doser précisément la force pour le sujet atteint de schizophrénie C. comparée au sujet sain B. Des résultats qui ont été retrouvés au niveau des groupes avec une augmentation de l'erreur de suivi de la force pour les groupes de patients traités et non traités comparée au groupe de sujets sains D. Une variabilité plus élevée dans le suivi de la force E. ainsi qu'une augmentation du temps de relâchement F. ont été observées dans les deux groupes de patients comparées au groupe de sujets sains.

Plus récemment, nous avons également montré que les patients présentaient un déficit de contrôle moteur dans plusieurs composants de la dextérité manuelle (Térémets et al., 2017). Les patients atteints de schizophrénie avaient une diminution de la capacité de contrôle de force lorsqu'ils devaient doser précisément une force avec leur index, une indépendance des doigts diminuée dans une tâche de sélection du mouvement des doigts entraînant une augmentation des appuis non requis, une diminution des capacités de rétention et de restitution lors de l'apprentissage d'une séquence motrice, ainsi qu'une variabilité plus importante dans une tâche de rythme. Ces résultats ont permis de mettre en évidence une influence potentielle de la dimension cognitive dans le déficit d'intégration sensorimotrice observé dans la schizophrénie.

1.3.3 Potentielles implications des fonctions cognitives

Il est souvent difficile de définir clairement les contributeurs des symptômes moteurs observés dans la schizophrénie, sont-ils des déficits moteurs purs et isolés ? La réponse, au vu des éléments de littérature apportés précédemment, est non, ils seraient le reflet d'une altération complexe du système sensorimoteur. Cependant, il a été proposé que les déficits dans des tâches motrices complexes pourraient avoir une origine cognitive. En effet, l'équipe de Carroll et al., (2009) a montré que l'augmentation de la variabilité dans une tâche de rythme observée chez les patients atteints de schizophrénie (également retrouvée dans notre étude Térémetz et al., 2017) serait due à une altération (i) de la perception temporelle (du rythme) et (ii) de la production motrice temporelle (suivre ce rythme). Au contraire, dans une étude récente, les patients avaient la capacité de percevoir et de produire une tâche rythmée, mais ils n'étaient pas en mesure de synchroniser leur actions motrices avec un stimulus externe (Wilquin et al., 2018). Ces résultats suggéraient que cette désynchronisation serait due à un déficit de prédiction, probablement liée à un défaut d'agentivité (sense of agency) souvent décrit dans la schizophrénie (Frith et al., 2000; Garbarini et al., 2016). En effet, un défaut d'agentivité, ou la conscience d'effectuer ses propres actions et leurs conséquences, pourrait entraîner une altération de la prédiction lorsque des éléments extérieurs doivent être pris en considération pour produire et ajuster une action motrice (Shergill et al., 2014, 2005; Voss et al., 2010). Il est cependant difficile de déterminer si le défaut d'agentivité est lié à une mauvaise prédiction ou si le processus est inversé (Synofzik et al., 2010). Ceci étant, le déficit de prédiction pourrait entraîner chez les patients atteints de schizophrénie une altération de la planification de séquences motrices (Delevoye-Turrell et al., 2003; Grootens et al., 2009). Un déficit de planification qui a été associé chez les patients à une connectivité fonctionnelle anormale entre les aires motrices et cérébelleuses (Kasperek et al., 2012) ainsi qu'entre les aires motrices principales et les aires motrices supplémentaires (Dreher et al., 1999), qui jouent un rôle particulier dans la planification, la préparation et l'apprentissage d'une séquence motrice (Gao et al., 2014; Solopchuk et al., 2017). Par ailleurs, l'équipe de Exner et al. (2006) a révélé que la diminution des capacités d'apprentissage d'une séquence motrice observée chez les patients atteints de schizophrénie était associée à une réduction du volume cortical de l'aire motrice supplémentaire. Il semblerait également que la mémoire de travail, décrit comme étant affectée dans la schizophrénie (cf. 1.1.1.2), pourrait impacter d'avantage la performance des patients dans une situation de double tâche impliquant le contrôle de la dextérité fine des doigts (Lin et al., 2015). Pour finir, l'attention pourrait également influencer les déficits sensorimoteurs.

L'équipe de Delevoye-Turrell et al., (2006) a par exemple suggéré qu'il y aurait au cours de l'exécution d'une séquence motrice une altération dans l'allocation des ressources attentionnelles liée aux moments clefs (préparation/exécution/ajustement) de la tâche. Une étude couplant un enregistrement électroencéphalographique et une tâche auditive, avec une variation de la charge cognitive, a montré que les patients atteints de schizophrénie présentaient un déficit de modulation des activations corticales pendant la tâche (Gomez-Pilar et al., 2017). Il n'existe cependant pas d'étude mesurant la modulation de l'excitabilité corticale relative à la variation de la charge cognitive dans une tâche motrice.

1.3.4 Corrélats neuronaux des déficits sensorimoteurs

Dans l'étude qui a été publiée par l'équipe en 2014, il avait été proposé à l'aide d'une modélisation des résultats comportementaux, que le déficit sensorimoteur observé dans la schizophrénie pourrait être dû à une altération des mécanismes inhibiteurs (Teremetz et al., 2014). L'équipe de Adler et al., (1982) a mis en évidence très tôt que les patients atteints de schizophrénie avaient une diminution des mécanismes d'atténuation des signaux auditifs. D'autres études plus récentes ont également mesuré un défaut d'atténuation des signaux somatosensoriels (Martinelli et al., 2017; Shergill et al., 2014) allant dans le sens d'une altération des mécanismes inhibiteurs. Des études évaluant les mécanismes d'inhibition corticale, à l'aide d'une stimulation magnétique transcrânienne au repos, viennent appuyer cette hypothèse. Ainsi, il a été trouvé à l'aide d'un protocole de double stimulation que l'effet de la stimulation conditionnante sur l'amplitude du potentiel évoqué moteur était réduit chez les patients atteints de schizophrénie (Daskalakis et al., 2002). Cette réduction de l'effet de l'inhibition intra-cortical à courte latence (*Short-latency Intracortical Inhibition* - SICI), sensé refléter une altération de l'action des interneurons inhibiteurs à courte latence (GABA-A), serait aussi retrouvée dès la survenue du premier épisode psychotique (Hasan et al., 2012). Enfin, une méta-analyse récente a conclu en combinant 12 études (335 patients atteints de schizophrénie et 440 contrôles) que les patients avaient une réduction significative de l'effet du SICI (Radhu et al., 2013). Des résultats plus contrastés ont été trouvés pour l'évaluation de la période de silence cortical (*Cortical Silent Period* - CSP), sensé refléter l'action des interneurons inhibiteurs GABA-B, chez les patients atteints de schizophrénie. Certaines études ont obtenu un allongement de cette période chez les patients (Wobrock et al., 2009) ou au

contraire une diminution comparée aux témoins (Liu et al., 2009). L'équipe de Hasan et al., (2012) suggère que la perturbation du CSP surviendrait plus tardivement dans la schizophrénie, due à une dégénérescence corticale progressive. Une méta-analyse conclu cependant, à partir des résultats de sept études, que la période de silence cortical n'est pas statistiquement différente entre les patients et les témoins (Radhu et al., 2013). Les études ayant mesuré l'excitabilité corticale sont également plus contrastées. Des études ont par exemple trouvé chez des patients atteints de schizophrénie une augmentation du seuil moteur au repos mesuré avec une stimulation test (Soubasi et al., 2010) ou une augmentation des mécanismes de facilitation intracorticale mesuré avec un protocole de double stimulation (Pascual-Leone et al., 2002). La méta-analyse de Radhu et al., (2013) se basant sur 21 études explorant l'excitabilité corticale chez les patients n'a en revanche pas observé de différence statistique avec les sujets contrôles. Cependant, ces études mentionnées ci-dessus ont toutes mesuré les mécanismes de l'excitabilité cortico-spinale au repos, il existe aujourd'hui peu d'articles dans la littérature ayant explorés la modulation de l'excitabilité et de l'inhibition liée à une tâche motrice dans la schizophrénie. Une étude récente publiée par notre équipe a démontré que l'effet du SICI était réduit chez les patients atteints de schizophrénie dans une tâche d'inhibition (tâche '*GO STOP*'), cette diminution du SICI était associée à une sur-activation des aires préfrontales et pré-motrices lors de l'exécution de la tâche couplée à un enregistrement des activations cérébrales par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (Lindberg et al., 2016).

Partie 4 : Objectifs et hypothèses de la thèse

La schizophrénie est une maladie psychiatrique comportant des symptômes cliniques hétérogènes. Bien qu'il existe une prédominance des dimensions positive (ex., hallucination), négative (perte de motivation) et cognitive dans la symptomatologie clinique de cette pathologie, nous avons pu voir, dans l'introduction de cette thèse, qu'une caractérisation des symptômes moteurs ou signes neurologiques mineurs pourrait améliorer la compréhension des mécanismes physiopathologiques. En effet, les signes neurologiques mineurs seraient le reflet comportemental d'une série de troubles de la maturation survenue durant le développement de la personne atteinte de schizophrénie (de la grossesse à l'adolescence). Dans une étude précédente, l'équipe a mis en évidence, avec une tâche de contrôle de force, que les patients atteints de schizophrénie stabilisée avec et sans médication présentaient des difficultés à contrôler précisément une force à l'aide d'un retour visuel (Teremetz et al., 2014). Dans une étude plus récente, nous avons montré que les patients présentaient un déficit de contrôle moteur dans plusieurs composants de la dextérité manuelle (Téremetz et al., 2017). Ces résultats ont permis de faire émerger différents aspects du déficit d'intégration sensorimoteur dans la schizophrénie. Cependant, au regard de la littérature exposée dans l'introduction de cette thèse, nous avons pu constater qu'il existe aujourd'hui peu d'étude permettant de définir les mécanismes neuronaux contribuant au déficit sensorimoteur.

Fort de cet ensemble d'arguments, nous avons cherché à coupler des techniques comportementales et physiologiques afin de mieux comprendre la physiopathologie sous-jacente au déficit sensorimoteur observé dans la schizophrénie. Ainsi, l'objectif principal de ce travail de thèse est d'identifier les mécanismes neuronaux contribuant à l'altération du contrôle sensorimoteur chez les patients atteints de schizophrénie. Les questions scientifiques et hypothèses décrites ci-après tentent de répondre à cet objectif :

La charge cognitive affecte-t-elle la performance visuomotrice ?

La schizophrénie est associée à une altération des capacités cognitives : l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives. L'altération de ces capacités cognitives pourrait expliquer le déficit observé dans des tâches motrices complexes chez les patients atteints de schizophrénie. Pour répondre à cette question concernant la charge cognitive, nous avons modifié la tâche de contrôle de force afin de moduler les besoins attentionnels pour effectuer la tâche dans

différentes conditions : (i) suivi de la force simple, (ii) suivi de la force avec l’affichage simultané de distracteurs visuels et (iii) suivi de la force avec l’affichage simultané de chiffres à mémoriser. L’hypothèse est que les patients atteints de schizophrénie auraient une charge attentionnelle plus élevée que les contrôles (Gomez-Pilar et al., 2017) et ce, même dans la condition de suivi de force simple, ce qui se traduirait par une erreur augmentée par rapport aux témoins. De plus, nous pensons que l’apparition de distracteurs affectera uniquement le groupe de patients, en raison du déficit attentionnel traduit par un mauvais filtrage des cibles visuelles périphériques (Calkins et al., 2008). Pour finir, l’apparition des chiffres et la double tâche de comptage pourrait entraîner une augmentation de l’erreur dans tous les groupes, mais cette augmentation pourrait être plus importante chez les patients due au déficit de mémoire de travail rapporté dans la schizophrénie (Lin et al., 2015).

L’attention visuelle permet-elle d’expliquer les déficits visuomoteurs ?

L’exploration du mouvement des yeux a largement été investigué au moyen de paradigmes oculomoteurs dans la schizophrénie, montrant une altération des systèmes de saccades et de poursuites oculaires. Cependant, peu d’études se sont intéressées à la coordination œil-main chez des patients atteints de schizophrénie, une coordination pourtant cruciale dans notre quotidien. Dans ce travail de thèse, nous avons couplé la tâche de contrôle de force avec un enregistrement du mouvement des yeux. Il n’y avait pas de consigne particulière pendant la tâche de suivi. Cependant, si un distracteur apparaissait il était demandé aux sujets de ne pas le regarder, au contraire si un chiffre apparaissait il était demandé aux sujets de spécifiquement regarder ce stimulus visuel. L’hypothèse était que les patients présentaient des difficultés à prendre en compte la globalité de la scène visuelle (Kreither et al., 2017). Cela se traduirait par une augmentation des saccades oculaires, non requises par la tâche ou à inhiber, ainsi qu’une diminution de la précision de poursuite oculaire comparées aux sujets contrôles sains. De plus, nous pensons que l’attention visuelle pourrait contribuer au déficit manuel de suivi de la force.

La modulation de l’excitabilité et de l’inhibition corticale reflète-t-elle les performances dans la tâche visuomotrice ?

Dans la première étude publiée en 2014, la modélisation des données comportementales avait mis en avant une contribution potentielle des mécanismes inhibiteurs (Teremetz et al., 2014). Nous l’avons vu dans la littérature, l’exploration de l’excitabilité corticale au moyen

d'une stimulation magnétique transcrânienne pourrait aller dans ce sens (Radhu et al., 2013). De plus, une altération des mécanismes de modulation des activations corticales serait observée dans la schizophrénie (Gao and Penzes, 2015). Cependant, aucune étude ne permet d'expliquer comment l'excitabilité et l'inhibition corticale seraient modulées par l'augmentation de la charge cognitive dans une tâche nécessitant l'intégration d'informations sensorimotrices. Pour répondre à cette question, nous avons effectué une stimulation magnétique transcrânienne à différents moments de la tâche de contrôle de force. L'hypothèse était que les patients auraient une excitabilité corticale augmentée dans la condition la plus simple, expliqué par la charge attentionnelle plus élevée, puis, un déficit de modulation lors de l'augmentation de la charge cognitive comparé aux sujets sains, reflétant les performances comportementales (Gomez-Pilar et al., 2017).

Les déficits sensorimoteurs sont-ils le reflet de la charge neuro-développementale ?

La schizophrénie ne serait pas liée uniquement à des facteurs génétiques mais résulterait d'un ensemble de facteurs environnementaux, sociaux, etc. altérant les différentes étapes de maturation du cerveau à partir du stade fœtal pour finalement voir émerger les symptômes entre l'adolescence et l'âge adulte (Millan et al., 2016). Les symptômes moteurs pourraient être le reflet de ce que l'on appelle la charge neuro-développementale (D. Gourion et al., 2004). Cependant, suivant cette explication, les sujets apparentés au premier degré n'ayant pas développés la schizophrénie devraient partager une partie de cette charge neuro-développementale. Notre hypothèse est que les performances comportementales dans la tâche de suivi de force chez les sujets apparentés ne seront pas différentes des sujets contrôles. Cependant, les facteurs de risques ayant potentiellement entraînés une altération modérée du développement, les apparentés pourraient avoir une modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale intermédiaire entre les patients atteints de schizophrénie et les sujets contrôles.

Méthodes

Cette thèse comporte différentes techniques d'évaluations psychologiques, comportementales et physiologiques permettant de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la schizophrénie. Je présenterai dans cette section l'ensemble des méthodes utilisées afin de répondre aux objectifs et hypothèses de ce travail de thèse. Dans un premier temps, je décrirai le recrutement des différents groupes inclus, ainsi que les évaluations permettant de mieux caractériser sur les plans cliniques et neuropsychologiques les participants. Dans un second temps, je présenterai la tâche visuomotrice utilisée ainsi que les différentes conditions développées afin de faire varier la charge cognitive. Enfin, je finirai par décrire les méthodes et matériels utilisés pour l'enregistrement des données comportementales et physiologiques durant la tâche visuomotrice.

2.1.1 Population

Recrutement des patients atteints de schizophrénie

Afin de répondre aux questions principales de cette thèse, nous avons recruté 25 patients (7 femmes et 18 hommes, moyenne d'âge $\pm$ SD : 31 ± 9 ans) correspondant aux critères diagnostiques de schizophrénie du DSM-IV TR (APA, 2000) dans le service hospitalo-universitaire (SHU) de l'hôpital Sainte-Anne à Paris (Tableau 1). Les patients atteints de schizophrénie (PSZ) étaient tous stabilisés cliniquement et traités avec des antipsychotiques atypiques de deuxième génération depuis au moins un mois. Les patients sous traitements antipsychotiques de type clozapine n'étaient pas inclus. En effet, il a été montré que la clozapine entraînait une variation des seuils épileptogènes modifiant l'excitabilité et l'inhibition corticale (Daskalakis et al., 2008; Kaster et al., 2015).

Recrutement des groupes contrôles

Deux groupes de témoins ont également été recrutés afin de comparer les résultats du groupe de patients atteints de schizophrénie. Le premier groupe de sujets témoins sains (TS) était constitué de 25 sujets appariés en âge (moyenne d'âge : 30 ± 7 ans) et sexe (7 femmes et 18

hommes). Pour le deuxième groupe, 17 sujets sains apparentés au premier degré (parent ou enfant de patients atteints de schizophrénie) ont été recrutés (APP ; 12 femmes et 5 hommes, moyenne d'âge : 36 ± 10 ans). Tous les participants inclus dans les deux groupes contrôles ne devaient pas avoir de psychopathologie d'axe 1 (troubles majeurs cliniques, ex : troubles du comportement ou émotionnels) ou 2 (troubles de la personnalité ou retard mental ; APA, 2000). Trois sujets dans chaque groupe (PSZ ; TS ; APP) étaient gauchers selon le test de latéralité (Edinburg handedness inventory ; Oldfield, 1971).

Critères d'inclusions et non-inclusions

Le recrutement a été validé chez tous les participants lors d'un entretien semi-structuré évaluant les troubles psychiatriques à l'aide de la troisième version de la DIGS (Diagnostic Interview for Genetic Studies ; Nurnberger et al., 1994). Tous les participants devaient avoir un quotient intellectuel (QI) supérieur à 80, ne pas présenter de pathologies cardiaques, neurologiques ou somatiques sévères. Les sujets n'étaient pas inclus en cas de non affiliation à un régime de sécurité sociale, de prises de thymorégulateurs ou d'antidépresseurs depuis plus de 6 mois ou de prises de caféine précédant la réalisation des tests visuomoteurs. Par ailleurs, l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) effectuée dans cette étude, détaillée par la suite dans le manuscrit, entraîne une contre-indication spécifique pour tous les sujets ayant subis une intervention chirurgicale au niveau de la tête, des antécédents de crises convulsives ou épileptiques ou encore la présence d'objets métalliques, magnétiques ou électroniques (shrapnel, vis, clips intracrâniens ou pacemaker). Tous les participants inclus dans l'étude ont signé un formulaire de consentement éclairé leur décrivant le déroulement de l'étude et leur droit de retrait. L'étude a reçu l'approbation du comité d'éthique régional (Ile de France, CPP Paris VIII).

2.1.2 Evaluations cliniques et neuropsychologiques

Données sociodémographiques et cliniques (Tableau 2)

Les données sociodémographiques de tous les participants ont été recueillies lors de la visite d'inclusion par un médecin psychiatre (Dr Cuenca), ainsi qu'une description des conditions de vie du sujet et son historique médical et médicamenteux. L'historique médical

des patients atteints de schizophrénie a été complété afin d'évaluer la sévérité des symptômes lors d'un entretien semi-structuré passé avec la neuropsychologue associée à l'étude (Mme Guedj). L'échelle de la *Positive and Negative Symptom Scale* (PANSS ; Kay et al., 1987) version française, Lépine, 1989) a permis de mesurer les dimensions négative, positive ou de désorganisation chez les patients et a été complétée par la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS ; Overall and Gorham, 1962). Une évaluation des signes neurologiques mineurs a été passée à tous les participants, afin de mesurer cinq domaines fonctionnels (*Neurological Soft Signs* - NSS; Krebs et al., 2000) : l'intégration sensorielle, l'intégration motrice, la coordination motrice, la latéralisation et les mouvements involontaires. L'évaluation des mouvements involontaires a été complétée par l'échelle *Abnormal Involuntary Movements Scale* (AIMS; Munetz and Benjamin, 1988). Enfin, l'échelle *Simpson Angus Extra-Pyramidal Scale* (SAS; Simpson and Angus, 1970) a permis de mesurer les symptômes extrapyramidaux. Toutes les échelles utilisées mesurent la sévérité des différentes caractéristiques de la maladie de manière croissante.

Evaluations neuropsychologiques (Tableau 3)

Les fonctions cognitives ont été évaluées à travers différentes échelles chez tous les participants par la neuropsychologue associée à l'étude. Le quotient intellectuel a été mesuré à l'aide de l'échelle Wechsler Abbreviated Intelligence (WAIS-III; version Grégoire and Wierzbicki, 2009). Les capacités attentionnelles (attention divisée), la mémoire de travail et l'inhibition ont été mesurées à partir d'une batterie de tests attentionnels (Test battery for Attentional Performance ; TAP, Zimmermann and Fimm, 2002). Les mesures des capacités d'inhibition et de l'attention sélective ont été complétées par le test de Stroop « color naming test » (Stroop, 1935).

2.1.3 Tâche visuomotrice de contrôle de force

2.1.3.1 Description de la tâche visuomotrice

Les participants étaient assis sur une chaise en face d'un écran d'ordinateur de 22 pouces placé à une distance de 60 centimètres du niveau des yeux, sur lequel la tâche visuomotrice était affichée. La tâche proposée aux participants a été modifiée d'une étude précédente ayant montré la faisabilité de cette tâche avec des patients atteints de schizophrénie (Teremetz et al., 2014). Il

était demandé aux participants de doser le plus précisément possible, en fonction d'une force cible (ligne colorée défilant de droite à gauche), leur force de préhension représentée à l'écran par un curseur rouge (bougeant verticalement à l'écran). La force de préhension, appliquée par le sujet, et le curseur, qu'il contrôle grâce à l'écran, ont une relation linéaire : plus la force de préhension exercée est élevée plus le curseur ira haut sur l'écran. La force cible suit un pattern régulier de rampe-maintien-relâchement. Un essai est composé de quatre phases successives : repos (durée : 3s ; force de repos : 0Newton) ; rampe (2s ; augmentation linéaire de la force) ; maintien (3s ; maintien isométrique de la force cible) ; relâchement (0s ; relâchement instantané vers la force de repos). Les essais sont organisés en bloc de 6 essais : 3 blocs avec une force cible de 5Newton et 3 blocs avec une force cible de 10% de la force maximale volontaire (*maximum voluntary contraction* - MVC). Au total, 36 essais sont effectués pendant une durée de 5 minutes et 30 secondes.

2.1.3.2 Les trois conditions détaillées : variation de la charge cognitive

Dans cette étude, la tâche visuomotrice a été modifiée afin de faire varier la charge cognitive, Figure 8. Ainsi, les participants pouvaient effectuer trois types d'essais différents :

- (i) Essai sous condition normale (Condition NORM) : les essais avec la condition normale reprennent la consigne classique de la tâche visuomotrice de contrôle de force. Les sujets doivent doser le plus précisément possible la force de préhension en fonction de la force cible.
- (ii) Essai sous condition attentionnelle (Condition ATT) : pendant que les sujets effectuent la tâche visuomotrice de contrôle de force, des distracteurs, des formes de couleur blanche (carré, étoile, triangle ; de 2x2cm), étaient affichés à une position à l'écran (haut/bas ; droite/gauche) et dans une des quatre phases de manière pseudo-randomisée et imprévisible. Les distracteurs étaient affichés pendant une durée de 500 millisecondes à des timings prédéfinis pour les quatre phases (1500ms après le début du repos ; 380ms avant le début de la rampe ; 1500ms après le début du maintien ; ou 380ms avant le relâchement). Au maximum deux distracteurs étaient affichés par essai. Les sujets devaient se concentrer sur le dosage de la force et inhiber les saccades exécutées vers les distracteurs.

- (iii) Essai sous condition mémoire de travail (Condition MDT) : pendant que les sujets effectuaient la tâche visuomotrice de contrôle de force, un chiffre (de 1 à 9 ; de 2x2cm) était affiché à l'écran pour une durée de 500ms à une position (haut/bas ; droite/gauche) et dans une des quatre phases de manière pseudo-randomisée et imprévisible (timings identiques à la condition ATT). Les sujets devaient se concentrer sur le dosage de la force et effectuer une saccade vers le stimulus visuel lorsqu'un chiffre apparaissait. Les sujets devaient ensuite additionner mentalement les chiffres des essais successifs (maximum de quatre chiffres) et donner le résultat de cette somme après une consigne auditive (après six essais consécutifs).

Un exercice de six blocs consécutifs de six essais sous condition NORM a été effectué pour obtenir une mesure de référence de la précision du dosage de force pour tous les sujets. Deux exercices de six blocs ont ensuite été effectués avec une ordre pseudo-randomisé d'essais sous conditions ATT et sous condition MDT. Avant de commencer un exercice, il était indiqué au sujet de suivre le plus précisément possible la force cible, d'ignorer les distracteurs (inhibition des saccades vers les formes), de faire une saccade lorsqu'un stimulus visuel pertinent apparaissait (chiffre) et d'additionner mentalement les chiffres afin de donner le résultat de la somme verbalement après la consigne auditive. Ainsi, les sujets devaient soit inhiber (condition ATT) ou effectuer une saccade (condition MDT) vers un stimulus visuel extra-fovéal en fonction de l'information périphérique visuelle affichée en direct. L'apparition des stimuli visuels étant randomisée, les participants ne pouvaient pas prédire dans quel essai et dans quelle phase de l'essai les stimuli apparaissaient.

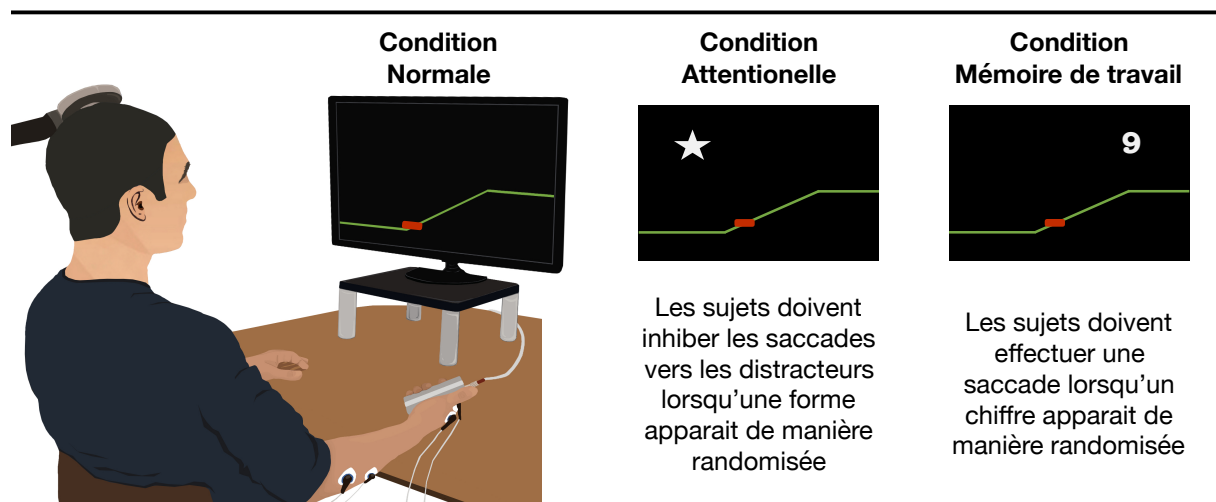


Figure 8 : Installation et conditions de la tâche visuomotrice de contrôle de force.

Les sujets étaient assis en face d'un écran d'ordinateur de 22 pouces, placé à une distance de 60cm des yeux. L'écran affichait la tâche visuomotrice de contrôle de force. La force de préhension exercée par le sujet était représentée à l'écran par un curseur rouge bougeant verticalement en fonction de la force appliquée. La force cible était représentée par une ligne colorée défilant de droite à gauche de l'écran. Un essai était composé d'une séquence repos-rampe-maintien-relâchement. Les essais avec une charge cognitive différente étaient présentés de manière pseudo-randomisée : (i) essai sous condition normale (Condition NORM) : suivi simple de la force cible ; (ii) essai sous condition attentionnelle (Condition ATT) : pendant le suivi de la force, des distracteurs, des formes (étoile, carré, triangle ; 2x2cm), étaient affichés de manière pseudo-randomisée durant 500ms à des timings spécifiques selon la phase (1500ms après le début du repos ; 380ms avant le début de la rampe ; 1500ms après le début du maintien ; et 380ms avant le relâchement) ; essai sous condition mémoire de travail (Condition MDT) : pendant le suivi de la force, des chiffres (de 1 à 9 ; 2x2cm) étaient affichés durant 500ms aux timings identiques aux distracteurs affichés sous la condition ATT. Il était demandé aux sujets de suivre le plus précisément la force cible, d'inhiber les saccades vers les distracteurs (formes), et de regarder (effectuer une saccade) lorsqu'un chiffre apparaissait. Les sujets devaient additionner les chiffres successifs et retenir la somme afin de donner le résultat après une indication auditive.

2.1.4 Enregistrements et analyses des données comportementales et physiologiques

2.1.4.1 Le contrôle de force

Matériel

Le contrôle de force a été évalué en utilisant un capteur de force, le Power Grip Manipulandum (PGM ; www.sensix.fr), Figure 9. Le PGM sert à mesurer l'effort de serrage entre la paume de la main et les doigts avec une résolution de 0,1Newton, permettant d'évaluer des forces appliquées pouvant être très faibles et précises ou très élevées (amplitude de mesure : de 0 à 600Newton). Le signal du PGM était enregistré et échantillonné à 1kHz à l'aide d'un CED Power1401 (www.ced.co.uk) connecté à un ordinateur utilisant le logiciel Spike2V6. Un programme pour le logiciel Spike2V6 a été développé par le laboratoire afin de permettre l'affichage en temps réel de la force exercée par le participant par l'intermédiaire du curseur rouge qu'il contrôle.



Figure 9 : Le capteur de force de préhension.

Le PGM sert à évaluer l'effort de serrage entre la paume de la main et les doigts avec une résolution de 0,1N. Il mesure 120*45*25mm et pèse 500 grammes. Il permet une fois connecté à un CED Power1401 d'enregistrer en temps réel la force exercée par l'utilisateur lorsqu'il effectue la tâche visuomotrice de contrôle de force.

Analyse

Les performances visuomotrices de contrôle de force ont été analysées à l'aide d'un script d'analyse développé sous MatlabV9.1 (The Mathworks, Inc, Natick, MA, USA). Les données de la force de préhension ont été sous-échantillonnées à 100Hz et lissées par la moyenne quadratique sur une fenêtre de 20ms. Les mesures de performance ont été extraites essai-par-essai, groupées puis moyennées par condition (NORM, ATT, MDT).

- Erreur 'Root Mean Square' (eRMS, Newton) : l'erreur de suivi représente l'erreur moyenne absolue entre la force exercée par le participant et la force cible. Elle est mesurée comme la racine carrée de la moyenne de l'erreur au carré. L'erreur du suivi de la force a été extraite séparément dans la période RAMPE et la période de MAINTIEN. L'erreur est mesurée durant la totalité de la période RAMPE (2s). En revanche, le début (500ms après le début du maintien) et la fin (500ms avant la fin du maintien) de la période MAINTIEN ne sont pas analysés afin d'éviter l'analyse des périodes de transition (durée totale analysée : 2s).

$$eRMS = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_i^N (cible - x_i)^2}$$

- La durée de relâchement (ms) est le temps pris pour réduire la force exercée par le participant de 75% à 25% de la force cible (qui décroît instantanément de 5N ou 10%MVC à la force de référence 0N ; Lindberg et al., 2012).
- Le début d'exécution de la force (ms) représente la différence entre le début de l'augmentation progressive de la force exercée et celui de la force cible. Il est mesuré à

partir de la première valeur positive de la première dérivée de la force exercée par le participant au début de la rampe (intervalle : (début de la rampe – 500ms) jusqu'à (début de la rampe + 500ms)).

- L'arrêt de la force (ms) représente la différence entre le début du relâchement de la force exercée et la fin de la phase de maintien de la force cible. Il est mesuré à partir de la première valeur négative de la première dérivée de la force exercée par le participant à la fin de la période de maintien (intervalle : ± 500 ms de la fin de la phase de maintien).

2.1.4.2 Le suivi du mouvement des yeux

Matériel

Le mouvement des yeux a été enregistré durant la tâche visuomotrice de contrôle de force dans l'obscurité, Figure 10A. Le sujet avait la tête stabilisée à l'aide d'une barre de maintien pour le front et d'un repose menton. Le mouvement de chaque œil était enregistré à 300Hz par une méthode infra-rouge de vidéo-oculographie (Mobile EBT Tracker, www.suricog.com). La position du regard sur l'écran est calculée à partir d'une calibration permettant de déterminer les angles de vision à l'aide d'une fonction polynomiale. La procédure de calibration a été effectuée avant chaque exercice, elle consistait à effectuer une saccade et une fixation sur une série de 13 stimuli visuels successifs (points rouges sur fond noir : diamètre de 0.5mm ; Caldani et al., 2017b), Figure 10B-C. La calibration était faite à nouveau en cas (i) de mouvements du participant précédant l'enregistrement ou (ii) une corrélation, obtenue entre la position du regard et les 13 cibles : $r < 0.95$.

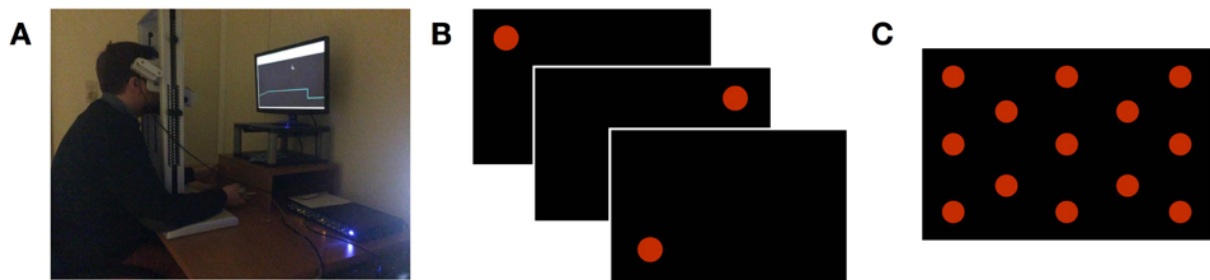


Figure 10 : Système d'enregistrement du mouvement des yeux et calibration.

A. Le sujet est assis dans l'obscurité en face d'un écran d'ordinateur, sa tête est maintenue et stabilisée à l'aide d'une barre de maintien pour le front et d'un repose menton. Le mouvement de chaque œil est

enregistré à 300Hz par une méthode infra-rouge de vidéo-oculographie. **B.** La position du regard sur l'écran est calculée à partir d'une calibration permettant de déterminer les angles de vision. Le sujet doit effectuer une saccade et une fixation sur une série de 13 stimuli visuels apparaissant successivement (points rouges sur fond noir : diamètre 0.5mm). Les stimuli visuels apparaissent dans un ordre pseudo-randomisé, c'est l'expérimentateur qui décide de la durée de fixation sur un stimulus en fonction du signal de chaque œil. **C.** A l'issue de cette série de saccades/fixations, une fonction polynomiale calcule un score de corrélation entre la position du regard mesurée et la position des 13 cibles. La calibration était effectuée à nouveau en cas de mouvement du participant précédant l'enregistrement ou d'une corrélation <0.95 .

Analyse

La position des yeux a été dans un premier temps échantillonnée à 1kHz en utilisant une méthode d'interpolation linéaire entre deux points successifs, puis lissé par sa moyenne quadratique sur une fenêtre de 30ms. Un script développé sous MatlabV9.1 a été utilisé pour extraire les saccades oculaires à l'aide d'un algorithme automatisé. Les clignements des yeux ont été identifiés puis exclus de l'analyse des données. Le début de la saccade a été défini comme le premier point détecté au-dessus du seuil de vitesse établi à 30 degrés par seconde ($^{\circ}/s$) et la fin de la saccade comme le premier point passant en dessous de ce seuil (Duyck et al., 2016). Les essais (un essai = repos-rampe-maintien-relâchement) avec des données de suivi du regard manquantes ou une qualité trop faible des données (au-delà de 10 saccades aberrantes détectées dû à une perte partielle du signal) ont été exclus de l'analyse après une vérification visuelle essai-par-essai. Soixante-dix pourcents des essais ont été gardés pour l'analyse des données du groupe de patients atteints de schizophrénie, comparés aux sujets témoins (87%, PSZ*TS : $p=0.04$) et aux apparentés (89%, PSZ*APP : $p=0.02$). Les mesures suivantes sont uniquement basées sur les essais valides.

Critère d'analyse des saccades oculaires : le début de la saccade devait être effectué entre 100ms et 600ms après l'apparition du stimulus visuel (condition ATT : forme ; condition MDT : chiffre).

- L'inhibition de la saccade oculaire (%) représente le pourcentage de saccades correctement inhibées lorsqu'une forme apparaît (condition ATT ; 144 stimuli), un score de 100% signifie que le sujet a inhibé correctement la saccade à chaque stimulus visuel. Le score d'inhibition est également exprimé par 100-% de saccades effectuées (ESO).

- L'exécution de la saccade oculaire (%) représente le pourcentage de saccades effectuées lors de l'apparition d'un chiffre (48 stimuli).

La poursuite oculaire : la poursuite visuelle verticale a été analysée durant la période d'augmentation progressive de la force (150ms avant le début de la rampe et jusqu'à 300ms après la fin de la rampe). Cinq segments ont été défini à partir de cette période analysée afin d'extraire les phases d'accélération et de décélération induites par le début et la fin de la rampe (Kathmann et al., 2003).

- Le gain de la poursuite oculaire représente le ratio entre la vitesse de déplacement de l'œil divisée par la vitesse de déplacement de la cible (ici le curseur).
- Latence de la poursuite visuelle (ms) : la latence d'initiation de la poursuite visuelle, mesurée à partir de l'augmentation de la force exercée par le participant (mouvement vertical du curseur durant la rampe), est définie comme le moment de l'accélération maximale du mouvement des yeux dans les 300ms suivant le début de l'application de force.

2.1.4.3 Enregistrements électrophysiologiques

Matériel

Une méthode de stimulation magnétique transcrânienne (*Transcranial Magnetic Stimulation* – TMS) a été utilisée durant la tâche visuomotrice de contrôle de force (10%MVC) afin d'évaluer la modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale, Figure 11. Le protocole de stimulation par TMS a été appliqué à la suite de la phase d'enregistrement du mouvement des yeux. La TMS est une méthode non-invasive permettant de mesurer les connections fonctionnelles entre les différentes aires motrices et leurs modulations à travers les projections d'autres aires corticales. La stimulation est induite par un courant électrique passant à travers une bobine TMS qui génère un champs magnétique intense mais transitoire. Lorsqu'une stimulation est appliquée en regard du cortex moteur primaire, les neurones de la couche superficielle du cortex vont être dépolarisés puis, ils vont décharger une série brève de potentiels d'actions induisant à travers le faisceau pyramidal une réponse synchronisée du muscle ciblé. Les potentiels évoqués moteurs (*Motor Evoked Potentials* - MEPs) ont été

enregistrés par électromyographie (EMG) dans le muscle premier interosseux dorsal (*first dorsal interosseous* – 1DI) et l'activité musculaire a été enregistrée dans ce muscle ainsi que trois muscles de la main au moyen d'électrodes de surface (www.adinstruments.com) : l'abducteur du petit doigt (*abductor digiti minimi* – ADM) ; le fléchisseur radial du carpe (*flexor carpi radialis* – FCR) ; l'extenseur radial du carpe (*extensor carpi radialis* – ECR). Les signaux EMG ont été amplifiés par un conditionneur, CED 1902, puis enregistrés à 1kHz en utilisant un CED Power1401 connecté à un ordinateur utilisant les logiciels SignalV6 et Spike2V6 (www.ced.co.uk). La TMS a été appliquée en regard de la représentation corticale du 1DI droit (sur l'hémisphère controlatéral) à l'aide d'une bobine TMS en forme de huit (diamètre de 7cm, permettant une stimulation focalisée) reliée à deux unités Magstim 200 synchronisées produisant un courant monophasique (www.magstim.com). La bobine était maintenue tangentielle au scalp à un angle de 45° de la scissure longitudinale induisant un courant à travers le sillon central de la partie postérieure vers la partie antérieure (Federico and Perez, 2017), Figure 11B. La position optimale de la bobine a été retenue lorsque la stimulation induisait une réponse isolée du muscle 1DI supérieur à 0.5mV. La localisation de cette position a été sauvegardée à l'aide d'un système de neuronavigation. Ce système a été utilisé durant toute la session et la position de la bobine a été maintenue avec une déviation maximale de 5mm et/ou 5° de la localisation cible à l'aide du modèle d'imagerie de référence MNI (www.ant-neuro.com), Figure 11C. L'utilisation de la neuronavigation permet de diminuer la variabilité des stimulations et de réduire le nombre de MEPs requis pour obtenir une moyenne fiable (Chang et al., 2016).

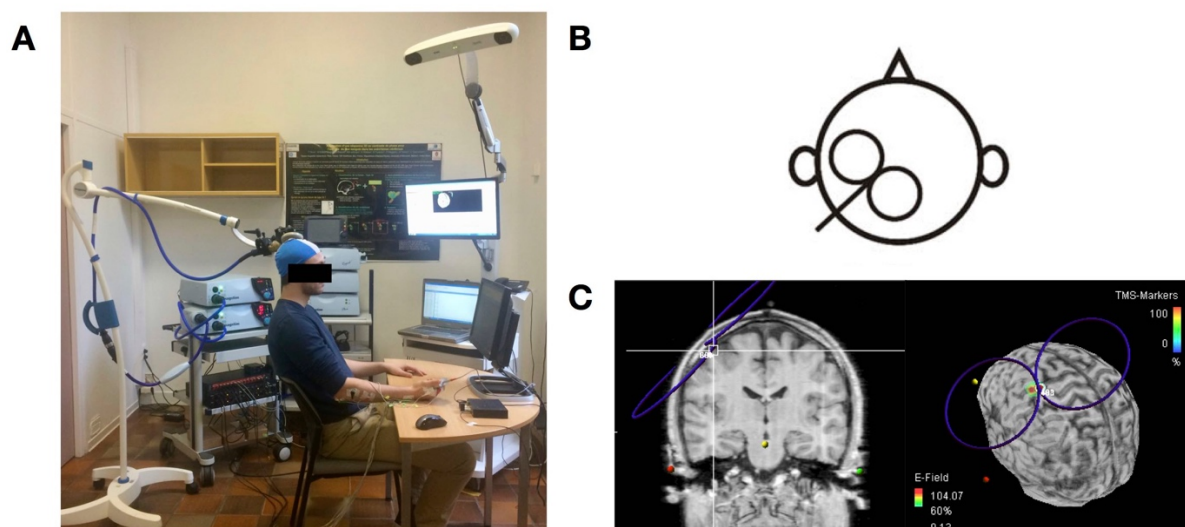


Figure 11 : Exploration physiologique par stimulation magnétique transcrânienne.

A. Installation : La modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale a été mesurée durant la tâche visuomotrice de contrôle de force en utilisant une stimulation magnétique transcrânienne. La TMS a été appliquée en regard de la représentation corticale du 1DI droit à l'aide d'une bobine magnétique en forme de huit reliée à deux unités Magstim 200 synchronisées. **B. Positionnement :** La bobine était maintenue tangentielle au scalp à un angle de 45° de la scissure longitudinale induisant un courant à travers le sillon central de la partie postérieure vers la partie antérieure (modifié à partir de Federico and Perez, 2017). La position optimale de la bobine a été retenue lorsque la stimulation induisait une réponse du muscle 1DI supérieur à 0.5mV enregistré par électromyographie. **C. Système de neuronavigation :** La localisation de cette position a été sauvegardée à l'aide d'un système de neuronavigation utilisé durant toute la session et la position de la bobine a été maintenue avec une déviation maximale de 5mm et/ou 5° de la localisation cible à l'aide du modèle d'imagerie de référence MNI.

Mesures de référence

Les mesures de référence du seuil moteur, de l'excitabilité et de l'inhibition corticale ont été évaluées au repos avant d'effectuer les tâches visuomotrices. Le seuil moteur au repos (*resting Motor Threshold* – rMT) représente l'intensité minimale de stimulation (%) permettant d'induire des MEPs supérieurs à 0.5mV consécutive à au moins cinq stimulations sur dix (Rossini et al., 1994). L'excitabilité corticale a été mesurée comme étant l'amplitude moyenne d'un MEP obtenue à l'issu de 15 stimulations simples à 120% rMT. Le SICI est mesuré en pourcentage de diminution de la réponse conditionnée du MEP obtenue par un protocole de double stimulation (une stimulation conditionnante infra-seuil est induite à 80% rMT 2ms avant une stimulation test induite à 120%rMT ; Kujirai et al., 1993). La période de silence corticale (*cortical silence period* – CSP) a été évaluée durant la phase de maintien de la tâche visuomotrice à 10%MVC, elle est exprimée comme la durée à partir du début de la réponse motrice (MEP) jusqu'au retour à une amplitude EMG égale à l'amplitude précédant la stimulation (Soubasi et al., 2010).

Modulation de l'excitabilité et de l'inhibition liée à la tâche visuomotrice

Afin de mesurer la modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale durant la tâche visuomotrice, nous avons défini deux types de modulations liées à la tâche :

- (i) La modulation intra-condition dans la condition NORM (Figure 12A) : représente la comparaison de l'excitabilité et de l'inhibition entre les différentes phases de la tâche (REPOS/RAMPE/MAINTIEN/RELACHEMENT). La TMS a été effectuée 1500ms

après le début des périodes de repos et de maintien et 300ms avant le début des périodes de rampe et de relâchement. Les temps de stimulation sont basés sur les données comportementales précédentes obtenues chez les patients atteints de schizophrénie et les sujets contrôles (Teremetz et al., 2014).

- (ii) La modulation inter-condition (Fig. 12A-C) : compare la TMS durant la période de maintien dans les conditions NORM/ATT/MDT. La TMS a été effectuée 80ms après l'apparition de la forme (ATT) ou du chiffre (MDT).

Note : la modulation inter-condition a été testée dans chaque période. Cependant, seul les mesures relatives à la période de maintien seront reportées dans ce manuscrit.

Après nettoyage des données (suppression des valeurs extrêmes minimales et maximales), douze MEPs par condition, par période et par type de stimulation (simple/double) ont été inclus dans l'analyse. L'intervalle inter-stimulation était variable, il était cependant toujours supérieur à 5s.

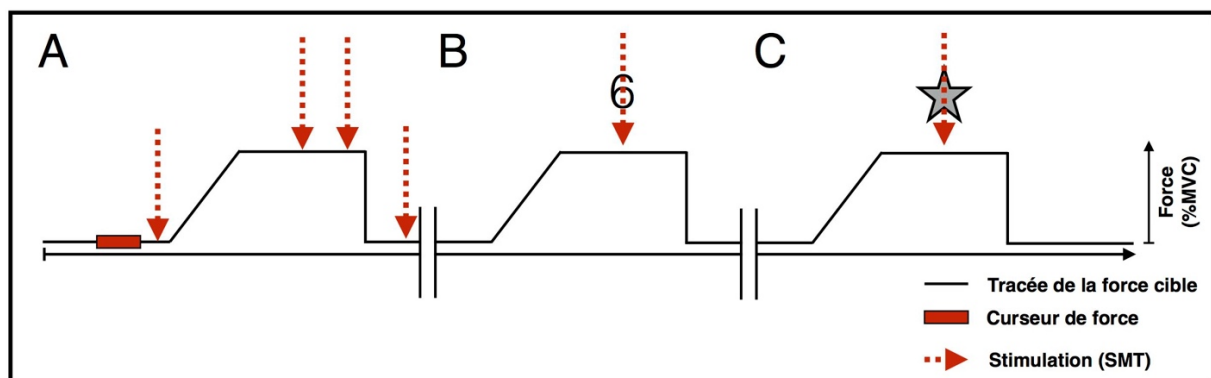


Figure 12 : Protocole intra-condition et inter-condition de l'excitabilité et de l'inhibition corticale.

La stimulation a été effectuée à différents moments au cours des essais avec un délai minimum de 5s entre chaque stimulation. Elle pouvait être appliquée 1500ms avant les périodes de repos et de maintien et 300ms avant les périodes de rampe et de relâchement. Les stimuli visuels pouvaient apparaître 80ms avant une stimulation. La comparaison de l'excitabilité et de l'inhibition corticale entre les différentes périodes durant la condition NORM a permis de mesurer la **modulation intra-condition A**. La comparaison de l'excitabilité et de l'inhibition corticale entre les conditions NORM/ATT/MDR durant la période de maintien a permis de mesurer la **modulation inter-condition B-C**.

2.1.5 Analyses statistiques

Les analyses statistiques des données cliniques, comportementales et physiologiques ont été effectuées avec le logiciel de statistiques Statistica10 (StatSoft, Inc., USA). Les tests t de Student ont été utilisés pour évaluer les différences de groupe pour les mesures paramétriques (durée et latence des saccades, mesures de références TMS, mesures contrôles EMG, MVC et résultats des additions) et U de Mann-Whitney (non paramétriques) pour évaluer les mesures cliniques et démographiques. Les différences de groupes dans les performances de contrôle de force ont été analysées en utilisant un modèle linéaire général avec mesures répétées ANOVA (analyse de la variance) avec un facteur catégoriel GROUPE (PSZ/TS/APP) et les facteurs intra-groupe PERIODE (REPOS/RAMPE/MAINTIEN/RELACHEMENT) et CONDITION (NORM/ATT/MDT), Tableau 1. Les tests post-hoc ont été utilisés avec la méthode Fisher LSD afin d'explorer les différences obtenues par l'ANOVA. Nous avons exclu les données extrêmes des variables expérimentales (contrôle de force, regard et mesures TMS) selon la méthode d'Hoaglin et al., 1986. Un test de rang de Spearman (corrélation) a été utilisé afin d'évaluer indépendamment la relation entre les variables comportementales (erreur de suivi de force ; inhibition des saccades ; gain de la poursuite oculaire) ou neurophysiologiques (modulation de l'excitabilité corticale) et les mesures cliniques PANSS (positive, négative, désorganisation), NSS (score total et sous-scores : intégration sensorielle, intégration motrice et coordination motrice), Q1a, STROOP (sous-score interférence), TAP (sous-scores : mémoire de travail, incompatibilité, attention divisée). Le niveau de significativité pour les coefficients de corrélation a été corrigé pour les multiples comparaisons (Benjamini and Hochberg, 1995).

	Contrôle de force			Oculomotricité		TMS		
Variables indépendantes	Erreur RMS	Début/Arrêt de force	Durée de relâchement	ESO ISO	Gain	Modulation intra-condition	Modulation inter-condition	CSP
Facteurs intra-groupes	i) FORCE 5N/10% ii) COND NORM/ATT/MDT iii) PERIODE RAMPE/MAINTIEN	i) FORCE 5N/10% ii) COND NORM/ATT/MDT iii) PERIODE RAMPE/RELACHEMENT	i) FORCE 5N/10% ii) COND NORM/ATT/MDT	i) COND ATT/MDT	i) SEG 1/2/3/4/5	i) PERIODE REPOS/RAMPE/MAINTIEN/RELACHEMENT	i) COND NORM/ATT/MDT	i) COND NORM/ATT/MDT

Tableau 1: Description détaillée des ANOVA pour chacune des variables indépendantes.

Les différences de groupes dans les performances de contrôle de force ont été analysées en utilisant un modèle linéaire général avec mesures répétées ANOVA (analyse de la variance) avec un facteur catégoriel GROUPE (PSZ/TS/APP) commun à toutes les variables indépendantes. Les facteurs intra-groupes FORCE (5N/10%MVC), CONDITION (NORM/ATT/MDT) et PERIODE (REPOS/RAMPE/MAINTIEN/RELACHEMENT) ne sont pas commun à toutes les variables. Chaque facteur intra-groupe est détaillé par variable. Abréviations : ESO – exécution de saccade oculaire ; ISO – inhibition de saccade oculaire ; CSP – cortical silent period ; NORM – condition normale ; ATT – condition attentionnelle ; MDT – condition mémoire de travail ; SEG – segments (cf. 2.1.4.2).

Résultats

L'objectif principal de ce travail de thèse était de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents au déficit sensorimoteur dans la schizophrénie. Dans ce travail, nous avons cherché à déterminer si la charge cognitive pouvait affecter la performance dans une tâche de contrôle de force puis, si l'attention visuelle et la modulation de l'excitabilité corticale permettaient d'expliquer les déficits observés dans cette tâche. Enfin, nous souhaitions comprendre si ces déficits sensorimoteurs étaient le reflet de la charge neuro-développementale. Pour répondre à ces questions nous avons fait passer la tâche visuomotrice de contrôle de force à 25 patients atteints de schizophrénie et comparé les résultats à deux groupes de sujets sains. La tâche a été modifiée afin de faire varier la charge cognitive durant l'exercice et elle a été couplée à un enregistrement simultané du mouvement des yeux. Enfin, une stimulation magnétique transcrânienne a été utilisée pour mesurer la modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale durant la tâche. Tous les sujets inclus dans notre étude ont passé une batterie de test cliniques, démographiques et neuropsychologiques. Les résultats de cette recherche sont exposés dans cette section.

3.1.1 Données cliniques et neuropsychologiques

Les patients atteints de schizophrénie inclus dans cette étude étaient des patients chroniques. En moyenne le diagnostic a été établi 8 ans avant leur inclusion dans l'étude (moyenne $\pm$ écart type : 8ans $\pm$ 7), leurs données cliniques sont détaillées dans le tableau 2. La dimension positive, évaluée avec l'échelle de la PANSS, présentait un score inférieur à la dimension négative (positive : 11 $\pm$ 8 ; négative : 15 $\pm$ 4 ; $p < 0.001$). La dimension reflétant la désorganisation a été évaluée avec un score de 8 $\pm$ 3. En ajoutant les symptômes généraux (31 $\pm$ 5), le score total de la PANSS était de 56 $\pm$ 8. Les symptômes psychiatriques généraux ont été complétés avec la BPRS (43 $\pm$ 7). Les signes neurologiques mineurs mesurés avec l'échelle des NSS ont montré des différences significatives entre le groupe de patients et les deux groupes témoins. En effet, les patients atteints de schizophrénie avaient un sous-score d'intégration sensorielle élevé comparé aux témoins (PSZ : 1.8 $\pm$ 1.6 ; TS : 0.9 $\pm$ 1.1 ; PSZ*TS : $p = 0.03$) et aux apparentés (APP : 0.8 $\pm$ 0.8 ; PSZ*APP : $p = 0.05$). Les patients présentaient également des

valeurs plus élevées pour les sous-scores de coordination motrice (PSZ : 5.8 ± 2.7 ; TS : 3.8 ± 2.1 ; APP : 3.8 ± 2.7 ; PSZ*TS : $p=0.007$; PSZ*APP : $p=0.04$) et d'intégration motrice (PSZ : 1.2 ± 1.3 ; TS : 0.5 ± 0.7 ; APP : 0.8 ± 0.7 ; PSZ*TS : $p=0.03$; PSZ*APP : $p=0.07$). Enfin, le score total de l'évaluation des NSS était significativement augmenté chez les patients atteints de schizophrénie comparé aux témoins (PSZ : 13.8 ± 5.8 ; TS : 7.6 ± 3.5 ; PSZ*TS : $p<0.001$), et également comparé aux apparentés (APP : 7.3 ± 3.8 ; PSZ*APP : $p<0.001$). Les mouvements involontaires (AIMS) étaient significativement augmentés chez les patients (PSZ : 1.2 ± 1.4) comparés aux apparentés (APP : 0 ± 0 ; PSZ*APP : $p=0.003$) mais pas aux témoins (TS : 0.25 ± 0.4 ; PSZ*TS : $p=0.06$). Les symptômes extrapyramidaux (SAS) étaient augmentés chez les patients (PSZ : 3.3 ± 3.1) comparés aux groupes témoin (TS : 1.6 ± 1.1 ; PSZ*TS : $p=0.02$) et apparenté (APP : 1.2 ± 1.3 ; $p=0.006$).

PSZ	Age (année)	Sexe	Diagnostic (âge)	CPZ (mg/jour)	PANSS					BPRS [24-168]	NSS			
					Score total [30-210]	Dimension Positive [7-49]	Dimension Négative [7-49]	Dimension Générale [16-112]	Désorganisation [4-28]		Score total [0-105]	Intégration sensorielle [0-15]	Coordination motrice [0-21]	Intégration motrice [0-18]
1	21	F	15	80	63	10	15	38	7	48	1.5	0	0.5	0
2	25	M	21	35	54	13	11	30	10	46	18.5	0.5	9	2
3	32	F	27	200	52	7	18	27	9	32	22	1.5	12.5	5
4	44	M	23	200	63	12	16	35	7	52	12.5	0.5	6.5	0
5	28	M	22	250	50	9	14	27	11	36	18.5	1	9.5	1
6	22	M	12	200	56	9	14	33	12	40	13	4.5	5.5	2
7	24	M	17	800	64	14	16	34	4	44	16.5	0	5.5	2.5
8	38	M	20	300	44	9	12	23	6	37	6	0.5	3.5	0
9	31	F	30	267	50	13	17	20	7	44	18.5	3.5	7	1
10	29	M	23	75	44	9	9	26	6	36	5.5	0	3.5	0
11	36	M	29	200	52	10	13	29	4	44	9	1	7	0
12	49	F	42	150	63	16	14	33	7	46	11.5	1.5	3	1
13	32	M	31	200	63	9	21	33	6	45	7.5	1	4	1
14	38	F	32	200	56	9	11	36	9	41	18	0.5	7.5	1.5
15	18	F	15	100	59	13	16	30	12	40	11.5	2	5	1
16	42	M	16	300	81	14	28	39	11	49	19.5	2	7.5	3
17	18	M	15	300	51	14	13	24	11	42	21	5.5	6	4
18	29	M	24	200	44	7	11	26	7	36	16.5	1	7	0
19	39	M	19	300	47	10	11	26	10	40	17.5	4	8	1
20	30	M	23	100	54	8	10	36	4	46	3	0	3	0
21	24	M	20	1067	61	10	17	34	9	48	14.5	2.5	5.5	2
22	25	M	25	67	52	10	19	23	4	44	21	4	1.5	1
23	32	M	21	267	64	14	14	36	8	64	13.5	2	4	0.5
24	20	F	19	250	57	9	21	27	9	45	11.5	4	3.5	0
25	44	M	23	1067	59	10	12	37	9	38	16	2	8.5	1.5
PSZ (moyenne)	31 ±9	7F/18M	23 ±7	287 ±276	56 ±8	11 ±8	15 ±4	31 ±5	8 ±3	43 ±7	13.8 ±5.8	1.8 ±1.6	5.8 ±2.7	1.2 ±1.3
TS (moyenne)	30 ±7	7F/18M	-	-	-	-	-	-	-	-	7.6 ±3.5***	0.9 ±1.1*	3.8 ±2.1**	0.5 ±0.7*
APP (moyenne)	35 ±10	12F/5M	-	-	-	-	-	-	-	-	7.3 ±3.8***	0.8 ±0.8*	3.8 ±2.7*	0.8 ±0.7

Tableau 2 : Données cliniques et démographiques.

Tableau 2 : Données cliniques et démographiques.

Données cliniques détaillées pour les patients atteints de schizophrénie (PSZ). Le début de la maladie est lié à la première prise en charge dans un hôpital pour établir le diagnostic. Les patients ont été évalués avec l'échelle d'évaluation des dimensions positives, négatives et de désorganisation (PANSS), complétée par la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Tous les groupes ont eu une évaluation des signes neurologiques mineurs (*Neurological Soft Signs* – NSS). Aucune différence démographique n'a été trouvée entre les trois groupes. Les différences de groupes testées à l'aide d'un test U de Mann-Whitney sont détaillées dans le tableau comme suit : * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$.

Tous les participants ont passé une série d'évaluation neuropsychologiques permettant d'évaluer diverses fonctions cognitives, le détail de ces résultats est présenté dans le tableau 3. Un quotient intellectuel approximatif (QIa) a été mesuré à l'aide de la version courte de la WAIS-III. Les patients atteints de schizophrénie présentaient un QIa diminué comparé aux témoins (PSZ : 108 ± 14 ; TS : 117 ± 11 ; PSZ*TS : $p = 0.03$) et aux apparentés (APP : 120 ± 10 ; PSZ*APP : $p = 0.007$). Les capacités de la mémoire de travail, évaluées en utilisant une batterie de test (*Test battery for Attentional Performance* – TAP), étaient significativement diminuées chez les patients comparées aux deux groupes contrôles (PSZ : 4 ± 4.2 ; TS : 1.5 ± 2.6 ; APP : 0.9 ± 2.1 ; PSZ*TS : $p = 0.03$; PSZ*APP : $p = 0.03$). Les performances dans les tâches évaluant l'inhibition (incompatibilité) et l'attention divisée (visuelle et auditive) étaient également diminuées pour les patients atteints de schizophrénie comparées aux deux groupes contrôles. En effet, le temps pris par les patients pour exécuter une tâche d'inhibition étaient significativement augmenté comparé aux témoins (PSZ : 542 ± 128 ; TS : 465 ± 93 ; APP : 510 ± 76 ; PSZ*TS : $p = 0.03$; PSZ*APP : $p = 0.03$). De plus les patients faisaient plus d'erreurs lorsqu'ils devaient distribuer leur attention entre deux informations différentes (PSZ : 6 ± 5.9 ; TS : 1.1 ± 1 ; APP : 1 ± 1 ; PSZ*TS : $p < 0.001$; PSZ*APP : $p = 0.03$). Pour finir, le test de STROOP évaluant l'inhibition a montré que les patients présentaient des difficultés à nommer le mot quand la couleur du mot était incongruente (dénomination interférence : PSZ : 1.9 ± 1.6 ; TS : 0.8 ± 1.1 ; APP : 0.5 ± 0.7 ; PSZ*TS : $p = 0.007$; PSZ*APP : $p < 0.001$), entraînant une augmentation du temps pris pour réaliser la tâche (temps total : PSZ : 112 ± 33 ; TS : 94 ± 31 ; APP : 89 ± 23 ; PSZ*TS : $p = 0.03$; PSZ*APP : $p = 0.03$).

Scores Neuropsychologiques	Groupe PSZ	Groupe TS	Groupe APP
QIa	108±14	117±11*	120±10**
TAP			
Mémoire de Travail (omission)	4±4.2	1.5±2.6**	0.9±2.1*
Incompatibilité (ms)	542±128	465±93*	510±76*
Attention Divisée (Auditive - omission)	6±5.9	1.1±1***	1±1**
Attention Divisée (Visuelle - omission)	2.2±4.4	0.2±0.7*	0.07±0.3*
STROOP			
Interférence (erreurs)	1.9±1.6	0.8±1.1**	0.5±0.7***
Interférence (temps total, s)	112±33	94±31*	89±23*

Tableau 3 : Données neuropsychologiques pour les trois groupes (moyenne ± écart type) : patients atteints de schizophrénie (PSZ), témoins sains (TS) et apparentés (APP).

Un quotient intellectuel approximatif (QIa) a été mesuré selon la version courte de l'échelle WAIS-III. La mémoire de travail, l'incompatibilité et l'attention divisée ont été évaluées à l'aide d'une batterie de test (*Test battery for Attentional Performance* – TAP). L'interférence est un sous-score du test d'inhibition de STROOP (*Stroop color naming test*). Les différences de groupes testées à l'aide d'un test U de Mann-Whitney sont détaillées dans le tableau comme suit : * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$.

3.1.2 Les mesures du contrôle de force

Les données des différentes mesures du contrôle de force sont détaillées dans le tableau 4. Les 67 participants ont tous pu effectuer correctement la tâche visuomotrice de contrôle de force avec les trois conditions différentes. Cependant, deux sujets ont été classés comme ayant des valeurs extrêmes et ont été exclus de l'analyse des mesures de contrôle de force (PSZ : $n=1$; TS : $n=1$; APP : $n=0$).

Mesures Visuomotrices	Groupe PSZ (Moyenne±ET)			Groupe TS (Moyenne±ET)			Groupe APP (Moyenne±ET)		
	NORM	ATT	MDT	NORM	ATT	MDT	NORM	ATT	MDT
Contrôle de force									
Erreur de suivi (eRMS)	0.12 ±0.05	0.14 ±0.07	0.17 ±0.08	0.09 ±0.03	0.10 ±0.04	0.13 ±0.05	0.09 ±0.03	0.09 ±0.02	0.13 ±0.04
Relâchement (ms)	166 ±46	171 ±61	179 ±89	148 ±30	142 ±45	145 ±44	140 ±33	135 ±53	136 ±54
Début de force (ms)	118 ±22	119 ±38	150 ±120	115 ±29	120 ±46	132 ±50	113 ±35	105 ±22	113 ±22
Arrêt de force (ms)	165 ±50	166 ±62	171 ±59	161 ±43	155 ±47	160 ±46	151 ±33	136 ±41	157 ±39
Oculomotricité									
Détection de saccade (%)	58% ±24	37% ±23	67% ±23	36% ±16	15% ±10	73% ±18	38% ±21	17% ±15	68% ±20
Latence de la saccade (ms)	X	217 ±53	321 ±65	X	182 ±30	378 ±72	X	180 ±27	354 ±68
Durée de fixation (ms)	X	161 ±89	232 ±71	X	157 ±77	189 ±50	X	117 ±75	192 ±57
Gain - poursuite (ratio)	0.60 ±0.34	X	X	0.86 ±0.25	X	X	0.89 ±0.22	X	X
TMS									
MEPs (UN)	1.83 ±0.54	1.72 ±0.52	1.74 ±0.56	1.43 ±0.37	1.52 ±0.44	1.59 ±0.50	1.51 ±0.54	1.56 ±0.56	1.52 ±0.50
SICI (%)	30% ±15	28% ±13	29% ±14	38% ±14	44% ±13	43% ±14	39% ±15	42% ±20	43% ±18
CSP (ms)	745 ±164	773 ±122	810 ±166	906 ±177	887 ±167	917 ±174	848 ±201	812 ±188	793 ±204

Tableau 4 : Mesures de la tâche visuomotrice pour les trois groupes : patients atteints de schizophrénie (PSZ), témoins sains (TS) et apparentés (APP).

Données détaillées (moyenne ± écart type) des principales mesures de performance du contrôle de force, du suivi du mouvement des yeux et de la stimulation magnétique transcrânienne (*Transcranial Magnetic Stimulation* – TMS) dans les trois conditions : (i) condition normale (NORM), (ii) condition attentionnelle (ATT) et (iii) condition mémoire de travail (MDT). Abréviations : MEPs – potentiels évoqués moteurs (*Motor Evoked Potentials*) ; SICI – inhibition intracorticale à courte latence (*Short-latency Intracortical Inhibition*) ; CSP : période de silence corticale (*Cortical Silent Period*). X = absence de données dans cette condition, UN – unité normalisée (normalisée sur les données MEPs pendant le repos). Note : la détection des saccades dans la condition MDT n’atteint pas 100% car les

participants avaient tendance à éviter d'effectuer une saccade lorsque les chiffres étaient affichés à une faible distance par rapport au curseur.

3.1.2.1 La précision du contrôle de force

L'ANOVA de l'erreur de suivi de la force dans la tâche visuomotrice (Tableau 4) a révélé des différences significatives entre les groupes ($F(2,62)=6.16$, $p=0.004$) : le test post-hoc a révélé que le groupe PSZ avait une augmentation de 40% de l'erreur comparée au groupe TS (PSZ*TS : $p=0.003$) et aux APP (PSZ*APP : $p=0.006$). L'erreur de suivi était également modulée entre les différentes conditions ($F(2,62)=45.82$, $p<0.001$), et le test post-hoc a permis de montrer que le groupe PSZ avait une erreur augmentée dans les trois conditions comparée au groupe TS (NORM : $p=0.03$; ATT : $p=0.003$; MDT : $p<0.001$) et au groupe APP (NORM : $p=0.07$; ATT : $p=0.002$; WM : $p=0.007$), Figure 13. Les groupes TS et APP présentaient des résultats similaires ($p>0.77$). Les comparaisons intra-groupe (Figure 13B) ont mis en évidence que la condition ATT entraînait une augmentation de l'erreur comparée à la condition NORM uniquement dans le groupe PSZ (PSZ : $p=0.003$; TS : $p=0.24$; APP : $p=0.88$). En revanche, la condition MDT a entraîné une augmentation de l'erreur (comparée à la condition NORM) dans les trois groupes (PSZ : $p<0.001$; TS : $p<0.001$; APP : $p<0.001$). L'ANOVA de l'erreur de suivi de la force n'a pas montré d'interaction significative entre les facteurs CONDITION*GROUPE, FORCE*GROUPE et PERIODE*GROUPE. Autrement dit, la modulation de l'erreur en fonction de la force (5N/10%), des conditions (NORM/ATT/MDT) et des période (RAMPE/MAINTIEN) était similaire entre les trois groupes. Par ailleurs, l'effet de l'apprentissage sur les mesures de l'erreur de suivi de force a été contrôlé et aucune différence n'a été trouvée entre les groupes (PSZ*TS : $p>0.10$; PSZ*APP : $p>0.20$).

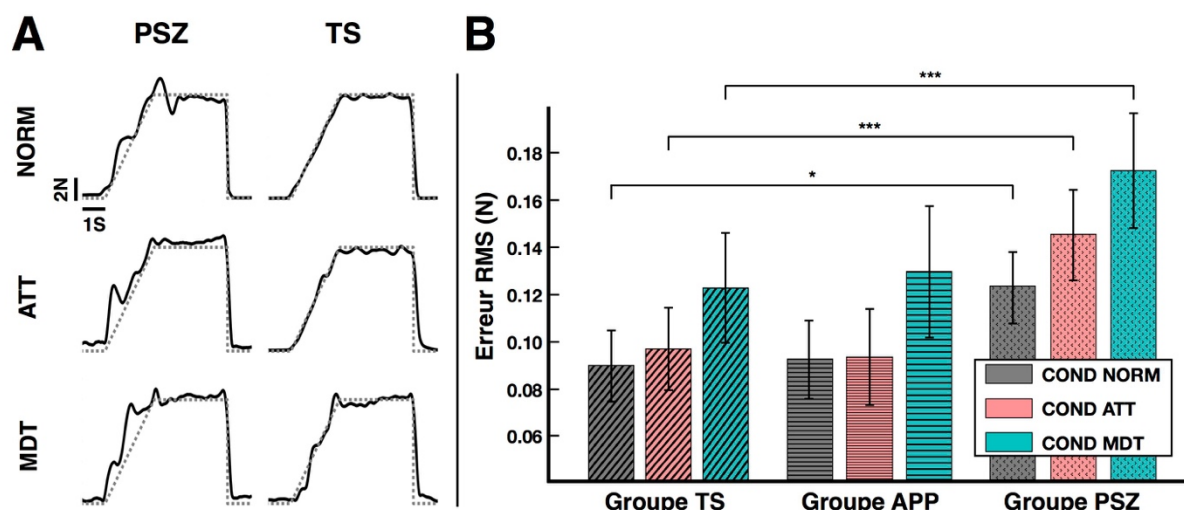


Figure 13 : Précision du contrôle de force.

A. Données brutes d'un enregistrement de la force exercée durant la tâche visuomotrice de contrôle de force pour un patient atteint de schizophrénie (PSZ) et un témoin sain (TS). Les données brutes du signal de force ont été sous-échantillonnées à 100Hz puis lissées par sa moyenne quadratique sur une fenêtre de 20ms. Les essais exemples montrent la force exercée par le sujet (ligne noire) et la force cible (ligne pointillée) durant trois conditions : (i) condition normale (NORM), (ii) condition attentionnelle (ATT) et (iii) condition mémoire de travail (MDT). **B.** Moyenne de l'erreur RMS (moyenne $\pm$ 95% intervalle de confiance) durant les conditions NORM (affiché en gris), ATT (affiché en rose) et MDT (affiché en cyan) pour les trois groupes : PSZ, TS et apparentés (APP). Les tests post-hocs ont été utilisés avec la méthode Fisher LSD afin d'explorer les différences inter-groupes obtenues par l'ANOVA affichées comme suit : * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$. Les tests post-hocs pour les comparaisons intra-groupe ont montré que la condition ATT entraînait une augmentation de l'erreur comparé à la condition NORM uniquement dans le groupe PSZ (PSZ : $p = 0.003$; TS : $p = 0.24$; APP : $p = 0.88$). Cependant, la condition MDT a entraîné une augmentation de l'erreur comparé à la condition NORM dans tous les groupes (PSZ : $p < 0.001$; TS : $p < 0.001$; APP : $p < 0.001$).

3.1.2.2 Les mesures temporelles dans la tâche visuomotrice

Le début et l'arrêt de production de la force de suivi (Tableau 4) étaient similaires entre les groupes (DEBUT : $F(2,62) = 1.11$, $p = 0.34$; ARRET : $F(2,62) = 0.89$, $p = 0.42$). En revanche, la durée de relâchement de la force a montré une différence de groupe significative ($F(2,62) = 4.51$, $p = 0.01$). En effet, le groupe PSZ avait une durée de relâchement de la force augmentée comparée au groupe TS (post-hoc, $p = 0.01$) et au groupe APP ($p = 0.01$). Les groupes TS et APP avaient une durée de relâchement similaire ($p = 0.89$). Aucune interaction entre les facteurs intra-groupes (FORCE et CONDITION) et les groupes (PSZ, TS et APP) n'a été trouvée.

Données complémentaires : segmentation du début de production de la force

Les mesures temporelles de début de production de la force de suivi n'étaient pas différentes entre les groupes. Cependant, nous avons observé une forte variabilité dans les données, ce qui nous a poussé à effectuer une analyse complémentaire pour comprendre si l'hétérogénéité des données pouvait refléter des stratégies différentes entre les groupes. Ainsi, les données de début de production de la force de suivi (PF) ont été segmentées afin de mieux caractériser les résultats entre cinq phases : (i) anticipation précoce (PF < début de la rampe-200ms) ; (ii) anticipation (PF > début de la rampe-200ms ; PF < début de la rampe-100ms) ; (iii) simultanée (PF > début de la rampe+100ms ; PF < début de la rampe+20ms) ; (iv) tardif (PF > début de la rampe+20ms ; PF < début de la rampe+100ms) et (v) très tardif (PF > début de la rampe+100ms). Les résultats sont exprimés en pourcentage du début de production dans une des cinq périodes au cours de tous les essais. L'ANOVA des données détaillées de début de production de la force n'a pas montré de différence de groupes. Cependant, bien que les trois groupes présentent une variabilité significative dans le début de production de la force (PHASE : $p < 0.001$), la majorité des essais ont été débutés entre ± 100 ms du début de la rampe ($\sim 75\%$), Figure 14.

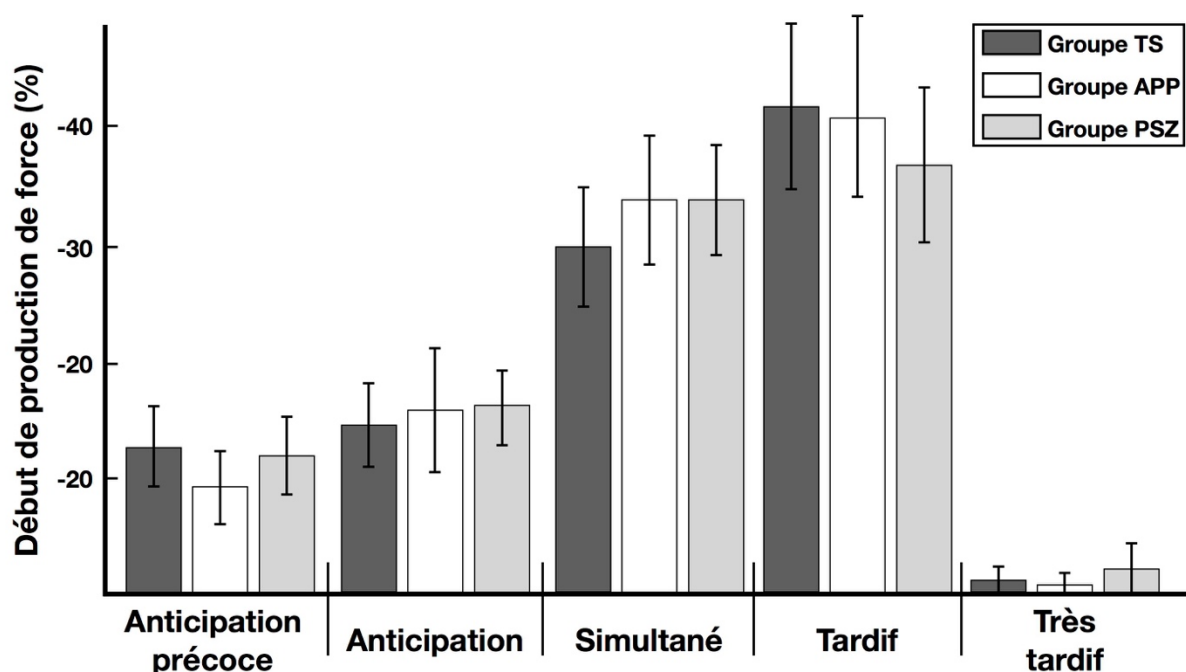


Figure 14 : Données détaillées du début de production de la force.

Les données de début de production de la force ont été segmentées en cinq phases : (i) anticipation précoce (<début de la rampe-200ms) ; (ii) anticipation (>début de la rampe-200ms ; <début de la rampe-

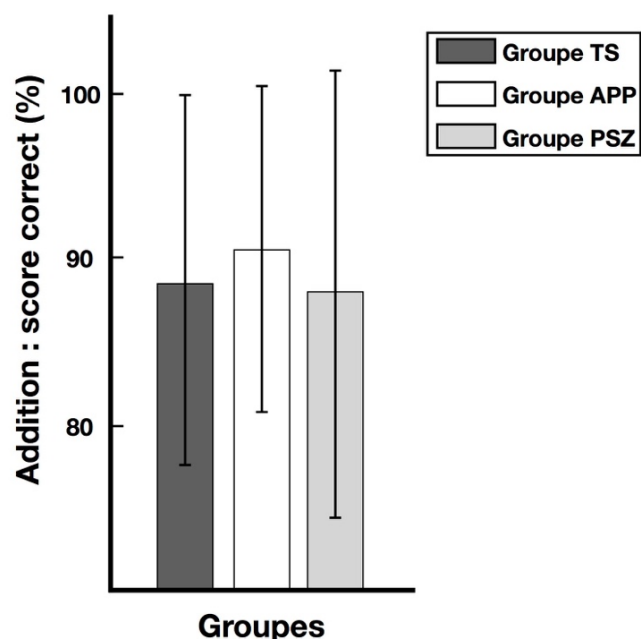
100ms) ; (iii) simultanée ($>\text{début de la rampe}+100\text{ms}$; $<\text{début de la rampe}+20\text{ms}$) ; (iv) tardif ($>\text{début de la rampe}+20\text{ms}$; $<\text{début de la rampe}+100\text{ms}$) et (v) très tardif ($>\text{début de la rampe}+100\text{ms}$). Les différences pour les trois groupes (patients atteints de schizophrénie – PSZ ; témoins sains – TS ; apparentés – APP) ont été analysées à l'aide d'une ANOVA avec un facteur intra-groupe PHASE. Si un effet très fort des phases a été observé ($p<0.001$), aucune différence de groupe n'a été trouvée.

3.1.2.3 La mémoire de travail : résultats des additions

A la fin de chaque bloc de six essais consécutifs, les participants devaient donner à haute voix le résultat de l'addition des chiffres affichés dans les essais sous condition MDT. Deux scores ont été calculés afin de mesurer la réussite à cette tâche de calcul mental : (i) le taux de réussite (en % ; Figure 15) et (ii) l'erreur (résultat attendu - résultat donné). Aucune différence n'a été trouvée entre les groupes dans la capacité à donner le bon résultat de l'addition (cond MDT), le groupe PSZ a donné en moyenne un résultat correct dans 88% des cas (moyenne $\pm$ écart type du taux de réussite : PSZ = $88\%\pm 13$; TS = $89\%\pm 12$; APP : $90\%\pm 10$), une performance similaire aux deux groupes contrôles (PSZ*TS : $p=0.86$; PSZ*APP : $p=0.53$). L'erreur, mesurée lorsque le participant donne un résultat incorrect, était également similaire entre les groupes (PSZ*TS : 0.18 ; PSZ*APP : $p=0.91$).

Figure 15 : Résultats des additions.

Les résultats des additions (condition mémoire de travail) ont été donnés par les participants à la fin de chaque bloc de six essais consécutifs. Un score de réussite a été mesuré à partir de ces résultats pour les trois groupes : patients atteints de schizophrénie (PSZ), témoins sains (TS) et apparentés (APP). Aucune différence n'a été trouvée entre les groupes.



3.1.3 Les mesures du suivi du mouvement des yeux

3.1.3.1 Détections des saccades

Fréquence d'apparition des saccades lors de l'affichage d'un stimulus visuel

La fréquence d'apparition des saccades, mesurée lors de l'apparition d'une forme (condition ATT) ou d'un chiffre (condition MDT), n'était pas significativement différente entre les trois groupes ($F(2,64)=2.38$, $p=0.10$, Figure 16B). Cependant, nous avons trouvé une interaction très significative entre les facteurs CONDITION (ATT/MDT) et GROUPES (PSZ/TS/APP ; $F(2,64)=13.36$, $p<0.001$). En effet, les tests post-hocs ont révélé que lorsqu'une forme apparaissait, dans la condition ATT, le groupe PSZ échouait à inhiber les saccades dans 37% des cas. Les deux groupes contrôles présentaient un taux d'échec d'inhibition de la saccade de 15%, un taux inférieur comparé au groupe PSZ ($p<0.001$). Au contraire, lorsqu'un chiffre apparaissait, dans la condition MDT, l'apparition des saccades était similaire dans les trois groupes. Les patients (PSZ) effectuaient une saccade dans 67% des cas, les témoins (TS) dans 73% des cas (PSZ*TS : $p=0.26$) et les apparentés (APP) dans 68% des cas (PSZ*APP : $p=0.90$).

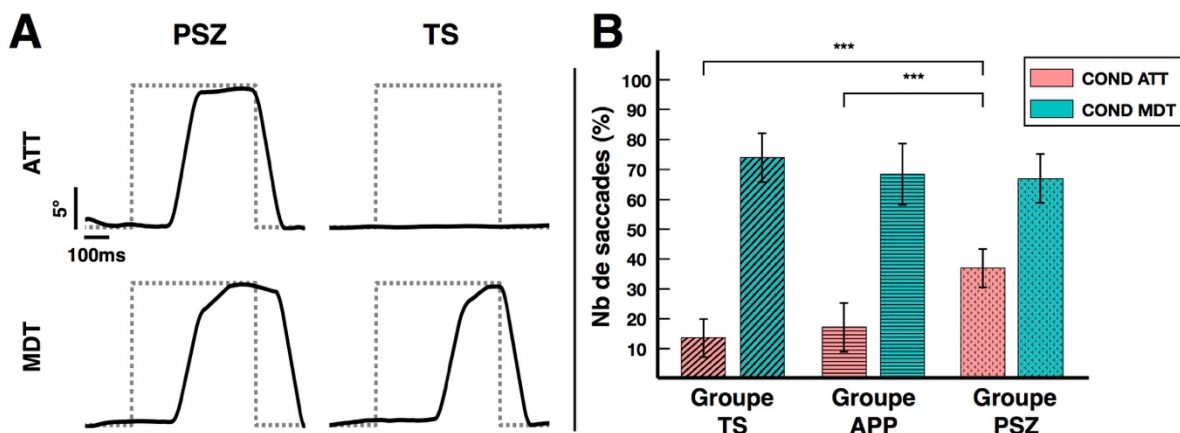


Figure 16 : Détection des saccades.

A. Données brutes de l'enregistrement de la position des yeux durant la tâche visuomotrice de contrôle de force pour un patient atteint de schizophrénie (PSZ) et un témoin sain (TS). Les données brutes de la position du regard ont été échantillonnées en utilisant une méthode d'interpolation linéaire entre deux points successifs, puis lissées par sa moyenne quadratique sur une fenêtre de 30ms. Les clignements des yeux ont été identifiés puis exclus de l'analyse des données. Le début de la saccade a été défini comme le premier point détecté au-dessus du seuil de vitesse établi à 30 degrés par seconde ($^{\circ}/s$) et la fin de la saccade comme le premier point passant en dessous de ce seuil. Les essais exemples montrent une saccade (ligne noire) effectuée vers un stimulus visuel affiché à l'écran (ligne pointillée grise) pour deux conditions : (i) condition attentionnelle (ATT) dans laquelle les sujets avaient pour instruction d'inhiber les saccades vers les stimuli visuels et (ii) condition mémoire de travail (MDT) dans laquelle les sujets avaient pour instruction d'effectuer une saccade vers le chiffre. **B.** Pourcentage moyen de saccades

exécutées vers un stimulus visuel (moyenne $\pm$ 95% intervalle de confiance) durant les conditions ATT (affiché en rose) et MDT (affiché en cyan) pour les trois groupes : PSZ, TS et apparentés (APP). Les tests post-hocs ont été utilisés avec la méthode Fisher LSD afin d'explorer les différences obtenues par l'ANOVA affichées comme suit : * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$.

Propriétés des saccades détectées : latence et durée de fixation

Les propriétés des saccades détectées variaient entre les groupes et entre les conditions (Tableau 4). Ainsi, le groupe PSZ avait une augmentation de la latence de la saccade lorsqu'une forme était affichée (ATT : t-test, $p = 0.005$) comparée au groupe TS. En revanche lorsqu'un chiffre était affiché (MDT), la latence était diminuée pour le groupe PSZ comparée au groupe TS (t-test, $p = 0.005$). La durée de fixation sur le stimulus visuel était également variable, le groupe PSZ a montré une augmentation de la durée de fixation sur le chiffre affiché à l'écran (MDT) comparée au groupe TS (t-test, $p = 0.02$). Aucune différence n'a été trouvée entre les patients (PSZ) et les témoins (TS) pour la durée de fixation sur une forme (ATT : t-test, $p = 0.90$).

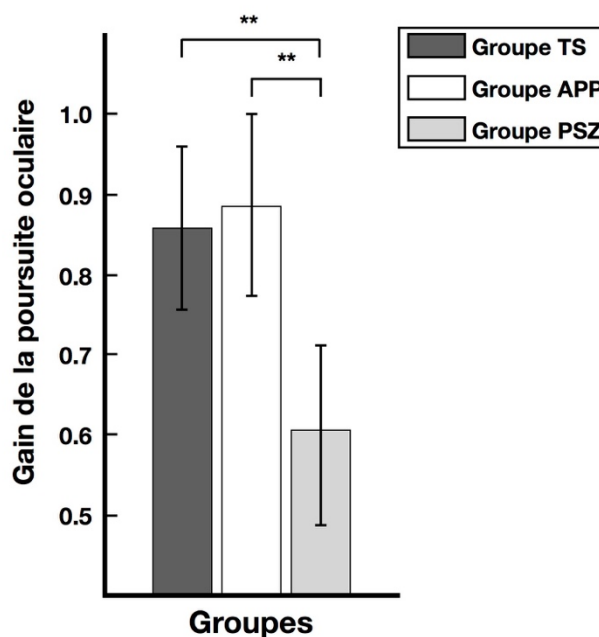
3.1.3.2 Mesures de la poursuite oculaire

Le gain de la poursuite

Le gain, mesuré pour la poursuite oculaire durant la rampe (augmentation verticale progressive du curseur contrôlé par le sujet), était significativement différent entre les trois groupes ($F(2,64) = 7.16$, $p = 0.002$), Figure 17. En effet, les patients (PSZ) étaient significativement moins précis, pour suivre le curseur avec leur yeux, comparés aux témoins (TS : post-hoc, $p = 0.002$) et aux apparentés (APP : $p = 0.002$). Bien qu'un effet significatif ait été trouvé pour la segmentation (en cinq parties) de la période de rampe ($F(4,256) = 4.23$, $p = 0.003$), aucune interaction entre les facteurs SEGMENT et GROUPE n'a été trouvée ($F(8,256) = 0.80$, $p = 0.60$) ; ces résultats se traduisent par une amélioration progressive du gain similaire dans les trois groupes.

Figure 17 : Gain mesuré durant la rampe (poursuite oculaire verticale).

La poursuite oculaire a été mesurée durant l'augmentation verticale progressive du curseur contrôlé par le sujet. Le gain, obtenu en divisant la vitesse de déplacement de l'œil par la vitesse de déplacement de la cible (le curseur), a été calculé pour les trois groupes : les patients atteints de schizophrénie (PSZ), les témoins sains (TS) et les apparentés (APP).



Latence d'initiation de la poursuite

La latence d'initiation de la poursuite visuelle, successive à l'augmentation de la force exercée par le sujet, était similaire dans les trois groupes. Les patients (PSZ) initiaient la poursuite oculaire $94\text{ms} \pm 15$ après avoir produit une augmentation de la force appliquée sur le capteur, une latence comparable chez les témoins (TS : $96\text{ms} \pm 7$; $\text{PSZ} * \text{TS} : p=0.38$) et chez les apparentés (APP : $98\text{ms} \pm 13$; $\text{PSZ} * \text{APP} : p=0.28$).

3.1.4 Les mesures de la stimulation magnétique transcrânienne

3.1.4.1 Les mesures de références

Stimulation au repos

Les mesures de références non-liées à la tâche (Tableau 5) de l'intensité de stimulation pour obtenir le seuil moteur au repos ($p>0.25$) et de l'amplitude moyenne des MEPs au repos ($p>68$) étaient similaires entre les trois groupes. En revanche, l'inhibition intra-corticale (SICI) au repos était significativement réduite chez les patients (PSZ) comparée aux témoins (TS ; $\text{PSZ} * \text{TS} : p=0.03$) et aux apparentés (APP ; $\text{PSZ} * \text{APP} : p<0.001$). Les valeurs du SICI au repos chez les groupes TS et APP étaient similaires.

Mesures EMG contrôles

Les mesures de contrôles liées à la tâche (Tableau 5), dans les phases de repos et de maintien, n'étaient pas significativement différentes entre les trois groupes. En effet, l'activité EMG au repos dans le premier dorsal interosseux précédant la stimulation, était en moyenne de $0.004\text{mV}\pm 0.003$ chez le groupe PSZ, une valeur comparable obtenue chez les groupes TS ($0.003\text{mV}\pm 0.002$) et APP ($0.004\text{mV}\pm 0.002$). L'activité EMG durant la phase de maintien était également comparable entre les trois groupes (PSZ : $0.018\text{mV}\pm 0.007$; TS : $0.017\text{mV}\pm 0.010$; APP : $0.016\text{mV}\pm 0.008$). Au regard des résultats obtenus pour les mesures de contrôle, une différence de modulation liée à la tâche de l'excitabilité corticale ne pourra être expliquée par l'activité EMG précédant la stimulation.

Evaluations Physiologiques	Groupe PSZ	Groupe TS	Groupe APP
MVC			
Main droite (N)	384±113	411±124	326±73
Main Gauche (N)	346±104	398±112	334±84
TMS			
rMT (% stimulateur)	54%±11	52%±8	50%±9
Non-conditionné Amplitude MEP (mV)	1.80±1.06	1.70±0.98	1.98±1.44
Conditionné Amplitude MEP (mV)	0.85±0.53	0.53±0.37*	0.53±0.35*
SICI (% réduction)	53%±17	68%±17*	78%±18***
MESURES CONTROLES			
Activité EMG Repos (mV)	0.004 ±0.003	0.003 ±0.002	0.004 ±0.002
Activité EMG Maintien (mV)	0.018 ±0.007	0.017 ±0.010	0.016 ±0.008

Tableau 5 : Données physiologiques – évaluation des mesures de stimulation non liées à la tâche pour les trois groupes : patients atteints de schizophrénie (PSZ), témoins sains (TS) et apparentés (APP).

La contraction maximum volontaire (*Maximum Voluntary Contraction* – MVC) a été testée pour chaque main en utilisant un dynamomètre de force. Le seuil moteur au repos (*resting Motor Threshold* – rMT), les potentiels évoqués moteurs (*Motor Evoked Potentials* – MEPs) pour les stimulations conditionnées et non-conditionnées et l'inhibition intra-corticale à courte latence (*Short-latency Intracortical Inhibition* – SICI) ont été obtenues au repos avant d'effectuer la tâche visuomotrice de contrôle de force. Les mesures contrôles de l'activité musculaire enregistrée par électromyographie (EMG) ont été obtenues pendant une période de 1500ms précédant la stimulation durant les phases de repos et de maintien de la tâche visuomotrice de contrôle de force. Les différences de groupes (t-tests) sont détaillées dans le tableau comme suit : * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$.

3.1.4.2 La modulation de l'excitabilité corticale

Modulation de l'excitabilité corticale intra-condition

La modulation de l'excitabilité corticale entre les différentes périodes (REPOS/RAMPE/MAINTIEN/RELACHEMENT) dans la condition NORM était similaire entre les trois groupes ($F(2,62)=0.64$, $p=0.53$), Figure 18. Cependant, nous avons trouvé un effet très significatif des différentes périodes sur l'amplitude des MEPs ($F(1,62)=83.17$, $p < 0.001$), mais pas d'interaction entre ce facteur PERIODE et le facteur GROUPE ($F(2,62)=2.64$, $p=0.08$). Autrement dit, comparée au repos, les groupes avaient une excitabilité corticale similaire avant le début de la rampe ($p=0.74$), mais augmentée pendant la période de maintien ($p < 0.001$). De plus, l'excitabilité corticale avant le relâchement était similaire à celui mesuré dans la période de maintien ($p=0.78$). Par ailleurs, l'excitabilité corticale mesurée durant la tâche au repos était significativement différente de la mesure de référence (non liée à la tâche) de l'excitabilité corticale mesurée dans tous les groupes (t-test : $p < 0.001$).

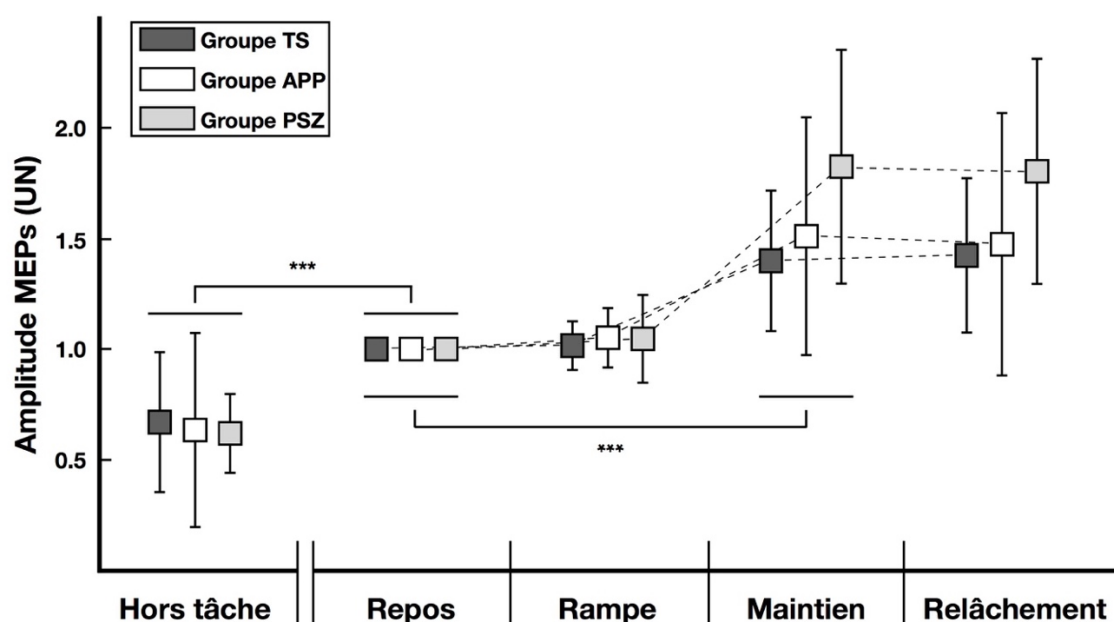


Figure 18 : Modulation de l'excitabilité corticale au cours de l'essai.

L'excitabilité corticale a été mesurée dans les périodes de repos, rampe, maintien et relâchement durant la condition normale. La modulation de l'excitabilité corticale entre ces différentes périodes (modulation intra-condition) a été mesurée chez les trois groupes : les patients atteints de schizophrénie (PSZ), les témoins sains (TS) et les apparentés (APP). L'amplitude des potentiels évoqués moteurs (*Motor Evoked Potentials* – MEPs) a été normalisée pour chaque période sur l'amplitude MEP du repos. Note : afin de comparer le repos lié à la tâche et le repos hors tâche, la valeur de référence (mesurée avant la tâche visuomotrice) a été aussi normalisée.

Modulation de l'excitabilité corticale inter-condition

La modulation de l'excitabilité corticale (amplitude MEP, Tableau 4) dans les trois conditions (NORM/ATT/MDT) était significativement différente entre les groupes (CONDITION*GROUPE : $F(4,124) = 5.76$, $p < 0.001$; Figure 19B). Au niveau inter-groupe, les tests post-hoc ont montré que dans la condition normale, les patients (PSZ) avaient une augmentation de l'excitabilité corticale comparée aux témoins (TS ; PSZ*TS : $p = 0.02$). L'excitabilité corticale dans la condition NORM, pour les apparentés (APP), n'était pas statistiquement différente de celle des patients ($p > 0.08$). En revanche, les patients atteints de schizophrénie présentaient un niveau d'excitabilité corticale similaire dans les deux autres conditions comparé aux témoins (ATT : $p = 0.24$; MDT : $p = 0.38$) et aux apparentés (ATT : $p = 0.36$; MDT : $p = 0.22$). Les sujets témoins et apparentés n'avaient pas de différences significatives dans toutes les conditions (toutes les valeurs $p > 0.66$). Pour la comparaison intra-groupe, l'apparition de forme ou de chiffre entraînait une diminution de l'excitabilité corticale

comparée à la condition NORM chez les patients atteints de schizophrénie (ATT : $p=0.005$; MDT : $p=0.02$), alors que les témoins avaient une augmentation de l'excitabilité (ATT : $p=0.04$; MDT : $p<0.001$) et aucune différence n'a été observée dans le groupe de sujets apparentés (ATT : $p=0.38$; MDT : $p=0.89$). En conséquence, l'intensité de modulation des MEPs était significativement différente entre les groupes ($MEP_{MDT} - MEP_{NORM}$, $p<0.001$, Figure 21A). En effet, une forte modulation positive a été mesurée chez les témoins (TS) lorsqu'un chiffre apparaissait (condition MDT), faible chez les apparentés (APP) et inversée chez les patients (PSZ). Des patrons similaires à la condition MDT ont été trouvées dans les trois groupes concernant la modulation de l'excitabilité corticale liée à la condition ATT.

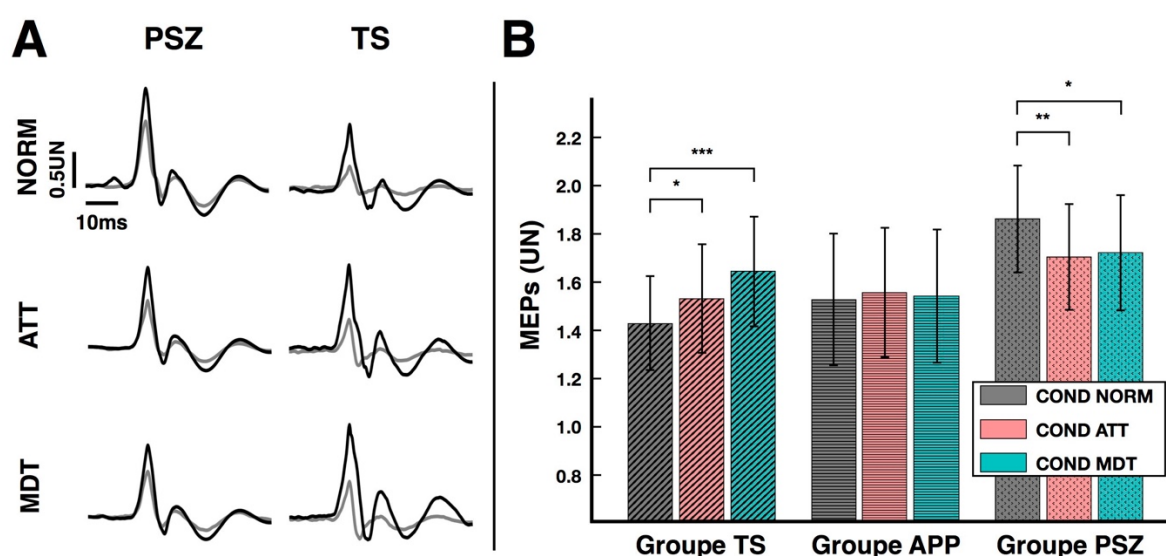


Figure 19 : Excitabilité corticale.

A. Les signaux EMG ont été enregistrés durant la tâche visuomotrice de contrôle de force pour un patient atteint de schizophrénie (PSZ) et pour un témoin sain (TS). Les signaux EMG ont été amplifiés par un conditionneur, puis enregistrés à 1kHz. Les essais exemples montrent un potentiel évoqué moteur non conditionné (*Motor Evoked Potentials* – MEPs ; ligne noire) et un MEP conditionné (ligne grise) du signal EMG normalisé du premier interosseux dorsal (*first dorsal interosseous* – 1DI) dans trois conditions : (i) condition normale (NORM), (ii) condition attentionnelle (ATT) et condition mémoire de travail (MDT). **B.** Amplitude moyenne des MEPs pour la phase de maintien (normalisé sur la phase de repos ; moyenne $\pm$ 95% intervalle de confiance) durant les conditions NORM (affiché en gris), ATT (affiché en rose) et MDT (affiché en cyan) pour les trois groupes : PSZ, TS et apparentés (APP). Les tests post-hocs ont été utilisés avec la méthode Fisher LSD afin d'explorer les différences obtenues par l'ANOVA affichées comme suit : * = $p<0.05$; ** = $p<0.01$; *** = $p<0.001$. Les tests post-hocs pour les comparaisons intra-conditionnelles ont montré que le groupe PSZ avait une augmentation de l'excitabilité uniquement dans la condition NORM comparée au groupe TS (PSZ*TS : $p=0.02$), cette différence n'était pas significativement différente du groupe APP (PSZ*APP : $p=0.08$).

3.1.4.3 La modulation de l'inhibition corticale

La mesure de l'inhibition intra-corticale à courte latence (Short-latency Intracortical Inhibition – SICI) a montré une différence significative entre les groupes ($F(2,62)=4.74$, $p=0.01$, Tableau 4 ; Figure 20). Le groupe PSZ avait un effet du SICI réduit comparé aux groupes TS ($PSZ*TS : p=0.01$) et APP ($PSZ*APP : p=0.02$). Les valeurs du SICI n'étaient pas statistiquement différentes entre les groupes TS et APP ($TS*APP : p=0.97$). Le SICI lié à la tâche (intra-condition) variait également entre les différentes périodes (REPOS/RAMPE/HOLD/MAINTIEN ; $F(1,62)=61.71$, $p<0.001$). En revanche, aucune interaction entre les facteurs PERIODE et GROUPE n'a été trouvée ($F(2,62)=2.18$, $p=0.13$). Autrement dit, les trois groupes avaient un pattern commun de diminution de l'effet du SICI entre les périodes de repos et de maintien. La mesure du SICI n'était pas différente entre les conditions (CONDITION : $F(2,62)=1.89$, $p=0.16$) mais une interaction significative a été trouvée entre les facteurs condition et groupe (CONDITION*GROUPE: $F(4,124)=2.85$, $p=0.03$). La comparaison intra-groupe a montré que l'apparition de forme ou de chiffre entraînait une augmentation de l'effet du SICI comparé à la condition NORM dans le groupe de sujets témoins (ATT : $p=0.007$; MDT : $p=0.03$), mais qu'il restait stable à travers les trois conditions chez les patients (ATT : $p=0.13$; MDT : $p=0.31$), et chez les apparentés (ATT : $p=0.27$; MDT : $p=0.08$).

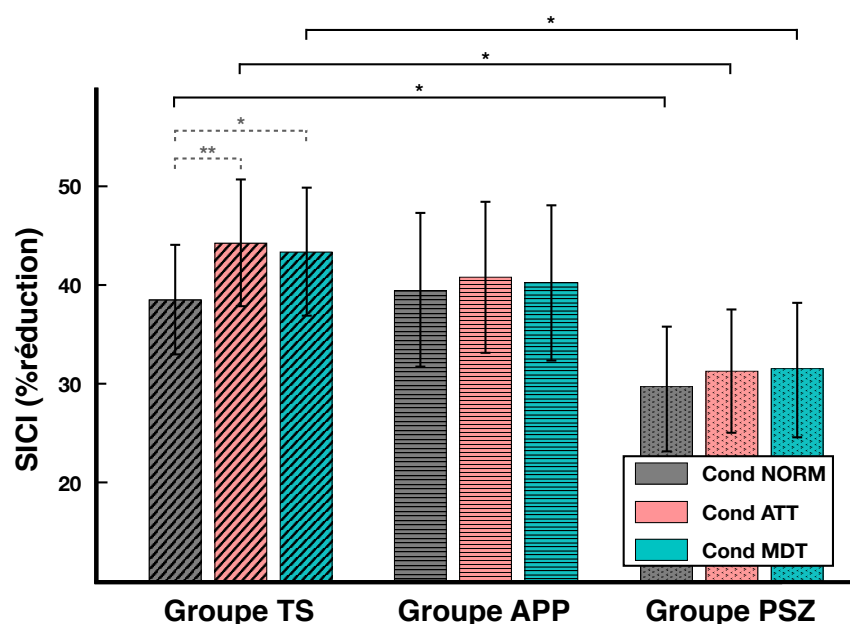


Figure 20 : Inhibition intra-corticale.

L'inhibition intra-corticale (SICI) a été étudiée pendant la tâche visuomotrice à l'aide d'un protocole de double stimulation. La valeur représente le pourcentage de réduction des MEPs obtenus avec une stimulation conditionnante comparé au stimulus test (stimulation non-conditionnante). Le pourcentage de réduction (moyenne $\pm$ 95% intervalle de confiance) a été mesuré durant les conditions NORM (affiché en gris), ATT (affiché en rose) et MDT (affiché en cyan) pour les trois groupes : PSZ, TS et apparentés (APP). Les tests post-hocs ont été utilisés avec la méthode Fisher LSD afin d'explorer les différences obtenues par l'ANOVA affichées comme suit : * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$. Les tests post-hocs pour les comparaisons intra-condition ont montré que le groupe PSZ avait une inhibition intra-corticale diminuée dans tous les conditions comparée aux sujets contrôles et apparentés (toutes les valeurs $p < 0.02$). L'apparition d'une forme ou d'un chiffre a entraîné une augmentation de l'inhibition intra-corticale uniquement chez les sujets contrôles comparée à la condition normale (ATT : $p = 0.07$; MDT : $p = 0.03$).

En conséquence, l'intensité de modulation de l'effet du SICI était différente entre les groupes ($SICI_{MDT} - SICI_{NORM}$; GROUP: $F(2,62) = 4.30$, $p = 0.02$; Figure 21B). La modulation du SICI était significativement diminuée chez les patients atteints de schizophrénie comparée aux témoins ($p = 0.01$). Bien que les apparentés (APP) aient des résultats de l'effet du SICI similaires aux témoins, ils n'ont pas montré une modulation appropriée du SICI entre les conditions ($p = 0.03$). Des patrons similaires ont été observés dans les trois groupes concernant la modulation du SICI liée à la condition ATT.

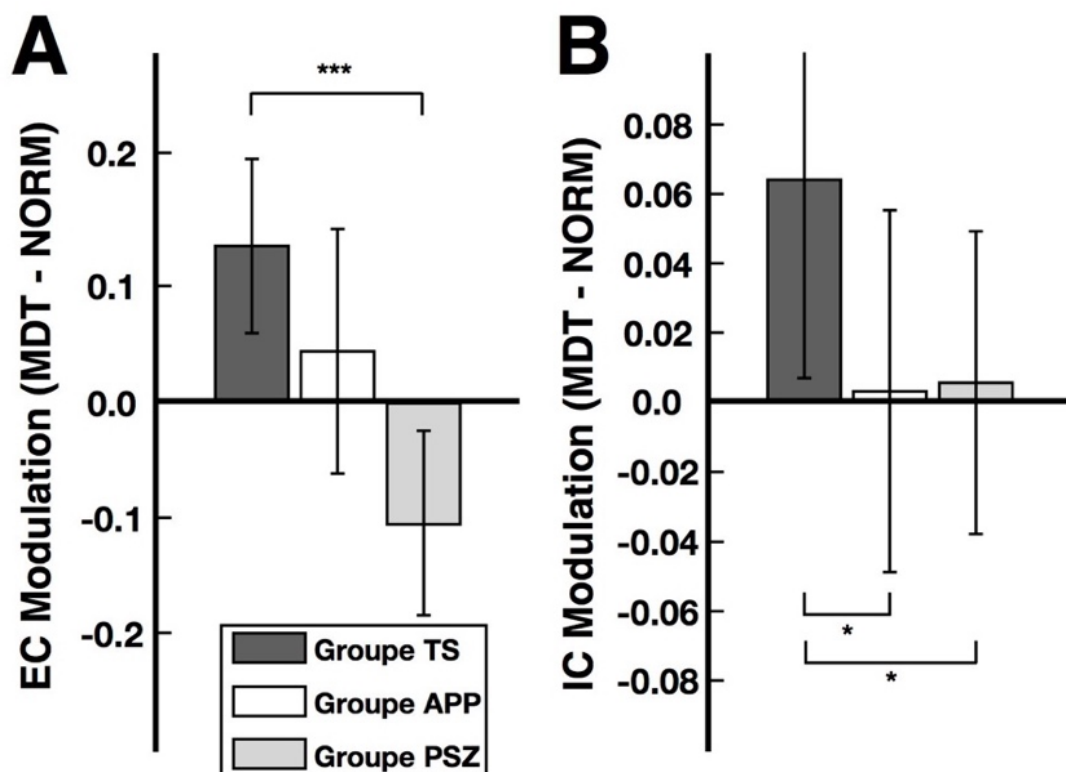


Figure 21 : Modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale.

A. Intensité de modulation de l'excitabilité corticale (EC-M) pour la condition mémoire de travail (MDT) comparée à la condition normale (NORM). Ce score delta ($MEP_{MDT} - MEP_{NORM}$) correspond à l'amplitude moyenne des MEPs mesurée dans la condition MDT moins l'amplitude mesurée dans la condition NORM pour les patients atteints de schizophrénie (PSZ, gris clair), les témoins sains (TS, gris foncé) et les apparentés (APP, blanc). Les tests post-hocs ont été utilisés avec la méthode Fisher LSD afin d'explorer les différences obtenues par l'ANOVA affichées comme suit : * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$. **B.** Intensité de modulation de l'inhibition corticale (IC-M) ; identique à l'item A mais pour le SICI ($SICI_{MDT} - SICI_{NORM}$).

3.1.4.4 Durée de la période de silence cortical

La période de silence cortical (*Cortical Silent Period* – CSP) était similaire entre les groupes ($F(2,62)=2.69$, $p=0.08$) et entre les conditions de la tâche visuomotrice ($F(2,124)=0.58$, $p=0.56$). Cependant, une interaction entre les facteurs CONDITION et GROUPE a été trouvée ($F(4,124)=3$, $p=0.02$). En effet, dans la condition normale (NORM), les patients (PSZ) avaient une durée CSP diminuée comparée aux témoins (PSZ*TS : $p=0.008$), mais pas comparée aux apparentés (PSZ*APP : $p=0.09$). En revanche, aucune différence de groupe n'a été trouvée pendant les conditions ATT et MDT.

3.1.5 Relations entre les mesures visuomotrices et cliniques

Pour les patients atteints de schizophrénie (PSZ), nous avons trouvé des corrélations significatives entre l'erreur de suivi de la force (eRMS) et plusieurs scores cliniques (Tableau 3). En effet, une corrélation positive a été trouvée entre l'erreur du suivi de la force et le sous-score intégration sensorielle des NSS ($r=0.60$, $p=0.002$; Figure 22), et le score d'interférence du test de STROOP ($r=0.56$, $p=0.004$). Nous avons également trouvé une corrélation négative entre l'erreur de suivi de la force et la performance au sous-score incompatibilité de la TAP ($r=-0.60$, $p=0.002$).

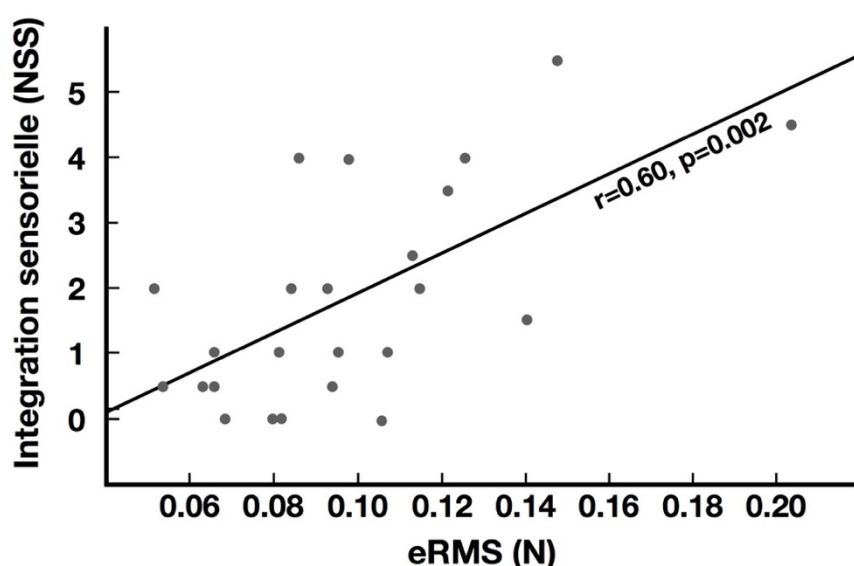


Figure 22 : Corrélation entre la précision du contrôle de force et l'intégration sensorielle.

La relation entre précision du contrôle de force dans la tâche visuomotrice (eRMS) et l'intégration sensorielle (sous-score des signes neurologiques mineurs ; *Neurological Soft Signs* – NSS) a été mesurée dans chaque groupe à l'aide d'un test de corrélation de Spearman. Dans le groupe de patients atteints de schizophrénie, une corrélation positive a été trouvée ($r=0.60$, $p=0.002$). En revanche, dans les groupes des témoins sains (TS) et des apparentés (APP), aucune corrélation n'a atteint le seuil de significativité.

Concernant les données du mouvement des yeux, une corrélation positive a été trouvée entre le gain de la poursuite oculaire et la performance dans le sous-score incompatibilité de la TAP ($r=0.64$, $p<0.001$). De plus, une corrélation négative a été observée entre l'intensité de modulation de l'excitabilité corticale et le sous-score désorganisation de la PANSS ($r=-0.61$, $p=0.004$, Figure 23). Pour les témoins sains (TS) et les apparentés (APP) aucune corrélation n'a atteint le seuil de significativité corrigé ($p\leq 0.004$).

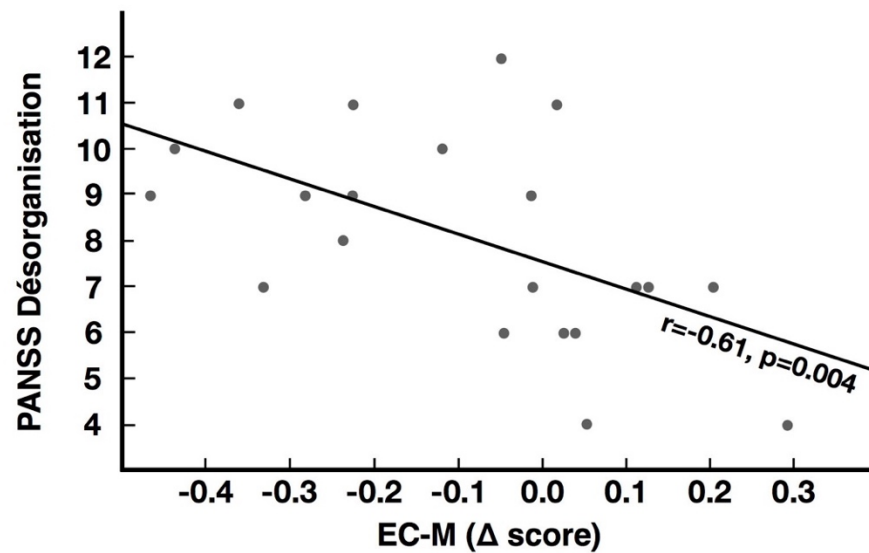


Figure 23 : Corrélation entre la modulation de l'excitabilité corticale et un score clinique (PANSS).

La relation entre le delta score de l'excitabilité corticale (EC-M ; $MEP_{MDT} - MEP_{NORM}$) et la sévérité des symptômes (sous-score de désorganisation de la PANSS) a été mesurée à l'aide d'un test de corrélation (test de rang de Spearman) pour le groupe de patients atteints de schizophrénie (PSZ ; $r = -0.61, p = 0.004$).

3.1.6 Résumé des principales différences de groupes

Le tableau 6 résume les principales différences de groupes observées au niveau du contrôle de force, du contrôle du regard et de mesures physiologiques.

	PSZ*TS	PSZ*APP	TS*APP
Mesures du contrôle de force			
Erreur RMS	>	>	=
Relâchement	>	>	=
Mesures du suivi du mouvement des yeux			
Inhibition (condition ATT)	>	>	=
Execution (condition MDT)	=	=	=
Gain de la poursuite oculaire	<	<	=
Mesures de l'excitabilité corticale			
MEPs (condition NORM)	>	=	=
Modulation ($MEP_{MDT} - MEP_{NORM}$)	<	=	=
Mesures de l'inhibition corticale			
SICI (%réduction)	<	<	=
Modulation ($MEP_{MDT} - MEP_{NORM}$)	<	=	<

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des différences de groupes liées à la tâche mesurées entre les patients atteints de schizophrénie (PSZ), les témoins sains (TS) et les apparentés (APP).

Les différences significatives entre les groupes pour les mesures du contrôle de force, du suivi du mouvement des yeux et de l'excitabilité et l'inhibition corticale sont résumées dans ce tableau. Un symbole '>' représente une valeur significativement augmentée dans le premier groupe comparée au deuxième groupe ($p < 0.05$) ; le symbole '<' représente au contraire une valeur significativement diminuée et le symbole '=' une valeur similaire.

Discussion générale

Des déficits moteurs et sensorimoteurs ont souvent été rapportés dans la schizophrénie (Manschreck et al., 2015), ils pourraient être dû à une altération de l'intégration des informations sensorimotrices (Nguyen et al., 2016), qui représente la capacité de traiter et d'intégrer des stimuli sensoriels afin d'exécuter une action motrice appropriée (Rowe and Siebner, 2012). Dans l'introduction de cette thèse, nous avons fait le constat qu'il existe aujourd'hui peu d'études permettant de définir avec précision quels mécanismes sont responsables du déficit sensorimoteur. Ainsi, l'objectif principal de ce travail de thèse était d'identifier les mécanismes contribuant à l'altération du contrôle moteur chez les patients atteints de schizophrénie. A travers une étude couplant des techniques comportementales et physiologiques, nous avons cherché à savoir (i) si la charge cognitive affectait la performance visuomotrice ? ; (ii) si l'attention visuelle ou (iii) la modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale permettait d'expliquer les déficits de contrôle de force observés dans la tâche visuomotrice ? et (iv) si les déficits sensorimoteurs étaient le reflet de la charge neuro-développementale ? La discussion vise, à travers l'interprétation des résultats obtenus, à répondre aux questions posées.

4.1.1 Résumé des principaux résultats

Les résultats décrits dans ce travail de thèse présentent une preuve directe de la contribution des mécanismes attentionnels et de la modulation de l'excitabilité corticale dans le déficit sensorimoteur observé dans la schizophrénie. Dans un premier temps, nous avons pu constater que les patients atteints de schizophrénie avaient une performance diminuée dans une tâche visuomotrice de contrôle de force. De plus, seule la performance des patients était détériorée lors de l'apparition d'une forme (distracteur visuel ; condition Attentionnelle). En revanche, l'augmentation de la charge cognitive observée lors de l'apparition d'un chiffre (condition Mémoire De Travail) a entraîné une diminution des performances de suivi de force chez les patients, les apparentés mais également les sujets contrôles sains. Dans un second temps, nous avons mis en évidence que les patients présentaient un déficit d'inhibition des

saccades effectuées vers les distracteurs (condition Attentionnelle) lors de la tâche visuomotrice de contrôle de force comparé aux sujets apparentés et aux contrôles sains, mettant en évidence une altération du contrôle du mouvement des yeux. De plus, ces résultats permettaient d'expliquer les différences de groupes observées dans l'erreur de suivi de la force. Dans un troisième temps, la stimulation magnétique transcrânienne durant la tâche visuomotrice a permis de mettre en évidence une altération de la modulation de l'excitabilité corticale liée à l'augmentation de la charge cognitive chez les patients atteints de schizophrénie. Ainsi, les sujets contrôles sains présentaient une augmentation de l'excitabilité corticale avec l'augmentation de la charge cognitive (condition Attentionnelle et Mémoire De Travail), alors qu'un pattern inversé a été retrouvé chez les patients (diminution de l'excitabilité). Le niveau d'inhibition (SICI) et sa modulation étaient également affectés chez les patients. Dans un quatrième temps, le degré d'altération du déficit sensorimoteur observé chez les patients dans la tâche visuomotrice de contrôle de force était corrélé à la sévérité des symptômes cliniques de la schizophrénie (PANSS et NSS), tout comme la modulation de l'excitabilité corticale liée à la tâche. Pour finir, malgré des performances comportementales pour l'erreur de suivi de force et le suivi du mouvement des yeux comparables entre les sujets contrôles sains et les apparentés, ces derniers avaient une diminution de la modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale.

4.1.2 Le déficit sensorimoteur dans une tâche de contrôle de force

Dans la tâche visuomotrice de contrôle de force que tous les participants ont effectué, les sujets devaient ajuster précisément leur force de préhension à une force cible visuelle affichée à l'écran. Les patients atteints de schizophrénie étaient significativement moins précis que les sujets contrôles sains et les apparentés pour doser la force, ils effectuaient environ 40% d'erreur de suivi de force en plus. Les différences de groupe sont similaires à celles observées dans l'étude publiée en 2014 dans laquelle l'équipe avait constaté dans une tâche de contrôle de force que les patients atteints de schizophrénie avaient une erreur significativement augmentée (~40% également), une plus grande variabilité de force ainsi qu'un temps de relâchement de la force augmenté comparés aux sujets contrôles (Teremetz et al., 2014). Cela vient donc confirmer les résultats d'études précédentes ayant montré un déficit d'ajustement d'une force de préhension et du doigt chez les patients atteints de schizophrénie stabilisée avec

et sans traitement neuroleptique (Caligiuri and Lohr, 1994; Delevoye-Turrell et al., 2002; Rosen et al., 1991; Teremetz et al., 2014; Térémetz et al., 2017).

4.1.2.1 Altération de la coordination œil-main

Dans l'étude que nous avons développé pour ce travail de thèse, nous avons adapté la tâche visuomotrice afin de faire varier la charge cognitive avec des essais comprenant (i) le suivi de la force simple, (ii) le suivi de la force avec l'affichage simultané de distracteurs visuels (inhibition des saccades) et (iii) le suivi de la force avec l'affichage simultané de chiffre à additionner (exécution de la saccade et rétention du résultat). De plus, le mouvement des yeux durant la tâche visuomotrice a été enregistré afin d'évaluer la coordination œil-main des participants. C'est à notre connaissance la première étude proposant de coupler une tâche visuomotrice à un enregistrement vidéo-oculographique dans la schizophrénie. Nous avons pu observer que l'augmentation de la charge cognitive, dans les conditions où un stimulus visuel non-prédictible apparaissait à l'écran nécessitant soit l'inhibition (forme) ou l'exécution (chiffre) d'une saccade vers le stimulus, entraînait une diminution de la performance de suivi de la force. De plus, nous avons trouvé que la présence de saccades lors de l'apparition de distracteurs (forme), dans la condition attentionnelle, permettait d'expliquer les différences de groupe observées pour l'erreur de suivi de la force. Ces résultats montrent que l'altération du contrôle de mouvement des yeux contribue au déficit sensorimoteur du contrôle volontaire du membre supérieur. Ainsi, les résultats de notre étude permettent de mettre en évidence l'altération de trois propriétés du contrôle du mouvement des yeux chez les patients atteints de schizophrénie. Dans un premier temps, nous avons vu que l'apparition de distracteurs visuels (forme) entraînait chez les patients une augmentation du nombre de saccades, quand la consigne de la tâche était pourtant de les inhiber. Les saccades effectuées vers les distracteurs par les patients avaient une latence supérieure à celle des sujets contrôles sains et des apparentés. La latence mesurée chez les contrôles sains et apparentés (~180ms) laisse suggérer l'exécution de saccades réflexes (Munoz et al., 1998), ce qui n'était pas le cas chez les patients (>220ms). Dans un deuxième temps, nous avons trouvé que les saccades effectuées vers les chiffres avaient une latence diminuée comparée aux sujets contrôles sains et aux apparentés ainsi qu'une durée de fixation augmentée. Pour finir, le gain de la poursuite oculaire, permettant de mesurer la précision de suivi oculaire du curseur de force (modulé verticalement par le sujet) au niveau

fovéal, était significativement réduit chez les patients atteints de schizophrénie. L'altération des deux premières propriétés décrites confirment le déficit de filtration des informations visuelles observé dans des paradigmes oculomoteurs mesurant le système de saccade oculaire (Calkins et al., 2008). La dernière propriété mesurée est également cohérente avec une altération de la poursuite oculaire observée dans des tâches visuelles (Arce et al., 2006; Bansal et al., 2018; Caldani et al., 2017a; Kathmann et al., 2003).

4.1.2.2 Altération de l'attention divisée visuelle

Dans une revue de la littérature, l'équipe de Jans et al., (2010) a déterminé à partir de plusieurs études que l'attention visuelle pouvait dans certains cas être partagée entre deux éléments non contigus, cette capacité serait cependant coûteuse en ressource cognitive et acquise au cours du développement (Jans et al., 2010). L'altération de la coordination œil-main observée chez les patients atteints de schizophrénie pourrait être due à un déficit de distribution de l'attention visuelle. En effet, dans la tâche visuomotrice de contrôle de force, lorsqu'une forme ou un chiffre apparaît à l'écran, les sujets doivent anticiper l'exécution d'une saccade puis inhiber ou exécuter la saccade en fonction de la nature du stimulus visuel (forme ou chiffre). Dans la condition attentionnelle, lors de l'apparition d'une forme, les sujets contrôles sains et les apparentés ont correctement inhibé l'exécution de la saccade anticipée par l'utilisation de la vision périphérique permettant une discrimination du type de stimulus visuel affiché. De plus, ils ont, dans cette condition, maintenu simultanément leur attention sur le contrôle de la force, permettant un maintien de la performance du suivi de la force comparé à la condition normale (sans apparition de stimulus visuel). Au contraire, lors de l'apparition d'une forme, les patients atteints de schizophrénie ont en partie échoué à distribuer correctement l'attention visuelle entre (i) la vision périphérique permettant de discriminer le type de stimulus visuel apparu à l'écran et (ii) la vision fovéale sensée être focalisée sur le curseur et le contrôle de la force. Cela a entraîné un défaut d'inhibition de la saccade anticipée, un déplacement de la vision fovéale vers le stimulus visuel (le distracteur) résultant en une diminution de la performance de suivi de la force. Ces résultats sont cohérents avec des études ayant prouvé qu'un déficit de distribution de l'attention entraînerait des difficultés à inhiber des saccades anticipées en fonction du contexte chez les patients atteints de schizophrénie (Manoach et al., 2013; Reuter and Kathmann, 2004). Ce déficit reflèterait un défaut de filtration des informations (pertinentes et non-pertinentes) pour le contrôle volontaire des saccades oculaires (Caldani et

al., 2017a; Calkins et al., 2008; Calkins and Iacono, 2000; Landgraf et al., 2008) et pourrait être dû à une altération d'une partie du système de déclenchement de la saccade oculaire située dans le striatum (Sailer et al., 2007). Ainsi, il semblerait que le déficit attentionnel, observé dans la schizophrénie et démontré dans notre tâche par l'altération du contrôle du mouvement des yeux, pourrait contribuer au déficit sensorimoteur du contrôle du membre supérieur.

Hypothèse de l'attention hyper-focalisée

Dans une étude récente, Kreither et al., (2017) ont trouvé que les patients atteints de schizophrénie surinvestissaient l'attention au niveau fovéal lorsqu'une cible central était affichée sur un écran, entraînant une meilleure inhibition des saccades lors de l'apparition de distracteur en vision périphérique. Au contraire, lorsqu'il leur était demandé de prendre en compte un contexte visuel global, les patients avaient des difficultés à distribuer leur attention, entraînant un défaut d'inhibition des saccades vers les distracteurs apparaissant dans une zone à éviter (Kreither et al., 2017). Cette étude suggère que les patients atteints de schizophrénie présenteraient une attention visuelle hyper-focalisée pouvant expliquer différents aspects des déficits cognitifs observés dans la schizophrénie comme une altération de l'allocation de l'attention (Leonard et al., 2013) ainsi qu'un déficit de la mémoire de travail (Luck et al., 2014). Bien que le paradigme de notre tâche visuomotrice de contrôle de force diffère, la diminution de la discrimination au niveau extra-fovéal des stimuli visuels non-pertinents (forme) ou pertinents (chiffre) durant le contrôle de force pourrait indirectement supporter l'hypothèse de l'attention hyper-focalisée en lien à un défaut de distribution de l'attention visuelle observé dans la schizophrénie.

4.1.2.3 La mémoire de travail influence-t-elle la performance ?

Nous avons pu voir que le déficit attentionnel, mis en évidence dans la condition attentionnelle (apparition non-prédictible d'une forme et inhibition de la saccade), contribuait au déficit sensorimoteur observé dans la schizophrénie. Dans la troisième condition, lors de l'apparition d'un chiffre à l'écran, les sujets devaient spécifiquement regarder ce stimulus visuel (en effectuant une saccade), retenir le chiffre puis, additionner les chiffres entre eux. La performance dans la double tâche impliquant la mémoire de travail (addition et rétention) était similaire entre les trois groupes mais a entraîné une augmentation proportionnelle de l'erreur

de suivi de la force chez les patients atteints de schizophrénie, les sujets contrôles sains et les apparentés. Dans une étude récente menée par l'équipe, nous avons cherché à déterminer quels aspects du système sensorimoteur étaient affectés par le déclin cognitif ou par le vieillissement normal (chez des patients âgés sains ou ayant un diagnostic de déficience cognitive légère). Les résultats ont permis de souligner que l'altération de la mémoire de travail entraînée par la déficience cognitive n'avait pas d'effet sur la performance des sujets dans une tâche visuomotrice de contrôle de force, relative à la performance des sujets âgés sains. Cela était expliqué par le fait que, dans cette tâche, la modulation de la force est basée sur une actualisation en temps réel du retour visuel de la force (cible et curseur de force), et que les consignes liées à la tâche (ex : la relation entre la force appliquée et le curseur représentant cette force) ne requièrent pas l'utilisation de la mémoire de travail (Carment et al., soumis). Ces résultats suggèrent que la mémoire travail aurait un rôle moins important dans la tâche initiale de contrôle de force et contribuerait peu ou pas au déficit sensorimoteur observé dans la schizophrénie.

4.1.2.4 Les différences de groupes peuvent-elles être liées à un déficit de prédiction ?

Dans plusieurs études publiées récemment, les patients atteints de schizophrénie présentaient un défaut de prédiction des informations temporelles, entraînant par exemple une augmentation de la variabilité lorsqu'un rythme auditif est imposé au sujet (Carroll et al., 2009; Térémetz et al., 2017), et un défaut de synchronisation de leurs actions motrices avec un stimulus externe (Wilquin et al., 2018). Dans la tâche visuomotrice de contrôle de force, tous les groupes avaient des données temporelles de début et d'arrêt de production de la force similaire, et une analyse supplémentaire investiguant la variabilité du début de production de la force n'a pas mis en évidence de différences entre les groupes. Ces résultats vont à l'encontre d'une contribution potentielle d'un défaut de prédiction temporelle dans les déficits sensorimoteurs observés dans la schizophrénie. Cependant, lorsque l'information temporelle du début du mouvement à exécuter était visuelle (et non auditive), comme dans notre tâche, cela réduisait le besoin de prédiction pour exécuter un mouvement au moment requis (Sailer et al., 2007). En accord avec cet argument, nous avons trouvé que les patients atteints de schizophrénie faisaient significativement plus de saccades d'anticipation vers la force cible défilant à l'écran dans la phase de repos, c'est à dire, en direction du début de la rampe. Ces

saccades d'anticipation pourraient permettre de compenser un défaut de prédiction temporel, mais est-ce que d'autres déficits de prédiction pourraient influencer la performance de contrôle de force ? Il a été proposé qu'un défaut d'agentivité pourrait entraîner une altération de la prédiction de la conséquence d'une action lorsque des éléments extérieurs doivent être pris en considération pour produire et ajuster une action motrice (Shergill et al., 2014, 2005; Voss et al., 2010). Ce déficit de prédiction d'une action pourrait être retrouvé dans notre tâche. En effet, nous avons mesuré la précision de la poursuite oculaire d'une cible visuelle contrôlée par les sujets eux même (le curseur représentant la force appliquée). Autrement dit, dans cette configuration, les sujets doivent prédire la conséquence de leur action (augmentation progressive de la force de préhension appliquée sur le capteur) afin de garder le curseur au niveau fovéal. Contrairement aux sujets contrôles sains et apparentés, les patients atteints de schizophrénie ont échoué à maintenir précisément le curseur sur la fovéa, le gain de la poursuite oculaire était diminué, suggérant un défaut de prédiction du mouvement. Dans une étude conduite par notre équipe, nous avons cherché à savoir si le modèle interne de prédiction des mouvements, par l'accumulation d'informations sensorimotrices, était altéré chez les patients atteints de schizophrénie (Dupin et al., soumis). En faisant varier implicitement le pourcentage d'essais contenant une information GO (33%, 50% ou 66%), c'est à dire, effectuer un mouvement, nous avons montré que les sujets contrôles sains et les apparentés s'adaptaient à la probabilité d'apparition de GO résultant en une diminution du temps de réaction ainsi qu'une augmentation de l'excitabilité corticale dans le cortex moteur primaire. Au contraire, les patients atteints de schizophrénie n'avaient aucune adaptation de leur mesures comportementales ou physiologiques en fonction de la probabilité d'apparition de GO, suggérant une altération de la construction d'un modèle prédictif dépendant de l'accumulation des informations (Averbeck et al., 2011; Garety et al., 2013). Ces données suggèrent qu'un défaut de prédiction pourrait contribuer au contrôle sensorimoteur bien que nos résultats dans la tâche visuomotrice de contrôle de force ne l'indique pas de manière explicite.

4.1.3 Le déficit de modulation de l'excitabilité corticale

Dans cette étude, nous avons cherché à déterminer si la modulation de l'excitabilité corticale reflétait les performances comportementales de contrôle de force. Ainsi, pendant que les sujets effectuaient la tâche visuomotrice de contrôle de force nous avons appliqué une

stimulation magnétique transcrânienne au niveau de la représentation corticale du muscle abducteur de l'index. La réponse motrice à cette stimulation (potentiel évoqué moteur) a été enregistrée dans le premier muscle interosseux dorsal (1DI) de la main droite. Deux types de stimulation (simple ou double) ont été appliquées permettant de mesurer la modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale intra-condition, afin de comprendre comment l'excitabilité corticale est modulée au cours de la tâche de suivi de force et inter-condition, pour évaluer l'effet de l'augmentation de la charge cognitive sur l'excitabilité corticale.

4.1.3.1 Effets de l'augmentation de la charge cognitive : modulation inter-condition

Dans la condition normale de la tâche visuomotrice de contrôle de force, sans stimulus visuel, les patients atteints de schizophrénie présentaient une augmentation de l'excitabilité corticale du cortex moteur primaire comparée aux sujets contrôles sains. Des résultats similaires ont été observés dans différentes tâches cognitives couplées à une enregistrement EEG, où les patients présentaient une augmentation de l'excitabilité corticale (Gomez-Pilar et al., 2017; Sawaki et al., 2017). Il a été révélé, en utilisant la stimulation magnétique transcrânienne, que l'attention pouvait influencer l'excitabilité corticale chez des sujets contrôles sains (Conte et al., 2007; Hannah et al., 2018). Dans notre tâche, l'augmentation de l'excitabilité corticale observée chez les patients atteints de schizophrénie pourrait résulter d'une altération de l'allocation de l'attention (Delevoye-Turrell et al., 2006; Leonard et al., 2013) et serait cohérente avec l'hypothèse d'une attention hyper-focalisée dans la schizophrénie (Kreither et al., 2017). En effet, l'augmentation de l'excitabilité corticale pourrait refléter un sur-engagement attentionnel pour effectuer la tâche visuomotrice et ce, même dans la condition la plus simple (sans augmentation de la charge cognitive). Lorsqu'une augmentation de la charge cognitive était observée durant la tâche visuomotrice, apparition d'une forme (condition Attentionnelle) ou d'un chiffre (condition Mémoire De Travail), une diminution de l'excitabilité corticale a été mesurée chez les patients atteints de schizophrénie relative à la condition de référence (condition Normale). Au contraire, une modulation inverse a été obtenue chez les sujets contrôles sains qui présentaient une augmentation de l'excitabilité corticale lors de l'apparition d'un stimulus visuel (forme ou chiffre) relative à la condition de référence (condition Normale : sans stimulus visuel). Les apparentés ont obtenu des résultats intermédiaires dans la condition Normale et une faible modulation de l'excitabilité corticale

lors de l'augmentation de la charge cognitive. Par ailleurs, la modulation de l'excitabilité corticale, diminution pour les patients et augmentation chez les contrôles sains, était similaire dans les conditions Attentionnelle et Mémoire De Travail suggérant un effet de la double tâche sur l'excitabilité corticale. En effet, la modulation de l'excitabilité corticale dans les trois groupes n'était pas influencée par le type de stimulus visuel mais par la nécessité de simultanément contrôler la force et discriminer au niveau du champ visuel périphérique quel type de stimulus apparaît à l'écran. Autrement dit, l'exécution ou l'inhibition d'une saccade anticipée n'a pas influencé l'excitabilité corticale au niveau M1. Des résultats similaires ont été observés pour l'inhibition corticale, nous avons trouvé une diminution de l'effet de l'inhibition intra-corticale à courte latence (SICI) chez les patients atteints de schizophrénie comparée aux sujets contrôles sains. Parallèlement, lors de l'apparition d'un stimulus visuel, l'effet de l'inhibition était augmenté chez les sujets contrôles sains, entraînant une diminution de la réponse cortico-spinale en lien à une augmentation de la charge cognitive. Au contraire, l'effet de l'inhibition intra-corticale (SICI) est resté inchangé lors l'apparition d'un stimulus visuel, résultant en une faible modulation du SICI avec l'augmentation de la charge cognitive. Les apparentés présentaient également des résultats intermédiaires, bien qu'ils aient obtenu un effet du SICI similaire aux sujets contrôles sains dans la condition Normale, l'augmentation de la charge cognitive n'a pas été associée à une modulation de l'effet du SICI. Pour résumé, chez les sujets contrôles sains, l'augmentation de la charge cognitive a été associée à une augmentation de l'excitabilité corticale mais également de l'inhibition corticale (SICI), en revanche, une modulation inversée a été trouvée chez les patients atteints de schizophrénie et plus faible chez les sujets apparentés.

4.1.3.2 La modulation liée à la tâche de contrôle de force

Durant la tâche visuomotrice de contrôle de force, nous avons appliqué une stimulation magnétique transcrânienne pour mesurer l'évolution de l'excitabilité corticale entre les différentes phases de la tâche : le repos, la rampe, le maintien et le relâchement. L'objectif était de mesurer si la modulation intra-condition (uniquement pendant la condition Normale) entre les différentes phases permettait de refléter la performance comportementale de suivi de la force des sujets. L'analyse de l'effet de la charge cognitive sur l'excitabilité corticale a en partie répondu à cet objectif.

Modulation liée à la production d'une force de préhension

Nous avons pu observer que les patients atteints de schizophrénie présentaient une augmentation de l'excitabilité corticale durant la phase de maintien dans la condition normale comparée aux sujets contrôles sains. Pour rappel, toutes les données des potentiels évoqués moteurs (MEPs) ont été normalisées par la moyenne de l'amplitude des MEPs dans la phase de repos. Autrement dit, malgré un niveau d'excitabilité corticale similaire entre les groupes dans la phase de repos, le contrôle en direct de la force de préhension (dans la phase de maintien) a entraîné une augmentation du recrutement des neurones cortico-spinaux pour effectuer la tâche chez les patients atteints de schizophrénie comparée aux sujets contrôles sains. Par ailleurs, le niveau d'activité EMG mesuré dans les muscles intrinsèques et extrinsèques était similaire entre les groupes et ne permet pas d'expliquer cette différence de groupe. Comme nous l'avons vu précédemment, l'augmentation de l'excitabilité corticale observée chez les patients atteints de schizophrénie pourrait résulter d'une altération de l'allocation de l'attention (Delevoeye-Turrell et al., 2006; Leonard et al., 2013) et contribuer au déficit sensorimoteur observé dans la schizophrénie.

Modulation liée à la préparation de la commande motrice

Nous avons fait l'hypothèse qu'un défaut de modulation de l'excitabilité corticale attendu dans les phases de préparation, augmentation de l'excitabilité dans la rampe comparée au repos et diminution de l'excitabilité avant le relâchement comparée au maintien, pourrait être associé à un déficit de contrôle de force dans la rampe et une augmentation de la durée de relâchement dû à un défaut de préparation de la commande motrice chez les patients atteints de schizophrénie. Cependant, aucune modulation de l'excitabilité corticale n'a été observée dans ces phases de préparation (rampe et relâchement) dans les trois groupes. Il a pourtant été mis en évidence chez des sujets contrôles sains que l'excitabilité corticale serait augmentée lorsque l'on applique une stimulation 80ms avant le début de l'activité musculaire mesurée par EMG d'un mouvement volontaire non généré en réponse à un stimulus extérieur (Chen and Hallett, 1999). Deux hypothèses permettraient d'expliquer cette absence de modulation dans les phases de préparation dans les trois groupes. Dans un premier temps, la préparation de la commande motrice est liée temporellement à son exécution, production ou relâchement de la force. Cependant, dans notre tâche si la stimulation était effectuée à un moment précis (300ms avant le début de la rampe ou la fin de la phase de maintien) le début de la production et du relâchement de la force était au contraire très variable intra et inter-sujets. Cette variabilité

pourrait en partie expliquer l'absence de modulation dans les phases de préparation. Dans un deuxième temps, il est important de noter que la modulation de l'excitabilité corticale précédant la phase de rampe est relative à l'excitabilité corticale dans la phase de repos. Cependant, au regard de la différence obtenue entre la phase de repos liée à la tâche visuomotrice et les valeurs de référence dans la même position (au repos hors tâche), il apparaît que les mesures de l'excitabilité corticale dans la phase de repos durant la tâche pourraient, en réalité, refléter un état d'alerte augmenté et une modulation permanente du contrôle de force due au contexte visuel de la tâche visuomotrice.

4.1.3.3 Equilibre excitation/inhibition

Dans notre tâche visuomotrice de contrôle de force, l'augmentation de la charge cognitive a révélé un déficit de modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale chez les patients atteints de schizophrénie. Au contraire, nous avons pu observer que l'augmentation de la charge cognitive entraînait une augmentation (i) de l'excitabilité corticale et (ii) de l'inhibition corticale (SICI) chez les sujets sains. Les mécanismes inhibiteurs pourraient jouer un rôle de régulation de l'excitabilité corticale, dans la tâche de contrôle de force, lorsque celle-ci est augmentée, afin de faciliter l'adaptation du contrôle moteur volontaire. Nos résultats sont cohérents avec des études montrant que les mécanismes inhibiteurs seraient des marqueurs permettant de mesurer les capacités de contrôle, la sélection, l'exécution et la modulation des actions motrices (Duque et al., 2017). Il a déjà été rapporté qu'il existerait dans la schizophrénie un déséquilibre entre les mécanismes excitateurs et inhibiteurs au niveau cortical (Gao and Penzes, 2015). Dans une étude récente publiée par l'équipe, le déficit excitation/inhibition mesuré avec la TMS dans une tâche d'inhibition était associé à une augmentation de l'activation fonctionnelle (fMRI) dans les zones préfrontales et pré-motrices (Lindberg et al., 2016). Ce déséquilibre a été mis en évidence au repos par le biais d'une stimulation magnétique (Hasan et al., 2012), mais également couplé à un enregistrement EEG (Frantseva et al., 2014). En lien avec ces études, nos résultats suggèrent que l'équilibre entre excitation et inhibition est altéré au niveau des réseaux cortico-sous-corticaux et serait responsable du déficit de contrôle moteur du membre supérieur observé dans la schizophrénie (Gay et al., 2013; Mouchet-Mages et al., 2011, 2007; Stegmayer et al., 2016).

L'hypothèse du 'Motor Noise'

Dans l'étude publiée en 2014 par notre équipe, un modèle computationnel avait été utilisé pour tenter d'expliquer les performances comportementales dans la tâche visuomotrice de contrôle de force (Teremetz et al., 2014). Le déficit sensorimoteur mesuré avec la tâche comportementale pouvait en partie être expliqué par un déficit d'inhibition corticale ainsi qu'une altération du signal sur bruit de la commande motrice, appelé 'Motor Noise'. Lors de la préparation d'une commande motrice complexe, le système sensorimoteur sélectionne une séquence motrice à exécuter parmi une multitude de possibilités afin d'optimiser l'exécution du mouvement et envoyer une commande motrice appropriée (Harris and Wolpert, 1998). Il existe cependant un bruit, présent de manière plus ou moins importante à toutes les étapes des transformations sensorimotrices (Faisal et al., 2008), qui pourrait, s'il n'est pas supprimé, entraîner une altération de la commande motrice. Cette altération se traduit notamment par une augmentation de la variabilité du mouvement. L'analyse cinématique d'une tâche de pointage a révélé que les patients atteints de schizophrénie effectueraient, non pas un mouvement fluide et dirigé vers la cible, mais une multitude de petits mouvements variables (appelés micromouvements), ce qui pourrait refléter une altération du Motor Noise dans la schizophrénie (Nguyen et al., 2016). Cependant, la variabilité de la réponse EMG (reflétant le Motor Noise) n'a jamais été étudiée dans la schizophrénie. Dans notre étude, nous avons enregistré l'activité musculaire durant la tâche visuomotrice de contrôle de force dans deux muscles intrinsèques, le premier interosseux dorsal (*first dorsal interosseous* – 1DI) et l'abducteur du petit doigt (*abductor digiti minimi* – ADM) et deux muscles extrinsèques le fléchisseur radial du carpe (*flexor carpi radialis* – FCR) et l'extenseur radial du carpe (*extensor carpi radialis* – ECR) afin d'évaluer la variabilité du signal EMG. Une analyse comparative préliminaire du coefficient de variation de ces quatre signaux montre que les trois groupes auraient une variabilité similaire au repos (t-tests). En revanche, les patients atteints de schizophrénie auraient une augmentation de la variabilité des signaux EMG pendant la phase de maintien comparée aux sujets contrôles sains et aux apparentés (t-tests). Ces résultats sont préliminaires mais soulèvent une nouvelle preuve possible d'une altération de l'excitabilité et de l'inhibition corticale comme contributeur du déficit sensorimoteur observé dans la schizophrénie. Aussi, il semble nécessaire d'aller plus loin dans l'analyse de ces signaux afin de valider ces résultats préliminaires et déterminer si l'attention pourrait également contribuer à l'altération du Motor Noise dans la schizophrénie.

4.1.4 Les résultats ont-ils un intérêt pour la pratique clinique ?

4.1.4.1 La relation entre les scores cliniques et la tâche visuomotrice

Nous avons pu constater jusque-là que le contrôle du mouvement des yeux, l'attention et l'altération de la modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale contribuent au déficit sensorimoteur de contrôle de force observé dans la schizophrénie. Dans les groupes de sujets contrôles sains et apparentés, aucune relation n'a été trouvée entre la performance dans les mesures physiologiques et comportementales et les scores cliniques (NSS) ou neuropsychologiques (TAP/STROOP). Cela pourrait être expliqué par la très faible distribution des données dans les échelles ayant pour but de quantifier un déficit (ex : moteur ou attentionnel). Au contraire, il est intéressant de noter dans le groupe de patients atteints de schizophrénie que les déficits de contrôle moteur et oculomoteur (comportementale et physiologique) corrélaient avec certains scores cliniques et pourraient constituer de possibles marqueurs de la pathologie.

Les signes neurologiques mineurs

Dans le groupe de patients atteints de schizophrénie, nous avons trouvé une corrélation significative entre la performance de suivi dans la tâche visuomotrice de contrôle de force et le sous-score intégration sensorielle des NSS. Autrement dit, plus les patients atteints de schizophrénie faisaient d'erreur dans la tâche de suivi (déficit de contrôle de force), plus ils présentaient de déficits dans les items permettant d'évaluer l'intégration des informations visuelles et tactiles. Les autres sous-scores (intégration motrice, coordination motrice) et le score total des NSS n'étaient pas significativement corrélés avec la performance de suivi de la force ($p=0.04$; seuil de significativité corrigé : $p<0.004$). Cependant, une corrélation entre la performance de suivi de force et le sous-score intégration sensorielle semble cohérent. En effet, dans la tâche visuomotrice de contrôle de force, les sujets doivent intégrer visuellement les informations relatives à la force cible (la ligne défilante) et la relation entre la force appliquée et le curseur de force (contrôlé par le sujet) afin d'ajuster le plus précisément possible la force de préhension. Ces résultats montrent que notre tâche permet d'évaluer de manière plus précise l'intégration des informations sensorielles afin d'effectuer un mouvement approprié. Il est étonnant de voir que la poursuite oculaire, mesurée durant la phase dynamique du suivi de la force, ne corrèle pas significativement avec le sous-score intégration sensorielle des NSS ($p=0.02$, seuil de significativité corrigé : $p<0.004$). En effet, le système de la poursuite oculaire

repose sur l'intégration de l'information visuelle (la vitesse de déplacement de la cible) afin de faire correspondre la vitesse de déplacement de l'œil (Lisberger et al., 1987). De plus, il est intéressant de noter que la performance dans la tâche de contrôle de force (erreur de suivi) et la poursuite oculaire durant la phase de rampe (gain) sont très significativement corrélées ($r=-0.77$, $p<0.001$) et reflètent probablement des mécanismes physiologiques d'intégration de l'information similaires.

L'attention et l'inhibition : échelles neuropsychologiques

Nous avons également trouvé une relation entre la performance de contrôle de force (erreur de suivi), la poursuite oculaire (gain) et les scores mesurant l'inhibition (sous-score incompatibilité de la TAP et sous-score interférence du STROOP). L'inhibition est l'une des fonctions exécutives permettant de manipuler l'information, planifier, initier ou hiérarchiser les actions (choisir une stratégie et en ignorer d'autres) afin d'atteindre un objectif (Baddeley, 1998; Robbins, 1996). De plus, l'attention, principalement l'attention sélective, jouerait un rôle crucial dans le traitement et la sélection des informations pertinentes permettant d'effectuer un choix et inhiber les informations non-pertinentes (Carter et al., 1995). Ces résultats renforcent la relation entre l'attention, l'inhibition et les déficits sensorimoteurs observés dans la schizophrénie.

La sévérité de la maladie

Chez les patients atteints de schizophrénie, la modulation de l'excitabilité corticale ne corrélait pas significativement avec les NSS (score total : $p=0.007$; sous-scores : $p>0.01$; seuil de significativité corrigé : $p<0.004$). En revanche, la modulation corrélait significativement avec la dimension désorganisation mesurée avec l'échelle évaluant la sévérité des dimensions positives et négatives dans la schizophrénie (PANSS). La désorganisation est décrite par la perte des liens logiques entre la pensée du sujet et son raisonnement et se traduit par une inadéquation entre ce qu'il ressent émotionnellement et ce qui l'entoure (Llorca, 2004). Elle se caractérise par une désorganisation du comportement, de la pensée ou encore du langage et se manifeste dans un premier temps par une pauvreté ou une incohérence dans le discours du sujet. La désorganisation représente les difficultés observées par un patient atteint de schizophrénie pour s'adapter à son environnement, être flexible pour adopter un comportement approprié. La désorganisation des patients atteints de schizophrénie serait donc liée à la modulation de l'excitabilité corticale. Dans notre étude, la modulation de l'excitabilité et de l'inhibition

corticale est mesurée à l'aide d'un score reflétant la capacité du système sensorimoteur à s'adapter en fonction du contexte visuomoteur et de l'augmentation de la charge cognitive.

Les effets de la médication

Dans notre étude, aucun des scores de performance comportementale (contrôle de force, ou suivi du mouvement des yeux) et physiologique (modulation de l'excitabilité corticale) ne corrélaient avec la prise d'antipsychotiques atypiques (équivalent chlorpromazine – eCPZ). Ces résultats sont similaires à l'étude publiée en 2014 dans laquelle les patients atteints de schizophrénie présentaient une augmentation de l'erreur de suivi de force dans la tâche visuomotrice de contrôle de force comparée aux sujets contrôles sains qu'ils aient, ou non, une médiation par antipsychotiques atypiques (Teremetz et al., 2014). Par ailleurs, ces résultats sont cohérents avec les études ayant souligné que les déficits sensorimoteurs seraient indépendants de la médication dans la schizophrénie. En effet, comme nous l'avions vu dans l'introduction de cette thèse, des symptômes moteurs seraient observables dès le premier épisode psychotique (Exner et al., 2006), chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement neuroleptique (Ayehu et al., 2014; Caligiuri and Lohr, 1994; Wolff and O'Driscoll, 1999), mais également chez des sujets présentant un haut risque de transition psychotique dans des tâches évaluant les systèmes de saccade oculaire (Caldani et al., 2017b) et de poursuite oculaire (van Tricht et al., 2010).

Les interactions sociales

La qualité du fonctionnement et des interactions sociales n'a pas été évaluée chez les patients atteints de schizophrénie dans notre étude. Il aurait été intéressant d'étudier la relation entre les capacités d'interactions sociales des patients et le déficit sensorimoteur de contrôle de force mesuré dans notre tâche visuomotrice. En effet, il a été reporté dans la littérature que les déficits sensorimoteurs observés dans la schizophrénie pourraient impacter la qualité de vie au quotidien des patients (Bowie et al., 2006) ainsi que leurs interactions sociales (Lehoux et al., 2003). De plus, l'altération du contrôle des gestes de la main, un déficit majeur dans la schizophrénie (Walther and Mittal, 2016), entraînerait un défaut d'interaction et de perception du monde environnant ainsi qu'une altération des communications non verbales, se traduisant par des difficultés à interagir socialement (Walther et al., 2015). Par ailleurs, il serait intéressant de comprendre s'il existe une relation entre la capacité de moduler l'excitabilité corticale et le défaut d'interaction sociale. Au regard de la relation obtenue entre la modulation de l'excitabilité corticale et la dimension désorganisation, nos résultats pourraient indirectement

supporter cette hypothèse. Cependant, il est nécessaire d'évaluer les capacités d'interactions sociales avec des échelles plus précises pour comprendre s'il existe une relation.

4.1.4.2 Les résultats du groupe apparenté : reflets de facteurs de risques génétiques

Dans notre étude, nous avons trouvé que les sujets apparentés au premier degré avaient des performances similaires aux sujets contrôles sains pour le contrôle de force (erreur de suivi) et le suivi du mouvement des yeux (inhibition des saccades non requises et gain de la poursuite oculaire). De plus, les résultats aux échelles neuropsychologiques et cliniques (NSS) étaient également comparables entre les sujets contrôles sains et apparentés. Au contraire, nous avons prouvé pour la première fois que les sujets apparentés présentaient une altération du fonctionnement cortical, les résultats dans les mesures physiologiques étaient intermédiaires entre ceux du groupe de patients atteints de schizophrénie et ceux du groupe de sujets contrôles sains. En effet, chez les sujets apparentés, l'excitabilité corticale mesurée dans la condition normale était, ni significativement différente de celle des sujets contrôles sains, ni de celle des patients atteints de schizophrénie, quand, ces deux groupes étaient significativement différents. Par ailleurs, si l'augmentation de la charge cognitive (condition Attentionnelle et condition Mémoire De Travail) a entraîné une augmentation de l'excitabilité corticale chez les sujets contrôles sains et une diminution chez les patients atteints de schizophrénie, aucune modulation de l'excitabilité corticale n'a été observée chez les sujets apparentés. Pour finir, bien que les sujets apparentés aient obtenu des résultats similaires aux témoins concernant l'effet de l'inhibition intracorticale, la modulation du SICI était significativement différente du groupe de sujets contrôles sains. Les signes neurologiques mineurs pourraient être le reflet d'altérations successives du développement cérébral et des facteurs de risques génétiques. Ainsi, des scores plus élevés à l'échelle des NSS étaient associés, chez les patients atteints de schizophrénie et leurs apparentés, à un risque génétique plus important (David Gourion et al., 2004). Dans notre étude, des scores similaires entre les sujets contrôles sains et apparentés ont été trouvés pour l'échelle des NSS, suggérant un plus faible risque génétique chez les sujets apparentés recrutés. Cependant, ces résultats suggèrent que malgré des performances comportementales préservées, les sujets apparentés pourraient, à travers un risque génétique de la schizophrénie, partager une altération du fonctionnement cortical. La modulation de l'excitabilité corticale pourrait ainsi constituer un marqueur physiologique plus fin des risques génétiques de la schizophrénie.

4.1.5 Les mécanismes contribuant aux déficits sensorimoteurs

A partir des résultats comportementaux, nous avons pu observer que les patients atteints de schizophrénie présentaient un déficit de contrôle de la force dans une tâche visuomotrice ainsi qu'un déficit de contrôle du mouvement des yeux. Un défaut de coordination œil-main était particulièrement visible lorsque les patients atteints de schizophrénie étaient dans une situation de double tâche soulignant la contribution de l'attention (attention divisée altérée). De plus, chez les patients, l'augmentation de la charge cognitive a entraîné une altération de la modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale. Ces résultats comportementaux et physiologiques mettent en évidence l'altération du traitement et de l'allocation de l'attention et l'équilibre excitabilité et inhibition corticale comme principaux contributeurs des déficits sensorimoteurs dans la schizophrénie, Figure 24.

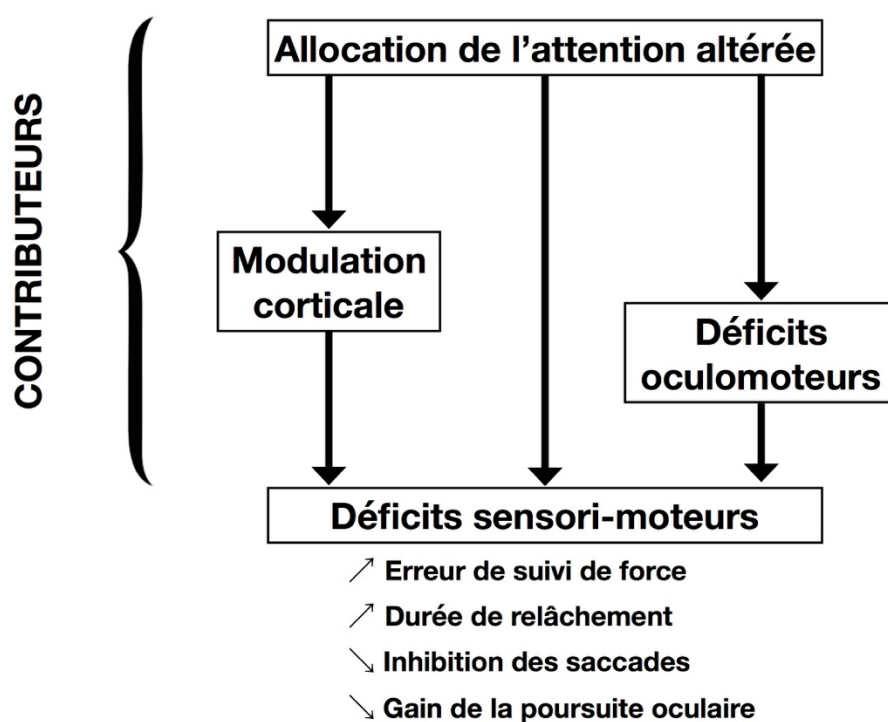


Figure 24 : Schéma de synthèse des mécanismes contribuant aux déficits sensorimoteurs.

Limitations et perspectives

5.1.1 Identification de marqueurs comportementaux, sont-ils spécifiques à la schizophrénie ?

5.1.1.1 Sensibilité et spécificité des marqueurs comportementaux

Nous avons pu voir dans l'introduction de cette thèse que des symptômes moteurs et sensorimoteurs pourraient être observés à un stade très précoce de la maladie. L'utilisation de marqueurs comportementaux fiables et objectivables permettraient, dès l'apparition des premiers symptômes, de prédire l'évolution de la maladie. Notre démarche scientifique se place dans cette logique d'identification de marqueurs prédictifs de vulnérabilité de la schizophrénie. L'étude que nous avons publiée en 2017, a permis d'établir un profil d'altération des différents composants de la dextérité manuelle chez des patients atteints de schizophrénie (Térémetz et al., 2017). Ce profil, reprenant les quatre scores clés de chaque tâche proposée, (i) l'erreur de suivi, (ii) l'indépendance des doigts, (iii) la rétention d'une séquence et (iv) la régularité de suivi d'un rythme, constitue une preuve du potentiel d'utilisation de marqueurs comportementaux. En effet, en utilisant un seuil fixe à partir duquel ce profil de dextérité est considéré comme pathologique, nous avons obtenu un score de sensibilité de 0.79 et un score de spécificité de 0.9. Autrement dit, 79% des patients atteints de schizophrénie avaient un score au-dessus du seuil de normalité et seulement 10% des sujets contrôles avaient un score dit pathologique. Dans l'étude principale présentée dans ce travail thèse, nous avons effectué une analyse de cluster (méthode de partitionnement des données) à partir de trois scores clés (i) l'erreur de suivi de force, (ii) l'inhibition des saccades oculaires et (iii) la modulation de l'excitabilité corticale en utilisant une classification supervisée en deux classes. Tous les participants de l'étude ont été inclus dans cette analyse de cluster ainsi que deux patients atteints de schizophrénie sans traitement médicamenteux. A l'issue de l'analyse, 76% des patients atteints de schizophrénie étaient classés dans le cluster 1 (considéré pathologique ; sensibilité : 0.76) et seulement 12% des sujets témoins sains ou apparentés figuraient dans ce cluster (spécificité : 0.88). De plus, les deux patients atteints de schizophrénie sans traitement étaient également classés dans le cluster 1. Ces deux études semblent souligner un intérêt pour l'utilisation de marqueurs comportementaux comme outil de diagnostic. Cependant, bien que dans les deux cas les scores comportementaux permettent une bonne discrimination entre les

patients atteints de schizophrénie et des sujets contrôles, ils ne nous renseignent pas sur le caractère spécifique à la schizophrénie de ces marqueurs, ou si au contraire, ils pourraient être observés dans d'autres pathologies psychiatriques.

5.1.1.2 Le continuum neuro-développemental

Malgré une amélioration des outils diagnostiques basés sur des symptômes cliniques identifiables, l'hétérogénéité du tableau clinique tend à considérer la schizophrénie comme un spectre. De plus, l'approche dimensionnelle et symptomatologique de la maladie (dimensions positive, négative, désorganisation) a fait ressortir des expressions cliniques communes à différentes pathologies psychiatriques (ex : les troubles bipolaires, la dépression). En réalité, ces pathologies, comme le trouble du spectre autistique, partageraient avec la schizophrénie une cause neuro-développementale commune, observée notamment par un retard du développement ainsi que la présence de signes neurologiques mineurs (Martinez et al., 2017; Owen and O'Donovan, 2017). Ce continuum neuro-développemental entraînerait de fait, une difficulté supplémentaire pour la discrimination et le diagnostic précoce de ces maladies (McGorry and Os, 2013). Il apparaît alors que l'enjeu d'identification de marqueurs comportementaux de la schizophrénie n'est pas seulement la discrimination entre les patients atteints de schizophrénie et les sujets sains, mais il doit également garantir la spécificité de ces marqueurs à la schizophrénie. Pour répondre à ces interrogations, nous sommes actuellement en cours de recrutement de 20 sujets adultes atteints de troubles du spectre autistique qui passeront l'évaluation comportementale de suivi de force avec la variation de la charge cognitive (trois conditions : condition normale ; condition attentionnelle et condition mémoire de travail). Ce travail nous permettra de déterminer si le déficit de contrôle visuo-moteur de la main est spécifique à la schizophrénie ou au contraire s'il reflète le continuum neuro-développemental.

5.1.2 Evolution de la schizophrénie, marqueur trait ou marqueur état

De l'enfance à l'âge adulte, le tableau clinique de la schizophrénie se caractérise par son caractère évolutif voir, dégénératif au fil des crises et phases de rémissions. Dans un premier temps, au cours du développement, une diminution progressive de matière grise est observée,

elle sera ensuite plus prononcée à l'adolescence (Thompson et al., 2001b). Après la survenue du premier épisode psychotique, le caractère dégénératif reste débattu (Rao et al., 2015), certains considérant la schizophrénie en tant que maladie neurodégénérative à l'âge adulte entraînant un déclin progressif (McGlashan, 1998) et d'autres au contraire soulignant une possible stabilité à l'issue du déclin initial observé durant le développement (Anderson et al., 1998). La recherche de marqueurs de la schizophrénie tend à prendre en compte cette évolution de la maladie et à différencier les marqueurs traits des marqueurs états (Chen et al., 2006). Les marqueurs traits se caractérisent par leurs capacités à mesurer à partir de processus comportementaux une altération durable et liés aux mécanismes physiopathologiques de la maladie. Au contraire, les marqueurs états permettent de mesurer la labilité de la maladie. Les résultats obtenus dans ce travail de thèse ne permettent pas de conclure sur l'indentification de marqueurs comportementaux trait ou état. En effet, les patients atteints de schizophrénie recrutés dans cette étude étaient tous stabilisés avec une médication par antipsychotique et en phase chronique diagnostiqués depuis en moyenne 8 ($\pm$ 7) ans. Ainsi, les mécanismes observés dans notre groupe de patients atteints de schizophrénie ne pourraient pas être généralisés à des patients ayant eu un diagnostic récent ou encore aux sujets présentant un haut risque de transition vers un épisode psychotique. Dans l'étude que nous avons publiée en 2017, les résultats apportaient quelques éléments de réponse sur les potentiels évolutions des marqueurs comportementaux intra-sujets (Térémetz et al., 2017). En effet, les différents composants de la dextérité manuelle avaient été évalués chez les patients avant et après une remédiation cognitive ayant significativement amélioré la sévérité de la maladie aux niveaux clinique (diminution des sous-scores total, négatif, général et désorganisation de la PANSS), moteur (diminution du score total des NSS) et cognitif (amélioration de la performance aux tests d'attention D2 et STROOP). Lors de l'évaluation post-remédiation, seule l'erreur de suivi de la force et la capacité de rétention étaient améliorées, constituant de possibles marqueurs états. Au contraire, l'indépendance des doigts et la régularité de suivi du rythme n'étaient pas significativement améliorées suggérant de possibles marqueurs traits de la maladie. Cependant, comme pour le groupe recruté pour ce travail de thèse, les patients, recrutés pour l'étude de 2017, étaient tous des patients stabilisés et chroniques, empêchant toute généralisation à différentes phases de la maladie. Pour répondre à cette problématique, nous souhaitons dans une future étude pouvoir comparer les performances des sujets dans des tâches visuomotrices entre des patients présentant une psychose débutante et des patients stabilisés sur le plan clinique. Cela nous permettrait de déterminer si les résultats obtenus dans ce travail de thèse pourraient être retrouvés à différents stades de la schizophrénie.

5.1.3 Les limites de l'exploration physiologiques par la TMS

Dans ce travail de thèse, nous avons pu observer que les patients atteints de schizophrénie présentaient une augmentation de l'excitabilité dans la condition normale de suivi de la force comparée aux sujets contrôles sains ainsi qu'un défaut de modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale associé à l'augmentation de la charge cognitive. Nous l'avons vu précédemment dans la discussion, ces résultats sont cohérents avec les études évaluant la connectivité fonctionnelle en utilisant des méthodes d'imageries (EEG ; fMRI) montrant des activations corticales plus segmentées (Gomez-Pilar et al., 2017) et une altération de la connectivité corticale fonctionnelle (Arce et al., 2006; Brandt et al., 2015b). Nous avons vu dans l'introduction de ce travail que la stimulation magnétique permettait de mesurer l'excitabilité corticale du cortex moteur par le recrutement de volées d'activations indirectes des neurones cortico-spinaux (Di Lazzaro et al., 2003). De plus, cette stimulation serait suffisamment sensible pour mesurer les projections facilitatrices ou inhibitrices des aires corticales adjacentes reflétant la complexité du système sensorimoteur (Federico and Perez, 2017) ou encore l'influence de l'attention (Hannah et al., 2018). L'avantage principal de l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne est donc qu'il permet au cours de notre tâche visuomotrice d'évaluer la modulation de l'excitabilité corticale d'une zone relativement focale (représentation corticale M1 du muscle 1DI) reflétant de multiples projections du système sensorimoteur. L'inconvénient étant que la stimulation ne permet pas d'établir avec certitudes les mécanismes sous-tendant le défaut de modulation et soulèvent certaines interrogations : (i) Le défaut de modulation serait dû à un équilibre excitation/inhibition altéré au niveau cortical, mais même si la mesure TMS en est le reflet, peut-on avoir des informations précises sur cet équilibre durant la tâche visuomotrice de contrôle de force ? ; (ii) Est-ce qu'il y a, lors de l'apparition d'un stimulus visuel, une augmentation de l'activité au niveau frontal corrélée à une diminution de l'excitabilité corticale de M1 ? Pour répondre à ces interrogations, il serait intéressant de coupler la tâche visuomotrice de contrôle de force à un enregistrement EEG afin de déterminer si le défaut de modulation de l'excitabilité M1 est corrélé à une sur-activation et une segmentation de l'activité corticale au niveau du cortex moteur ainsi qu'à un défaut de modulation de connectivité entre les différentes aires impliquées dans la tâche.

Conclusion

L'objectif principal de ce travail de thèse était d'identifier les mécanismes contribuant à l'altération du contrôle sensorimoteur chez les patients atteints de schizophrénie. Pour répondre à cet objectif, nous avons modifié une tâche visuomotrice de contrôle de force afin de faire varier la charge cognitive en fonction des essais et couplé la tâche comportementale à un enregistrement du mouvement des yeux. Enfin, une stimulation magnétique transcrânienne a été utilisée afin de mesurer l'excitabilité corticale durant la tâche. Les résultats de ce travail ainsi que leurs interprétations nous ont permis de répondre à cet objectif et aux différentes questions scientifiques sous-jacentes.

La charge cognitive affecte-t-elle la performance visuomotrice ?

Dans un premier temps, nous avons mis en évidence que si les patients avaient une diminution de la précision de contrôle de force dans la tâche visuomotrice comparée à des sujets contrôles sains et des apparentés, l'apparition de distracteurs visuels a entraîné une détérioration de leur performance de contrôle de force ainsi qu'un défaut de contrôle des saccades oculaires. En revanche, l'apparition de chiffre, à retenir puis additionner, a entraîné une augmentation proportionnelle de l'erreur de suivi de la force dans les trois groupes. L'augmentation de la charge cognitive par l'ajout d'une tâche de discrimination affecte donc la performance visuomotrice des patients atteints de schizophrénie, pas la mémoire de travail.

L'attention visuelle permet-elle d'expliquer les déficits visuomoteurs ?

Dans un deuxième temps, l'exploration du mouvement des yeux durant la tâche visuomotrice de contrôle de force a permis de mettre en évidence un défaut de contrôle du mouvement des yeux. En effet, comme nous l'avons vu dans ce travail, lors de l'apparition de distracteurs visuels, les patients présentaient un déficit de discrimination des stimuli visuels traduit par un défaut d'inhibition des saccades anticipées. Ce déficit permettait d'expliquer les différences de groupe obtenues pour l'erreur de suivi de la force. De plus, la poursuite oculaire mesurée dans la phase dynamique du contrôle de force (augmentation progressive de la force) était significativement perturbée chez les patients atteints de schizophrénie. Ces résultats ont permis de mettre en évidence que le défaut de contrôle du mouvement des yeux et l'attention visuelle contribuent aux déficits sensorimoteurs dans la schizophrénie.

La modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale reflète-t-elle les performances dans la tâche visuomotrice ?

Dans un troisième temps, nous avons démontré pour la première fois que les déficits sensorimoteurs pourraient être liés à un défaut d'équilibre de l'excitabilité et de l'inhibition corticale. En effet, si dans la condition sans stimulus visuel les patients atteints de schizophrénie avaient une augmentation de l'excitabilité corticale et une diminution de l'inhibition corticale, nous avons vu que l'augmentation de la charge cognitive avait entraîné un défaut de modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale. Les résultats présentés dans ce travail de thèse mettent en évidence qu'un défaut de contrôle cortical contribue aux déficits sensorimoteurs dans la schizophrénie.

Les déficits sensorimoteurs sont-ils le reflet de la charge neuro-développementale ?

Pour finir, nous avons révélé que les sujets apparentés ont obtenu des performances comportementales similaires aux sujets contrôles sains mais présentaient une altération de la modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale liée à l'augmentation de la charge cognitive. Ces résultats sont cohérents avec la perturbation du développement cortical liée aux risques génétiques de la schizophrénie. Cependant, d'autres études seront nécessaires pour déterminer si les résultats obtenus dans ce travail de thèse reflètent la charge neuro-développementale et s'ils sont spécifiques à la schizophrénie.

Bibliographie

- Adler, L.E., Pachtman, E., Franks, R.D., Peceovich, M., Waldo, M.C., Freedman, R., 1982. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 17, 639–654.
- Amado, I., Landgraf, S., Bourdel, M.-C., Leonardi, S., Krebs, M.-O., 2008. Predictive saccades are impaired in biological nonpsychotic siblings of schizophrenia patients. *J. Psychiatry Neurosci. JPN* 33, 17–22.
- Anderson, J.E., O'Donnell, B.F., McCarley, R.W., Shenton, M.E., 1998. Progressive changes in schizophrenia: do they exist and what do they mean? *Restor. Neurol. Neurosci.* 12, 175–184.
- Anderson, J.R., 2005. *Cognitive Psychology and Its Implications*. Worth Publishers.
- Andreasen, N.C., Olsen, S., 1982. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch. Gen. Psychiatry* 39, 789–794.
- Arce, E., Leland, D.S., Miller, D.A., Simmons, A.N., Winternheimer, K.C., Paulus, M.P., 2006. Individuals with schizophrenia present hypo- and hyperactivation during implicit cueing in an inhibitory task. *NeuroImage* 32, 704–713. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.04.189>
- Ashe, J., 1997. Force and the motor cortex. *Behav. Brain Res.* 87, 255–269.
- Association, A.P., 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®*. American Psychiatric Association.
- Averbeck, B.B., Evans, S., Chouhan, V., Bristow, E., Shergill, S.S., 2011. Probabilistic learning and inference in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 127, 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.08.009>
- Ayehu, M., Shibre, T., Milkias, B., Fekadu, A., 2014. Movement disorders in neuroleptic-naïve patients with schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry* 14, 280. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0280-1>
- Bachmann, S., Degen, C., Geider, F.J., Schröder, J., 2014. Neurological Soft Signs in the Clinical Course of Schizophrenia: Results of a Meta-Analysis. *Front. Psychiatry* 5. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00185>
- Baddeley, null, 2000. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn. Sci.* 4, 417–423.
- Baddeley, A., 1998. The central executive: a concept and some misconceptions. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 4, 523–526.
- Baddeley, A., 1992. Working memory. *Science* 255.
- Bahill, A.T., Clark, M.R., Stark, L., 1975. The main sequence, a tool for studying human eye movements. *Math Biosci.*
- Baizer, J., Ungerleider, L., Desimone, R., 1991. Organization of visual inputs to the inferior temporal and posterior parietal cortex in macaques. *J. Neurosci.* 11, 168–190. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-01-00168.1991>
- Bansal, S., Ford, J.M., Sperling, M., 2018. The function and failure of sensory predictions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* <https://doi.org/10.1111/nyas.13686>

- Barch, D.M., 2006. What can research on schizophrenia tell us about the cognitive neuroscience of working memory? *Neuroscience* 139, 73–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.09.013>
- Barch, D.M., 2005. The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 1, 321–353. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143959>
- Beck, S., Houdayer, E., Pirio Richardson, S., Hallett, M., 2009. The role of inhibition from the left dorsal premotor cortex in right-sided focal hand dystonia. *Brain Stimulat.* 2, 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.004>
- Benjamini, Y., Hochberg, Y., 1995. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.* 57, 289–300. <https://doi.org/10.2307/2346101>
- Bernard, J.A., Dean, D.J., Kent, J.S., Orr, J.M., Pelletier-Baldelli, A., Lunsford-Avery, J.R., Gupta, T., Mittal, V.A., 2014. Cerebellar networks in individuals at ultra high-risk of psychosis: impact on postural sway and symptom severity. *Hum. Brain Mapp.* 35, 4064–4078. <https://doi.org/10.1002/hbm.22458>
- Bersani, G., Paolemili, M., Quartini, A., Clemente, R., Gherardelli, S., Iannitelli, A., Di Biasi, C., Gualdi, G., Pancheri, P., 2007. Neurological soft signs and cerebral measurements investigated by means of MRI in schizophrenic patients. *Neurosci. Lett.* 413, 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.11.032>
- Bhugra, D., 2005. The Global Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Med.* 2. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020151>
- Bilder, R.M., Goldman, R.S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J.A., Pappadopulos, E., Willson, D.F., Alvir, J.M., Woerner, M.G., Geisler, S., Kane, J.M., Lieberman, J.A., 2000. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am. J. Psychiatry* 157, 549–559. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.549>
- Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S., 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 34, 537–541.
- Bleuler, E., 1911. *Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien*. Deuticke, Leipzig.
- Bombin, I., Arango, C., Buchanan, R.W., 2005. Significance and Meaning of Neurological Signs in Schizophrenia: Two Decades Later. *Schizophr. Bull.* 31, 962–977. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi028>
- Bonnard, M., Galléa, C., De Graaf, J.B., Pailhous, J., 2007. Corticospinal control of the thumb-index grip depends on precision of force control: a transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imagery study in humans. *Eur. J. Neurosci.* 25, 872–880. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05320.x>
- Bottéro, A., 2010. Un siècle de schizophrénie, A Century of Schizophrenia, Un siglo de esquizofrenia. *Inf. Psychiatr. me* 86, 391–403. <https://doi.org/10.3917/inpsy.8605.0391>
- Botzer, L., Karniel, A., 2013. Feedback and feedforward adaptation to visuomotor delay during reaching and slicing movements. *Eur. J. Neurosci.* 38, 2108–2123. <https://doi.org/10.1111/ejn.12211>
- Boucher, L., Lalonde, P., 1982. La famille du schizophrène : interférente ou alliée? *Santé Ment. Au Qué.* 7, 50–56. <https://doi.org/10.7202/030124ar>

- Bowie, C.R., Harvey, P.D., 2006. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2, 531–536.
- Bowie, C.R., Reichenberg, A., Patterson, T.L., Heaton, R.K., Harvey, P.D., 2006. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am. J. Psychiatry* 163, 418–425. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.418>
- Brandt, C.L., Doan, N.T., Tønnesen, S., Agartz, I., Hugdahl, K., Melle, I., Andreassen, O.A., Westlye, L.T., 2015a. Assessing brain structural associations with working-memory related brain patterns in schizophrenia and healthy controls using linked independent component analysis. *NeuroImage Clin.* 9, 253–263. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.08.010>
- Brandt, C.L., Kaufmann, T., Agartz, I., Hugdahl, K., Jensen, J., Ueland, T., Haatveit, B., Skatun, K.C., Doan, N.T., Melle, I., Andreassen, O.A., Westlye, L.T., 2015b. Cognitive Effort and Schizophrenia Modulate Large-Scale Functional Brain Connectivity. *Schizophr. Bull.* 41, 1360–1369. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv013>
- Buneo, C.A., Jarvis, M.R., Batista, A.P., Andersen, R.A., 2002. Direct visuomotor transformations for reaching. *Nature* 416, 632–636. <https://doi.org/10.1038/416632a>
- Cachia, A., Paillère-Martinot, M.-L., Galinowski, A., Januel, D., de Beaurepaire, R., Bellivier, F., Artiges, E., Andoh, J., Bartres-Faz, D., Duchesnay, E., Rivière, D., Plaze, M., Mangin, J.-F., Martinot, J.-L., 2008. Cortical folding abnormalities in schizophrenia patients with resistant auditory hallucinations. *NeuroImage* 39, 927–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.049>
- Caldani, S., Amado, I., Bendjemaa, N., Vialatte, F., Mam-Lam-Fook, C., Gaillard, R., Krebs, M.-O., Pia Bucci, M., 2017a. Oculomotricity and Neurological Soft Signs: Can we refine the endophenotype? A study in subjects belonging to the spectrum of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 256, 490–497. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.013>
- Caldani, S., Bucci, M.P., Lamy, J.-C., Seassau, M., Bendjemaa, N., Gadel, R., Gaillard, R., Krebs, M.-O., Amado, I., 2017b. Saccadic eye movements as markers of schizophrenia spectrum: Exploration in at-risk mental states. *Schizophr. Res.* 181, 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.003>
- Caligiuri, M.P., Lohr, J.B., 1994. A disturbance in the control of muscle force in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 35, 104–111.
- Caligiuri, M.P., Teulings, H.-L., Dean, C.E., Niculescu, A.B., Lohr, J.B., 2010. Handwriting Movement Kinematics for Quantifying EPS in Patients Treated with Atypical Antipsychotics. *Psychiatry Res.* 177, 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.07.005>
- Calkins, M.E., Iacono, W.G., 2000. Eye movement dysfunction in schizophrenia: a heritable characteristic for enhancing phenotype definition. *Am. J. Med. Genet.* 97, 72–76.
- Calkins, M.E., Iacono, W.G., Ones, D.S., 2008. Eye movement dysfunction in first-degree relatives of patients with schizophrenia: a meta-analytic evaluation of candidate endophenotypes. *Brain Cogn.* 68, 436–461. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.09.001>

- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T.E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R.M., Poulton, R., 2002. Evidence for Early-Childhood, Pan-Developmental Impairment Specific to Schizophreniform Disorder: Results From a Longitudinal Birth Cohort. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 449–456. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.5.449>
- Cannon, T.D., Thompson, P.M., van Erp, T.G.M., Toga, A.W., Poutanen, V.-P., Huttunen, M., Lonnqvist, J., Standerskjold-Nordenstam, C.-G., Narr, K.L., Khaledy, M., Zoumalan, C.I., Dail, R., Kaprio, J., 2002. Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 3228–3233. <https://doi.org/10.1073/pnas.052023499>
- Carment, L., Maier, M.A., Sangla, S., Guiraud, V., Mesure, S., Vidailhet, M., Lindberg, P.G., Bleton, J.-P., 2017. Does dystonic muscle activity affect sense of effort in cervical dystonia? *PloS One* 12, e0172019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172019>
- Carroll, C.A., O'Donnell, B.F., Shekhar, A., Hetrick, W.P., 2009. Timing dysfunctions in schizophrenia as measured by a repetitive finger tapping task. *Brain Cogn.* 71, 345–353. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.06.009>
- Carter, C.S., Mintun, M., Cohen, J.D., 1995. Interference and facilitation effects during selective attention: an H215O PET study of Stroop task performance. *NeuroImage* 2, 264–272. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1034>
- Carter, J.D., Bizzell, J., Kim, C., Bellion, C., Carpenter, K.L.H., Dichter, G., Belger, A., 2010. Attention deficits in schizophrenia--preliminary evidence of dissociable transient and sustained deficits. *Schizophr. Res.* 122, 104–112. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.019>
- Chakos, M.H., Mayerhoff, D.I., Loebel, A.D., Alvir, J.M., Lieberman, J.A., 1992. Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.* 28, 81–86.
- Chan, R.C.K., Di, X., McAlonan, G.M., Gong, Q., 2011. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr. Bull.* 37, 177–188. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp073>
- Chang, W.H., Fried, P.J., Saxena, S., Jannati, A., Gomes-Osman, J., Kim, Y.-H., Pascual-Leone, A., 2016. Optimal number of pulses as outcome measures of neuronavigated transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 127, 2892–2897. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.04.001>
- Chen, R., Hallett, M., 1999. The time course of changes in motor cortex excitability associated with voluntary movement. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* 26, 163–169.
- Chen, Y., Bidwell, L.C., Norton, D., 2006. Trait vs. State Markers for Schizophrenia: Identification and Characterization through Visual Processes. *Curr. Psychiatry Rev.* 2, 431–438. <https://doi.org/10.2174/157340006778699729>
- Chong, H.Y., Teoh, S.L., Wu, D.B.-C., Kotirum, S., Chiou, C.-F., Chaiyakunapruk, N., 2016. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 12, 357–373. <https://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
- Cisek, P., 2007. Cortical mechanisms of action selection: the affordance competition hypothesis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 362, 1585–1599. <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2054>

- Conte, A., Gilio, F., Iezzi, E., Frasca, V., Inghilleri, M., Berardelli, A., 2007. Attention influences the excitability of cortical motor areas in healthy humans. *Exp. Brain Res.* 182, 109–117. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-0975-3>
- Czepielewski, L.S., Massuda, R., Goi, P., Sulzbach-Vianna, M., Reckziegel, R., Costanzi, M., Kapczinski, F., Rosa, A.R., Gama, C.S., 2015. Verbal episodic memory along the course of schizophrenia and bipolar disorder: a new perspective. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 25, 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.09.006>
- Dash, S., Peel, T.R., Lomber, S.G., Corneil, B.D., 2018. Frontal Eye Field Inactivation Reduces Saccade Preparation in the Superior Colliculus but Does Not Alter How Preparatory Activity Relates to Saccades of a Given Latency. *eNeuro* 5. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0024-18.2018>
- Daskalakis, Z.J., Christensen, B.K., Chen, R., Fitzgerald, P.B., Zipursky, R.B., Kapur, S., 2002. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 347–354.
- Daskalakis, Z.J., Christensen, B.K., Fitzgerald, P.B., Moller, B., Fountain, S.I., Chen, R., 2008. Increased cortical inhibition in persons with schizophrenia treated with clozapine. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 22, 203–209. <https://doi.org/10.1177/0269881107084002>
- Delevoeye-Turrell, Y., Giersch, A., Danion, J.-M., 2003. Abnormal sequencing of motor actions in patients with schizophrenia: evidence from grip force adjustments during object manipulation. *Am. J. Psychiatry* 160, 134–141. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.134>
- Delevoeye-Turrell, Y., Giersch, A., Danion, J.-M., 2002. A deficit in the adjustment of grip force responses in schizophrenia. *Neuroreport* 13, 1537–1539.
- Delevoeye-Turrell, Y.N., Thomas, P., Giersch, A., 2006. Attention for movement production: Abnormal profiles in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 84, 430–432. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.02.013>
- Desmurget, null, Grafton, null, 2000. Forward modeling allows feedback control for fast reaching movements. *Trends Cogn. Sci.* 4, 423–431.
- Deubel, H., Wolf, W., Hauske, G., 1986. Adaptive gain control of saccadic eye movements. *Hum. Neurobiol.* 5, 245–253.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Mazzone, P., Insola, A., Ranieri, F., Tonali, P.A., 2003. Corticospinal volleys evoked by transcranial stimulation of the brain in conscious humans. *Neurol. Res.* 25, 143–150. <https://doi.org/10.1179/016164103101201292>
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P., Rothwell, J.C., 1999. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial electrical stimulation over the motor cortex hand area in conscious humans. *Exp. Brain Res.* 124, 525–528.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Saturno, E., Pilato, F., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P., Rothwell, J.C., 1998. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 109, 397–401.
- Di Lazzaro, V., Ziemann, U., 2013. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front. Neural Circuits* 7, 18. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00018>

- Diamond, A., 2013. Executive functions. *Annu. Rev. Psychol.* 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Dreher, J.C., Trapp, W., Banquet, J.P., Keil, M., Günther, W., Burnod, Y., 1999. Planning dysfunction in schizophrenia: impairment of potentials preceding fixed/free and single/sequence of self-initiated finger movements. *Exp. Brain Res.* 124, 200–214.
- Drew, A.S., van Donkelaar, P., 2007. The contribution of the human FEF and SEF to smooth pursuit initiation. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 17, 2618–2624. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl169>
- Dum, R.P., Strick, P.L., 1996. Spinal Cord Terminations of the Medial Wall Motor Areas in Macaque Monkeys. *J. Neurosci.* 16, 6513–6525. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-20-06513.1996>
- Duque, J., Greenhouse, I., Labruna, L., Ivry, R.B., 2017. Physiological markers of motor inhibition during human behavior. *Trends Neurosci.* 40, 219–236. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.006>
- Duque, J., Labruna, L., Verset, S., Olivier, E., Ivry, R.B., 2012. Dissociating the role of prefrontal and premotor cortices in controlling inhibitory mechanisms during motor preparation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 32, 806–816. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4299-12.2012>
- Duque, J., Lew, D., Mazzocchio, R., Olivier, E., Ivry, R.B., 2010. Evidence for Two Concurrent Inhibitory Mechanisms during Response Preparation. *J. Neurosci.* 30, 3793–3802. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5722-09.2010>
- Duyck, M., Collins, T., Wexler, M., 2016. Masking the saccadic smear. *J. Vis.* 16, 1. <https://doi.org/10.1167/16.10.1>
- Egan, M.F., Hyde, T.M., Bonomo, J.B., Mattay, V.S., Bigelow, L.B., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 2001. Relative risk of neurological signs in siblings of patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 158, 1827–1834. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1827>
- Elvevåg, B., Weinberger, D.R., Goldberg, T.E., 2002. The phonological similarity effect in short-term memory serial recall in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 112, 77–81.
- Evarts, E.V., Fromm, C., Kröller, J., Jennings, V.A., 1983. Motor Cortex control of finely graded forces. *J. Neurophysiol.* 49, 1199–1215. <https://doi.org/10.1152/jn.1983.49.5.1199>
- Exner, C., Weniger, G., Schmidt-Samoa, C., Irle, E., 2006. Reduced size of the pre-supplementary motor cortex and impaired motor sequence learning in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 84, 386–396. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.03.013>
- Fadiga, L., Fogassi, L., Pavesi, G., Rizzolatti, G., 1995. Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *J. Neurophysiol.* 73, 2608–2611. <https://doi.org/10.1152/jn.1995.73.6.2608>
- Faisal, A.A., Selen, L.P.J., Wolpert, D.M., 2008. Noise in the nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 292–303. <https://doi.org/10.1038/nrn2258>

- Farde, L., Nordström, A.L., Wiesel, F.A., Pauli, S., Halldin, C., Sedvall, G., 1992. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 538–544.
- Fattori, P., Raos, V., Breveglieri, R., Bosco, A., Marzocchi, N., Galletti, C., 2010. The Dorsomedial Pathway Is Not Just for Reaching: Grasping Neurons in the Medial Parieto-Occipital Cortex of the Macaque Monkey. *J. Neurosci.* 30, 342–349. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3800-09.2010>
- Federico, P., Perez, M.A., 2017. Distinct Corticocortical Contributions to Human Precision and Power Grip. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 27, 5070–5082. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw291>
- Findlay, J.M., 1982. Global visual processing for saccadic eye movements. *Vision Res.* 22, 1033–1045.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M.E., Clare, L., 2005. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol. Rev.* 15, 73–95. <https://doi.org/10.1007/s11065-005-6254-9>
- Fischer, K., 1980. A Theory of Cognitive Development: The Control and Construction of Hierarchies of Skills. *Psychol. Rev. - PSYCHOL REV* 87, 477–531. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.87.6.477>
- Fitzgerald, D., Lucas, S., Redoblado, M.A., Winter, V., Brennan, J., Anderson, J., Harris, A., 2004. Cognitive functioning in young people with first episode psychosis: relationship to diagnosis and clinical characteristics. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 38, 501–510. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2004.01403.x>
- Fitzgerald, P.B., Fountain, S., Daskalakis, Z.J., 2006. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 117, 2584–2596. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.712>
- Fleischhacker, W.W., Eerdekens, M., Karcher, K., Remington, G., Llorca, P.M., Chrzanowski, W., Martin, S., Gefvert, O., 2003. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J. Clin. Psychiatry* 64, 1250–1257.
- Fleming, K., Goldberg, T.E., Gold, J.M., Weinberger, D.R., 1995. Verbal working memory dysfunction in schizophrenia: use of a Brown-Peterson paradigm. *Psychiatry Res.* 56, 155–161.
- Frantseva, M., Cui, J., Farzan, F., Chinta, L.V., Perez Velazquez, J.L., Daskalakis, Z.J., 2014. Disrupted cortical conductivity in schizophrenia: TMS-EEG study. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 24, 211–221. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs304>
- Frith, C.D., Blakemore, S.J., Wolpert, D.M., 2000. Abnormalities in the awareness and control of action. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 355, 1771–1788. <https://doi.org/10.1098/rstb.2000.0734>
- Gao, Q., Tao, Z., Zhang, M., Chen, H., 2014. Differential Contribution of Bilateral Supplementary Motor Area to the Effective Connectivity Networks Induced by Task Conditions Using Dynamic Causal Modeling. *Brain Connect.* 4, 256–264. <https://doi.org/10.1089/brain.2013.0194>
- Gao, R., Penzes, P., 2015. Common Mechanisms of Excitatory and Inhibitory Imbalance in Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders. *Curr. Mol. Med.* 15, 146–167.

- Garbarini, F., Mastropasqua, A., Sigauo, M., Rabuffetti, M., Piedimonte, A., Pia, L., Rocca, P., 2016. Abnormal Sense of Agency in Patients with Schizophrenia: Evidence from Bimanual Coupling Paradigm. *Front. Behav. Neurosci.* 10. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00043>
- Garety, P., Joyce, E., Jolley, S., Emsley, R., Waller, H., Kuipers, E., Bebbington, P., Fowler, D., Dunn, G., Freeman, D., 2013. Neuropsychological functioning and jumping to conclusions in delusions. *Schizophr. Res.* 150, 570–574. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.035>
- Gay, O., Plaze, M., Oppenheim, C., Mouchet-Mages, S., Gaillard, R., Olié, J.-P., Krebs, M.-O., Cachia, A., 2013. Cortex Morphology in First-Episode Psychosis Patients With Neurological Soft Signs. *Schizophr. Bull.* 39, 820–829. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs083>
- Gegenfurtner, K.R., 2016. The Interaction Between Vision and Eye Movements. *Perception*. <https://doi.org/10.1177/0301006616657097>
- Georgopoulos, A.P., Ashe, J., Smyrnis, N., Taira, M., 1992. The motor cortex and the coding of force. *Science* 256, 1692–1695.
- Ghez, C., Hening, W., Gordon, J., 1991. Organization of voluntary movement. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1, 664–671. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(05\)80046-7](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(05)80046-7)
- Glantz, L.A., Lewis, D.A., 2000. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 65–73.
- Gold, J.M., Wilk, C.M., McMahon, R.P., Buchanan, R.W., Luck, S.J., 2003. Working memory for visual features and conjunctions in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 112, 61–71.
- Gomez-Pilar, J., Lubeiro, A., Poza, J., Hornero, R., Ayuso, M., Valcárcel, C., Haidar, K., Blanco, J.A., Molina, V., 2017. Functional EEG network analysis in schizophrenia: Evidence of larger segregation and deficit of modulation. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 76, 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.004>
- Goodale, M.A., 2011. Transforming vision into action. *Vision Res.* 51, 1567–1587. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.07.027>
- Gooding, D.C., Basso, M.A., 2008. The tell-tale tasks: a review of saccadic research in psychiatric patient populations. *Brain Cogn.* 68, 371–390. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.024>
- Gottesman, I.I., 1991. Schizophrenia genesis: The origins of madness, Schizophrenia genesis: The origins of madness. W H Freeman/Times Books/ Henry Holt & Co, New York, NY, US.
- Gourion, David, Goldberger, C., Bourdel, M.-C., Jean Bayle, F., Lôo, H., Krebs, M.-O., 2004. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia and their parents: prevalence and pattern of craniofacial abnormalities. *Psychiatry Res.* 125, 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.06.001>
- Gourion, D., Goldberger, C., Olie, J.P., Lôo, H., Krebs, M.O., 2004. Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype. *Schizophr. Res.* 67, 23–31.
- Grégoire, J., Wierzbicki, C., 2009. Comparison of four short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale – third edition (WAIS-III). *Rev. Eur. Psychol. Appliquée* 17–24.

- Grootens, K.P., Vermeeren, L., Verkes, R.J., Buitelaar, J.K., Sabbe, B.G.C., van Veelen, N., Kahn, R.S., Hulstijn, W., 2009. Psychomotor planning is deficient in recent-onset schizophrenia. *Schizophr. Res.* 107, 294–302. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.09.032>
- Guertin, P.A., 2013. Central Pattern Generator for Locomotion: Anatomical, Physiological, and Pathophysiological Considerations. *Front. Neurol.* 3. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00183>
- Guillaume, F., Thomas, E., Faget, C., Richieri, R., Lançon, C., 2015. Perceptually or conceptually driven recognition: on the specificities of the memory deficit in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 225, 493–500. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.060>
- Hahn, B., Robinson, B.M., Harvey, A.N., Kaiser, S.T., Leonard, C.J., Luck, S.J., Gold, J.M., 2012. Visuospatial attention in schizophrenia: deficits in broad monitoring. *J. Abnorm. Psychol.* 121, 119–128. <https://doi.org/10.1037/a0023938>
- Hajnal, A., Csábi, G., Herold, R., Jeges, S., Halmai, T., Trixler, D., Simon, M., Tóth, Á.L., Tényi, T., 2016. Minor physical anomalies are more common among the first-degree unaffected relatives of schizophrenia patients - Results with the Méhes Scale. *Psychiatry Res.* 237, 224–228. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.01.036>
- Han, J., Waddington, G., Adams, R., Anson, J., Liu, Y., 2016. Assessing proprioception: A critical review of methods. *J. Sport Health Sci.* 5, 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2014.10.004>
- Hanes, D.P., Wurtz, R.H., 2001. Interaction of the frontal eye field and superior colliculus for saccade generation. *J. Neurophysiol.* 85, 804–815. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.2.804>
- Hannah, R., Rocchi, L., Rothwell, J.C., 2018. Observing Without Acting: A Balance of Excitation and Suppression in the Human Corticospinal Pathway? *Front. Neurosci.* 12, 347. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00347>
- Hari, R., Forss, N., Avikainen, S., Kirveskari, E., Salenius, S., Rizzolatti, G., 1998. Activation of human primary motor cortex during action observation: a neuromagnetic study. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 15061–15065.
- Harris, C.M., Wolpert, D.M., 1998. Signal-dependent noise determines motor planning. *Nature* 394, 780–784. <https://doi.org/10.1038/29528>
- Hasan, A., Wobrock, T., Grefkes, C., Labusga, M., Levold, K., Schneider-Axmann, T., Falkai, P., Müller, H., Klosterkötter, J., Bechdolf, A., 2012. Deficient inhibitory cortical networks in antipsychotic-naïve subjects at risk of developing first-episode psychosis and first-episode schizophrenia patients: a cross-sectional study. *Biol. Psychiatry* 72, 744–751. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.03.005>
- Hastrup, L.H., Kronborg, C., Bertelsen, M., Jeppesen, P., Jorgensen, P., Petersen, L., Thorup, A., Simonsen, E., Nordentoft, M., 2013. Cost-effectiveness of early intervention in first-episode psychosis: economic evaluation of a randomised controlled trial (the OPUS study). *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 202, 35–41. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.112300>
- Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K., 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12, 426–445.

- Henriksson, K.M., McNeil, T.F., 2004. Health and development in the first 4 years of life in offspring of women with schizophrenia and affective psychoses: Well-Baby Clinic information. *Schizophr. Res.* 70, 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.11.003>
- Hirjak, D., Wolf, R.C., Stieltjes, B., Seidl, U., Schröder, J., Thomann, P.A., 2012. Neurological soft signs and subcortical brain morphology in recent onset schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 46, 533–539. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.01.015>
- Hoaglin, D.C., Iglewicz, B., Tukey, J.W., 1986. Performance of Some Resistant Rules for Outlier Labeling. *J. Am. Stat. Assoc.* 81, 991–999. <https://doi.org/10.1080/01621459.1986.10478363>
- Hoffman, J.E., Subramaniam, B., 1995. The role of visual attention in saccadic eye movements. *Percept. Psychophys.* 57, 787–795.
- Holt, D.V., Wolf, J., Funke, J., Weisbrod, M., Kaiser, S., 2013. Planning impairments in schizophrenia: specificity, task independence and functional relevance. *Schizophr. Res.* 149, 174–179. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.018>
- Holzman, P.S., Levy, D.L., 1977. Smooth pursuit eye movements and functional psychoses; a review. *Schizophr. Bull.* 3, 15–27.
- Hor, K., Taylor, M., 2010. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 24, 81–90. <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
- Horn, A.K.E., Leigh, R.J., 2011. The anatomy and physiology of the ocular motor system. *Handb. Clin. Neurol.* 102, 21–69. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52903-9.00008-X>
- Hoy, K.E., Fitzgerald, P.B., Bradshaw, J.L., Farrow, M., Brown, T.L., Armatas, C.A., Georgiou-Karistianis, N., 2004. Motor overflow in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 125, 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.12.005>
- Insel, T.R., 2010. Rethinking schizophrenia. *Nature* 468, 187–193. <https://doi.org/10.1038/nature09552>
- Ismail, B., Cantor-Graae, E., McNeil, T.F., 1998. Minor physical anomalies in schizophrenic patients and their siblings. *Am. J. Psychiatry* 155, 1695–1702. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.12.1695>
- Jahn, T., Hubmann, W., Karr, M., Mohr, F., Schlenker, R., Heidenreich, T., Cohen, R., Schröder, J., 2006. Motoric neurological soft signs and psychopathological symptoms in schizophrenic psychoses. *Psychiatry Res.* 142, 191–199. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2002.12.003>
- Jans, B., Peters, J.C., De Weerd, P., 2010. Visual spatial attention to multiple locations at once: the jury is still out. *Psychol. Rev.* 117, 637–684. <https://doi.org/10.1037/a0019082>
- Jeannerod, M., 1984. The timing of natural prehension movements. *J. Mot. Behav.* 16, 235–254.
- Jensen, J.L., Marstrand, P.C.D., Nielsen, J.B., 2005. Motor skill training and strength training are associated with different plastic changes in the central nervous system. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 99, 1558–1568. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01408.2004>

- Jensen, M.B., Biurrun Manresa, J., Andersen, O.K., 2015. Reliable estimation of nociceptive withdrawal reflex thresholds. *J. Neurosci. Methods* 253, 110–115. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.06.014>
- Johansson, R.S., Westling, G., Bäckström, A., Flanagan, J.R., 2001. Eye-hand coordination in object manipulation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 21, 6917–6932.
- Kandel, E.R., 2013. Principles of neural science. McGraw-Hill Medical, New York; Toronto.
- Kappenman, E.S., Luck, S.J., Kring, A.M., Lesh, T.A., Mangun, G.R., Niendam, T., Ragland, J.D., Ranganath, C., Solomon, M., Swaab, T.Y., Carter, C.S., 2016. Electrophysiological Evidence for Impaired Control of Motor Output in Schizophrenia. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 26, 1891–1899. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu329>
- Kasperek, T., Rehulova, J., Kerkovsky, M., Sprlakova, A., Mechl, M., Mikl, M., 2012. Cortico-cerebellar functional connectivity and sequencing of movements in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 12, 17. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-17>
- Kaster, T.S., de Jesus, D., Radhu, N., Farzan, F., Blumberger, D.M., Rajji, T.K., Fitzgerald, P.B., Daskalakis, Z.J., 2015. Clozapine potentiation of GABA mediated cortical inhibition in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr. Res.* 165, 157–162. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.015>
- Kathmann, N., Hochrein, A., Uwer, R., Bondy, B., 2003. Deficits in gain of smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorder patients and their unaffected relatives. *Am. J. Psychiatry* 160, 696–702. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.696>
- Katsuki, F., Constantinidis, C., 2014. Bottom-up and top-down attention: different processes and overlapping neural systems. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry* 20, 509–521. <https://doi.org/10.1177/1073858413514136>
- Kawato, M., 1999. Internal models for motor control and trajectory planning. *Curr. Opin. Neurobiol.* 9, 718–727.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276.
- Kent, J.S., Hong, S.L., Bolbecker, A.R., Klaunig, M.J., Forsyth, J.K., O'Donnell, B.F., Hetrick, W.P., 2012. Motor deficits in schizophrenia quantified by nonlinear analysis of postural sway. *PloS One* 7, e41808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041808>
- Kim, J., Glahn, D.C., Nuechterlein, K.H., Cannon, T.D., 2004. Maintenance and manipulation of information in schizophrenia: further evidence for impairment in the central executive component of working memory. *Schizophr. Res.* 68, 173–187. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00150-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00150-6)
- Kim, S.S., Gomez-Ramirez, M., Thakur, P.H., Hsiao, S.S., 2015. Multimodal Interactions between Proprioceptive and Cutaneous Signals in Primary Somatosensory Cortex. *Neuron* 86, 555–566. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.020>
- Knox, P.C., Davidson, J.H., Anderson, D., 2005. Age-related changes in smooth pursuit initiation. *Exp. Brain Res.* 165, 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2265-2>
- Kobatake, E., Tanaka, K., 1994. Neuronal selectivities to complex object features in the ventral visual pathway of the macaque cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 71, 856–867. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.71.3.856>
- Krapp, H.G., 2010. Sensorimotor transformation: from visual responses to motor commands. *Curr. Biol. CB* 20, R236–239. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.01.024>

- Krauzlis, R.J., 2004. Recasting the smooth pursuit eye movement system. *J. Neurophysiol.* 91, 591–603. <https://doi.org/10.1152/jn.00801.2003>
- Krebs, M.O., Gut-Fayand, A., Bourdel, M., Dischamp, J., Olié, J., 2000. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 45, 245–260.
- Kreither, J., Lopez-Calderon, J., Leonard, C.J., Robinson, B.M., Ruffle, A., Hahn, B., Gold, J.M., Luck, S.J., 2017a. Electrophysiological Evidence for Hyperfocusing of Spatial Attention in Schizophrenia. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 37, 3813–3823. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3221-16.2017>
- Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., Marsden, C.D., 1993. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J. Physiol.* 471, 501–519.
- Landgraf, S., Amado, I., Bourdel, M.-C., Leonardi, S., Krebs, M.-O., 2008. Memory-guided saccade abnormalities in schizophrenic patients and their healthy, full biological siblings. *Psychol. Med.* 38, 861–870. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001912>
- Latash, M.L., Levin, M.F., Scholz, J.P., Schöner, G., 2010. Motor Control Theories and Their Applications. *Med. Kaunas Lith.* 46, 382–392.
- Lehoux, C., Everett, J., Laplante, L., Emond, C., Trépanier, J., Brassard, A., René, L., Cayer, M., Mérette, C., Maziade, M., Roy, M.A., 2003. Fine motor dexterity is correlated to social functioning in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 62, 269–273.
- Lemon, R.N., 2008. Descending pathways in motor control. *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 195–218. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125547>
- Lemon, R.N., Johansson, R.S., Westling, G., 1995. Corticospinal control during reach, grasp, and precision lift in man. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 15, 6145–6156.
- Leonard, C.J., Kaiser, S.T., Robinson, B.M., Kappenman, E.S., Hahn, B., Gold, J.M., Luck, S.J., 2013. Toward the neural mechanisms of reduced working memory capacity in schizophrenia. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 23, 1582–1592. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs148>
- Lessard, N., McNally-Gagnon, A., Dubuc, M.-J., Forget, J., Mottard, J.-P., Leblanc, J., Lassonde, M., 2015. Preserved priming effect in individuals with schizophrenia: cues towards rehabilitation. *Cognit. Neuropsychiatry* 20, 512–525. <https://doi.org/10.1080/13546805.2015.1100111>
- Levin, S., 1984. Frontal lobe dysfunctions in schizophrenia--I. Eye movement impairments. *J. Psychiatr. Res.* 18, 27–55.
- Lin, K., Wu, Y., Chen, I. -che., Tsai, P., Wu, C., Chen, C., 2015. Dual-task performance involving hand dexterity and cognitive tasks and daily functioning in people with schizophrenia: a pilot study. *Am. J. Occup. Ther. Off. Publ. Am. Occup. Ther. Assoc.* 69, 6903250020p1-7. <https://doi.org/10.5014/ajot.2014.014738>
- Lindberg, P., Ody, C., Feydy, A., Maier, M.A., 2009. Precision in isometric precision grip force is reduced in middle-aged adults. *Exp. Brain Res.* 193, 213–224. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1613-4>
- Lindberg, P.G., Roche, N., Robertson, J., Roby-Brami, A., Bussel, B., Maier, M.A., 2012. Affected and unaffected quantitative aspects of grip force control in hemiparetic patients after stroke. *Brain Res.* 1452, 96–107. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.03.007>

- Lindberg, P.G., Térémetz, M., Charron, S., Kebir, O., Saby, A., Bendjemaa, N., Lion, S., Crépon, B., Gaillard, R., Oppenheim, C., Krebs, M.-O., Amado, I., 2016. Altered cortical processing of motor inhibition in schizophrenia. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 85, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.09.019>
- Lisberger, S.G., Morris, E.J., Tychsen, L., 1987. Visual motion processing and sensory-motor integration for smooth pursuit eye movements. *Annu. Rev. Neurosci.* 10, 97–129. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.10.030187.000525>
- Liu, S.K., Chiu, C.-H., Chang, C.-J., Hwang, T.-J., Hwu, H.-G., Chen, W.J., 2002. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *Am. J. Psychiatry* 159, 975–982. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.6.975>
- Liu, S.-K., Fitzgerald, P.B., Daigle, M., Chen, R., Daskalakis, Z.J., 2009. The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 65, 503–509. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.012>
- Llorca, P.-M., 2004. La schizophrénie, Encyclopédie Orphanet. ed.
- Luck, S.J., McClenon, C., Beck, V.M., Hollingworth, A., Leonard, C.J., Hahn, B., Robinson, B.M., Gold, J.M., 2014. Hyperfocusing in schizophrenia: Evidence from interactions between working memory and eye movements. *J. Abnorm. Psychol.* 123, 783–795. <https://doi.org/10.1037/abn0000003>
- Ludewig, K., Geyer, M.A., Vollenweider, F.X., 2003. Deficits in prepulse inhibition and habituation in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 54, 121–128.
- Maier, M.A., Armand, J., Kirkwood, P.A., Yang, H.-W., Davis, J.N., Lemon, R.N., 2002. Differences in the corticospinal projection from primary motor cortex and supplementary motor area to macaque upper limb motoneurons: an anatomical and electrophysiological study. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 12, 281–296.
- Mam-Lam-Fook, C., Danset-Alexandre, C., Pedron, L., Amado, I., Gaillard, R., Krebs, M.-O., 2017. Neuropsychology of subjects with ultra-high risk (UHR) of psychosis: A critical analysis of the literature. *L'Encephale* 43, 241–253. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.02.001>
- Manoach, D.S., Lee, A.K.C., Hämäläinen, M.S., Dyckman, K.A., Friedman, J.S., Vangel, M., Goff, D.C., Barton, J.J.S., 2013. Anomalous use of context during task preparation in schizophrenia: a magnetoencephalography study. *Biol. Psychiatry* 73, 967–975. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.12.018>
- Manschreck, T.C., Chun, J., Merrill, A.M., Maher, B.A., Boshes, R.A., Glatt, S.J., Faraone, S.V., Tsuang, M.T., Seidman, L.J., 2015. Impaired motor performance in adolescents at familial high-risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 168, 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.013>
- Manschreck, T.C., Maher, B.A., Candela, S.F., 2004. Earlier age of first diagnosis in schizophrenia is related to impaired motor control. *Schizophr. Bull.* 30, 351–360.
- Marsh, L., Suddath, R.L., Higgins, N., Weinberger, D.R., 1994. Medial temporal lobe structures in schizophrenia: relationship of size to duration of illness. *Schizophr. Res.* 11, 225–238.

- Martin, B., Franck, N., 2013. Remédiation cognitive dans la schizophrénie : indications et conditions d'utilisation, Cognitive remediation therapy in schizophrenia : indications and conditions of use, Remediación cognitiva en la esquizofrenia: indicaciones y condiciones de utilización. *Inf. Psychiatr.* 89, 57–62. <https://doi.org/10.3917/inpsy.8901.0057>
- Martinelli, C., Rigoli, F., Shergill, S.S., 2017. Aberrant Force Processing in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 43, 417–424. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw092>
- Martinez, G., Alexandre, C., Mam-Lam-Fook, C., Bendjemaa, N., Gaillard, R., Garel, P., Dziobek, I., Amado, I., Krebs, M.-O., 2017. Phenotypic continuum between autism and schizophrenia: Evidence from the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC). *Schizophr. Res.* 185, 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.012>
- Maw, J., Wong, K.Y., Gillespie, P., 2016. Hand anatomy. *Br. J. Hosp. Med. Lond. Engl.* 2005 77, C34-33, C38-40. <https://doi.org/10.12968/hmed.2016.77.3.C34>
- Mayer, A.R., Franco, A.R., Canive, J., Harrington, D.L., 2009. The effects of stimulus modality and frequency of stimulus presentation on cross-modal distraction. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 19, 993–1007. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn148>
- McGlashan, T.H., 1998. The profiles of clinical deterioration in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 32, 133–141.
- McGorry, P., Os, J. van, 2013. Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *The Lancet* 381, 343–345. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61268-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61268-9)
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., Chant, D., 2004. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med.* 2, 13. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-2-13>
- McGrath, J.J., Susser, E.S., 2009. New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Med. J. Aust.* 190, 7.
- McSorley, E., McCloy, R., Lyne, C., 2012. The spatial impact of visual distractors on saccade latency. *Vision Res.* 60, 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2012.03.007>
- Meyer, C.H., Lasker, A.G., Robinson, D.A., 1985. The upper limit of human smooth pursuit velocity. *Vision Res.* 25, 561–563.
- Midorikawa, A., Hashimoto, R., Noguchi, H., Saitoh, O., Kunugi, H., Nakamura, K., 2008. Impairment of motor dexterity in schizophrenia assessed by a novel finger movement test. *Psychiatry Res.* 159, 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.04.004>
- Mikula, L., Sahnoun, S., Pisella, L., Blohm, G., Khan, A.Z., 2018. Vibrotactile information improves proprioceptive reaching target localization. *PLOS ONE* 13, e0199627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199627>
- Millan, M.J., Andrieux, A., Bartzokis, G., Cadenhead, K., Dazzan, P., Fusar-Poli, P., Gallinat, J., Giedd, J., Grayson, D.R., Heinrichs, M., Kahn, R., Krebs, M.-O., Leboyer, M., Lewis, D., Marin, O., Marin, P., Meyer-Lindenberg, A., McGorry, P., McGuire, P., Owen, M.J., Patterson, P., Sawa, A., Spedding, M., Uhlhaas, P., Vaccarino, F., Wahlestedt, C., Weinberger, D., 2016b. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat. Rev. Drug Discov.* 15, 485–515. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28>

- Mittal, V.A., Dean, D.J., Bernard, J.A., Orr, J.M., Pelletier-Baldelli, A., Carol, E.E., Gupta, T., Turner, J., Leopold, D.R., Robustelli, B.L., Millman, Z.B., 2014. Neurological Soft Signs Predict Abnormal Cerebellar-Thalamic Tract Development and Negative Symptoms in Adolescents at High Risk for Psychosis: A Longitudinal Perspective. *Schizophr. Bull.* 40, 1204–1215. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt199>
- Möhring, N., Shen, C., Hahn, E., Ta, T.M.T., Dettling, M., Neuhaus, A.H., 2015. Mirror neuron deficit in schizophrenia: Evidence from repetition suppression. *Schizophr. Res.* 168, 174–179. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.035>
- Moschner, C., Baloh, R.W., 1994. Age-Related Changes in Visual Tracking. *J. Gerontol.* 49, M235–M238. <https://doi.org/10.1093/geronj/49.5.M235>
- Mouchet-Mages, S., Canceil, O., Willard, D., Krebs, M.-O., Cachia, A., Martinot, J.-L., Rodrigo, S., Oppenheim, C., Meder, J.-F., 2007. Sensory dysfunction is correlated to cerebellar volume reduction in early schizophrenia. *Schizophr. Res.* 91, 266–269. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.11.031>
- Mouchet-Mages, S., Rodrigo, S., Cachia, A., Mouaffak, F., Olie, J.P., Meder, J.F., Oppenheim, C., Krebs, M.O., 2011. Correlations of cerebello-thalamo-prefrontal structure and neurological soft signs in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 123, 451–458. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01667.x>
- Munetz, M.R., Benjamin, S., 1988. How to examine patients using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *Hosp. Community Psychiatry* 39, 1172–1177.
- Munoz, D.P., Broughton, J.R., Goldring, J.E., Armstrong, I.T., 1998. Age-related performance of human subjects on saccadic eye movement tasks. *Exp. Brain Res.* 121, 391–400.
- Murase, N., Duque, J., Mazzocchio, R., Cohen, L.G., 2004. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann. Neurol.* 55, 400–409. <https://doi.org/10.1002/ana.10848>
- Napier, J.R., 1956. The prehensile movements of the human hand. *J. Bone Joint Surg. Br.* 38-B, 902–913.
- Nguyen, J., Majmudar, U., Papathomas, T.V., Silverstein, S.M., Torres, E.B., 2016a. Schizophrenia: The micro-movements perspective. *Neuropsychologia* 85, 310–326. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.003>
- Nowak, D.A., Connemann, B.J., Alan, M., Spitzer, M., 2006. Sensorimotor dysfunction of grasping in schizophrenia: a side effect of antipsychotic treatment? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77, 650–657. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.084749>
- O'Driscoll, G.A., Benkelfat, C., Florencio, P.S., Wolff, A.-L.V.G., Joober, R., Lal, S., Evans, A.C., 1999. Neural Correlates of Eye Tracking Deficits in First-degree Relatives of Schizophrenic Patients: A Positron Emission Tomography Study. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 1127–1134. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.12.1127>
- O'Driscoll, G.A., Callahan, B.L., 2008. Smooth pursuit in schizophrenia: a meta-analytic review of research since 1993. *Brain Cogn.* 68, 359–370. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.023>
- Ono, S., 2015. The neuronal basis of on-line visual control in smooth pursuit eye movements. *Vision Res., On-line Visual Control of Action* 110, 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2014.06.008>

- Oswald, M.J., Tantirigama, M.L., Sonntag, I., Hughes, S.M., Empson, R.M., 2013. Diversity of layer 5 projection neurons in the mouse motor cortex. *Front. Cell. Neurosci.* 7. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00174>
- Overall, J.E., Gorham, D.R., 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep.* 10, 799–812. <https://doi.org/10.2466/pr0.1962.10.3.799>
- Owen, M.J., O'Donovan, M.C., 2017. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics. *World Psychiatry* 16, 227–235. <https://doi.org/10.1002/wps.20440>
- Park, S., Holzman, P.S., 1992. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 975–982.
- Pascual-Leone, A., Manoach, D.S., Birnbaum, R., Goff, D.C., 2002. Motor cortical excitability in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 52, 24–31.
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E.M., Hallett, M., 1994. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain J. Neurol.* 117 (Pt 4), 847–858.
- Patton, H.D., Amassian, V.E., 1954. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J. Neurophysiol.* 17, 345–363. <https://doi.org/10.1152/jn.1954.17.4.345>
- Paulsen, J.S., Heaton, R.K., Sadek, J.R., Perry, W., Delis, D.C., Braff, D., Kuck, J., Zisook, S., Jeste, D.V., 1995. The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 1, 88–99.
- Paz-Alonso, P.M., Ghetti, S., Ramsay, I., Solomon, M., Yoon, J., Carter, C.S., Ragland, J.D., 2013. Semantic processes leading to true and false memory formation in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 147, 320–325. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.007>
- Penfield, W., Rasmussen, T., 1950. The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function, The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function. Macmillan, Oxford, England.
- Perez, M.A., Cohen, L.G., 2009. Scaling of motor cortical excitability during unimanual force generation. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 45, 1065–1071. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.12.006>
- Perlstein, W.M., Carter, C.S., Barch, D.M., Baird, J.W., 1998. The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies. *Neuropsychology* 12, 414–425.
- Petrof, I., Viaene, A.N., Sherman, S.M., 2015. Properties of the primary somatosensory cortex projection to the primary motor cortex in the mouse. *J. Neurophysiol.* 113, 2400–2407. <https://doi.org/10.1152/jn.00949.2014>
- Pierrot-Deseilligny, C., Milea, D., Müri, R.M., 2004. Eye movement control by the cerebral cortex. *Curr. Opin. Neurol.* 17, 17–25.
- Proske, U., Gandevia, S.C., 2012. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol. Rev.* 92, 1651–1697. <https://doi.org/10.1152/physrev.00048.2011>
- Proske, U., Gandevia, S.C., 2009. The kinaesthetic senses. *J. Physiol.* 587, 4139–4146. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.175372>

- Ptak, R., Müri, R., 2013. The parietal cortex and saccade planning: lessons from human lesion studies. *Front. Hum. Neurosci.* 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00254>
- Putzhammer, A., Perfahl, M., Pfeiff, L., Hajak, G., 2005. Correlation of subjective well-being in schizophrenic patients with gait parameters, expert-rated motor disturbances, and psychopathological status. *Pharmacopsychiatry* 38, 132–138. <https://doi.org/10.1055/s-2005-864125>
- Radant, A.D., Dobie, D.J., Calkins, M.E., Olincy, A., Braff, D.L., Cadenhead, K.S., Freedman, R., Green, M.F., Greenwood, T.A., Gur, R.E., Gur, R.C., Light, G.A., Meichle, S.P., Millard, S.P., Mintz, J., Nuechterlein, K.H., Schork, N.J., Seidman, L.J., Siever, L.J., Silverman, J.M., Stone, W.S., Swerdlow, N.R., Tsuang, M.T., Turetsky, B.I., Tsuang, D.W., 2010. Antisaccade performance in schizophrenia patients, their first-degree biological relatives, and community comparison subjects: Data from the COGS study. *Psychophysiology* 47, 846–856. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01004.x>
- Radhu, N., de Jesus, D.R., Ravindran, L.N., Zanjani, A., Fitzgerald, P.B., Daskalakis, Z.J., 2013a. A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 124, 1309–1320. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.014>
- Rao, J., Chiappelli, J., Kochunov, P., Regenold, W.T., Rapoport, S.I., Hong, L.E., 2015. Is Schizophrenia a Neurodegenerative Disease? Evidence from of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Brains of Schizophrenia Patients and Matched Non-Psychiatric Controls. *Neurodegener. Dis.* 15, 38–44. <https://doi.org/10.1159/000369214>
- Rapoport, J.L., Giedd, J.N., Gogtay, N., 2012. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol. Psychiatry* 17, 1228–1238. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>
- Rashbass, C., 1961. The relationship between saccadic and smooth tracking eye movements. *J. Physiol.* 159, 326–338.
- Reuter, B., Kathmann, N., 2004. Using saccade tasks as a tool to analyze executive dysfunctions in schizophrenia. *Acta Psychol. (Amst.)* 115, 255–269. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2003.12.009>
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., Fogassi, L., 1996. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 3, 131–141.
- Robbins, T.W., 1996. Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 351, 1463–1470; discussion 1470–1471. <https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0131>
- Rodríguez, M., Muñiz, R., González, B., Sabaté, M., 2004. Hand movement distribution in the motor cortex: the influence of a concurrent task and motor imagery. *NeuroImage* 22, 1480–1491. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.02.040>
- Roland, P.E., 1984. Organization of motor control by the normal human brain. *Hum. Neurobiol.* 2, 205–216.
- Ronsse, R., Miall, R.C., Swinnen, S.P., 2009. Multisensory integration in dynamical behaviors: maximum likelihood estimation across bimanual skill learning. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 8419–8428. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5734-08.2009>
- Rosen, A.J., Lockhart, J.J., Gants, E.S., Westergaard, C.K., 1991. Maintenance of grip-induced muscle tension: a behavioral marker of schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 100, 583–593.

- Rossini, P.M., Barker, A.T., Berardelli, A., Caramia, M.D., Caruso, G., Cracco, R.Q., Dimitrijević, M.R., Hallett, M., Katayama, Y., Lücking, C.H., 1994. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 91, 79–92.
- Rowe, J.B., Siebner, H.R., 2012. The motor system and its disorders. *NeuroImage* 61, 464–477. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.042>
- Rusconi, E., Bestmann, S., 2009. On tickling brains to investigate minds. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 45, 1021–1024. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.05.001>
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., McGrath, J., 2005. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2, e141. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Sailer, U., Eggert, T., Strassnig, M., Riedel, M., Straube, A., 2007. Predictive eye and hand movements are differentially affected by schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 257, 413–422. <https://doi.org/10.1007/s00406-007-0749-8>
- Saoud, M., Amato, T. d', 2006. La schizophrénie de l'adulte: des causes aux traitements. Masson.
- Sawaki, R., Kreither, J., Leonard, C.J., Kaiser, S.T., Hahn, B., Gold, J.M., Luck, S.J., 2017. Hyperfocusing of attention on goal-related information in schizophrenia: Evidence from electrophysiology. *J. Abnorm. Psychol.* 126, 106–116. <https://doi.org/10.1037/abn0000209>
- Schellekens, W., Petridou, N., Ramsey, N.F., 2018. Detailed somatotopy in primary motor and somatosensory cortex revealed by Gaussian population receptive fields. *NeuroImage* 179, 337–347. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.06.062>
- Schieber, M.H., 2001. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *J. Neurophysiol.* 86, 2125–2143. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.5.2125>
- Schiffman, J., Walker, E., Ekstrom, M., Schulsinger, F., Sorensen, H., Mednick, S., 2004. Childhood videotaped social and neuromotor precursors of schizophrenia: a prospective investigation. *Am. J. Psychiatry* 161, 2021–2027. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.2021>
- Schröder, J., Niethammer, R., Geider, F.J., Reitz, C., Binkert, M., Jauss, M., Sauer, H., 1991. Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 6, 25–30.
- Schütz, A.C., Souto, D., 2011. Adaptation of catch-up saccades during the initiation of smooth pursuit eye movements. *Exp. Brain Res.* 209, 537–549. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2581-7>
- Seidler, R.D., Noll, D.C., Thiers, G., 2004. Feedforward and feedback processes in motor control. *NeuroImage* 22, 1775–1783. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.05.003>
- Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., McCarley, R.W., 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 49, 1–52.
- Shergill, S.S., Samson, G., Bays, P.M., Frith, C.D., Wolpert, D.M., 2005. Evidence for sensory prediction deficits in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 162, 2384–2386. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2384>

- Shergill, S.S., White, T.P., Joyce, D.W., Bays, P.M., Wolpert, D.M., Frith, C.D., 2014. Functional magnetic resonance imaging of impaired sensory prediction in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 71, 28–35. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.2974>
- Shteynberg, G., 2015. Shared Attention. *Perspect. Psychol. Sci. J. Assoc. Psychol. Sci.* 10, 579–590. <https://doi.org/10.1177/1745691615589104>
- Silverstein, M.L., Mavrolefteros, G., Turnbull, A., 2003. Premorbid factors in relation to motor, memory, and executive functions deficits in adult schizophrenia. *Schizophr. Res.* 61, 271–280.
- Simpson, G.M., Angus, J.W., 1970. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 212, 11–19.
- Smalianchuk, I., Jagadisan, U., Gandhi, N.J., 2018. Instantaneous midbrain control of saccade velocity. *J. Neurosci.* 0962–18. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0962-18.2018>
- Solopchuk, O., Alamia, A., Dricot, L., Duque, J., Zénon, A., 2017. cTBS disruption of the supplementary motor area perturbs cortical sequence representation but not behavioural performance. *NeuroImage* 163, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.013>
- Soubasi, E., Chroni, E., Gourzis, P., Zisis, A., Beratis, S., Papathanasopoulos, P., 2010. Cortical motor neurophysiology of patients with schizophrenia: a study using transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res.* 176, 132–136. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.04.003>
- Spampinato, D., Celnik, P., 2017. Temporal dynamics of cerebellar and motor cortex physiological processes during motor skill learning. *Sci. Rep.* 7, 40715. <https://doi.org/10.1038/srep40715>
- Spencer, R.F., Porter, J.D., 2006. Biological organization of the extraocular muscles, in: Büttner-Ennever, J.A. (Ed.), *Progress in Brain Research, Neuroanatomy of the Oculomotor System*. Elsevier, pp. 43–80. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)51002-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)51002-1)
- Spencer, R.F., Porter, J.D., 1988. Structural organization of the extraocular muscles. *Rev. Oculomot. Res.* 2, 33–79.
- Stegmayer, K., Bohlhalter, S., Vanbellingen, T., Federspiel, A., Moor, J., Wiest, R., Müri, R., Strik, W., Walther, S., 2016. Structural brain correlates of defective gesture performance in schizophrenia. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 78, 125–137. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.02.014>
- Stelmach, G.E., Castiello, U., Jeannerod, M., 1994. Orienting the finger opposition space during prehension movements. *J. Mot. Behav.* 26, 178–186. <https://doi.org/10.1080/00222895.1994.9941672>
- Stroop, R.J., 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 643–662.
- Stuphorn, V., Brown, J.W., Schall, J.D., 2010. Role of Supplementary Eye Field in Saccade Initiation: Executive, Not Direct, Control. *J. Neurophysiol.* 103, 801–816. <https://doi.org/10.1152/jn.00221.2009>

- Stuve, T.A., Friedman, L., Jesberger, J.A., Gilmore, G.C., Strauss, M.E., Meltzer, H.Y., 1997. The relationship between smooth pursuit performance, motion perception and sustained visual attention in patients with schizophrenia and normal controls. *Psychol. Med.* 27, 143–152.
- Sun, H., Blakely, T.M., Darvas, F., Wander, J.D., Johnson, L.A., Su, D.K., Miller, K.J., Fetz, E.E., Ojemann, J.G., 2015. Sequential activation of premotor, primary somatosensory and primary motor areas in humans during cued finger movements. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 126, 2150–2161. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.01.005>
- Sweeney, J.A., Luna, B., Srinivasagam, N.M., Keshavan, M.S., Schooler, N.R., Haas, G.L., Carl, J.R., 1998. Eye tracking abnormalities in schizophrenia: evidence for dysfunction in the frontal eye fields. *Biol. Psychiatry* 44, 698–708.
- Synofzik, M., Thier, P., Leube, D.T., Schlotterbeck, P., Lindner, A., 2010. Misattributions of agency in schizophrenia are based on imprecise predictions about the sensory consequences of one's actions. *Brain J. Neurol.* 133, 262–271. <https://doi.org/10.1093/brain/awp291>
- Takahashi, M., Shinoda, Y., 2018. Brain Stem Neural Circuits of Horizontal and Vertical Saccade Systems and their Frame of Reference. *Neuroscience* 392, 281–328. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.08.027>
- Teremetz, M., Amado, I., Bendjemaa, N., Krebs, M.-O., Lindberg, P.G., Maier, M.A., 2014a. Deficient grip force control in schizophrenia: behavioral and modeling evidence for altered motor inhibition and motor noise. *PloS One* 9, e111853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111853>
- Téremetz, M., Carment, L., Brénugat-Herne, L., Croca, M., Bleton, J.-P., Krebs, M.-O., Maier, M.A., Amado, I., Lindberg, P.G., 2017. Manual Dexterity in Schizophrenia-A Neglected Clinical Marker? *Front. Psychiatry* 8, 120. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00120>
- Téremetz, M., Colle, F., Hamdoun, S., Maier, M.A., Lindberg, P.G., 2015. A novel method for the quantification of key components of manual dexterity after stroke. *J. Neuroengineering Rehabil.* 12, 64. <https://doi.org/10.1186/s12984-015-0054-0>
- Thomann, P.A., Wüstenberg, T., Santos, V.D., Bachmann, S., Essig, M., Schröder, J., 2009. Neurological soft signs and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Psychol. Med.* 39, 371–379. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003656>
- Thompson, P.M., Vidal, C., Giedd, J.N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., Toga, A.W., Rapoport, J.L., 2001a. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 11650–11655. <https://doi.org/10.1073/pnas.201243998>
- Thompson, P.M., Vidal, C., Giedd, J.N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., Toga, A.W., Rapoport, J.L., 2001b. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 11650–11655. <https://doi.org/10.1073/pnas.201243998>
- Thura, D., Cisek, P., 2017. The Basal Ganglia Do Not Select Reach Targets but Control the Urgency of Commitment. *Neuron* 95, 1160–1170.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.039>

- Tissier, C., Linzarini, A., Allaire-Duquette, G., Mevel, K., Poirel, N., Dollfus, S., Etard, O., Orliac, F., Peyrin, C., Charron, S., Raznahan, A., Houdé, O., Borst, G., Cachia, A., 2018. Sulcal Polymorphisms of the IFC and ACC Contribute to Inhibitory Control Variability in Children and Adults. *eNeuro* 5. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0197-17.2018>
- Todorov, E., Jordan, M.I., 2002. Optimal feedback control as a theory of motor coordination. *Nat. Neurosci.* 5, 1226–1235. <https://doi.org/10.1038/nn963>
- Tsai, I.-N., Lin, J.-J., Lu, M.-K., Tan, H.-P., Jang, F.-L., Gan, S.-T., Lin, S.-H., 2016. Improving risk assessment and familial aggregation of age at onset in schizophrenia using minor physical anomalies and craniofacial measures. *Medicine (Baltimore)* 95, e4406. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004406>
- Ugawa, Y., Uesaka, Y., Terao, Y., Hanajima, R., Kanazawa, I., 1995. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann. Neurol.* 37, 703–713. <https://doi.org/10.1002/ana.410370603>
- Usrey, W.M., Alitto, H.J., 2015. Visual Functions of the Thalamus. *Annu. Rev. Vis. Sci.* 1, 351–371. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-082114-035920>
- Ustün, T.B., Rehm, J., Chatterji, S., Saxena, S., Trotter, R., Room, R., Bickenbach, J., 1999. Multiple-informant ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries. WHO/NIH Joint Project CAR Study Group. *Lancet Lond. Engl.* 354, 111–115.
- van der Gaag, M., Smit, F., Bechdolf, A., French, P., Linszen, D.H., Yung, A.R., McGorry, P., Cuijpers, P., 2013. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr. Res.* 149, 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.004>
- van Roon, D., Caeyenberghs, K., Swinnen, S.P., Smits-Engelsman, B.C.M., 2008. Development of Feedforward Control in a Dynamic Manual Tracking Task. *Child Dev.* 79, 852–865.
- van Tricht, M.J., Nieman, D.H., Bour, L.J., Boeree, T., Koelman, J.H.T.M., de Haan, L., Linszen, D.H., 2010. Increased saccadic rate during smooth pursuit eye movements in patients at Ultra High Risk for developing a psychosis. *Brain Cogn.* 73, 215–221. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.05.005>
- Voss, M., Moore, J., Hauser, M., Gallinat, J., Heinz, A., Haggard, P., 2010. Altered awareness of action in schizophrenia: a specific deficit in predicting action consequences. *Brain* 133, 3104–3112. <https://doi.org/10.1093/brain/awq152>
- Walther, S., Mittal, V.A., 2016. Why We Should Take a Closer Look at Gestures. *Schizophr. Bull.* 42, 259–261. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv229>
- Walther, S., Stegmayer, K., Sulzbacher, J., Vanbellingen, T., Müri, R., Strik, W., Bohlhalter, S., 2015. Nonverbal social communication and gesture control in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 41, 338–345. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu222>
- Wang, N., Perkins, E., Zhou, L., Warren, S., May, P.J., 2013. Anatomical Evidence that the Superior Colliculus Controls Saccades through Central Mesencephalic Reticular Formation Gating of Omnipause Neuron Activity. *J. Neurosci.* 33, 16285–16296. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2726-11.2013>

- Weiss, C., Nettekoven, C., Rehme, A.K., Neuschmelting, V., Eisenbeis, A., Goldbrunner, R., Grefkes, C., 2013. Mapping the hand, foot and face representations in the primary motor cortex - retest reliability of neuronavigated TMS versus functional MRI. *NeuroImage* 66, 531–542. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.046>
- Whitty, P., Clarke, M., Browne, S., McTigue, O., Kamali, M., Feeney, L., Lane, A., Kinsella, A., Waddington, J.L., Larkin, C., O’Callaghan, E., 2003. Prospective evaluation of neurological soft signs in first-episode schizophrenia in relation to psychopathology: state versus trait phenomena. *Psychol. Med.* 33, 1479–1484.
- Wilquin, H., Delevoeye-Turrell, Y., Dione, M., Giersch, A., 2018. Motor Synchronization in Patients With Schizophrenia: Preserved Time Representation With Abnormalities in Predictive Timing. *Front. Hum. Neurosci.* 12, 193. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00193>
- Wobrock, T., Schneider-Axmann, T., Retz, W., Rösler, M., Kadovic, D., Falkai, P., Schneider, M., 2009. Motor circuit abnormalities in first-episode schizophrenia assessed with transcranial magnetic stimulation. *Pharmacopsychiatry* 42, 194–201. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1224137>
- Wolff, A.L., O’Driscoll, G.A., 1999. Motor deficits and schizophrenia: the evidence from neuroleptic-naïve patients and populations at risk. *J. Psychiatry Neurosci.* JPN 24, 304–314.
- Wolpert, D.M., Kawato, M., 1998. Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural Netw.* 11, 1317–1329. [https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(98\)00066-5](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(98)00066-5)
- Wright, K.W., 2003. Anatomy and Physiology of Eye Movements, in: Wright, K.W., Spiegel, P.H. (Eds.), *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Springer New York, New York, NY, pp. 125–143. https://doi.org/10.1007/978-0-387-21753-6_8
- Wurtz, R.H., Goldberg, M.E., Robinson, D.L., 1982. Brain mechanisms of visual attention. *Sci. Am.* 246, 124–135.
- Xiong, J., Parsons, L.M., Gao, J.-H., Fox, P.T., 1999. Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images. *Hum. Brain Mapp.* 8, 151–156. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)8:2/3<151::AID-HBM13>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:2/3<151::AID-HBM13>3.0.CO;2-5)
- Yahagi, S., Ni, Z., Takahashi, M., Takeda, Y., Tsuji, T., Kasai, T., 2003. Excitability changes of motor evoked potentials dependent on muscle properties and contraction modes. *Motor Control* 7, 328–345.
- Young, R.W., 2003. Evolution of the human hand: the role of throwing and clubbing. *J. Anat.* 202, 165–174. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2003.00144.x>
- Zatsiorsky, V.M., Latash, M.L., 2008. Multi-finger Prehension: An overview. *J. Mot. Behav.* 40, 446–476. <https://doi.org/10.3200/JMBR.40.5.446-476>
- Ziemann, U., Rothwell, J.C., Ridding, M.C., 1996. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J. Physiol.* 496, 873–881.
- Zimmermann, P., Fimm, B., 2002. A test battery for attentional performance, in: *Applied Neuropsychology of Attention, Theory, Diagnosis and Rehabilitation*.

Annexe 1 : liste des publications

Articles soumis dans un journal international à comité de lecture :

- Carment L., Dupin L., Guedj L., Térémetz M., Krebs MO., Cuenca M., Maier MA., Amado I., Lindberg PG. **‘Impaired attentional modulation of sensorimotor control and cortical excitability in schizophrenia’**. *Soumis*
- Dupin L., Carment L., Guedj L., Cuenca M., Krebs MO., Maier MA., Amado I., Lindberg PG. **‘Impaired implicit statistical adaptation of movement execution and predictive corticospinal excitability in schizophrenia’**. *Soumis*

Articles publiés dans un journal international à comité de lecture :

- Carment L., Maier MA., Sangla S., Guiraud V., Mesure S., Vidaillhet M., Lindberg PG., Bleton JP. **‘Does dystonic muscle activity affect sense of effort in cervical dystonia?’**. *Plos One*, 2017, 10.13171/journal.pone.0172019
- Térémetz M., Carment L., Brénugat-Herne L., Croca M., Bleton JP., Krebs MO., Maier MA., Amado I., Lindberg PG. **‘Manual dexterity in schizophrenia- a neglected clinical marker?’**. *Frontiers in Psychiatry*, 2018, 10.3389/fpsyt.2017.00120
- Carment L., Abdelatif A., Pariel S., Maier MA., Belmin J., Lindberg PG. **‘Manual dexterity and aging: a pilot study disentangling sensorimotor and cognitive decline’**. *Frontiers in Neurology*, 2018, 10.3389/fneur.2018.00910

Communications affichées en congrès :

2015

- Carment L., Maier MA., Sangla S., Guiraud V., Mesure S., Vidaillhet M., Lindberg PG., Bleton JP. **‘Force control and integration of proprioceptive feedback in cervical dystonia’**. *Progress in Motor Control X congress, Budapest, Juillet*

2017

- Carment L., Maier MA., Sangla S., Guiraud V., Mesure S., Vidaillhet M., Lindberg PG., Bleton JP. **'Use of sense of effort cues depends on clinical features in cervical dystonia'**. *Second congress on NeuroRehabilitation and Neural Repair, Maastricht, Mai*
- Carment L., Dupin L., Guedj L., Térémetz M., Krebs MO., Cuenca M., Maier MA., Amado I., Lindberg PG. **'Motor control in schizophrenia: does behavioral performance reflect cortical excitability deficits?'**. *Progress in Motor Control XI congress Miami, Juillet*
- Carment L., Dupin L., Guedj L., Térémetz M., Krebs MO., Cuenca M., Maier MA., Amado I., Lindberg PG. **'Contrôle de la dextérité et de l'oculomotricité dans la schizophrénie : les performances comportementales reflètent-elles un déficit d'excitabilité corticale ?'**. *Forum de l'Institut de Psychiatrie, 6ème édition, Octobre*

2018

- Carment L., Guedj L., Dupin L., Térémetz M., Krebs MO., Cuenca M., Maier MA., Amado I., Lindberg PG. **'L'attention et la modulation de l'excitabilité corticale permettent-ils d'expliquer les déficits sensorimoteurs observés dans la schizophrénie ?'**. *16ème Congrès de l'Encéphale, Janvier*

Encadrement de stage :

- Co-encadrant, **La réalité virtuelle au service de la dextérité manuelle**. Landais C., Stage M1 année 2015/2016, Centre de Formation Universitaire d'Orthophonie de Nantes
- Encadrant, **Contrôle de la dextérité manuelle chez les patients atteints de schizophrénie**. Ohnona S., Stage L3 année 2016/2017, License Sciences de la Vie, Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI

Annexe 2 : copies des publications

Articles publiés ou soumis directement liés au travail de thèse :

1. Carment L., Dupin L., Guedj L., Térémetz M., Krebs MO., Cuenca M., Maier MA., Amado I., Lindberg PG. **‘Impaired attentional modulation of sensorimotor control and cortical excitability in schizophrenia’**. *Manuscript*
2. Dupin L., Carment L., Guedj L., Cuenca M., Krebs MO., Maier MA., Amado I., Lindberg PG. **‘Impaired implicit statistical adaptation of movement execution and predictive corticospinal excitability in schizophrenia’**. *Manuscript*
3. Térémetz M., Carment L., Brénugat-Herne L., Croca M., Bleton JP., Krebs MO., Maier MA., Amado I., Lindberg PG. **‘Manual dexterity in schizophrenia- a neglected clinical marker?’**. *Frontiers in Psychiatry*, 2018, 10.3389/fpsy.2017.00120

Articles publiés ou soumis non spécifiquement liés au travail de thèse :

4. Carment L., Abdelatif A., Pariel S., Maier MA., Belmin J., Lindberg PG. **‘Manual dexterity and aging: a pilot study disentangling sensorimotor and cognitive decline’**. *Frontiers in Neurology*, 2018, 10.3389/fneur.2018.00910
5. Carment L., Maier MA., Sangla S., Guiraud V., Mesure S., Vidailhet M., Lindberg PG., Bleton JP. **‘Does dystonic muscle activity affect sense of effort in cervical dystonia?’**. *Plos One*, 2017, 10.13171/journal.pone.0172019

ARTICLE 1

**Impaired attentional modulation of sensorimotor control and
cortical excitability in schizophrenia.**

Impaired attentional modulation of sensorimotor control and cortical excitability in schizophrenia

Loïc Carment^{1,2,3}, Lucile Dupin^{1,2,3}, Laura Guedj⁴, Maxime Térémetz^{1,2,3}, Marie-Odile Krebs^{1,3,4}, Macarena Cuenca^{3,5}, Marc A. Maier^{2,3,6}, Isabelle Amado^{1,3,4}, Pålvel G. Lindberg^{1,2,3}

Affiliations:

1. Centre for Psychiatry and Neuroscience, INSERM U894, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France
2. Fédération de Recherche en Neurosciences, FR3636, CNRS - Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 75006 Paris, France
3. Institut de psychiatrie, CNRS GDR3557
4. SHU, Resource Center for Cognitive Remediation and Psychosocial Rehabilitation, Université Paris Descartes, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France
5. Centre de recherche clinique, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France
6. Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Corresponding author: Loïc Carment

102-108 rue de la santé,

75014, Paris, France

loic.carment@inserm.fr

+33 1 40 78 92 44

Running title:

Attentional modulation in schizophrenia

Keywords:

Schizophrenia; Force control; Attention; Cortical excitability; Eye movement

Number of words in the abstract: 398; Number of words in the main text: 5873

Number of figures: 5; Number of tables: 3; Number of supplements: 1

Abstract:

Background: Impairments in sensorimotor, attentional and working memory processing have been consistently reported in schizophrenia. However, the interaction between cognitive and sensorimotor impairments and the underlying neural mechanisms remains largely uncharted. We hypothesized that altered attentional processing in patients with schizophrenia, probed through saccadic inhibition, would partly explain impaired sensorimotor control and would be reflected as impaired task-dependent modulation of cortical excitability and inhibition.

Methods: 25 stabilized patients with schizophrenia were recruited and compared to 17 unaffected siblings and 25 healthy control subjects. Subjects performed visuomotor grip force-tracking alone (single-task condition) and with increased cognitive load (dual-task condition). In the dual-task condition, two types of trials were randomly presented: trials with visual distractors (requiring inhibition of saccades) or trials with addition of numbers (requiring saccades and addition). Both dual-task trial types required divided visual attention to the force-tracking target and to the distractor or number. Gaze tracking was measured during force-tracking tasks and task-dependent modulation of cortical excitability and inhibition were assessed using transcranial magnetic stimulation. **Results:** In the single-task patients with schizophrenia showed increased force-tracking error as predicted. In dual-task distraction trials, tracking error increased further in patients, but not in the other two groups. Patients inhibited fewer saccades to distractors and the capacity to inhibit saccades was discriminant of tracking performance between groups. Cortical excitability at rest was not different between groups and increased for all groups during single-task tracking. However, cortical excitability during single-task increased to a greater extent in patients (80%) compared to controls (40%). Compared to single-task tracking, the dual-task increased cortical excitability in control subjects, whereas patients showed decreased excitability. Again, the group differences in cortical excitability were no longer significant when failure to inhibit saccades was included as covariate. Cortical inhibition was reduced in patients in all conditions, and only healthy controls increased inhibition in dual-task. Siblings had similar force-tracking and gaze performance as controls but showed altered task-related modulation of cortical excitability and inhibition in dual-task. In patients, neuropsychological scores of attention correlated with sensorimotor performance and with modulation of cortical excitability. Disorganization symptoms were greatest in patients with weakest task-dependent modulation of cortical excitability. **Discussion:** These findings indicate that deficient divided visual attention contributes to impaired sensorimotor performance in schizophrenia and is reflected in impaired modulation

of cortical excitability and inhibition. In siblings, altered modulation of cortical excitability and inhibition is consistent with a genetic risk for cortical abnormality.

Introduction

Sensorimotor impairments are common in schizophrenia, even at an early stage of the disease (Manschreck et al., 2004, 2015). These impairments are characterised by a decreased ability to integrate and process sensory stimuli in order to execute a contextually appropriate motor action. They have, in part, been clinically operationalized as neurological soft signs (NSS), encompassing a set of discrete motor and sensorimotor abnormalities (Krebs et al., 2000). Sensorimotor impairments and NSS may, from the prodromal stage, predict the course of schizophrenia (Millan et al., 2016; Mittal, 2016; Walther et al., 2016; Caldani et al., 2017a; Térémetz et al., 2017). Impaired sensorimotor integration has been shown in a variety of tasks, including gait and posture (Kent et al., 2012; Bernard et al., 2014), fine motor function (Walther and Mittal, 2016) or gaze control (Calkins et al., 2008). In particular, patients with schizophrenia were less accurate in adjusting grip or finger force to a visual target (Rosen et al., 1991; Teremetz et al., 2014; Térémetz et al., 2017). These deficits constitute a non-negligible source of disability in everyday living for patients with schizophrenia (Bowie et al., 2006), may impact social functioning (Lehoux et al., 2003; Walther et al., 2015), and eventually lead to negative symptoms (Walther et al., 2016) or disorganization (Giersch et al., 2013).

Antipsychotic medication might account for some of the sensorimotor impairments in schizophrenia (Putzhammer et al., 2005; Nowak et al., 2013). However, growing evidence supports presence of sensorimotor impairments independent of medication. Impairments have been reported in first episode psychosis in a tapping task (Exner et al., 2006), in neuroleptic-naïve subjects when assessed for manual accuracy (Caligiuri and Lohr, 1994; Wolff and O'Driscoll, 1999; Ayehu et al., 2014; Teremetz et al., 2014) and also in subjects with ultra-high risk (UHR) for developing a psychosis in terms of gaze control, e.g. saccades (Caldani et al., 2017b) and smooth pursuit eye movements (van Tricht et al., 2010).

Schizophrenia is associated with altered attention, memory and executive functions (Fioravanti et al., 2005; Bowie et al., 2006). It has been proposed that impairments observed in complex motor tasks might be of cognitive rather than motor origin, i.e., due to altered allocation of attention (Delevoye-Turrell et al., 2006), poor sequence planning (Delevoye-Turrell et al., 2003; Grootens et al., 2009; Giersch et al., 2013), or deficient working memory (Lin et al., 2015). Together, these studies suggest a contribution of cognition to observed sensorimotor impairments in schizophrenia.

Cortical excitation-inhibition imbalance in primary motor cortex may contribute to sensorimotor impairments in schizophrenia. There is evidence for reduced short latency intracortical inhibition (SICI), measured using transcranial magnetic stimulation (TMS), during

rest in schizophrenia (Daskalakis et al., 2002; review: Radhu et al., 2013). The cortical silent period, another TMS measure of inhibition, has also been shown to be prolonged or reduced (Wobrock et al., 2009). In contrast, TMS studies on corticospinal excitability (during rest) have not shown differences in schizophrenia (Pascual-Leone et al., 2002; Soubasi et al., 2010; Radhu et al., 2013). However, this does not exclude altered task-related modulation of cortical excitability and inhibition in schizophrenia. Studies addressing this issue are scarce. We recently showed reduced task-modulated SICI in schizophrenia using a motor inhibition paradigm, and this was related to greater prefrontal and premotor activation on functional magnetic resonance imaging (Lindberg et al., 2016). Similarly, computational modelling of grip force-tracking deficits suggested a contribution of altered task-modulated inhibition (Teremetz et al., 2014).

It has been shown in non-human primates that attention influences primary motor cortex excitability through modulation from parietal cortex (Wurtz et al., 1982). In healthy subjects, attention can modulate motor cortex excitability in a hand motor task, revealed using TMS (Conte et al., 2007; Hannah et al., 2018), but this remains largely unstudied in patients with schizophrenia. An electroencephalography (EEG) study revealed a reduced modulation of cortical activations, less focally organized, in an auditory odd-ball task requiring attention in schizophrenia (Gomez-Pilar et al., 2017). However, how cognitive demands in sensorimotor tasks modulate TMS measures of cortical excitability and inhibition remains unexplored.

In this study, we investigated how cognitive load, experimentally manipulated using a dual-task paradigm, interacts with sensorimotor performance in schizophrenia. A visuomotor grip force-tracking task was first performed in a single-task condition. Then subjects performed grip force-tracking within a dual-task condition requiring simultaneous discrimination of peripheral visual cues (shapes or numbers). Subjects were instructed not to look at shapes while executing force-tracking (visual distractor trials with inhibition of saccades), but to look at (perform a saccade) and add successive numbers. On the behavioural level, we hypothesized that force-tracking error would increase in the dual-task. Given the attentional deficits reported in schizophrenia (Kreither et al., 2017) and the difficulty to inhibit saccades (Calkins et al., 2008), we hypothesized more specifically that force-tracking error would increase only in patients in dual-task distractor trials. In contrast, given that subjects were required to perform saccades when adding numbers, we predicted an increase in tracking error in all groups in these trials, but expected that this effect would be greatest in patients (Lin et al., 2015). In terms of task-related gaze, we predicted that patients would show decreased smooth pursuit accuracy and failure to inhibit saccades to distractors, reflecting impaired visual attention (Calkins et al.,

2008). The concomitant monitoring of tracking performance and gaze informs on eye-hand coordination, which is highly coupled in healthy subjects (Johansson et al., 2001), but yet uncharacterized in schizophrenia.

Neuroimaging and EEG studies indicate altered structural and functional connectivity in schizophrenia (Gomez-Pilar et al., 2017; O'Donoghue et al., 2017). Given the impaired excitation-inhibition balance in schizophrenia (Gao and Penzes, 2015), we predicted that altered distributed network activity in patients would lead to impaired task-related modulation of cortical excitability and inhibition, and this as a function of cognitive load. More specifically, given the hyperfocusing of attention in schizophrenia (Kreither et al., 2017), we predicted that patients would have increased motor cortex excitability compared to control subjects during single-task force tracking. We also expected that increased cognitive load (in the dual-task condition) would further increase excitability in healthy controls (Conte et al., 2007), but not in patients.

Materials and methods

Participants

Twenty-five patients (7 females, 18 males, mean age $\pm$ SD: 31 $\pm$ 9y.), fulfilling DSM-IV-R criteria for schizophrenia (APA, 2000), were recruited in the university department (SHU) at Sainte-Anne Hospital, Paris, France. Patients with Schizophrenia (PSZ) were all clinically stabilized and medicated with stable dose of atypical antipsychotics for at least one month. Patients on Clozapine-based treatment were excluded, since Clozapine affects cortical excitability and inhibition (Daskalakis et al., 2008; Kaster et al., 2015). Twenty-five healthy control subjects (HC), age- and gender-matched (mean age: 30 $\pm$ 7y.), and 17 non-psychotic siblings (SIB; 12 females and 5 males, mean age: 36 $\pm$ 10y.; 2 siblings of PSZ group) were also recruited. An approximated intelligent quotient (aQI) was obtained (WAIS-III; Grégoire and Wierzbicki, 2009) and subjects with a score <80 were excluded. Three subjects in each group were left-handed (Edinburg handedness inventory; Oldfield, 1971). All subjects were assessed with the Diagnostic Interview for Genetic Studies v3.0 to ascertain the diagnosis in patients and to preclude axis 1 and 2 diagnosis in healthy control subjects and siblings (Nurnberger et al., 1994). The study received ethical approval from the regional ethics committee (Ile de France VIII; ClinicalTrials: NCT02826629) and all subjects provided written informed consent.

Clinical and Neuropsychological Assessments

For patients, clinical symptomatology (Table 1) was assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay et al., 1987) and complemented with the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall and Gorham, 1962). All groups underwent clinical assessments of neurological soft signs (NSS; Krebs et al., 2000) defining three main functional sub-scores: (i) sensory integration, (ii) motor integration, (iii) motor coordination. Extra-pyramidal symptoms and abnormal involuntary movements were, respectively, assessed with the Simpson Angus Extra-Pyramidal Scale (SAS; Simpson and Angus, 1970) and the Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS; Munetz and Benjamin, 1988). Neuropsychological assessment included the Test battery for Attentional Performance (TAP; Zimmermann and Fimm, 2002) and the Stroop color naming test (Stroop, 1935).

Visuomotor grip force-tracking task

Subjects performed a manual visuomotor grip force-tracking task with their right hand in two conditions (Fig.1).

(i) Single-task condition: grip force-tracking (Single; similar to: Teremetz et al., 2014): Subjects had to accurately match their grip force, represented by a red cursor (moving vertically), to the target force, a right-to-left scrolling line. The target force followed a ramp-hold-and-release paradigm. A single trial consisted of four successive periods: rest (3s baseline force, 0N), ramp (2s, linearly increasing force), hold (3s, steady force) and release (instantaneous drop to baseline). Trials were organized in blocks of six trials to a force target level of 5N or 10% maximum voluntary contraction (MVC). A block at each force level was repeated 3 times (for a total of 36 trials; duration: 5'30"). This condition corresponds to the basic (lowest) level of cognitive load.

(ii) Dual-task condition: while subjects performed the force-tracking task two types of visual cues were displayed in interleaved order. (i) Distractors, consisting of white-filled shapes (square, star, triangle, 2x2cm), were displayed for 500ms (in pseudo-random positions at least 12 cm away from the cursor) in one of the four periods (Dual-DIST trials). Timing of appearance was unpredictable and in each of the four periods defined as follows: 1500ms into REST; 380ms before RAMP-onset; 1500ms into HOLD; or 380ms before RELEASE. A maximum of two distractors appeared per trial. Subjects had to focus on the tracking task and inhibit saccades toward distractors. (ii) Numbers were displayed (Dual-ADD trials; from 1 to 9, 2x2cm) for 500ms in pseudo-random positions and with onset-times identical to Dual-DIST

trials. Subjects had to make a saccade toward the stimulus, mentally sum the numbers of successive trials, and report the sum after an auditory cue (given after six Dual-task trials).

Thus, the Dual-task condition contained trials sharing a discrimination component (subjects were required to either inhibit or exert a saccade according the type of the visual stimulus), as well as a memory retention component of the score from the added numbers, thus cognitive load was higher than in the single-task condition. In addition, since the addition occurs during Dual-ADD trials only, while memory retention was required in both Dual-task trials, Dual-DIST trials represent intermediate and Dual-ADD trials highest cognitive load.

The order of trials was: 36 successive Single-task trials (5'30''), followed by 72 pseudo-randomly intermingled Dual-DIST and Dual-ADD trials (2x 5'30''). For familiarisation, all subjects performed a series of 6 consecutive Single-task trials at 10%MVC before data recording. MVC was assessed using a power grip dynamometer. Subjects were instructed prior to the task: to accurately match their grip force to the target force at all times, to ignore (inhibit saccades to) distractors, but to make saccades to relevant visual stimuli (numbers), to mentally sum the successively appearing numbers, and to verbally report the sum after a cue. Thus, whether to inhibit (Dual-DIST trial) or make a saccade (Dual-ADD trial) to a visual extrafoveal stimulus depended on peripheral visual on-line information.

Force recording and analysis

Tracking force was measured using the Power Grip Manipulandum (www.sensix.fr) and sampled at 1kHz using a CED Power1401 (www.ced.co.uk) connected to a computer running Spike2V6.

Visuomotor tracking performance was analyzed using MatlabV9.1 (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). Acquired grip force was down-sampled to 100Hz, and smoothed by a 20ms sliding window. The following measures were extracted trial-by-trial, grouped for each condition (Single-task, Dual-DIST, Dual-ADD) and then averaged across 108 trials for each subject.

- Root Mean Square Error (RMSe, N) was calculated from the absolute summed error between the target force and the tracking force. Error was extracted in the ramp and hold periods.
- Force onset (ms): time of the positive peak value of the derivative of the tracking force in the interval: target ramp-onset-500ms to ramp-onset+500ms.

- Force offset (ms): time of the negative peak value of the derivative of tracking force in the interval of ± 500 ms around target release.

Gaze recording and analysis

Eye movements were recorded during the visuomotor task, with head stabilized (forehead and chin rest) in the dark. Each eye was scanned at 300Hz by the Mobile EBT Tracker (www.suricog.com). After calibration (Caldani et al., 2017b), eye position was sampled at 1kHz using linear interpolation and filtered with a 30ms moving average window. MatlabV9.1 was used to extract eye movements. Eye blinks and trials with missing/artefactual data were excluded (PSZ: 76%, HC: 87%, SIB: 89% of trials were kept for analysis). Saccade criteria: onset between 100ms and 600ms following a stimulus; saccade direction toward stimulus position; ratio between saccade amplitude and stimulus position between 0.8 and 1.2; Saccade onset: first point with velocity $> 30^\circ/\text{s}$. Offset: first point $< 30^\circ/\text{s}$ (Duyck et al., 2016).

Saccade performance:

- Saccadic inhibition (%): $100 - \% \text{saccades to distractors (72 stimuli)}$; 100% represents full inhibition (= no saccades to distractors).
- Saccadic execution (%): $\% \text{saccades to displayed numbers (36 stimuli)}$.

Smooth Pursuit Eye Movement (SPEM): Vertical SPEM was analyzed during the ramp period (from target ramp onset-150ms to target ramp offset+300ms). Note: the ramp period corresponds to a constant vertical target force velocity.

- SPEM latency: latency of SPEM initiation from the onset of tracking force increase (vertical cursor movement during ramp) defined as: time of maximal eye movement acceleration within 300ms of tracking force onset.
- SPEM Gain: ratio of eye velocity to target force velocity.

Electrophysiological recordings

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) was used to assess cortical excitability and inhibition during task performance. Motor evoked potentials (MEPs) were recorded from 4 hand muscles using surface EMG electrodes (www.adinstruments.com) including the first dorsal interosseous (1DI); abductor digiti minimi (ADM), flexor carpi radialis (FCR); extensor carpi radialis (ECR). EMG signals were amplified with a CED 1902, sampled at 1kHz using a CED Power1401 connected to a computer running Spike2V6 (www.ced.co.uk). TMS was applied over the cortical representation of the right 1DI (contralateral hemisphere) using a figure-of-eight coil (7cm diameter) connected to two synchronized Magstim 200 units

(www.magstim.com). Optimal coil position was defined as the stimulation site inducing the largest 1DI MEPs (i.e., MEPs > 50mV) at the lowest intensity. The neuronavigation system was used during the entire session and coil position was maintained at a maximum of ± 5 mm and/or 5° shift from the target using default MRI scan (www.ant-neuro.com).

Baseline measures

Baseline measures of resting motor threshold (rMT), cortical excitability, and short-latency intracortical inhibition (SICI) were assessed at complete rest, prior to the visuomotor tasks. rMT was measured as the lowest stimulator intensity (%) that elicited a MEP > 50mV in at least five out of ten stimulations (Rossini et al., 1994) and cortical excitability was calculated from average MEP amplitude of 15 single pulse stimulations at 120% rMT. SICI was measured as the % reduction of the conditioned MEP obtained by paired-pulse stimulation (subthreshold conditioned stimulation at 80% rMT, applied 2ms prior from the test pulse at 120% rMT). Cortical silent period (CSP) was assessed during active contraction (Tinazzi et al., 2003), i.e., during the hold phase of the visuomotor task at 10% MVC, and expressed as the duration from MEP onset to the return of inhibition to pre-stimulus EMG amplitude (Soubasi et al., 2010).

Task-related modulation of cortical excitability and inhibition

Cortical excitability (single-pulse TMS) and inhibition (paired-pulse TMS) were measured during rest and hold phases of force-tracking during Single-task, Dual-DIST and Dual-ADD conditions. We studied the degree of modulation by comparing measures obtained in the hold phase during Single-task, Dual-DIST and Dual-ADD (Fig. 4A illustrates single subject data). TMS was applied 80ms after the appearance of a distractor or number. The strength of between-condition modulation was also tested between Single-task condition (Single) and dual-task condition (Dual-ADD trials). A delta score was obtained ($\text{MEP}_{\text{Dual-ADD}} - \text{MEP}_{\text{Single}}$) corresponding to the mean MEP amplitude in Dual-ADD trials minus that in Single.

Twelve MEPs were obtained for each condition and pulse type. TMS inter-stimulus intervals varied with a minimum of 5s.

Statistical analysis

Statistical analyses (using Statistica10, StatSoft, Inc., USA) involved two-tailed paired t-test for assessing group differences in parametric measures (duration and latency of saccades, baseline TMS measures, control EGM measures, MVC and addition results) and Mann-Whitney U tests for demographic and clinical outcomes. Group differences of behavioural

(force-tracking and gaze) and physiological (TMS) measures were analysed using a general linear model repeated measures ANOVA with one GROUP factor (PSZ/HC/SIB) and within-group factor CONDITION (Single-task/Dual-DIST/Dual-ADD). We excluded outliers from experimental variables (visuomotor, gaze and TMS measures) according to Hoaglin's method (Hoaglin et al., 1986). Fisher LSD post-hoc test was used to investigate differences revealed by ANOVA. The level of significance was set to $p < 0.05$. Pearson's correlation was used to assess the relation between modulation of cortical excitability and inhibition. Spearman's rank-order correlation was used to independently assess relations between behavioural (tracking error; saccadic inhibition; SPEM gain) or neurophysiological (modulation of cortical excitability) variables and clinical measures PANSS (positive, negative and disorganization sub-scales), NSS (Total score, sensori-integration, motor integration and motor coordination sub-scores), aIQ, STROOP (interference sub-score), TAP (working-memory, incompatibility and divided attention sub-scores) and CPZe (only for PSZ group). The level of significance for correlation coefficients was corrected for multiple comparisons with false-discovery rate method (Benjamini and Hochberg, 1995).

Data availability

All relevant data are within the paper.

Results

Clinical and neuropsychological assessments

Results from the clinical and neuropsychological evaluation are detailed in Table 1.

Neuropsychological tests showed significant decreases in PSZ in IQ, working memory capacity (assessed with TAP), incompatibility and divided attention sub-scores. In addition, patients had increased error in the STROOP interference test (see Supplementary Table 1 for details).

Force control

Force control measures are detailed in Table 2. All 67 subjects successfully completed the visuomotor grip force-tracking tasks. However, two subjects were classified as outliers and excluded from the tracking analysis (1 PSZ, 1 HC). No statistical difference was found between groups in reporting the correct sum of numbers shown in Dual-ADD: PSZ 82%, HC 89%, SIB 90% correct (PSZ vs. HC: $t(48) = -1.22$, $p = 0.23$; PSZ vs. SIB: $t(40) = -1.39$, $p = 0.17$).

Force-tracking accuracy

The ANOVA of force-tracking error (Table 2) showed a significant GROUP effect ($F(2,62)=6.16$, $p=0.004$) and post-hoc tests revealed that PSZ had a 40% increase in error compared to HC ($p=0.003$) and SIB ($p=0.006$). HC and SIB groups had similar performance in force-tracking error ($p=0.97$). Tracking error also varied according to CONDITION ($F(2,62)=45.82$, $p<0.001$), showing an increase with cognitive load, i.e., increased error in Dual-DIST trials compared to Single-task tracking ($p=0.01$), and a further increase in Dual-ADD compared to Dual-DIST trials ($p<0.001$). We also explored interaction between GROUP and CONDITION since we found impaired gaze control in PSZ in Dual-DIST trials (see below). Between group comparisons (Fig. 2) showed that patients had increased error across conditions compared to control subjects (PSZ vs. HC, Single: $p=0.03$; Dual-DIST: $p=0.001$; Dual-ADD: $p<0.001$), and siblings (PSZ vs. SIB, Single: $p=0.04$; Dual-DIST: $p=0.002$; Dual-ADD: $p<0.001$). Moreover, siblings and control subjects had similar results across conditions (HC vs. SIB, all p -values >0.77).

Within group comparison showed that Dual-DIST led to increased error compared to Single-task only in patients (PSZ: $p=0.003$; HC: $p=0.24$; SIB: $p=0.88$), whereas the Dual-ADD trials led to increased error compared to Single-task in all three groups (PSZ: $p<0.001$; HC: $p<0.001$; SIB: $p<0.001$).

Timing of force-tracking

Timing of tracking force onset and offset (Table 2) did not differ between groups (ONSET: $F(2,62)=1.11$, $p=0.34$; OFFSET: $F(2,62)=0.89$, $p=0.42$). No other interaction effects between within-group factors and GROUP were found.

Eye tracking

The ANOVA of saccadic inhibition (Dual-DIST) and saccadic execution (Dual-ADD) showed no significant effect of GROUP ($F(2,64)=2.39$, $p=0.10$, Fig. 3B), but a significant main effect of CONDITION, leading to an increased number of saccades toward numbers (Dual-ADD) compared to those towards distractors (Dual-DIST) in all groups (CONDITION: $F(2,64)=351.64$, $p<0.001$). Moreover, a CONDITION*GROUP interaction was found ($F(2,64)=13.36$, $p<0.001$). Post-hoc testing revealed that when a distractor appeared in Dual-DIST trials, PSZ failed to inhibit saccades in $37\%\pm 23$ of the cases, whereas HC and SIB failed

in only 15% (HC: 15%±10; SIB: 17%±15; PSZ vs. HC and PSZ vs. SIB: $p < 0.001$). Control subjects and siblings had no significant difference in the number of non-inhibited saccades (HC vs. SIB: $p = 0.66$). In contrast, in Dual-ADD trials, the percentage of saccades toward the number was not significantly different between groups (PSZ: 67%±23, HC :73%±18, SIB : 68%±20; all p -values > 0.26).

Saccade latency differed between groups and conditions (Table 2): PSZ showed an increased latency for (erroneously executed) Dual-DIST saccades ($t(48) = 2.92$, $p = 0.005$) compared to HC, but a decreased latency in (correctly executed) Dual-ADD saccades ($t(48) = -2.88$, $p = 0.005$). Fixation duration on the target also varied: PSZ showed longer duration in Dual-ADD (on numbers; $t(48) = -2.46$, $p = 0.02$), but no difference for duration in Dual-DIST (on distractors, $t(48) = -0.12$, $p = 0.90$) compared to controls.

The gain of SPEM showed a significant difference between groups ($F(2,64) = 7.16$, $p = 0.002$), and post-hoc tests showed that PSZ were less accurate compared to HC ($p = 0.002$) and SIB ($p = 0.002$), while HC and SIB had no significant difference ($p = 0.76$).

TMS

rMT stimulus intensity at rest ($p > 0.25$) and MEP amplitude at rest ($p > 0.68$) did not differ between groups (Table 3). However, SICI at rest was significantly reduced in PSZ compared to HC ($t(46) = -2.23$, $p = 0.03$) and SIB ($t(39) = 2.90$, $p = 0.008$). There was no significant difference between groups in the level of EMG activity in 1DI prior to the stimulation onset at rest and at hold (even though a fourfold increase for all groups at hold).

Cortical excitability (MEP amplitude, Table 2) did not differ between groups (GROUP: $F(2,62) = 1.46$, $p = 0.24$) and conditions (CONDITION: $F(2,62) = 5.76$, $p = 0.62$), but showed a significant condition by group interaction (CONDITION*GROUP: $F(4,124) = 5.76$, $p < 0.001$). Between group comparisons showed that, in Single-task condition, PSZ showed 80% increase in cortical excitability compared to 40% increase in HC (PSZ vs. HC: $p = 0.02$, Fig. 4B) and 50% increase in SIB (PSZ vs. SIB: $p = 0.08$). This was, however, not the case in the Dual-task condition: patients did not differ compared to control subjects (Dual-DIST: $p = 0.24$; Dual-ADD: $p = 0.38$) and to siblings (Dual-DIST: $p = 0.36$; Dual-ADD: $p = 0.22$). Control subjects and siblings had no significant difference in cortical excitability in all conditions (all p -values > 0.66).

Importantly, within group comparisons showed that the Dual-task condition led to decreased excitability compared to Single-task condition in PSZ group (Dual-DIST: $p = 0.005$; Dual-ADD:

$p=0.02$), while HC had increased excitability (Dual-DIST: $p=0.04$; Dual-ADD: $p<0.001$) and no significant difference was observed in SIB group (Dual-DIST: $p=0.38$; Dual-ADD: $p=0.89$). As a consequence, the strength of condition-related MEP amplitude modulation varied significantly between groups (i.e. $MEP_{Dual-ADD}-MEP_{Single}$, $p<0.001$, Fig. 5A). HC showed a strong positive modulation of excitability, whereas SIB showed a weak modulation, and PSZ had a negative modulation. Similar patterns of condition-related modulation differences between groups were found in Dual-DIST trials.

Short-latency intracortical inhibition (SICI) showed a significant group effect ($F(2,62)=4.74$, $p=0.01$, Table 2). PSZ had reduced SICI compared to HC and SIB (respectively $p=0.01$ and $p=0.02$), but SICI did not differ between HC and SIB ($p=0.97$). SICI did not differ between conditions (CONDITION: $F(2,62)=1.89$, $p=0.16$), but showed a significant condition by group interaction (CONDITION*GROUP: $F(4,124)=2.85$, $p=0.03$). Within group comparisons showed that the Dual-task condition led to a strongest inhibition effect (SICI) compared to Single-task condition in HC group (Dual-DIST: $p=0.007$; Dual-ADD: $p=0.03$), but remains stable across conditions in PSZ (Dual-DIST: $p=0.13$; Dual-ADD: $p=0.31$) and SIB (Dual-DIST: $p=0.27$; Dual-ADD: $p=0.08$).

As a consequence, the strength of condition-related SICI modulation varied significantly between groups ($SICI_{Dual-ADD}-SICI_{Single}$; GROUP: ($F(2,62)=4.30$, $p=0.02$). SICI modulation in PSZ was significantly decreased in Dual-task condition compared to HC ($p=0.01$). Although siblings showed no significant difference in SICI amplitude compared to control subjects, they failed to show appropriate modulation of SICI ($p=0.03$). Similar patterns of condition-related modulation differences between groups were found in Dual-DIST trials.

Investigating the relation between the modulation of cortical excitability and that of inhibition showed a correlation at a trend level for healthy controls (Pearson's correlation; $r=0.50$; $p=0.08$) but not in patients ($r=0.18$; $p=0.45$) and siblings ($r=0.01$; $p=0.97$).

Cortical Silent Period: CSP was not significantly different between groups ($F(2,62)=2.69$, $p=0.08$) and between task-conditions ($F(2,124)=0.58$, $p=0.56$). However, a GROUP*COND interaction was found ($F(4,124)=3$, $p=0.02$), indicating that in Single-task condition, PSZ had decreased CSP compared to HC ($p=0.008$) but not compared to SIB ($p=0.09$). No group differences in CSP were found in Dual-DIST and Dual-ADD trials. Moreover, HC and SIB had no different CSP duration across conditions (all p -values >0.16).

Relation between sensorimotor performance and attention

A number of results showed a relationship between attention and sensorimotor performance. When the ANOVA of force-tracking error was tested with saccadic inhibition (taken as a marker of attention derived from the Dual-DIST condition) as covariate, this explained the group differences. Thus, PSZ no longer differed in force tracking performance when controlling for inhibition of saccades during Dual-DIST. We also found a positive correlation between tracking-error and Stroop interference score ($r=0.56$, $p=0.004$, corrected for multiple comparisons) and a negative correlation between tracking-error and performance in TAP sub-score incompatibility ($r=-0.60$, $p=0.002$, corrected for multiple comparisons) further suggesting a link to selective attention. In terms of gaze, a positive correlation was found between SPEM-gain and performance in TAP sub-score incompatibility ($r=0.64$, $p<0.001$, corrected for multiple comparisons). Finally, when the ANOVA was applied to the strength of modulation of cortical excitability including saccadic inhibition as covariate, this again explained the group differences, this time in terms of cortical excitability.

Relation to clinical assessments

There was a positive correlation between tracking error and NSS sub-score sensory integration ($r=0.60$, $p=0.002$, corrected for multiple comparisons). The strength of modulation in cortical excitability correlated negatively with PANSS disorganization sub-score ($r=-0.61$, $p=0.004$, corrected for multiple comparisons, Fig. 5C). None of the behavioural and physiological measures correlated with CPZe (all p -values >0.14). For siblings and healthy control subjects, no significant correlations were found between behavioural or physiological data and neuropsychological scores (all p -values >0.07).

Discussion

In this study, we provide direct evidence that inefficient attentional processing contributes to both impaired sensorimotor performance and altered task-related modulation of cortical excitability in patients with schizophrenia. First, accuracy of visuomotor control of grip force decreased with increasing cognitive load in patients, in unaffected siblings and healthy control subjects. However, this decrease in accuracy was more pronounced in patients with schizophrenia, particularly in the Dual-task condition requiring saccades away from the force-tracking task. Second, control of gaze was also affected in schizophrenia patients with a failure to inhibit saccades to visual distractors while controlling grip force. Third, physiologically, patients showed a clearly altered modulation of motor cortex excitability as a function of cognitive load (inversed modulation in Dual-task condition compared to control subjects) and

reduced cortical inhibition (SICI) in all conditions compared to control subjects. Fourth, group differences in both tracking performance and modulation of excitability were no longer significant when saccade inhibition (a marker of divided attention) was included as a covariate. Finally, the degree of sensorimotor impairment in patients correlated with neuropsychological measures of attention (Stroop and TAP), and task-related modulation of cortical excitability correlated with symptoms of disorganization (PANSS). Furthermore, although siblings showed similar visuomotor and gaze performance to control subjects, their modulation of cortical excitability was weaker, though not inversed.

Attention and impaired eye-hand coordination in schizophrenia

In this study, we provide data on impaired sensorimotor control in schizophrenia in an eye-hand coordination paradigm. Patients with schizophrenia were markedly (~40%) less accurate than control subjects and siblings in modulating grip force according to a moving visual target, confirming previous findings of grip and finger force control deficits in medicated and non-medicated patients with schizophrenia (Rosen et al., 1991; Caligiuri and Lohr, 1994; Delevoeye-Turrell et al., 2002; Teremetz et al., 2014; Térémetz et al., 2017). We found that manual tracking error increased in conditions with higher cognitive load, i.e. in the presence of unpredictable visual stimuli that were either irrelevant (distractors) or relevant (numbers), and which required differential task-related control of gaze simultaneous to the ongoing visuomotor control of grip force. The presence of (erroneous) saccades to distractors in the Dual-task also explained group differences in tracking error, showing that impaired visual attention, probed using oculomotor function, contributes to deficient manual sensorimotor control. In this study, we found that three properties of gaze were perturbed in patients compared to control subjects: (i) distractors evoked more saccades (that should have been suppressed), and these erroneous saccades had longer latency; (ii) saccades to relevant stimuli (numbers) were of shorter latency, and the duration of fixation on the number was longer; (iii) the gain of smooth pursuit, for foveal pursuit of the hand-controlled cursor during the ramp, i.e. when tight eye-hand coordination is required, was strongly reduced. The former two properties are consistent with deficient filtering of visual distractors during saccadic control (Calkins et al., 2008) and the latter with altered smooth pursuit observed in purely visual tasks (Kathmann et al., 2003; Arce et al., 2006; Caldani et al., 2017a; Bansal et al., 2018).

Deficient eye-hand coordination may be due to impaired divided visual attention (Jans et al., 2010). In our Dual-task, when a number or a distractor (shape) was displayed, the subjects had to prepare an anticipatory saccade and then, inhibit or execute it depending on irrelevance

(distractor) or relevance (number) of the visual stimulus. Healthy control subjects and siblings correctly inhibited their anticipatory saccades by use of peripheral vision for stimulus type identification, and could simultaneously maintain their attentional focus on controlling force. In contrast, patients with schizophrenia failed to inhibit anticipatory saccades, suggesting impaired distribution of attention. This result is in line with previous oculomotor studies (Reuter and Kathmann, 2004; Manoach et al., 2013) and with reports on deficient filtering (gating) of relevant/irrelevant information for saccadic control in schizophrenia (Calkins and Iacono, 2000; Calkins et al., 2008; Landgraf et al., 2008; Caldani et al., 2017a). Thus, the attentional deficit, revealed by altered gaze, might be a causal factor for deficient visuomotor manual control. Although deficits in working memory have been reported in schizophrenia (Gold et al., 2003; Barch, 2005; Brandt et al., 2015a), we found a similar capacity to add numbers in Dual-ADD trials in all groups. This suggests a less important role of working memory in online sensorimotor adjustments consistent with recent findings showing intact tracking in patients with impaired working memory (Carment et al., 2018).

A recent study suggested that multiple aspects of cognitive dysfunction in schizophrenia, such as abnormal allocation of attention (Leonard et al., 2013) or impaired working memory (Luck et al., 2014), may have a common grounding in hyperfocusing of visual attention (Kreither et al., 2017). Although our experimental paradigms differ, decreased extrafoveal distinction between relevant and irrelevant stimuli during force-tracking indirectly supports hyperfocusing, i.e., impaired balance of attention in schizophrenia (Kreither et al., 2017).

Task-related motor cortical excitability and inhibition: imbalance

Patients with schizophrenia showed increased cortical excitability in the single-task force-tracking condition compared to control subjects, consistent with similar findings in other tasks (Gomez-Pilar et al., 2017; Sawaki et al., 2017). Since attention has been reported to influence cortical excitability in healthy controls (Conte et al., 2007), increased excitability may result from a dysfunctional allocation of attention (Delevoye-Turrell et al., 2006; Leonard et al., 2013) or hyperfocusing (Kreither et al., 2017), and may reflect the patients' over-attentive commitment even in the Single-task condition. In the Dual-task condition with increasing cognitive load, when distractors or numbers appeared, patients with schizophrenia had decreased cortical excitability, the opposite pattern to that in healthy control subjects, who showed increased excitability. Patients had similar modulation of cortical excitability in both Dual-DIST and Dual-ADD trials, suggesting its dual-task dependence. Higher cognitive load

was also related to increased SICI in healthy control subjects, whereas this modulation was weak in patients and sibling groups.

In summary, healthy subjects showed an increase of cortical excitability and SICI with increasing cognitive load (from the Single-task, over the Dual-task condition), but this was not the case in patients (inverted or no modulation). The well described cortical balance of excitation and inhibition (Dehghani et al., 2016) was probed in our study and we found an expected trend for balanced excitatory-inhibitory modulation in healthy control subjects. In contrast, we found a schizophrenia related imbalance in excitatory and inhibitory cortical activity consistent with previous studies during rest (Hasan et al., 2012; Radhu et al., 2013; Frantseva et al., 2014; Gao and Penzes, 2015). Few studies have previously studied this imbalance during sensorimotor tasks (Lindberg et al., 2016). Our data suggest that altered (non-modulated) inhibitory mechanisms might interfere with the up- and down-regulation of cortical excitation as a function of cognitive load.

Furthermore, the concept of hyperfocusing (Kreither et al., 2017) in schizophrenia seems consistent with our TMS data on cortical excitation: abnormally high attention in the Single-task (low cognitive load) condition would be consistent with abnormally increased excitation in patients with schizophrenia, which was the case. Abnormally low excitation under high cognitive load in patients with schizophrenia may be explained by reduced hyperfocusing in Dual-tasks (relative to Single-task) and thus led to reduced cortical excitation, whereas control subjects increased their attention in the Dual-task condition and showed increased excitation. Our TMS findings are largely compatible with functional (fMRI/EEG) and anatomical neuroimaging studies showing more segmented activity (Gomez-Pilar et al., 2017) and altered cortical connectivity (Arce et al., 2006; Brandt et al., 2015b), pointing more generally to network abnormalities affecting manual control (Mouchet-Mages et al., 2007, 2011; Gay et al., 2013; Stegmayer et al., 2016).

Clinical relevance: patients vs. siblings

We provide evidence that altered gaze, and by inference altered attentional processing, impacts manual sensorimotor performance in schizophrenia and was associated with abnormal modulation (imbalance) of cortical excitation and inhibition. Interestingly, the ability to modulate cortical activity was also associated with disorganisation symptoms suggesting a causal link between behavioural performance and physiological mechanisms in schizophrenia. Moreover, oculomotor and force control deficits, related to NSS scores, suggest their potential use as state markers, although their specificity needs corroboration.

In unaffected siblings, manual and oculomotor performance was similar to healthy subjects, as were their NSS scores. Nonetheless, we show that siblings had altered cortical functioning. Modulation of cortical excitability was weak, i.e. at an intermediate level between that of control subjects and that of patients, and modulation of SICI was also less strong. This suggests that siblings, through a genetic risk component (Moran et al., 2013), present an impairment in task-related cortical processing, though without behavioural manifestation, in line with normal NSS scores.

Limitations

Patients were all medicated and stabilized, thus our findings may not apply to acute patients. Recruitment of siblings was difficult: few were directly related to one of the patients, which may have weakened the strength of this cohort and statistical power. Nonetheless, highly significant statistical differences were found in key variables, suggesting adequate power. Fatigue or learning due to large number of (required) trials might have contributed to the observed deficits. However, each condition was pseudo-randomized and type of randomization did not explain any group differences. Furthermore, all groups showed similar success rate for the result of additions.

Conclusions

We found that patients with schizophrenia had impaired accuracy in visuomotor grip force control, concomitant with deficient control of gaze. Abnormal eye-hand coordination was particularly distinct in the Dual-task condition. Increasing cognitive load induced the strongest impairment of manual sensorimotor performance in patients, who also showed attention-related modulation of cortical excitability and inhibition. Deficient gaze, a proxy for attention, explained a major portion of the behavioural impairments and altered modulation of cortical excitability. Unaffected siblings showed normal behavioural performance but altered cortical excitability, consistent with a genetic risk for cortical abnormality. These behavioural and physiological results pinpoint a key role for altered attentional processing (divided attention, filtering of irrelevant information) in sensorimotor impairments and modulation of cortical excitability/inhibition in schizophrenia.

Acknowledgement

We thank the 'Delegation à la Recherche Clinique et l'Innovation' (DRCI) and the Clinical Research Center (CRC) of Sainte-Anne Hospital, and the URC/CIC Paris Descartes of Necker

- Cochin Hospital for their help in conducting this study. Thanks also to Maria Pia Bucci, Sophie Rivaud-Pechoux and Narjes Bendjemaa for their helpful contribution to this work.

Funding

This study was supported by the “Fondation pour la Recherche Médicale” (FRM - DPP20151033970). LC received a PhD-fellowship from Sorbonne Université. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing financial interests.

Supplementary material

Supplementary Table 1 is available online.

References

Arce E, Leland DS, Miller DA, Simmons AN, Winternheimer KC, Paulus MP. Individuals with schizophrenia present hypo- and hyperactivation during implicit cueing in an inhibitory task. *NeuroImage* 2006; 32: 704–713.

Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®. American Psychiatric Association; 2000.

Ayehu M, Shibre T, Milkias B, Fekadu A. Movement disorders in neuroleptic-naïve patients with schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 280.

Bansal S, Ford JM, Sperling M. The function and failure of sensory predictions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018

Barch DM. The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2005; 1: 321–353.

Bernard JA, Dean DJ, Kent JS, Orr JM, Pelletier-Baldelli A, Lunsford-Avery JR, et al. Cerebellar networks in individuals at ultra high-risk of psychosis: impact on postural sway and symptom severity. *Hum. Brain Mapp.* 2014; 35: 4064–4078.

Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL, Heaton RK, Harvey PD. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 418–425.

Brandt CL, Doan NT, Tønnesen S, Agartz I, Hugdahl K, Melle I, et al. Assessing brain structural associations with working-memory related brain patterns in schizophrenia and healthy controls using linked independent component analysis. *NeuroImage Clin.* 2015a; 9: 253–263.

Brandt CL, Kaufmann T, Agartz I, Hugdahl K, Jensen J, Ueland T, et al. Cognitive Effort and Schizophrenia Modulate Large-Scale Functional Brain Connectivity. *Schizophr. Bull.* 2015b; 41: 1360–1369.

Caldani S, Amado I, Bendjemaa N, Vialatte F, Mam-Lam-Fook C, Gaillard R, et al. Oculomotricity and Neurological Soft Signs: Can we refine the endophenotype? A study in subjects belonging to the spectrum of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2017a; 256: 490–497.

Caldani S, Bucci MP, Lamy J-C, Seassau M, Bendjemaa N, Gadel R, et al. Saccadic eye movements as markers of schizophrenia spectrum: Exploration in at-risk mental states. *Schizophr. Res.* 2017b; 181: 30–37.

Caligiuri MP, Lohr JB. A disturbance in the control of muscle force in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 1994; 35: 104–111.

Calkins ME, Iacono WG. Eye movement dysfunction in schizophrenia: a heritable characteristic for enhancing phenotype definition. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 97: 72–76.

Calkins ME, Iacono WG, Ones DS. Eye movement dysfunction in first-degree relatives of patients with schizophrenia: a meta-analytic evaluation of candidate endophenotypes. *Brain Cogn.* 2008; 68: 436–461.

Carment L, Abdellatif A, Lafuente-Lafuente C, Pariel S, Maier MA, Belmin J, et al. Manual Dexterity and Aging: A Pilot Study Disentangling Sensorimotor From Cognitive Decline [Internet]. *Front. Neurol.* 2018; 9[cited 2018 Oct 29] Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.00910/full?&utm_source=Email_to_authors&utm_medium=Email&utm_content=T1_11.5e1_author&utm_campaign=Email_publication&field=&journalName=Frontiers_in_Neurology&id=415944

Conte A, Gilio F, Iezzi E, Frasca V, Inghilleri M, Berardelli A. Attention influences the excitability of cortical motor areas in healthy humans. *Exp. Brain Res.* 2007; 182: 109–117.

Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch. Gen. Psychiatry* 2002; 59: 347–354.

Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Moller B, Fountain SI, Chen R. Increased cortical inhibition in persons with schizophrenia treated with clozapine. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 2008; 22: 203–209.

Dehghani N, Peyrache A, Telenczuk B, Le Van Quyen M, Halgren E, Cash SS, et al. Dynamic Balance of Excitation and Inhibition in Human and Monkey Neocortex [Internet]. *Sci. Rep.* 2016; 6[cited 2018 Oct 11] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4793223/>

Delevoeye-Turrell Y, Giersch A, Danion J-M. A deficit in the adjustment of grip force responses in schizophrenia. *Neuroreport* 2002; 13: 1537–1539.

Delevoeye-Turrell Y, Giersch A, Danion J-M. Abnormal sequencing of motor actions in patients with schizophrenia: evidence from grip force adjustments during object manipulation. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 134–141.

Delevoeye-Turrell YN, Thomas P, Giersch A. Attention for movement production: Abnormal profiles in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2006; 84: 430–432.

Duyck M, Collins T, Wexler M. Masking the saccadic smear. *J. Vis.* 2016; 16: 1.

Exner C, Weniger G, Schmidt-Samoa C, Irle E. Reduced size of the pre-supplementary motor cortex and impaired motor sequence learning in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2006; 84: 386–396.

Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol. Rev.* 2005; 15: 73–95.

Frantseva M, Cui J, Farzan F, Chinta LV, Perez Velazquez JL, Daskalakis ZJ. Disrupted cortical conductivity in schizophrenia: TMS-EEG study. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 2014; 24: 211–221.

Gao R, Penzes P. Common Mechanisms of Excitatory and Inhibitory Imbalance in Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders. *Curr. Mol. Med.* 2015; 15: 146–167.

Gay O, Plaze M, Oppenheim C, Mouchet-Mages S, Gaillard R, Olié J-P, et al. Cortex Morphology in First-Episode Psychosis Patients With Neurological Soft Signs. *Schizophr. Bull.* 2013; 39: 820–829.

Giersch A, Wilquin H, Capa RL, Delevoye-Turrell YN. Combined visual and motor disorganization in patients with schizophrenia. *Front. Psychol.* 2013; 4: 620.

Gold JM, Wilk CM, McMahon RP, Buchanan RW, Luck SJ. Working memory for visual features and conjunctions in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 2003; 112: 61–71.

Gomez-Pilar J, Lubeiro A, Poza J, Hornero R, Ayuso M, Valcárcel C, et al. Functional EEG network analysis in schizophrenia: Evidence of larger segregation and deficit of modulation. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2017; 76: 116–123.

Grégoire J, Wierzbicki C. Comparison of four short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale – third edition (WAIS-III). *Rev. Eur. Psychol. Appliquée* 2009: 17–24.

Grootens KP, Vermeeren L, Verkes RJ, Buitelaar JK, Sabbe BGC, van Veelen N, et al. Psychomotor planning is deficient in recent-onset schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2009; 107: 294–302.

Hannah R, Rocchi L, Rothwell JC. Observing Without Acting: A Balance of Excitation and Suppression in the Human Corticospinal Pathway? *Front. Neurosci.* 2018; 12: 347.

Hasan A, Wobrock T, Grefkes C, Labusga M, Levold K, Schneider-Axmann T, et al. Deficient inhibitory cortical networks in antipsychotic-naïve subjects at risk of developing first-episode psychosis and first-episode schizophrenia patients: a cross-sectional study. *Biol. Psychiatry* 2012; 72: 744–751.

Hoaglin DC, Iglewicz B, Tukey JW. Performance of Some Resistant Rules for Outlier Labeling. *J. Am. Stat. Assoc.* 1986; 81: 991–999.

Jans B, Peters JC, De Weerd P. Visual spatial attention to multiple locations at once: the jury is still out. *Psychol. Rev.* 2010; 117: 637–684.

Johansson RS, Westling G, Bäckström A, Flanagan JR. Eye-hand coordination in object manipulation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2001; 21: 6917–6932.

Kaster TS, de Jesus D, Radhu N, Farzan F, Blumberger DM, Rajji TK, et al. Clozapine potentiation of GABA mediated cortical inhibition in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2015; 165: 157–162.

Kathmann N, Hochrein A, Uwer R, Bondy B. Deficits in gain of smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorder patients and their unaffected relatives. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 696–702.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987; 13: 261–276.

Kent JS, Hong SL, Bolbecker AR, Klaunig MJ, Forsyth JK, O'Donnell BF, et al. Motor deficits in schizophrenia quantified by nonlinear analysis of postural sway. *PloS One* 2012; 7: e41808.

Krebs MO, Gut-Fayand A, Bourdel M, Dischamps J, Olié J. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2000; 45: 245–260.

Kreither J, Lopez-Calderon J, Leonard CJ, Robinson BM, Ruffle A, Hahn B, et al. Electrophysiological Evidence for Hyperfocusing of Spatial Attention in Schizophrenia. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2017; 37: 3813–3823.

Landgraf S, Amado I, Bourdel M-C, Leonardi S, Krebs M-O. Memory-guided saccade abnormalities in schizophrenic patients and their healthy, full biological siblings. *Psychol. Med.* 2008; 38: 861–870.

Lehoux C, Everett J, Laplante L, Emond C, Trépanier J, Brassard A, et al. Fine motor dexterity is correlated to social functioning in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2003; 62: 269–273.

Leonard CJ, Kaiser ST, Robinson BM, Kappenman ES, Hahn B, Gold JM, et al. Toward the neural mechanisms of reduced working memory capacity in schizophrenia. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2013; 23: 1582–1592.

Lin K, Wu Y, Chen I -che., Tsai P, Wu C, Chen C. Dual-task performance involving hand dexterity and cognitive tasks and daily functioning in people with schizophrenia: a pilot study. *Am. J. Occup. Ther. Off. Publ. Am. Occup. Ther. Assoc.* 2015; 69: 6903250020p1-7.

Lindberg PG, Térémetz M, Charron S, Kebir O, Saby A, Bendjemaa N, et al. Altered cortical processing of motor inhibition in schizophrenia. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 2016; 85: 1–12.

Luck SJ, McClenon C, Beck VM, Hollingworth A, Leonard CJ, Hahn B, et al. Hyperfocusing in schizophrenia: Evidence from interactions between working memory and eye movements. *J. Abnorm. Psychol.* 2014; 123: 783–795.

Manoach DS, Lee AKC, Hämäläinen MS, Dyckman KA, Friedman JS, Vangel M, et al. Anomalous use of context during task preparation in schizophrenia: a magnetoencephalography study. *Biol. Psychiatry* 2013; 73: 967–975.

Manschreck TC, Chun J, Merrill AM, Maher BA, Boshes RA, Glatt SJ, et al. Impaired motor performance in adolescents at familial high-risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2015; 168: 44–49.

Manschreck TC, Maher BA, Candela SF. Earlier age of first diagnosis in schizophrenia is related to impaired motor control. *Schizophr. Bull.* 2004; 30: 351–360.

Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15: 485–515.

Mittal VA. Cross-Cutting Advancements Usher in a New Era for Motor Research in Psychosis. *Schizophr. Bull.* 2016; 42: 1322–1325.

Moran ME, Hulshoff Pol H, Gogtay N. A family affair: brain abnormalities in siblings of patients with schizophrenia. *Brain* 2013; 136: 3215–3226.

Mouchet-Mages S, Canceil O, Willard D, Krebs M-O, Cachia A, Martinot J-L, et al. Sensory dysfunction is correlated to cerebellar volume reduction in early schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2007; 91: 266–269.

Mouchet-Mages S, Rodrigo S, Cachia A, Mouaffak F, Olie JP, Meder JF, et al. Correlations of cerebello-thalamo-prefrontal structure and neurological soft signs in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 2011; 123: 451–458.

Munetz MR, Benjamin S. How to examine patients using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *Hosp. Community Psychiatry* 1988; 39: 1172–1177.

Nowak DA, Dafotakis M, Fink GR. Kinematic analysis of grasping in focal dystonia of the face and neck. *Neuroscience* 2013; 237: 216–222.

Nurnberger JI, Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, et al. Diagnostic Interview for Genetic Studies: Rationale, Unique Features, and Training. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994; 51: 849–859.

O'Donoghue S, Holleran L, Cannon DM, McDonald C. Anatomical dysconnectivity in bipolar disorder compared with schizophrenia: A selective review of structural network analyses using diffusion MRI. *J. Affect. Disord.* 2017; 209: 217–228.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97–113.

Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep.* 1962; 10: 799–812.

Pascual-Leone A, Manoach DS, Birnbaum R, Goff DC. Motor cortical excitability in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2002; 52: 24–31.

Putzhammer A, Perfahl M, Pfeiff L, Hajak G. Correlation of subjective well-being in schizophrenic patients with gait parameters, expert-rated motor disturbances, and psychopathological status. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 132–138.

Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN, Zanjani A, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2013; 124: 1309–1320.

Reuter B, Kathmann N. Using saccade tasks as a tool to analyze executive dysfunctions in schizophrenia. *Acta Psychol. (Amst.)* 2004; 115: 255–269.

Rosen AJ, Lockhart JJ, Gants ES, Westergaard CK. Maintenance of grip-induced muscle tension: a behavioral marker of schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 1991; 100: 583–593.

Sawaki R, Kreither J, Leonard CJ, Kaiser ST, Hahn B, Gold JM, et al. Hyperfocusing of attention on goal-related information in schizophrenia: Evidence from electrophysiology. *J. Abnorm. Psychol.* 2017; 126: 106–116.

Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1970; 212: 11–19.

Soubasi E, Chroni E, Gourzis P, Zisis A, Beratis S, Papathanasopoulos P. Cortical motor neurophysiology of patients with schizophrenia: a study using transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res.* 2010; 176: 132–136.

Stegmayer K, Bohlhalter S, Vanbellingen T, Federspiel A, Moor J, Wiest R, et al. Structural brain correlates of defective gesture performance in schizophrenia. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 2016; 78: 125–137.

Stroop RJ. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 1935: 643–662.

Teremetz M, Amado I, Bendjemaa N, Krebs M-O, Lindberg PG, Maier MA. Deficient grip force control in schizophrenia: behavioral and modeling evidence for altered motor inhibition and motor noise. *PloS One* 2014; 9: e111853.

Térémetz M, Carment L, Brénugat-Herne L, Croca M, Bleton J-P, Krebs M-O, et al. Manual Dexterity in Schizophrenia-A Neglected Clinical Marker? *Front. Psychiatry* 2017; 8: 120.

Tinazzi M, Farina S, Tamburin S, Facchini S, Fiaschi A, Restivo D, et al. Task-dependent modulation of excitatory and inhibitory functions within the human primary motor cortex. *Exp. Brain Res.* 2003; 150: 222–229.

van Tricht MJ, Nieman DH, Bour LJ, Boeree T, Koelman JHTM, de Haan L, et al. Increased saccadic rate during smooth pursuit eye movements in patients at Ultra High Risk for developing a psychosis. *Brain Cogn.* 2010; 73: 215–221.

Walther S, Eisenhardt S, Bohlhalter S, Vanbellingen T, Müri R, Strik W, et al. Gesture Performance in Schizophrenia Predicts Functional Outcome After 6 Months. *Schizophr. Bull.* 2016; 42: 1326–1333.

Walther S, Mittal VA. Why We Should Take a Closer Look at Gestures. *Schizophr. Bull.* 2016; 42: 259–261.

Walther S, Stegmayer K, Sulzbacher J, Vanbellingen T, Müri R, Strik W, et al. Nonverbal social communication and gesture control in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2015; 41: 338–345.

Wobrock T, Schneider-Axmann T, Retz W, Rösler M, Kadovic D, Falkai P, et al. Motor circuit abnormalities in first-episode schizophrenia assessed with transcranial magnetic stimulation. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42: 194–201.

Wolff AL, O'Driscoll GA. Motor deficits and schizophrenia: the evidence from neuroleptic-naïve patients and populations at risk. *J. Psychiatry Neurosci.* JPN 1999; 24: 304–314.

Wurtz RH, Goldberg ME, Robinson DL. Brain mechanisms of visual attention. *Sci. Am.* 1982; 246: 124–135.

Zimmermann P, Fimm B. A test battery for attentional performance. In: *Applied Neuropsychology of Attention*. 2002.

PSZ Group	Age (years)	Gender	Disease onset (at age)	CPZ (mg/day)	PANSS					BPRS [24-168]	NSS			
					Total score [30-210]	Positive symptoms [7-49]	Negative symptoms [7-49]	General symptoms [16-112]	Disorganization symptoms [4-28]		Total score [0-105]	Sensory integration sub-score [0-15]	Motor coordination sub-score [0-21]	Motor integration sub-score [0-18]
1	21	F	15	80	63	10	15	38	7	48	1.5	0	0.5	0
2	25	M	21	35	54	13	11	30	10	46	18.5	0.5	9	2
3	32	F	27	200	52	7	18	27	9	32	22	1.5	12.5	5
4	44	M	23	200	63	12	16	35	7	32	12.5	0.5	6.5	0
5	28	M	22	250	50	9	14	27	11	36	18.5	1	9.5	1
6	22	M	12	200	56	9	14	33	12	40	13	4.5	5.5	2
7	24	M	17	800	64	14	16	34	4	44	16.5	0	5.5	2.5
8	38	M	20	300	44	9	12	23	6	37	6	0.5	3.5	0
9	31	F	30	267	50	13	17	20	7	44	18.5	3.5	7	1
10	29	M	23	75	44	9	9	26	6	36	5.5	0	3.5	0
11	36	M	29	200	52	10	13	29	4	44	9	1	7	0
12	49	F	42	150	63	16	14	33	7	46	11.5	1.5	3	1
13	32	M	31	200	63	9	21	33	6	45	7.5	1	4	1
14	38	F	32	200	56	9	11	36	9	41	18	0.5	7.5	1.5
15	18	F	15	100	59	13	16	30	12	40	11.5	2	5	1
16	42	M	16	300	81	14	28	39	11	49	19.5	2	7.5	3
17	18	M	15	300	51	14	13	24	11	42	21	5.5	6	4
18	29	M	24	200	44	7	11	26	7	36	16.5	1	7	0
19	39	M	19	300	47	10	11	26	10	40	17.5	4	8	1
20	30	M	23	100	54	8	10	36	4	46	3	0	3	0
21	24	M	20	1067	61	10	17	34	9	48	14.5	2.5	5.5	2
22	25	M	25	67	52	10	19	23	4	44	21	4	1.5	1
23	32	M	21	267	64	14	14	36	8	64	13.5	2	4	0.5
24	20	F	19	250	57	9	21	27	9	45	11.5	4	3.5	0
25	44	M	23	1067	59	10	12	37	9	38	16	2	8.5	1.5
PSZ (mean±SD)	31 ±9	7F/18M	23 ±7	287 ±276	56 ±8	11 ±8	15 ±4	31 ±5	8 ±3	43 ±7	13.8 ±5.8	1.8 ±1.6	5.8 ±2.7	1.2 ±1.3
HC (mean±SD)	30 ±7	7F/18M	-	-	-	-	-	-	-	-	7.6 ±3.5***	0.9 ±1.1*	3.8 ±2.1**	0.5 ±0.7*
SIB (mean±SD)	35 ±10	12F/5M	-	-	-	-	-	-	-	-	7.3 ±3.8***	0.8 ±0.8*	3.8 ±2.7*	0.8 ±0.7

Table 1. Clinical and demographic data.

Detailed clinical data for patients with schizophrenia (PSZ). Disease onset relates to 1st hospital assignment including diagnosis. Patients were assessed for with the positive and negative symptoms scale (PANSS), brief psychiatric rating scale (BPRS) and neurological soft signs (NSS). There was no difference in the demographic data between groups. Group differences for clinical data tested with Mann-Whitney U tests are displayed as follow: * = p<0.05; ** = p<0.01, *** = p<0.001.

Visuomotor measures	PSZ Group (Mean±SD)			HC Group (Mean±SD)			SIB Group (Mean±SD)		
	Single task	Dual DIST	Dual ADD	Single task	Dual DIST	Dual ADD	Single task	Dual DIST	Dual ADD
Force control									
Tracking error (RMSe)	0.12 ±0.05	0.14 ±0.07	0.17 ±0.08	0.09 ±0.03	0.10 ±0.04	0.13 ±0.05	0.09 ±0.03	0.09 ±0.02	0.13 ±0.04
Release duration (ms)	166 ±46	171 ±61	179 ±89	148 ±30	142 ±45	145 ±44	140 ±33	135 ±53	136 ±54
Force-onset (ms)	118 ±22	119 ±38	150 ±120	115 ±29	120 ±46	132 ±50	113 ±35	105 ±22	113 ±22
Force-offset (ms)	165 ±50	166 ±62	171 ±59	161 ±43	155 ±47	160 ±46	151 ±33	136 ±41	157 ±39
Eye tracking									
Saccade detection (%)	58% ±24	37% ±23	67% ±23	36% ±16	15% ±10	73% ±18	38% ±21	17% ±15	68% ±20
Saccade latency (ms)	X	217 ±53	321 ±65	X	182 ±30	378 ±72	X	180 ±27	354 ±68
Saccade duration (ms)	X	161 ±89	232 ±71	X	157 ±77	189 ±50	X	117 ±75	192 ±57
SPEM gain (ratio)	0.60 ±0.34	X	X	0.86 ±0.25	X	X	0.89 ±0.22	X	X
TMS									
MEPs (NU)	1.83 ±0.54	1.72 ±0.52	1.74 ±0.56	1.43 ±0.37	1.52 ±0.44	1.59 ±0.50	1.51 ±0.54	1.56 ±0.56	1.52 ±0.50
SICI (%)	30% ±15	28% ±13	29% ±14	38% ±14	44% ±13	43% ±14	39% ±15	42% ±20	43% ±18
CSP (ms)	745 ±164	773 ±122	810 ±166	906 ±177	887 ±167	917 ±174	848 ±201	812 ±188	793 ±204

Table 2. Visuomotor measures for the three groups: patients with schizophrenia (PSZ), healthy control subjects (HC) and siblings (SIB).

Main measures (mean±SD) of performance in force control, eye tracking and TMS are detailed for all groups in (i) the Single-task tracking condition and the two Dual-task conditions with (ii) Dual-task distraction trials (Dual-DIST) and (iii) Dual-task addition trials (Dual-ADD). Abbreviations: SPEM – smooth pursuit eye movement; MEPs – motor evoked potentials; SICI – short-latency intracortical inhibition; CSP – cortical silent period. X= absence of data in this condition, NU= normalized unit (normalized on REST values). Note: saccade occurrence in Dual-ADD did not reach 100% since subjects tended to avoid saccades to targets with small eccentricity (relative to the cursor). Saccade detection in the Single-task

condition is the occurrence of spontaneous non-required but task-related saccades during grip force-tracking (PSZ vs. HC: $p < 0.001$; PSZ vs. SIB: $p = 0.01$).

Physiological assessments	PSZ Group	HC Group	SIB Group
	(Mean±SD)	(Mean±SD)	(Mean±SD)
MVC			
Right hand (N)	384±113	411±124	326±73
Left hand (N)	346±104	398±112	334±84
TMS			
rMT (% stimulator)	54%±11	52%±8	50%±9
Unconditioned MEP amplitude (mV)	1.80±1.06	1.70±0.98	1.98±1.44
Conditioned MEP amplitude (mV)	0.85±0.53	0.53±0.37*	0.53±0.35*
SICI (% reduction)	53%±17	68%±17*	71%±19**
CONTROL ELEMENTS			
REST EMG Activity (mV)	0.004 ±0.003	0.003 ±0.002	0.004 ±0.002
HOLD EMG Activity (mV)	0.018 ±0.007	0.017 ±0.010	0.016 ±0.008

Table 3. Physiological data – non task-related baseline assessment for the three groups: patients with schizophrenia (PSZ), healthy control subjects (HC) and siblings (SIB).

Maximum voluntary contraction (MVC) for each hand was tested using force dynamometer. Resting motor threshold (rMT), motor evoked potentials (MEPs) for unconditioned and conditioned stimulus and short-latency intracortical inhibition (SICI) were obtained at baseline. Control elements were obtained 1500ms prior to the stimulation during the rest and hold phases of the visuomotor tracking task. This to show that any changes in MEP amplitude cannot be attributed to group differences in EMG background activity. Group differences (t-tests) are displayed as follow: *= p<0.05; **= p<0.01, ***= p<0.001.

Figures legends:

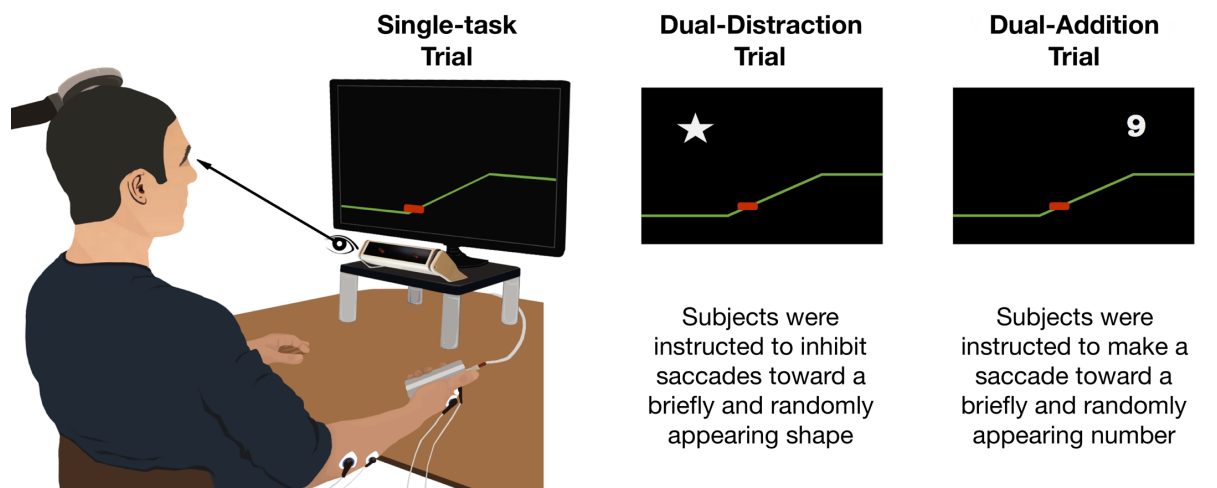


Fig 1. Visuomotor grip force-tracking setup and conditions.

Setup for the visuomotor task: subjects were seated in front of a 22" computer screen, set at eye level at a distance of 60cm with head stabilized (forehead and chin rest; not indicated). The screen displayed the visuomotor force-tracking tasks. Grip force was displayed as a red cursor moving vertically and in real-time as a function of the exerted grip force. The target force was displayed as a right-to-left scrolling coloured line. A trial consisted of a single ramp-hold-and-release sequence. Trials with different cognitive load were presented pseudo-randomly: (i) Single-task trial (Single): grip force-tracking; (ii) Dual-task distraction trial (Dual-DIST): during force-tracking, distractors, consisting of white-filled shapes (square, star, triangle, 2x2cm), were randomly displayed for 500ms in the four periods at specific times (1500ms into REST; 380ms before RAMP onset; 1500ms into hold; and 380ms before RELEASE).; (iii) Dual-task addition trial (Dual-ADD): while subjects performed the force-tracking task, numbers (from 1 to 9, 2x2cm) were displayed for 500ms with onset times identical to the Dual-DIST trials. Subjects were instructed to focus on the tracking task and to inhibit saccades toward irrelevant visual stimuli (distractors), but to make saccades toward relevant stimuli (numbers). They were asked to mentally sum the successive numbers, and report the sum when given a cue.

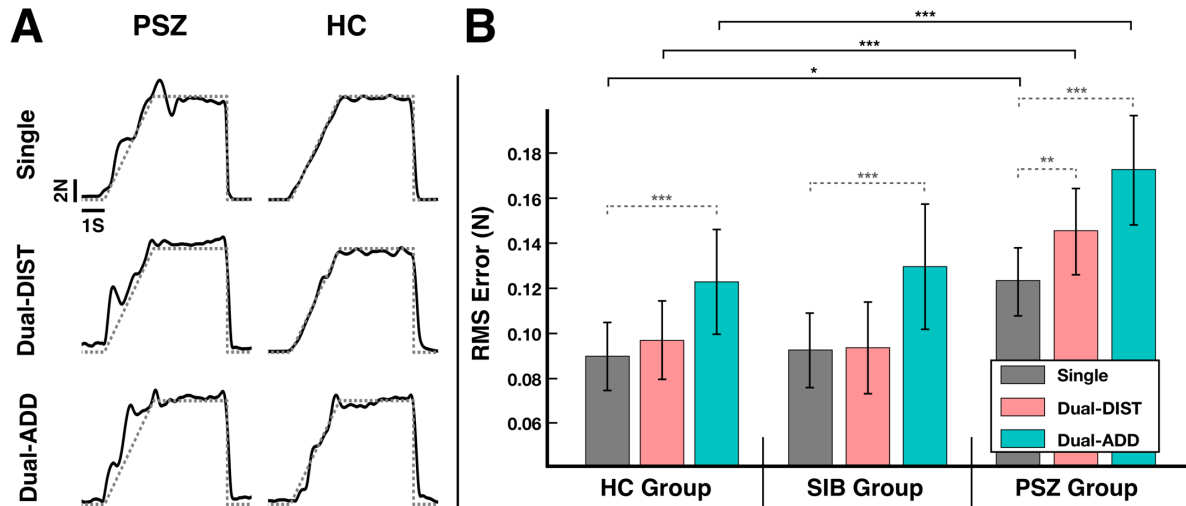
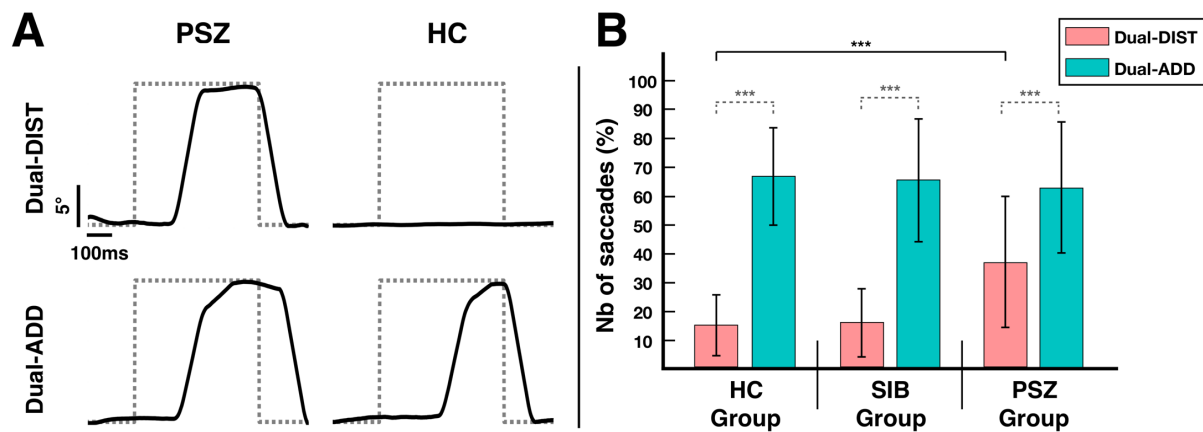


Fig 2. Force control accuracy.

A- Raw data of single trials of grip force-tracking for a patient with schizophrenia (PSZ) and a healthy control subject (HC) for (i) the Single-task force-tracking condition (Single) and the Dual-task condition with (ii) Dual-task distraction trial (Dual-DIST) and (iii) Dual-task addition trial (Dual-ADD). Exerted force: solid line; target force (ramp-hold-and-release profile): dotted grey line. **B-** Mean RMS tracking-error (mean $\pm$ 95% confidence interval) during Single (grey), Dual-DIST (pink) and Dual-ADD trials (cyan) for the three groups: PSZ, HC and siblings (SIB). Significant differences (LSD fisher post-hoc tests for between group comparisons are shown as horizontal black brackets and within group comparisons as horizontal grey dashed brackets with: $*=p<0.05$; $**=p<0.01$, $***=p<0.001$. For sake of clarity, significant differences for between-group comparisons are only indicated between patients and healthy controls. Post-hoc tests for between-group comparisons revealed that patients had increased error in the three conditions compared to controls (PSZ vs. HC, Single: $p=0.03$; Dual-DIST: $p=0.001$; Dual-ADD: $p<0.001$), but also to siblings (PSZ vs. SIB, Single: $p=0.04$; DIST: $p=0.002$; Dual-ADD: $p<0.001$). Post-hoc tests for within group comparisons revealed that that DIST condition led to increased error compared to Single-task condition only in PSZ group (PSZ: $p=0.003$; HC: $p=0.24$; SIB: $p=0.88$). However, Dual-ADD trials led to increased error compared to Single-task trials in all groups (PSZ: $p<0.001$; HC: $p<0.001$; SIB: $p<0.001$).



A- Raw data of vertical eye position recorded during the visuomotor grip force-tracking task for a patient with schizophrenia (PSZ) and a healthy control subject (HC). Example trials show saccades (solid line) relative to the appearance of a visual stimulus (dotted grey line) during the Dual-task condition: (i) Dual-task distraction trial (Dual-DIST) where subjects had to inhibit saccades toward visual distractors, and (ii) Dual-task addition trial (Dual-ADD) where subjects had to exert a saccade toward the stimulus (number). Initial gaze position corresponds to the vertical cursor (force-tracking) position; maximal gaze amplitude corresponds to vertical position of the number or distractor. **B-** Mean percentage of exerted saccades toward visual stimuli (mean $\pm$ 95% confidence interval) during Dual-DIST (displayed in pink) and Dual-ADD trials (displayed in cyan) for the three groups: PSZ, HC and siblings (SIB). Significant differences (LSD fisher post-hoc tests for between group comparisons) are shown as horizontal black brackets and within group comparisons as horizontal grey dashed brackets with: *= $p < 0.05$; **= $p < 0.01$, ***= $p < 0.001$. For sake of clarity, significant differences for between-group comparisons are only indicated between patients and healthy controls.

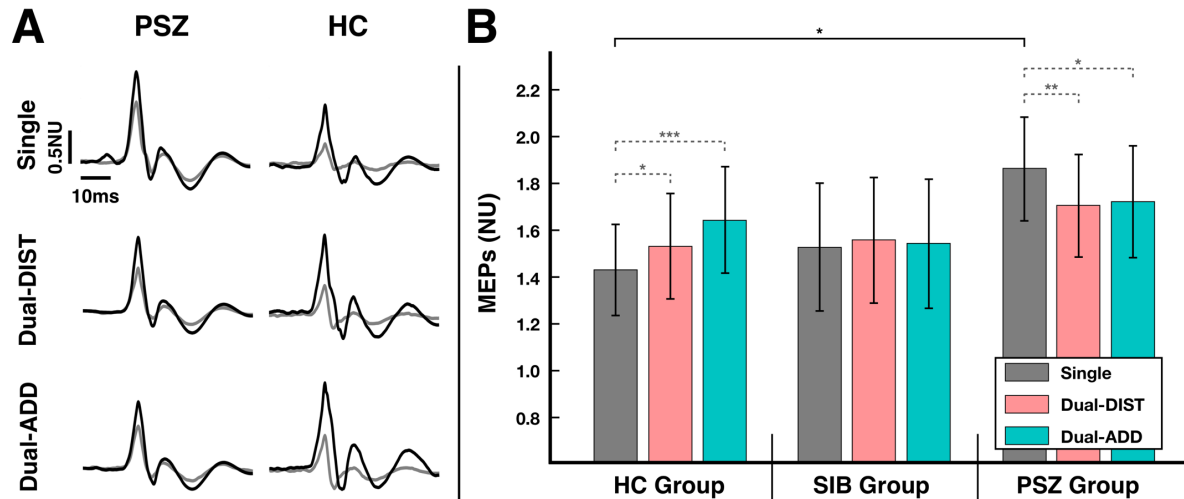


Fig 4. Cortical excitability.

A- Raw data of motor evoked potential (MEPs) recorded during the visuomotor grip force-tracking task (hold period) for a patient with schizophrenia (PSZ) and a healthy control subject (HC). Example trials show an unconditioned MEP (dark line) and a conditioned MEP (grey line) of the 1DI for (i) the Single-task force-tracking condition (Single) and the Dual-task condition with (ii) Dual-task distraction trial (Dual-DIST) and (iii) Dual-task addition trial (Dual-ADD). **B-** Mean normalized amplitude of MEPs for the hold period ($\pm 95\%$ confidence interval) during Single (grey), Dual-DIST (pink) and Dual-ADD (cyan) trials for the three groups: PSZ, HC and siblings (SIB). Significant differences (LSD fisher post-hoc tests for between-group comparisons are shown as horizontal black brackets and within-group comparisons as horizontal grey dashed bracket with: $*=p<0.05$; $**=p<0.01$, $***=p<0.001$. For sake of clarity, significant differences for between-group comparisons are only indicated between patients and healthy controls. Post-hoc tests for between-group comparisons (not indicated) revealed that PSZ showed an increased excitability only in Single-task condition compared to HC (PSZ vs. HC: $p=0.02$), this was not significantly different compared to SIB (PSZ vs. SIB: $p=0.08$).

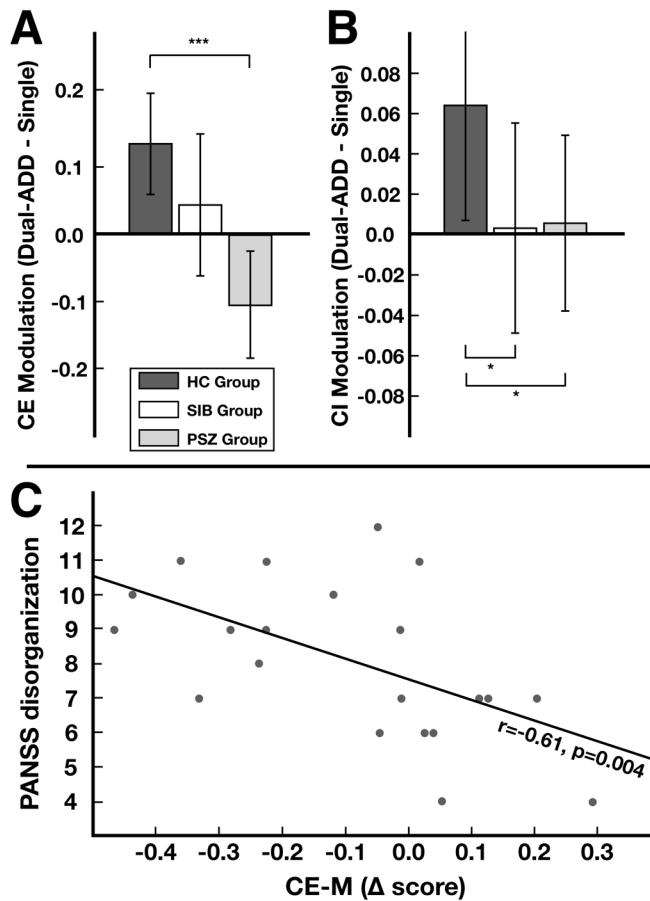


Fig 5. Modulation of cortical excitability and inhibition, relation to clinical score (PANSS).

A- Strength of modulation of cortical excitability (CE Modulation) for Dual-task addition (Dual-ADD) compared to Single-task trials (Single). This delta score ($MEP_{Dual-ADD} - MEP_{Single}$) corresponds to the mean MEP amplitude in Dual-ADD minus that in Single. For patients with schizophrenia (PSZ, grey), healthy control subjects (HC, dark grey) and siblings (SIB, white). Significant differences between groups (LSD fisher pots-hoc tests) shown as horizontal brackets with: $*=p<0.05$, $***=p<0.001$. **B-** Strength of SICI modulation (CI Modulation); as in A but for ($SICI_{Dual-ADD} - SICI_{Single}$). **C-** Spearman's correlation between delta score of cortical excitability (CE-M) and symptom severity: PANSS disorganization sub-score for PSZ ($r=-0.61$, $p=0.004$).

Neuropsychological scores	PSZ Group	HC Group	SIB Group
	(Mean±SD)	(Mean±SD)	(Mean±SD)
aIQ	108±14	117±11*	120±10**
TAP			
Working Memory (omission)	4±4.2	1.5±2.6**	0.9±2.1*
Incompatibility (ms)	542±128	465±93*	510±76*
Divided Attention (omission)	6±5.9	1.1±1***	1±1**
STROOP			
Interference (errors)	1.9±1.6	0.8±1.1**	0.5±0.7***

Supplementary table. Neuropsychological data for the three groups (mean ± standard deviation): patients with schizophrenia (PSZ), healthy control subjects (HC) and siblings (SIB).

An approximated intelligent quotient (aIQ) was calculated according to the short WAIS-III version. Working memory, incompatibility and divided attention were assessed with Test battery for Attentional Performance (TAP). Interference is a subscore of the Stroop color naming test. Group differences for neuropsychological scores tested with Mann-Whitney U tests are displayed as follow: *= p<0.05; **= p<0.01, ***= p<0.001.

ARTICLE 2

**Impaired implicit statistical adaptation of movement execution
and predictive corticospinal excitability in schizophrenia.**

Impaired implicit statistical adaptation of movement execution and predictive corticospinal excitability in schizophrenia

Running title: Predictive cortical excitability in schizophrenia

Lucile Dupin^{*1, 2}, Loïc Carment^{1, 2}, Laura Guedj³, Macarena Cuenca⁴, Marie-Odile Krebs^{1, 3, 4},
Marc A Maier^{2, 5}, Isabelle Amado^{1, 3}, Pålvel G Lindberg^{1, 2}

¹ Centre de Psychiatrie et Neurosciences, INSERM U894, Sorbonne Paris Cité, 75014 Paris, France

² Fédération de Recherche en Neurosciences, FR3636, CNRS - Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 75005 Paris, France

³ Service Hospitalo-Universitaire, Université Paris Descartes, Hôpital Sainte-Anne, 75014 Paris, France

⁴ Centre de Recherche Clinique, Hôpital Sainte-Anne, 75014 Paris, France

⁵ Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75013 Paris, France

*corresponding author: Centre de Psychiatrie et Neurosciences, INSERM U894, 102-108 rue de la Santé, 75014 Paris, France. lucile.dupin@parisdescartes.fr

Number of words for Abstract: 237

Number of words for Text body: 3345

ABSTRACT

The ability to learn and infer from uncertain information is impaired in schizophrenia and is associated with hallucinations and false beliefs. The accumulation of information is a key process for generating a predictive model, which relates a specific contextual situation to its statistically estimated outcome. This study examines if updating the predictive model, by the accumulation of information, is impaired in schizophrenia in absence of feedback. We tested implicit adaptation to the probability of being instructed to perform a movement (33%, 50% or 66% Go) in a Go/NoGo task and compared three groups: patients with schizophrenia (n=20), unaffected siblings (n=16), and healthy controls (n=20). We investigated the adaptation to response probability in terms of reaction times (RTs), electromyographic activity and corticospinal excitability (CSE) of primary motor cortex. CSE was assessed at two time points to evaluate prediction of the upcoming instruction based on previously accumulated information: at rest (preceding the warning signal) and at the Go/NoGo signal onset. Controls and siblings showed earlier movement onset and increased CSE with higher Go-probability. CSE adaptation seemed long-lasting, since the two CSE-measures, at least 1500 ms apart, strongly correlated. Patients with schizophrenia failed to show movement onset (RT) adaptation and modulation of CSE. In contrast, all groups decreased movement duration with increasing Go probability. These results indicate that patients with schizophrenia have impaired modulation of CSE in the anticipatory phase of the movement reflecting impaired implicit estimation of response probability.

INTRODUCTION

Patients with schizophrenia show deficits in predictions from uncertain information¹⁻³. Similarly, the ability to infer or predict from statistical information is impaired in schizophrenia⁴. Using Bayesian modelling, previous studies have shown that patients infer their decision on the basis of less information, resulting in 'jump to conclusion' biases^{5,6}. Furthermore, patients tend to overestimate probability changes¹. A similar deficit has also been found in sensory prediction experiments^{7,8}. In schizophrenia, impaired prediction or inference is related to symptom severity, i.e. delusions and hallucinations^{1,9-11} and working memory deficits⁵.

Previous studies on implicit statistical learning in schizophrenia used feedback to reinforce the association between an input and its most probable outcome. Patients with schizophrenia showed impaired learning of feedback-driven associations¹²⁻¹⁵ potentially related to a dysfunction in evaluating reward^{14,16}. Dopaminergic dysfunctions in schizophrenia are associated with impaired feedback representation^{14,17-19} and correlate with negative symptoms^{16,20}. However, in the case of probabilistic spatial allocation of attention, no impairment in reward processing was found in schizophrenia²¹. It therefore remains unclear whether feedback should be considered as a central cause in dysfunction of statistical learning and adaptation, or if the processing of cumulative contextual information is impaired, independently from feedback or reward.

To infer and predict from an uncertain context, the brain must rely on an *internal model* that relates an event or context to its most probable consequence. An adequate internal model needs to be continuously updated as new evidence is provided. The generation of such a

model relies on implicit statistical learning based on the temporal accumulation of evidence to predict the outcome²². This mechanism might be impaired in schizophrenia, potentially leading to the generation of an inadequate internal model that might provide impaired predictions, erroneous beliefs and contextually inappropriate behaviours.

We addressed here the potential impairment of implicit statistical adaptation due to incorrect accumulation of information over time. We used a modified Go/NoGo reaction time task, where the probability of Go trials was varied implicitly (33%, 50% and 66% from one block to the other). Thus, subjects were unaware of the changes in response (GO) probability. The adaptation to the implicit GO probability was compared between three groups: 20 patients with schizophrenia, 16 unaffected siblings and 20 healthy control subjects. We examined behavioural adaptations to the probabilistic context by measuring reaction times, and assessed its effect on muscle activation using electromyography (EMG). Transcranial magnetic stimulation (TMS) was used to explore task-related motor cortex (corticospinal) excitability through motor evoked potentials (MEPs).

As a measure of adaptation to probability, we expected reaction time to be shorter for a high response (Go signal) probability²³, and EMG onset to be earlier. We measured corticospinal excitability prior to the Go/NoGo signal. These MEPs are thought to represent modulation of corticospinal excitability as a function of implicitly accumulated evidence on response probability. Since corticospinal excitability has been observed to change with prediction of movement timing²⁴, we hypothesized that corticospinal excitability would increase for higher Go probabilities, particularly just prior to the predictable timing of the imperative (Go or NoGo) signal.

If the misevaluation of feedback in patients is the cause of impaired updating of the internal model, we expect that in absence of any feedback behavioural and physiological adaptations should be similar in all groups. On the contrary, if the integration of information over time is altered in schizophrenia independently from any feedback, then results should show impaired adaptation for patients only.

METHODS

Participants

Twenty patients, 20 to 44 years old (4 females, mean age $\pm$ SD: 31 $\pm$ 8 y), fulfilling DSM-IV TR criteria for schizophrenia²⁵ were recruited at Sainte-Anne Hospital, Paris, France. Patients with Schizophrenia (PSZ) were all medically stabilized for > 3 months and medicated with type 2 atypical antipsychotics for > 1 month. In addition, 16 non-affected siblings (SIB), 20 to 50 years old (11 females, mean age: 35 $\pm$ 10 y) and 20 healthy control subjects (HC), 19 to 46 years old (6 females, mean age 31 $\pm$ 8 y) were recruited.

Patients under Clozapine-based treatment (since it is reported to modulate cortical excitability)²⁶ and participants with aIQ (approximated Intelligence Quotient) score < 80 were excluded from the study. According to the modified Edinburgh handedness inventory²⁷, 3 subjects among HC, 3 in PSZ and 2 in SIB were left-handed. One subject in PSZ and one in SIB were ambidextrous. All subjects were assessed for psychiatric disorders with the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS v3.0, NIMH) allowing validation of clinical

status. The study received ethical approval from the regional ethics committee (Ile de France VIII) and all subjects provided written informed consent prior to the experiment.

Clinical symptoms in the PSZ group were assessed using the Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS²⁸, French version²⁹), and the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) completing general psychiatric items³⁰. Individual patient scores are presented in Table 1.

All 3 groups underwent clinical assessments of Neurological Soft Signs (NSS)³¹, Simpson Angus Extra-Pyramidal Scale (SAS)³², and Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS)³³. Neuropsychological functions, e.g., inhibition, attentional processes and working memory, were assessed with Test battery for Attentional Performance (TAP)³⁴ and Stroop colour naming test³⁵. An approximated intelligent quotient (aIQ) was also included with the short WAIS-III version³⁶. Mean neuropsychological scores by group are presented in Table 2. Due to technical issues the TAP scores of 1 subject in HC and SIB groups were missing.

Design and procedure

Behavioural task

The participant sat on a chair in front of a desk on which were positioned a device with two force sensors (buttons) and a computer screen (Figure 1A). The participant positioned his/her right index finger on the right force sensor. Each trial consisted of the following sequence: it started with a Waiting Phase (black screen), duration randomized between 2s and 3s. Then a Warning Signal (WS) was displayed for 500 ms in the form of a black rectangle (5 cm x 8 cm), white outlined. After 500 ms, the imperative Signal (IS) was displayed, either as a Go signal (green rectangle) or a NoGo signal (red rectangle). In the case of a NoGo trial, the participant was instructed to not move the index finger. In the case of a Go trial, the subject had to move (abduct) the index finger as fast as possible from the initial position (right button) to the left button. The IS disappeared when the participant pressed the left force sensor. In the absence of a left button press, the IS disappeared after a predetermined delay (RT_{max} see Supplementary Material). After having pressed the left button, the subject had to move the finger back to the right button, without time constraints. Reaching the initial right button was required to continue to the next trial.

Experimental conditions and blocks

There were 3 conditions corresponding to the 3 Go probabilities of 33%-Go, 50%-Go and 66%-Go. Each block consisted of a constant probability of Go trials. There were 4 consecutive blocks: the first and third block corresponded to 50%-Go, and the condition of the second and fourth block (33% and 66%) was randomized. Each block lasted approximately 8 minutes.

In one block, the 48 Go and NoGo trials were randomized in sub-blocks of 6 consecutive trials. One third of the trials had no TMS (trials randomly distributed over the block). The data retrieved from these trials were used for behavioural and EMG analyses. Behavioural (RT-Release and RT-Press) and EMG measures (EMG-Onset and EMG-Onset) are illustrated in Figure 1B. The second and the last third of trials (also randomly distributed over each block) were dedicated to TMS and corresponded, respectively, to trials with TMS-Waiting or TMS-Warning. TMS never occurred twice during the same trial, and the delay between two TMS pulses was at least 4 s.

Apparatus for TMS, EMG and behavioural measures are described in Supplementary Material.

Data analysis

Greenhouse-Geisser corrections for repeated measures ANCOVAs were applied when assumption of sphericity was violated, and p-values were Bonferroni corrected for multiple comparisons. Spearman rank correlations were used for testing the relation between TMS/Behavioural measures and Neuropsychological/Clinical tests. Pearson correlations were applied to relate behavioural to TMS measures. P-values of correlation coefficients were corrected for multiple comparisons³⁷. Statistical significance was set to $p < 0.05$.

Statistical analyses are described in Supplementary Material.

MEPs z-scores

For MEP amplitude measures, we computed for each participant a probability z-score of the median value (equation 1) for the TMS-Waiting condition (and similar for the TMS-Warning condition):

$$z \text{ score } MEP_{TMS-Waiting} = \text{Median} \left(\frac{MEP_{TMS-Waiting} - \text{Mean}(MEP_{All})}{\text{Standard Deviation}(MEP_{All})} \right) \quad (1)$$

where MEP_{All} corresponds to the 64 MEPs measured for one subject over all 3 conditions (probabilities) and over the two TMS time-points.

Adaptation score

For the different measures, we calculated individual score corresponding to the degree of adaptation to the Go signal probability:

$$Score_{Adapt} = \frac{Val_{33\%} - Val_{66\%}}{Val_{33\%} + Val_{66\%}} \quad (2)$$

RESULTS

Behavioural measures

Reaction times

Results of RT-Release (i.e. delay from Go signal to release the right button) for each group are illustrated in Figure 2A. Analyses indicated a main effect of PROBABILITY ($F(2,104)=12.46$, $p < 0.001$, partial $\eta^2=0.19$, ANCOVA) and an interaction effect between GROUP and PROBABILITY ($F(4,104)=2.51$, $p < 0.046$, partial $\eta^2=0.09$, ANCOVA). Paired comparisons showed significant difference between 33%-Go and 66%-Go and between 50%-Go and 66% Go for HC group ($p=0.001$ for both, threshold at 0.05) and between 33%-Go and 66%-Go for SIB group. There was no significant difference between probabilities of Go in PSZ group ($p > 0.97$ for all comparisons). The reaction time decreased as the Go signal probability (i.e. instruction to execute a movement) increased for the HC and SIB groups, but not for the PSZ group.

Results of RT-Press for each group and condition are illustrated in Figure 2B. We found a significant main effect of PROBABILITY ($F(2,104)=14.56$, $p < 0.001$, partial $\eta^2=0.22$) but no interaction effect with GROUP ($F(4,104)=1.55$, $p=0.19$). Paired comparisons between

probabilities showed a significant difference between 33%-Go and 66%-Go and between 50%-Go and 66%-Go ($p<0.001$ and $p=0.028$, respectively, post-hoc test). Contrary to RT-Release, the time to reach the second button decreased with increased Go signal probability in all three groups.

Go and NoGo errors

For each group, we measured the percentage of erroneous movements during NoGo trials (error-NoGo). While the error rate seemed higher in PSZ group (HC: 2.9%, SIB: 1.9%, PSZ: 6.7%), we found no significant group differences in error-NoGo (HC-PSZ: $p=0.12$ HC-SIB: $p=0.72$, PSZ-SIB: $p=0.09$, Wilcoxon–Mann–Whitney test due to non-normality of data). The second type of error was to not move during Go trials (error-Go; HC: 2.7%, SIB: 3%, PSZ: 3.9%). Again, there was no significant difference between groups (HC-PSZ: $p=0.99$, HC-SIB: $p=0.78$, PSZ-SIB: $p=0.75$, Wilcoxon–Mann–Whitney test due to non-normality of data).

EMG measures

Onset and Offset of muscle activity

EMG-Onset times in function of the Go probability are illustrated in Figure 2A. ANCOVA showed a significant main effect of PROBABILITY ($F(2,106)=19.7$, $p<0.001$, partial $\eta^2=0.28$) and an interaction between GROUP and PROBABILITY ($F(4,106)=3.15$, $p=0.02$, partial $\eta^2=0.11$, ANCOVA). Paired comparisons showed significant differences of EMG-Onset between 33%-Go and 66%-Go and between 50%-Go and 66%-Go for HC group ($p<0.001$ and $p=0.04$, respectively), and between 33%-Go and 66%-Go and between 50%-Go and 50%-Go for SIB group ($p=0.002$ and $p=0.013$, respectively). There were no significant differences of EMG-Onset in the PSZ group ($p=1$ for all comparisons). With increasing Go signal probability EMG-Onset decreased for HC and SIB groups, similar to RT-Release.

EMG-Offset times are illustrated in Figure 2B. ANCOVA revealed no main effect of PROBABILITY ($F(2,106)=2.88$, $p=0.061$, ANCOVA), but a significant interaction between PROBABILITY and GROUP ($F(4,106)=2.77$, $p=0.031$, partial $\eta^2=0.1$, ANCOVA). Paired comparisons showed significant difference in EMG-Offset between 33%-Go and 66%-Go in all groups (HC: $p<0.001$, SIB: $p<0.001$, PSZ: $p=0.002$), between 50%-Go and 66%-Go for HC ($p<0.001$) and PSZ ($p=0.011$) and between 33%-Go and 50%-Go for SIB ($p<0.001$). EMG-Offset times decreased with increasing Go signal probability in all three groups, as was the case for RT-Press.

EMG duration

The ANOVA of the effect of probability on EMG duration (Figure 1C) indicated a main effect of Go signal probability ($F(2,106)=40.35$, $p<0.001$, partial $\eta^2=0.43$), but no interaction with GROUP ($F_{2,106}=0.69$, $p=0.60$). Paired comparison of EMG duration between probabilities were all significant ($p<0.001$ for all comparisons).

Correlation between EMG and behavioural measures

We found that the degree of EMG-Onset adaptation score (equation 2) correlated with that of RT-Release ($r=0.66$, $p<0.001$). The degree of EMG-Onset adaptation also correlated with the number of NoGo-Errors ($r=-0.37$, $p=0.005$), such that participants with a weak degree of EMG-Onset adaptation showed less inhibition of movement during NoGo trials.

TMS measures

The effect of Go signal probability on MEP amplitude for each time-point is illustrated in Figure 3. We found no significant effect of PROBABILITY ($F(2,104)=2.96$, $p=0.056$, ANCOVA) on MEP amplitude but a significant interaction effect between PROBABILITY and GROUP ($F(4,104)=3.19$, $p=0.016$, partial $\eta^2=0.11$, ANCOVA). Paired comparisons showed a significant difference between 33%-Go and 66%-Go MEP-amplitude in HC ($p=0.041$) and SIB ($p=0.002$). There was no significant effect of between probabilities in the PSZ group (all $p>0.76$). There was no main effect of TIME-POINT ($F(2,104)=3.31$, $p=0.075$, ANCOVA). Indeed, individual differences across all groups between 66%-Go and 33%-Go MEP amplitudes for TMS-Warning and TMS-Waiting strongly correlated ($r=0.69$, $p<0.001$).

Furthermore, MEP amplitudes at the later TMS-Warning were significantly lower than those earlier at TMS-Waiting for HC and SIB (Figure 3, respectively $t_{59} = 2.97$, $p=0.0004$, $t_{47}=2.04$, $p=0.047$, two tailed paired t-test), but not for PSZ ($t_{59}=1.19$, $p=0.24$, two-tailed paired t-test). The two TMS measures were not correlated with RT-Release and EMG-Onset adaptation within groups (all $p>0.2$).

Correlations with clinical and neuropsychological assessments for patients

We calculated the individual adaptation score to the Go signal probability (equation 2) for the MEP z-scores, Go-Error and NoGo-Error. We computed correlations between these scores and the neuropsychological and clinical measures (Table 1, 2). We found a correlation between the degree of adaptation of the MEP z-score with the Incompatibility score of the TAP (TMS-Warning: $r=-0.54$, $p=0.021$). Similar correlations were found between NoGo-error rate and this Incompatibility score ($r=-0.58$, $p=0.024$). None of the measures correlated with working memory score of TAP ($p>0.06$), with clinical symptoms (PANSS or BPRS), NSS or medication (Chlorpromazine equivalent value, all $p>0.14$). Finally, aIQ correlated with the degree of EMG-Onset adaptation ($r=-0.78$, $p<0.001$) and NoGo-Error rate ($r=-0.54$, $p=0.021$).

DISCUSSION

In this study, we examined the adaptation of movement production to probabilistic context, where statistical information has to be collected over time in absence of feedback. Using behavioural and electrophysiological measures in a Go/NoGo reaction-time task with different Go probabilities, we found that healthy control subjects and siblings of patients with schizophrenia adapted their behaviour and their cortical excitability to the Go probability. When the Go probability was high, subjects in these two groups had lower reaction times, earlier EMG onsets and higher corticospinal excitability. To adapt to the Go probability, subjects had to implicitly accumulate information over time, in order to predict what the next trial would be (Go or NoGo) and to adapt (optimize) their behaviour accordingly. Patients with schizophrenia did not show such adaptations. This suggests that updating of the internal model is affected in schizophrenia, independent of processing of feedback or reward.

Motivation and attention

In patients group, the lack of adaptation seemed not to be due to lesser task motivation, since the number of missed Go trials was not different from that of the control subjects and siblings. The individual level of adaptation and errors in the patients correlated with attention tests (TAP incompatibility scores). Several behavioural and physiological studies have shown that selective allocation of attention is impaired in schizophrenia^{38–41} and that attentional

impairments modulate reaction times in uncertain temporal context⁴². In our task, temporal allocation of attention was predictable since the time of the imperative signal was fixed (at 500ms after the warning signal). Temporal allocation of attention has been found to be impaired in schizophrenia⁴³. Additionally, other studies have reported correlations between positive symptoms and distractibility⁴⁴ and predictive allocation of attention⁴⁵. Although it remains unclear whether impaired allocation of attention is causally related to deficient statistical adaptation or whether impaired attention and adaptation is the consequence of another common deficit in cortical processing.

Long-lasting adaption of corticospinal excitability (CSE) and anticipatory state

CSE was assessed at two time points: when the subject was at rest and later, concurrent with the imperative signal. At these two time points, both of them prior to processing of the imperative signal, CSE is likely to reflect the implicit anticipation of the Go probability, i.e., the probability of an upcoming movement. This anticipatory state of CSE occurred well (up to 1500 ms) before the preparation for the instructed movement. Movement preparation can be observed around 100 ms before EMG onset and with a delay of about 100 ms from the instruction to move^{46–48}, far later than our early assessment of CSE.

Indeed, in the current study, the modulation of CSE reflected the prediction of the likelihood of the next GO instruction. Control subjects and siblings demonstrated adaptation of CSE to the Go probability, while patients with schizophrenia did not. For control subjects and siblings, this probability-driven modulation likely allowed more efficient movement production: when the Go probability was high, CSE increased and the movement occurred earlier, which can be interpreted as a readiness to move. Moreover, Go probability-driven modulation of CSE at the predictable time of instruction was strongly correlated with the earlier CSE during the waiting phase, indicating that the modulation of CSE was sustained for at least 1500 ms before the instruction. This long-lasting modulation of CSE seems to reflect the estimated Go probability of the upcoming instruction based on evidence accumulated over time (i.e., over multiple trials).

Impaired inhibitory mechanisms generally observed in schizophrenia^{49–51} could be related to this non-adaptation. Studies on M1 have shown that anticipatory inhibitory mechanisms are impaired in schizophrenia^{23,50}, slowing the response when an upcoming movement is less expected, as has been observed in this study. In our study, we measured the adaptation of CSE, but not of inhibitory mechanisms. Therefore, the respective role of inhibitory and excitatory processes in statistical adaptation would need to be addressed in further studies.

Predictive models

Previously, it has been shown by Bayesian modelling that patients with schizophrenia tend to infer future events based on scant evidence, and are more inclined to change their inference on occurrence of improbable events^{1,5,6}. This suggests that patients accumulate evidence for inference over a shorter temporal window, and hence extract less relevant information. This would adversely affect the generation of an adequate internal predictive model. In our task, a given response probability could have been correctly inferred from at minima 6 consecutive trials in a given condition. The use of a shorter interval in the cumulative build-up to a given response probability would hamper the generation of an adequate predictive model.

Probability-driven adaptation of movement duration

In contrast to reaction time (movement onset), whose adaptation to contextual cues differed between patients with schizophrenia and healthy control subjects (or unaffected siblings), movement duration shortened uniformly with increasing Go probability in the three groups. The fact that movement onset in patients with schizophrenia did not adapt to response probability, while movement duration did, suggests that different neural mechanisms determine these two movement parameters. In line with this, previous studies have found that movement duration (or velocity) can be dissociated from reaction time, and that these parameters are likely controlled by different processes^{52,53}. Moreover, cortical excitability at rest has been found to reflect global movement facilitation, not specific to a particular movement parameter⁴⁷, including velocity⁵³.

Conclusions

We showed that modulation of motor cortex excitability in a Go/NoGo reaction-time task was related to the Go probability, i.e. to the statistical prediction of the upcoming movement instruction. Probability-driven adaptation of corticospinal excitability at the time of the maximum expectation (concurrent with the imperative stimulus) strongly correlated with that during the waiting phase, 1500 ms before the Go/NoGo signal. Therefore, these long-lasting modulations of corticospinal excitability appear to represent implicit and state-dependent anticipatory movement processing, prior to classical motor preparation. This anticipatory state was modulated by statistical accumulation of contextual evidence over time in healthy control subjects and siblings. In schizophrenia, we found that this accumulation of information was impaired, which likely affect the construction of a relevant internal predictive model. This non-adequate model, which in turn putatively lead to impaired the adaption of motor behaviour to statistical information.

ACKNOWLEDGMENTS: This study was supported by the “Fondation pour la Recherche Médicale” (DPP20151033970).

REFERENCES

1. Kaplan, C. M. *et al.* Estimating changing contexts in schizophrenia. *Brain* **139**, 2082–2095 (2016).
2. Ford, J. M. *et al.* When it’s time for a change: failures to track context in schizophrenia. *Int. J. Psychophysiol.* **78**, 3–13 (2010).
3. Hemsley, D. R. The Schizophrenic Experience: Taken Out of Context? *Schizophr. Bull.* **31**, 43–53 (2005).
4. Garety, P. A., Hemsley, D. R. & Wessely, S. Reasoning in deluded schizophrenic and paranoid patients. Biases in performance on a probabilistic inference task. *J. Nerv. Ment. Dis.* **179**, 194–201 (1991).
5. Garety, P. *et al.* Neuropsychological functioning and jumping to conclusions in delusions. *Schizophr. Res.* **150**, 570–574 (2013).
6. Averbeck, B. B., Evans, S., Chouhan, V., Bristow, E. & Shergill, S. S. Probabilistic learning and inference in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **127**, 115–122 (2011).

7. Shergill, S. S., Samson, G., Bays, P. M., Frith, C. D. & Wolpert, D. M. Evidence for Sensory Prediction Deficits in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **162**, 2384–2386 (2005).
8. Lakatos, P., Schroeder, C. E., Leitman, D. I. & Javitt, D. C. Predictive Suppression of Cortical Excitability and Its Deficit in Schizophrenia. *J. Neurosci.* **33**, 11692–702 (2013).
9. Hemsley, D. R. & Garety, P. A. The formation of maintenance of delusions: a Bayesian analysis. *Br. J. Psychiatry* **149**, 51–6 (1986).
10. Fine, C., Gardner, M., Craigie, J. & Gold, I. Hopping, skipping or jumping to conclusions? Clarifying the role of the JTC bias in delusions. *Cogn. Neuropsychiatry* **12**, 46–77 (2007).
11. Fletcher, P. C. & Frith, C. D. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.* **10**, 48–58 (2009).
12. Dowd, E. C., Frank, M. J., Collins, A., Gold, J. M. & Barch, D. M. Probabilistic Reinforcement Learning in Patients With Schizophrenia: Relationships to Anhedonia and Avolition. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* **1**, 460–473 (2016).
13. Fervaha, G., Agid, O., Foussias, G. & Remington, G. Impairments in both reward and punishment guided reinforcement learning in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **150**, 592–593 (2013).
14. Gold, J. M., Waltz, J. A., Prentice, K. J., Morris, S. E. & Heerey, E. A. Reward processing in schizophrenia: a deficit in the representation of value. *Schizophr. Bull.* **34**, 835–47 (2008).
15. Waltz, J. A., Frank, M. J., Wiecki, T. V. & Gold, J. M. Altered probabilistic learning and response biases in schizophrenia: Behavioral evidence and neurocomputational modeling. *Neuropsychology* **25**, 86–97 (2011).
16. Kirschner, M. *et al.* Deficits in context-dependent adaptive coding of reward in schizophrenia. *npj Schizophr.* **2**, 16020 (2016).
17. Heinz, A. & Schlagenhauf, F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr. Bull.* **36**, 472–485 (2010).
18. Gradin, V. B. *et al.* Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain* **134**, 1751–1764 (2011).
19. da Silva Alves, F. *et al.* Dopaminergic modulation of the reward system in schizophrenia: A placebo-controlled dopamine depletion fMRI study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **23**, 1577–1586 (2013).
20. Gold, J. M. *et al.* Negative Symptoms and the Failure to Represent the Expected Reward Value of Actions. *Arch. Gen. Psychiatry* **69**, 129 (2012).
21. Bansal, S. *et al.* The impact of reward on attention in schizophrenia. *Schizophr. Res. Cogn.* **12**, 66–73 (2018).
22. Körding, K. P. & Wolpert, D. M. Bayesian integration in sensorimotor learning. *Nature* **427**, 244–247 (2004).

23. Zandbelt, B. B. & Vink, M. On the Role of the Striatum in Response Inhibition. *PLoS One* **5**, e13848 (2010).
24. van Elswijk, G., Kleine, B. U., Overeem, S. & Stegeman, D. F. Expectancy Induces Dynamic Modulation of Corticospinal Excitability. *J. Cogn. Neurosci.* **19**, 121–131 (2007).
25. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. (American Psychiatric Association, 2000).
26. Daskalakis, Z. J. *et al.* Increased cortical inhibition in persons with schizophrenia treated with clozapine. *J. Psychopharmacol.* **22**, 203–209 (2008).
27. Oldfield, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **9**, 97–113 (1971).
28. Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opler, L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **13**, 261–76 (1987).
29. Lépine, J. P., Piron, J. J. & Chapatot, E. in *Psychiatry Today Accompl. Promises*. (Stefanis, C. N., Soltados, C. R. & Rabavilas, A. D.) (1989).
30. Overall, J. E. & Gorham, D. R. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep.* **10**, 799–812 (1962).
31. Krebs, M. O., Gut-Fayand, A., Bourdel, M., Dischamp, J. & Olié, J. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **45**, 245–260 (2000).
32. Simpson, G. M. & Angus, J. W. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* **212**, 11–19 (1970).
33. Guy, W. in *ECDEU Assess. Man. Psychopharmacol.* 534–537 (1976).
34. Zimmermann, P. & Fimm, B. Test for Attentional Performance (TAP). *Herzogenrath: Psytest* (1995).
35. Stroop, R. J. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 643–662 (1935).
36. Grégoire, J. & Wierzbicki, C. Comparison of four short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale – third edition (WAIS-III). *Rev. Eur. Psychol. appliquée* 17–24 (2009).
37. Benjamini, Y. & Hochberg, Y. Controlling the False Discovery Rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc B* 289–300 (1995).
38. Braff, D. L. Information Processing and Attention Dysfunctions in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **19**, 233–259 (1993).
39. Mayer, A. R. *et al.* An fMRI study of multimodal selective attention in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **207**, 420–428 (2015).
40. Spring, B. J. & Zubin, J. Attention and information processing as indicators of vulnerability to schizophrenic episodes. *J. Psychiatr. Res.* **14**, 289–301 (1978).
41. Hemsley, D. R. A Two-stage Model of Attention in Schizophrenia Research. *Br. J.*

- Soc. Clin. Psychol.* **14**, 81–89 (1975).
42. Nuechterlein, K. H. Reaction Time and Attention in Schizophrenia: A Critical Evaluation of the Data and Theories*. *Schizophr. Bull.* **3**, 373–428 (1977).
 43. Li, C. R. *et al.* Impairment of temporal attention in patients with schizophrenia. *Neuroreport* **13**, 1427–1430 (2002).
 44. Cornblatt, B. A., Lenzenweger, M. F., Dworkin, R. H. & Erlenmeyer-Kimling, L. Positive and Negative Schizophrenic Symptoms, Attention, and Information Processing. *Schizophr. Bull.* **11**, 397–408 (1985).
 45. Morris, R., Griffiths, O., Le Pelley, M. E. & Weickert, T. W. Attention to Irrelevant Cues Is Related to Positive Symptoms in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **39**, 575–582 (2013).
 46. Leocani, L., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Ikoma, K. & Hallett, M. Human corticospinal excitability evaluated with transcranial magnetic stimulation during different reaction time paradigms. *Brain* **123**, 1161–1173 (2000).
 47. Yamanaka, K. *et al.* Human cortical activities during Go/NoGo tasks with opposite motor control paradigms. *Exp. Brain Res.* **142**, 301–307 (2002).
 48. van Campen, A. D., Neubert, F.-X., van den Wildenberg, W. P. M., Ridderinkhof, K. R. & Mars, R. B. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation reveals probability-dependent changes in functional connectivity between right inferior frontal cortex and primary motor cortex during go/no-go performance. *Front. Hum. Neurosci.* **7**, 736 (2013).
 49. Lindberg, P. G. *et al.* Altered cortical processing of motor inhibition in schizophrenia. *Cortex* **85**, 1–12 (2016).
 50. Zandbelt, B. B., van Buuren, M., Kahn, R. S. & Vink, M. Reduced Proactive Inhibition in Schizophrenia Is Related to Corticostriatal Dysfunction and Poor Working Memory. *Biol. Psychiatry* **70**, 1151–1158 (2011).
 51. Daskalakis, Z. & Christensen, B. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch.* **59**, 347–354 (2002).
 52. Sanders, A. F. in *Atten. Perform. VIII*. pp. 59–74 (Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1980).
 53. Spijkers, W. A. C. Programming of direction and velocity of an aiming movement: The effect of probability and response-specificity. *Acta Psychol. (Amst)*. **65**, 285–304 (1987).

TABLES

Table 1

	CPZ	PANSS					BPRS	NSS			
	(mg/day)	Total score [30-210]	Positive sub-score [7-49]	Negative sub-score [7-49]	General sub-score [16-112]	Disorganization sub-score [4-28]	[24-168]	Total score [0-105]	Sensory integration sub-score [0-15]	Motor coordination sub-score [0-21]	Motor integration sub-score [0-18]
1	80	63	10	15	38	7	48	1.5	0	0.5	0
2	35	54	13	11	30	10	46	18.5	0.5	9	2
3	200	63	12	16	35	7	52	12.5	0.5	6.5	0
4	200	56	9	14	33	12	40	13	4.5	5.5	2
5	300	44	9	12	23	6	37	6	0.5	3.5	0
6	267	50	13	17	20	7	44	18.5	3.5	7	1
7	75	44	9	9	26	6	36	5.5	0	3.5	0
8	200	52	10	13	29	4	44	9	1	7	0
9	200	63	9	21	33	6	45	7.5	1	4	1
10	200	56	9	11	36	9	41	18	0.5	7.5	1.5
11	300	81	14	28	39	11	49	19.5	2	7.5	3
12	300	51	14	13	24	11	42	21	5.5	6	4
13	200	44	7	11	26	7	36	16.5	1	7	0
14	300	47	10	11	26	10	40	17.5	4	8	1
15	100	54	8	10	36	4	46	3	0	3	0
16	1067	61	10	17	34	9	48	14.5	2.5	5.5	2
17	67	52	19	10	23	4	44	21	4	1.5	1
18	267	64	14	14	36	8	64	13.5	2	4	0.5
19	250	57	21	9	27	9	45	11.5	4	3.5	0
20	1067	59	12	10	37	9	38	16	2	8.5	1.5
Mean	284	56	12	14	31	8	44	13.2	2	5.4	1
±SD	±281	±9	±4	±5	±6	±2	±6	±6.1	±1.7	±2.4	±1.1

Table 1: Clinical evaluation of the 20 patients with schizophrenia. Individual Chlorpromazine equivalent (CPZ mg/day) and scores for PANSS, BPRS and NSS for the group of patients with schizophrenia (PSZ). In brackets: min-max score of the respective scale.

Table 2

	PSZ	HC	SIB
aIQ	110±12	116±12	120±10*
TAP			
Working Memory (omission)	3.8±3.4	1.7±2.7*	1±2.1**
Incompatibility (response)	27.3±4.7	28.7±1.2	29.3±0.6
Incompatibility (ms)	536±99	468±127	499±77
Divided Attention (Auditory - omission)	4.9±5.3	1.1±1**	1±1**
Divided Attention (Visual - omission)	2.3±4.4	0.2±0.7*	0.07±0.3
STROOP			
Interference (errors)	1.9±1.7	0.9±1.1*	0.6±0.8*
Interference (total time, s)	121±56	94±39	89±38
NSS	13.2±6.1	7.5±3.4**	7.3±3.9**

Table 2: Neuropsychological test scores for each group. Mean±SD values for the group of patients with schizophrenia (PSZ), for unaffected siblings (SIB) and healthy control subjects (HC). Tests: aIQ, TAP, STROOP and NSS (total score). In bold: scores significantly different from PSZ group: *p<0.05; **p<0.01, t-test. Note: none of the differences between SIB and HC scores were significantly different.

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Go/NoGo reaction time paradigm. **(A)** Time-course of the different steps of the Go/NoGo reaction time trial. During the waiting period (2-3s) the subject holds the index finger on the right button. Then a warning signal (WS) appears for 500ms (white outlined rectangle), followed by the imperative signal (IS), which was either a Go signal (green rectangle) or a NoGo signal (red rectangle). The subject had to press the left button as fast as possible after the Go signal or was required to keep his/her index finger on the right button in case of NoGo signal. **(B)** Illustrative Go trial (without TMS) showing, from top to bottom: EMG (and its relevant markers: EMG-onset, EMG-offset); force trace of left (stippled) and right sensor (solid, blue) indicating behavioural events (RT-Release and RT-Press).

Figure 2: Reaction times (RT) and EMG activity for each group: healthy controls (HC), unaffected sibling (SIB), patients with schizophrenia (PSZ). (A) Estimated marginal means (ANCOVA) of RT for button release (movement start: RT-Release) and EMG onset for each GO probability (33%, 50%, 66%) and group. (B) Estimated marginal means (ANCOVA) of RT for button press at movement end (RT-Press) and EMG offset for each GO probability and group. Significant differences between conditions are indicated as in (A) and significant differences between probabilities across groups are indicated with horizontal lines below the graph. (C) Estimated marginal means (ANOVA) of Mean duration of EMG activity for each Go probability over groups. Circles indicate the mean for each group. Vertical bars correspond to 95% confidence interval (CI).

Figure 3: Estimated marginal means (ANCOVA) of MEP amplitude (z-score) for each Go probability (33%, 50%, 66%) and each group: healthy controls (HC), unaffected sibling (SIB), patients with schizophrenia (PSZ). White circles correspond to MEP amplitudes for during the waiting period (TMS-Waiting) and black circles to MEPs elicited at the end of the warning signal (TMS-Warning). Vertical bars represent 95% CI.

Figure 1

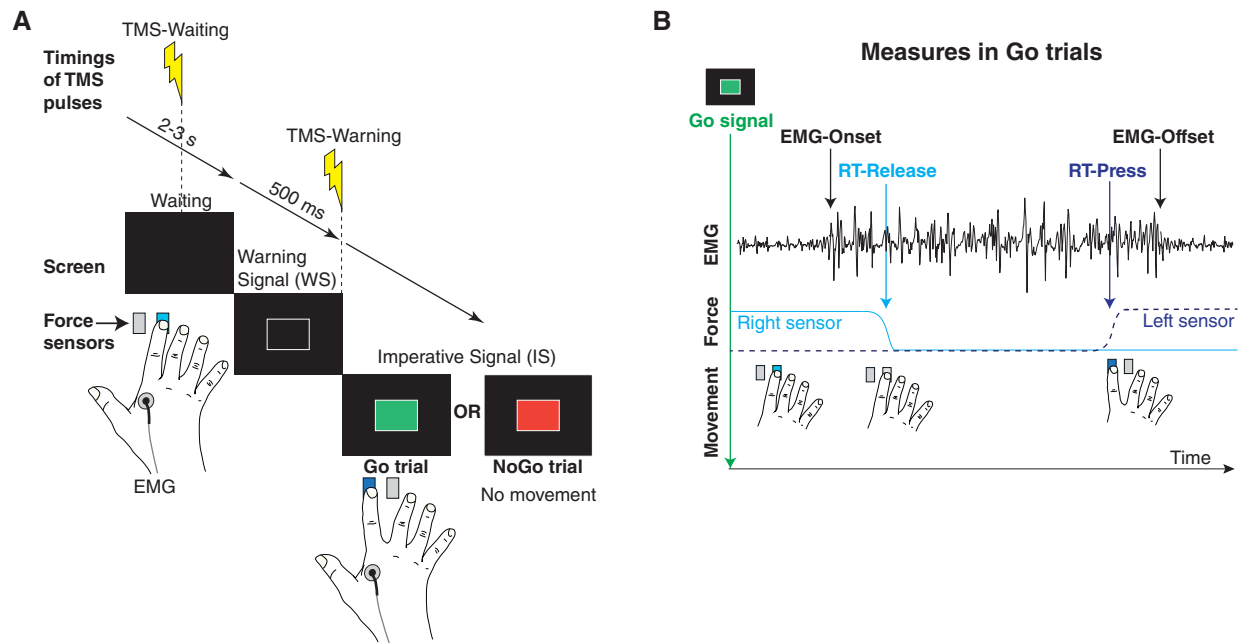


Figure 2

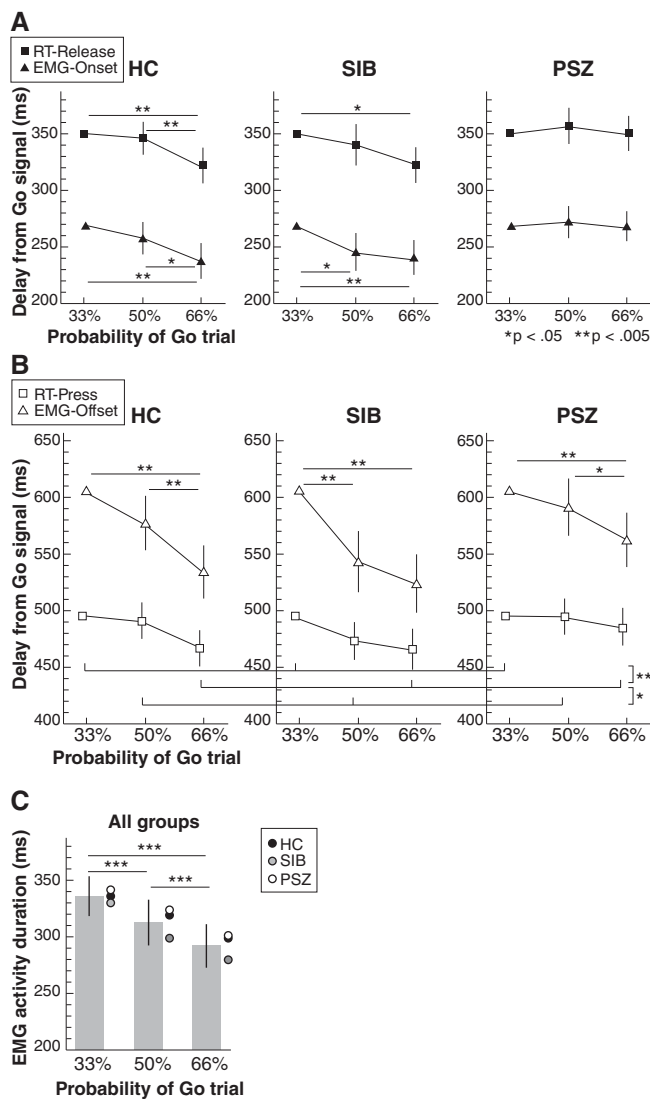
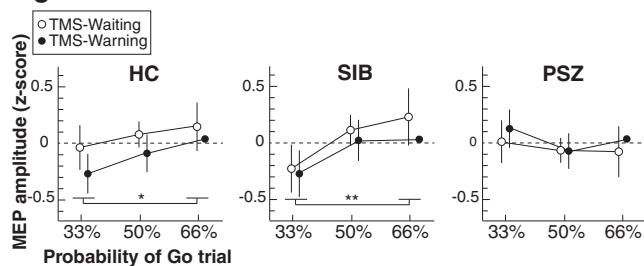


Figure 3



SUPPLEMENTARY MATERIAL

Apparatus

Behavioral measures

For behavioral measures, we used a device produced by Sensix (Model: K2V-1410A14, www.sensix.fr) consisting of two force sensors buttons (medio-lateral distance between centres: 2cm, surface dimensions: 1.5x1.2cm). The device was connected to a CED Power1401 running Spike2v6 (www.ced.co.uk) and force data were acquired at ~1 kHz/channel.

During Go trials without TMS, two reaction time measures were obtained corresponding to the start and end of the finger movement. RT-Release: the reaction time for removing the index finger from the right force sensor. And RT-Press: the reaction time to reach the left force sensor. The respective time was defined as force threshold crossings at mean force at rest+2SD.

At the end of the experiment, 26 participants were asked if they were aware of any experimental changes between blocks. Among these 26 participants, 21 were not aware of changes in GO probability, 2 were aware (1 PSZ, 1 SIB), and 3 HC were partially aware (they declared that one block seemed to have more or less Go or NoGo trials).

Electrophysiological recordings

Electromyographic signal (EMG) was recorded from the first dorsal interosseous (1DI) of the right hand (Figure 1A, B) using pre-gelled disposable electrodes (www.adinstruments.com). EMG signals were amplified with a CED 1902 isolated pre-amplifier, and sampled at ~3 kHz using the (above mentioned) CED Power1401. Data analysis was done using Matlab (www.mathworks.com).

Two EMG measures were extracted (in Go trials): the delay from the IS to the onset of 1DI muscle activity (EMG-Onset) and the delay to the end of the 1DI muscle activity (EMG-Offset).

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)

TMS was applied over the cortical representation of the right 1DI (contralateral hemisphere) using a figure-of-eight coil (7cm diameter) connected to two Magstim 200 units, synchronized with a Bistim module (www.magstim.com). The optimal coil position was defined as the stimulation site inducing the largest 1DI MEP at the lowest intensity (i.e., MEPs above 0.5mV). The stimulation site was recorded as a landmark on the template MNI scan used for neuronavigation (www.ant-neuro.com). The neuronavigation system was used during the entire experiment and stimulation site was maintained within a maximum of 5mm and/or 5° shift from the target.

1DI MEPs, elicited by a single TMS pulse, are indicative of corticospinal excitability (CSE). A first CSE measure was obtained at the mid-point of the waiting phase (TMS-Waiting, lasting randomly between 2 and 3 s). The second CSE measure was obtained at the end of the warning signal (TMS-Warning), i.e. at the onset of the IS. In both instances, the subject was

not aware if the current trial was a Go or a NoGo trial. Thus the MEP reflects the statistical context, but not the fact that the current trial was a Go or NoGo trial.

RT_{max} definition

Since the reaction time could vary as a function of participant age or motor impairments in the case of patients, we determined an individual maximum reaction time for Go trials. To determine this reaction time (RT_{max}), i.e., the individually predetermined delay, a separate session prior to the Go/NoGo session was performed. It consisted of a block of 18 consecutive Go trials with the IS (Go signal) in grey. RT_{max} was defined as mean RT + 2SD.

Data analysis

For all behavioural and EMG measures, we used individual median values to express the central tendency for each participant and condition (probability). We excluded Go trials with anticipatory movements (RT-Release<100ms or RT-Press<400ms) or late/slow movements (RT-Press> 1.5s).

Statistical analyses were performed using Wolfram Mathematica 10 and IBM SPSS Statistics 23.

Analysis of behavioural measures: To analyse the effect of the Go signal probability on reaction time alone, we excluded the individual effect of absolute reaction time by using a repeated measures ANCOVA (within subject factor PROBABILITY, between subject factor GROUP) with the response time at 33%-Go as a covariate. Assumptions for ANCOVA were tested: (i) normality of dependent variables, (ii) independence of the covariate RT-Release for 33%-Go from the factor PROBABILITY, (iii) correlation between the covariate and the dependent variable: RT-Release for 33%-Go correlated with the difference between 33%-Go and 66%-Go RT-Release value ($r=0.58$, $p<0.001$, Pearson), and (iv) group means of the covariate 33%-Go did not differ significantly (HC: 353 ± 46 ms, SIB: 346 ± 40 ms, PSZ: 352 ± 74 ms, all $p>0.65$, t-test). Similarly, for RT-Press we used its 33%-Go measure as covariate. This covariate was correlated with the difference between 33%-Go and 66%-Go ($r=-.58$, $p<0.001$, Pearson) and group means did not differ significantly (HC: 485 ± 65 ms, SIB: 488 ± 62 ms, PSZ: 513 ± 115 ms, all $p>0.36$, t-test).

EMG analysis: We computed repeated measures ANCOVA (within-subject factor PROBABILITY, between-subject factor GROUP, covariate EMG-Onset at 33%-Go). Similarly to RT analyses, the covariate EMG-Onset for 33%-Go was independent from PROBABILITY and correlated with the difference between 33%-Go and 66%-Go ($r=0.67$, $p<0.001$, Pearson) and was not significantly different between groups (HC: 269 ± 57 ms, SIB: 280 ± 68 ms, PSZ: 261 ± 72 ms, all $p>0.43$, t-test). Likewise for EMG-Offset, we used 33%-Go measure as covariate. 33%-Go EMG-Offset was correlated with the difference between 33%-Go and 66%-Go ($r=0.47$, $p=0.002$, Pearson). For each probability, no significant group difference was observed (HC: 604 ± 89 ms, SIB: 610 ± 87 ms, PSZ: 604 ± 82 ms, all $p>0.45$, t-test).

TMS - analysis of MEPs:

To analyse the effect of probability on MEP size independently from the hypothesized individual maximum MEP amplitude and independently of prior EMG amplitude, we computed repeated measures ANCOVA (within-subject factor PROBABILITY and TIME-POINT, between-subject factor GROUP, and covariate TMS-Warning at 66%-Go) where TIME-POINT corresponded to the two TMS measurements: TMS-Warning and TMS-Waiting. The covariate was independent from PROBABILITY and correlated with the difference between 33%-Go and 66%-Go of MEP-Warning ($r=0.74$, $p<0.001$, Pearson) and MEP-Waiting ($r=0.46$, $p<0.001$, Pearson). TMS-Warning at 66%-Go did not differ significantly between groups (HC: 0.02, SIB: 0.01 and PSZ: 0.08, MEPs z-scores; all $p>0.72$, t-test).

ARTICLE 3

Manual dexterity in schizophrenia- a neglected clinical marker?



Manual Dexterity in Schizophrenia—A Neglected Clinical Marker?

Maxime Térémetz¹, Loïc Carment¹, Lindsay Brénugat-Herne^{2,3}, Marta Croca^{2,3}, Jean-Pierre Bleton⁴, Marie-Odile Krebs^{2,3}, Marc A. Maier^{1,5}, Isabelle Amado^{2,3†} and Pål G. Lindberg^{1,3*†}

¹FR3636, CNRS, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, ²SHU, Resource Center for Cognitive Remediation and Psychosocial Rehabilitation, Université Paris Descartes, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France, ³INSERM U894, GDR3557 Psychiatrie, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, ⁴Service de Neurologie, Fondation OPH de Rothschild, Paris, France, ⁵Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Pablo Toro,
Pontificia Universidad Católica
de Chile, Chile

Reviewed by:

Karl Bechter,
University of Ulm, Germany
Alejandro Magallanes,
Universidad Nacional de Educación a
Distancia (UNED), Spain

*Correspondence:

Pål G. Lindberg
pavel.lindberg@inserm.fr

[†]These authors are joint
senior authors.

Specialty section:

This article was submitted to
Psychosomatic Medicine,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

Received: 06 April 2017

Accepted: 23 June 2017

Published: 10 July 2017

Citation:

Térémetz M, Carment L, Brénugat-Herne L, Croca M, Bleton J-P, Krebs M-O, Maier MA, Amado I and Lindberg PG (2017) Manual Dexterity in Schizophrenia—A Neglected Clinical Marker?
Front. Psychiatry 8:120.
doi: 10.3389/fpsy.2017.00120

Impaired manual dexterity is commonly observed in schizophrenia. However, a quantitative description of key sensorimotor components contributing to impaired dexterity is lacking. Whether the key components of dexterity are differentially affected and how they relate to clinical characteristics also remains unclear. We quantified the degree of dexterity in 35 stabilized patients with schizophrenia and in 20 age-matched control subjects using four visuomotor tasks: (i) force tracking to quantify visuomotor precision, (ii) sequential finger tapping to measure motor sequence recall, (iii) single-finger tapping to assess temporal regularity, and (iv) multi-finger tapping to measure independence of finger movements. Diverse clinical and neuropsychological tests were also applied. A patient subgroup ($N = 15$) participated in a 14-week cognitive remediation protocol and was assessed before and after remediation. Compared to control subjects, patients with schizophrenia showed greater error in force tracking, poorer recall of tapping sequences, decreased tapping regularity, and reduced degree of finger individuation. A composite performance measure discriminated patients from controls with sensitivity = 0.79 and specificity = 0.9. Aside from force-tracking error, no other dexterity components correlated with antipsychotic medication. In patients, some dexterity components correlated with neurological soft signs, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), or neuropsychological scores. This suggests differential cognitive contributions to these components. Cognitive remediation led to significant improvement in PANSS, tracking error, and sequence recall (without change in medication). These findings show that multiple aspects of sensorimotor control contribute to impaired manual dexterity in schizophrenia. Only visuomotor precision was related to antipsychotic medication. Good diagnostic accuracy and responsiveness to treatment suggest that manual dexterity may represent a useful clinical marker in schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, sensorimotor integration, manual dexterity, clinical marker, force control, independent finger movements

INTRODUCTION

Although cognitive impairments predominate in schizophrenia (1, 2), sensorimotor abnormalities have also been noted since its very first description (3) and later on (1, 4–7). There is, however, no consensus on the relevance of these symptoms. More specifically, the following issues would need to be clarified: (i) can these symptoms be attributed to (antipsychotic) medication? (ii) do they reflect a

primary genuine deficit of the underlying pathophysiology? and (iii) if they are genuine, could quantitative measurement of these dysfunctions serve as useful clinical markers of schizophrenia?

Extrapyramidal symptoms (8, 9) and other (upper limb) motor deficits (10, 11) have been attributed to antipsychotic pharmacotherapy, but this is being questioned and increasingly considered not to be the main cause of sensorimotor abnormalities in schizophrenia (7, 12, 13). Furthermore, sensorimotor control, rather than being impaired *per se*, has been viewed as being affected by abnormal cognitive function, such as deficient action planning (14–16).

However, evidence for genuine sensorimotor deficits in schizophrenia has been provided by investigating drug-naïve or differentially medicated subjects. Such deficits have been seen in psychomotor signs (17, 18), neurological soft signs (NSS) (19–22), postural control (23), micro-movements (24), eye movements (25–27), and upper limb control (28–31).

If sensorimotor impairments represent a primary deficit or co-vary with disease state, then measuring the degree of impairment could be clinically useful (32, 33), serve as a marker for vulnerability [e.g., Ref. (34, 35)] or describe neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia (20, 36). However, validation of deficient dexterity as a clinical marker of schizophrenia (including assessment of sensitivity, specificity, and responsiveness) is lacking.

Here, we investigated manual dexterity in patients with schizophrenia, with the aim of probing its potential as a clinical marker. A high degree of manual dexterity (a hallmark of human upper limb use) requires efficient sensorimotor integration. Although different aspects of hand-use have been explored in schizophrenia, and often found to be deficient (30, 32, 37–39), quantifiable (rather than qualitative) measures of dexterity have rarely been studied.

We used the Finger Force Manipulandum (FFM) in visuomotor tasks (40) to quantify four manual dexterity components: precision of force control, motor sequence recall, timing during finger tapping, and independence of finger movements. We predicted that all of these components of dexterity would be deficient in schizophrenia patients compared to a healthy control group. Moreover, we hypothesized that some of these components would correlate with clinical outcome scores (such as NSS), but that each component would show correlations with specific clinical and neuropsychological scores. For example, we predicted that sensorimotor integration measured with NSS would correlate more closely to precision of force control than to motor sequence recall. Conversely, given that schizophrenia is associated with a core deficit in working memory (41), we also predicted that motor sequence recall would correlate best with disease status according to the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). We investigated whether the degree of dexterity discriminated patients from controls, whether individual profiles of dexterous impairment could be extracted and, furthermore, how dexterity related to clinical and neuropsychological outcome, to antipsychotic medication as well as to responsiveness to treatment (cognitive remediation).

MATERIALS AND METHODS

Participants

Thirty-five patients, 18–45 years of age, who met DSM-IV TR criteria (42) for schizophrenia were recruited at the

Resource Center for Cognitive Remediation and Psychosocial Rehabilitation (C3RP), Sainte-Anne Hospital, Paris. Patients were clinically stabilized and under psychotropic medication for at least 1 month. Exclusion criteria: substance abuse/dependence, neurological disorders, participation in other cognitive remediation programs, resistance to neuroleptic treatment, electroconvulsive therapy in the previous 6 months, piano playing for a number of years.

Patients passed clinical and neuropsychological assessments, and comprehensive testing of manual dexterity. Twenty healthy age-matched subjects served as control group for the dexterity assessment. **Table 1** lists clinical and demographic information. The study, approved by the local ethics committee (study no. 2011-A00454-37, Comité de Protection des Personnes, Ile de France 3), complied with the Declaration of Helsinki. Subjects provided written informed consent.

Remediation Protocol

Cognitive remediation therapy (43–45), to alleviate dysexecutive impairments was completed by 15 patients. It lasted 14 weeks (40 sessions of 60 min each: 2 sessions/week in the C3RP, 12 sessions at home) and comprised exercises on executive functions including attention, cognitive flexibility, planning, and memory.

Clinical and Neuropsychological Assessment

Clinical evaluation (**Table 1**) comprised PANSS (46), NSS (22), and the Simpson-Angus Scale for rating abnormal movements (47).

Executive Function (**Table 2**) was assessed by selective attention [D2 test (48)], working memory [digit and spatial span of

TABLE 1 | Demographic and clinical characteristics of patients with schizophrenia and of control subjects.

	Patients (N = 35)	Control subjects (N = 20)
	Mean ± SD	Mean ± SD
Demographic characteristics		
Age (years)	31.2 ± 10.3	31.7 ± 9.6
Gender (male:female)	24:11	13:7
Education (years)	13.4 ± 2.5	16.9 ± 1.8
Moberg pick-up test (functional dexterity measure)	16.8 ± 7.6 s	12.0 ± 2.2 s
Clinical characteristics		
Age at first episode (years)	21.2 ± 6.4	
Disease duration (years)	12.1 ± 9.1	
Age of first antipsychotic treatment (years)	21.4 ± 5.3	
Age of first hospitalization (years)	23.6 ± 6.8	
Number of hospitalizations	3.0 ± 2.5	
Simpson-Angus Extrapyramidal scale	1.05 ± 2.06	
Antipsychotic treatment		
Chlorpromazine equivalent (CPZe, mg/day)	431 ± 340	
Other pharmacological treatments	% of Patients	
Antidepressant	34	
Anxiolytic	26	
Anticholinergic	11	
Hypnotic/sedative	9	
Thymoregulator	6	

TABLE 2 | Patient group ($N = 35$): clinical and neuropsychological scores.

Clinical score	Patients ($N = 35$)	Pre-remediation ($N = 15$)	Post-remediation ($N = 15$)
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
PANSS^a			
Total score	65.5 $\pm$ 14.6	68.3 $\pm$ 10.3	55.3 $\pm$ 10.1**
Positive symptoms	11.5 $\pm$ 3.5	11.4 $\pm$ 3.4	10.9 $\pm$ 3.5
Negative symptoms	18.25 $\pm$ 5.2	18.9 $\pm$ 4.7	15.7 $\pm$ 4.7**
Disorganization symptoms	8.6 $\pm$ 2.1	10.2 $\pm$ 2.3	7.7 $\pm$ 1.8**
General symptoms	35.8 $\pm$ 10.3	38.0 $\pm$ 8.8	28.8 $\pm$ 6.9**
NSS^b			
Total score	13.37 $\pm$ 8.49	9.0 $\pm$ 4.7	6.4 $\pm$ 2.8*
Sensory integration sub-score	1.20 $\pm$ 1.54	1.4 $\pm$ 1.6	0.9 $\pm$ 1.4
Motor coordination sub-score	2.16 $\pm$ 2.03	2.8 $\pm$ 2.3	1.9 $\pm$ 2.1
Motor integration sub-score	0.31 $\pm$ 0.62	0.7 $\pm$ 1.0	0.4 $\pm$ 0.5
Neuropsychological test			
WCST^c			
Total number of categories	4.85 $\pm$ 2.02	5.0 $\pm$ 1.6	5.4 $\pm$ 1.3
D2^d			
GZ	397.81 $\pm$ 106.21	396.1 $\pm$ 135.6	457.9 $\pm$ 108.9**
F%	3.7 $\pm$ 4.35	2.4 $\pm$ 1.9	2.7 $\pm$ 2.5
KL	163.22 $\pm$ 31.90	166.5 $\pm$ 33.4	191.9 $\pm$ 51.8**
GZ-F	390.77 $\pm$ 81.27	407.5 $\pm$ 86.5	450.3 $\pm$ 106.8**
WAIS-III^e			
Digit span total	8.33 $\pm$ 2.71	8.4 $\pm$ 2.9	9.1 $\pm$ 2.1
Spatial span total	8.69 $\pm$ 2.71	8.2 $\pm$ 2.6	9.1 $\pm$ 2.9
Digit symbol—copy	104.22 $\pm$ 50.98	106.1 $\pm$ 36.2	95.9 $\pm$ 40.4
BADS^f			
Zoo map test v1 planific. Time	157.74 $\pm$ 163.74	141.2 $\pm$ 102.1	172.9 $\pm$ 243.0
Zoo map test v1 total score	4.13 $\pm$ 3.50	4.6 $\pm$ 3.4	5.5 $\pm$ 3.6
D-KEFS Tower test^g			
Ratio time/disk moves	4.41 $\pm$ 3.64	3.2 $\pm$ 0.8	3.2 $\pm$ 1.3
Ratio number of moves/number of minimal moves	1.73 $\pm$ 0.63	1.6 $\pm$ 0.4	2.3 $\pm$ 2.4
Stroop^h			
Ratio interference/denominator	55.13 $\pm$ 27.69	61.5 $\pm$ 26.6	39.6 $\pm$ 10.8*

Scores before and after cognitive remediation therapy for a subgroup of patients ($N = 15$).

^aPANSS: Positive and Negative Syndrome Scale (46).

^bNSS: neurological soft signs (22); three NSS sub-scores were retained: motor coordination, motor integration, sensory integration.

^cWCST: Wisconsin Card-Sorting Test (51).

^dD2: The D2 Test of Attention (48).

^eWAIS-III: Wechsler adult intelligence scale, third ed (49).

^fBADS: behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome (52).

^gD-KEFS Tower Test: Delis–Kaplan Executive Function System (53).

^hStroop: The Stroop Neuropsychological Screening (54, 55).

ⁱNot all 15 patients completed all listed tests pre- and post-remediation.

$N = 14$ for WCST, D2, WAIS-III.

$N = 13$ for BADS, D-KEFS.

$N = 11$ for NSS.

$N = 10$ for Stroop.

*Significant differences between pre- and post-remediation at $P < 0.5$, **at $P < 0.01$ (Wilcoxon signed-rank test).

Wechsler Adult Intelligence Scale-III, WAIS-III (49)], word processing speed (digit symbol-copy of WAIS-III), cognitive flexibility [Wisconsin Card-Sorting Test (WCST) (50, 51)], action planning [zoo map test (52)], problem solving [D-KEFS Tower Test (53)], and inhibition [Stroop (54, 55)]. The above neuropsychological tests have been shown to be reliable and valid in schizophrenia (i.e., with test–retest correlation $R > 0.7$ or Cronbach's alpha > 0.7): selective attention, D2 test (56); WAIS-III (57); WCST (58); action planning, zoo map test (59); problem solving, D-KEFS Tower Test (60); Stroop (58).

Manual Dexterity Components

Finger movements were measured with the FFM,¹ as previously described (40). Individual forces (of the index, middle, ring, and little finger) were sampled to a CED1401 (10 kHz sampling rate/digit) under Spike2v6,² which provided real-time visual display of digit forces, target instructions or target forces. The Moberg pick-up test (61) gave a complementary functional measure of dexterity.

FFM Tasks

- Finger force tracking* (Figure 1A) was used to measure the ability to precisely control fingertip forces. By varying the force on the piston with the finger, the subject controlled a cursor on a computer screen and was instructed to follow the target force as closely as possible. Each of the 48 trials (eight blocks of six trials, four blocks with 1 N, four with 2 N target force) consisted of a ramp–hold–and–release trajectory, followed by a resting-phase.
- Sequential finger tapping* was used to assess the ability to learn and recall finger movement sequences. It consisted of a 5-tap finger sequence involving the four digits. The subject was instructed by sequential visual cues to press the indicated piston as soon as the target appeared. Each of three different sequences (A, B, C) was repeated 10 times with visual cues (learning trials), and then repeated five times (trials without cues) from memory and as quickly as possible (recall).
- Single-finger tapping* was used to test the performance of repetitive finger tapping at 1, 2, and 3 Hz. After an initial tapping period (15 taps, with auditory cues) the subject was instructed to continue tapping at the same rate for a similar period, without auditory cues.
- Multi-finger tapping* was used to quantify the independence of finger movements. Subjects were instructed to reproduce different finger tap configurations following a visual cue. The configurations varied trial-by-trial (pseudo-randomized) and consisted of one-finger taps (separate tap of index, middle, ring, or little finger) and two-finger configurations (simultaneous index-middle, index-ring, index-little, middle-ring, middle-little, or ring-little finger taps).

¹www.sensix.fr.

²www.ced.co.uk.

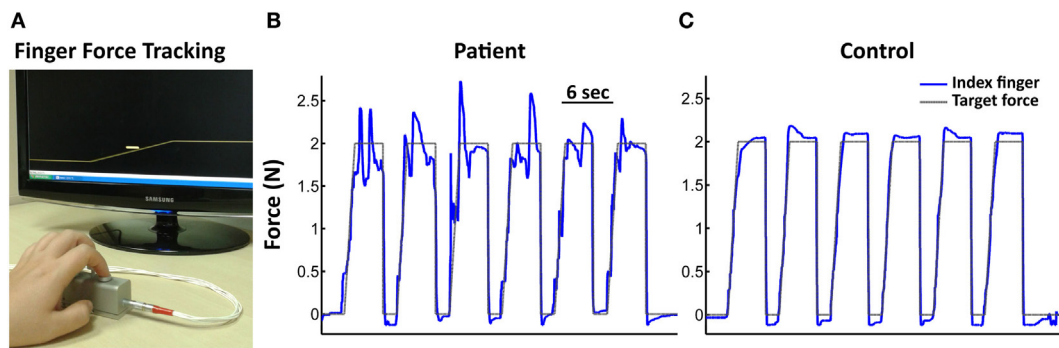


FIGURE 1 | Finger Force Manipulandum (FFM) setup and single subject force-tracking examples. **(A)** FFM with a screen providing visuomotor feedback during the finger force-tracking task. The yellow line on the screen represents the target force. The cursor (horizontal bar close to the ramp) represents the instantaneous force exerted by the index finger. The subject had to match the vertical cursor position to the right-left scrolling target force. Target force represents a ramp-hold-and-release paradigm. Target forces of 1 N or 2 N hold-level correspond to a typical range employed in daily object manipulation. Subjects performed the task separately with the right index and the middle finger. **(B,C)** Single subject force-tracking examples of six successive trials at a target force (black trace) of 2 N with the index finger (blue trace). **(B)** For a patient. **(C)** For a control subject. Note greater tracking error in the patient.

Data Analysis

Task performance was analyzed using MatlabV7.5 (MathWorks Inc., Natick, MA, USA). Force signals were smoothed (5 ms sliding window) and down-sampled to 100 Hz. The following task-specific performance measures were extracted trial-by-trial.

- (i) Finger force tracking: (48 trials)
 - Tracking error: root-mean-square error between applied and target force (separately extracted during ramp and hold).
 - Force onset: force onset time relative to the target ramp onset.
 - Release onset: onset time of force release relative to the end of the hold-phase.
 - Release duration: time taken to abruptly reduce the applied force from 75 to 25% of the target force.
 - Coefficient of variation (CV): SD/mean of force during 3 s of the hold-phase.

For the three tapping tasks, a peak detection algorithm identified timing (occurrence), amplitude (>0.5 N) and origin (finger) of each tap. Subsequently, all taps were categorized as either correct (detected tap = required target tap) or incorrect (detected tap $\neq$ target tap). Incorrect trials consisted of “overflow taps” (presence of unwanted taps in non-target fingers while correctly tapping with the target finger) and “error taps” (presence of task-irrelevant taps in absence of a target finger tap). Subsequently, the following task-specific performance variables were calculated:

- (ii) Sequential finger tapping: (45 trials). Two measures were computed for each 5-tap sequence:
 - Number of correct taps among the required 5-tap sequence (unwanted extra-finger-taps or incorrect taps were neglected).
 - Trial duration: period between the first and last tap of the required error-free sequence.

Each measure was averaged over trials and conditions. A “sequence recall score” was computed expressing the average number of correct taps during recall.

- (iii) Single-finger tapping: target finger taps were distinguished from taps in non-target fingers and the following measures calculated:

- Tap interval: interval between two successive target finger taps.
- Tap delay: time delay between the auditory signal and the target finger tap.
- Number of overflow and error taps (see above)

- (iv) Multi-finger tapping (64 trials):

- Each trial was classified as correct or incorrect (presence of overflow taps and/or absence of target taps) and % correct taps was calculated (providing a measure of the degree of finger individuation).
- Dual-tap interval: delay between the taps of the two fingers during trials requiring simultaneous two-finger tap configurations.

Respective measures were averaged/summed across trials and conditions.

Statistical Analysis

Student’s *t*-test and Mann–Whitney *U*-test were used to test for group differences in parametric and non-parametric single-level variables. FFM measures were analyzed using repeated measures ANOVAs (Table 3). To extract individual profiles of dexterity we first selected the most discriminant “key-FFM” score (Table 3) in each task from group comparisons and then calculated individual *z*-scores for each key-FFM score, based on the control group’s performance: a *z*-score > 2 ($>\text{mean} + 2\text{SD}$, one-tailed) was considered out of normal range (i.e., a deficient score). A composite score (sum of the four key-FFM *z*-scores) was used for computing a receiver-operating curve to discriminate patients from control subjects based on the degree (or severity) to which dexterity was affected.

Spearman’s rank order or Pearson’s correlations were used to investigate relations between key-FFM performance measures and clinical or neuropsychological scores, and antipsychotic

TABLE 3 | Key measures of manual dexterity: relevant task-performance variables examined by ANOVA in each of the four FFM tasks.

ANOVA	Finger Force Manipulandum (FFM) task			
	Force tracking	Single-finger tracking	Sequential finger tapping	Multi-finger tapping
Independent variables	Tracking error Timing Release duration	Tap interval variability Tapping rate Mean tap interval Mean tap delay Number of NLF taps	Sequence recall score Number of correct taps Trial duration	Degree of finger individuation Dual-tap interval
Between-group factor	GROUP (patients, controls)	GROUP (patients, controls)	GROUP (patients, controls)	GROUP (patients, controls)
Within-group factors (task conditions)	FINGER (index, middle)	FREQUENCY (1, 2, 3 Hz)	SEQUENCE (sequence A, B, C)	
	FORCE (1 N, 2 N)	FINGER (index, middle, ring, little)	PHASE (1st half learning, 2nd half learning, recall)	
	PHASE (Ramp, Hold)	PHASE (with cue, without cue)		

Independent variables examined by ANOVA are given for each FFM task. In bold: the key-FFM score (one for each task), which was the most discriminant variable for differentiating the performance between groups (patients vs. normal subjects). Within-group factors in CAPITALS, with their respective levels in parenthesis. Post hoc tests were performed using Fisher LSD Test and FDR correction for multiple comparisons was applied (62).

medication. Remediation effects on clinical/neuropsychological scores were tested with the Wilcoxon test. Statistical analysis was performed under Statistica®³ and level of significance set to $P < 0.05$. In correlation tests, significance level was corrected for multiple comparisons according to Benjamini and Hochberg (62).

RESULTS

Clinical and Neuropsychological Data

Patient and control groups were similar in gender and age (Table 1). However, patients were significantly slower than control subjects in performing the pick-up test (Table 1, $T = 2.74$, $P = 0.008$), suggesting a qualitatively decreased level of dexterity. Full clinical details and neuropsychological scores are given in Table 2.

Group Comparisons: Precision of Visuomotor Tracking

Patients with schizophrenia showed altered finger force control during force tracking (Figures 1B,C). Patients had significantly higher tracking error compared to controls (SZ_patients: 0.20 ± 0.06 N; controls: 0.14 ± 0.04 N; GROUP effect: $F = 14.9$, $P = 0.0003$; Figure 2A) in all conditions (FORCES, PHASES). Force variability (CV) was also significantly increased in patients (SZ_patients: 2.86 ± 1.08 ; controls: 2.02 ± 0.56 ; GROUP effect: $F = 4.6$, $P = 0.04$). No significant differences were found in timing (force onset and release onset) or in release duration.

Group Comparisons: Recall of Tapping Sequence

Patients ($N = 33$; two patients were excluded due to data acquisition problems) showed a significantly decreased number

of correct taps over the entire task compared to controls (SZ_patients: 4.04 ± 0.63 ; controls: 4.68 ± 0.25 ; GROUP effect: $F = 18.9$, $P = 0.00007$). This difference was even greater during recall (SZ_patients: 3.73 ± 1.00 ; controls: 4.74 ± 0.30 ; GROUP*PHASE effect: $F = 6.47$, $P = 0.002$; *post hoc* test P3: $P < 0.000001$; Figure 2B). During task progression, patients and controls increased the number of correct taps (TRIALS effect: $F = 12.7$, $P < 0.000001$; Figure 3A). When splitting the task into three consecutive phases [first (P1) and second (P2) half of the learning phase, and the recall phase (P3)], patients started the task with a significantly reduced number of correct taps compared to controls (SZ_patients: 3.89 ± 0.68 ; controls: 4.47 ± 0.48 ; GROUP/PHASE effect: $F = 6.47$, $P = 0.002$; *post hoc* test P1: $P = 0.002$; Figure 3B). Both groups increased their number of correct taps during the second learning phase (SZ_patients: 4.48 ± 0.56 ; *post hoc* test P1/P2: $P = 0.000001$; controls: 4.84 ± 0.20 ; *post hoc* test P1/P2: $P = 0.013$), and patients reached a similar success rate as controls (somewhat lower, but statistically non-significant, *post hoc* test P2: $P = 0.06$). During recall, controls maintained the same number of correct taps (controls: 4.74 ± 0.30 ; *post hoc* test P2/P3: $P = 0.49$) while the performance of the patients decreased to levels seen in the initial (P1) learning phase (SZ_patients: 3.73 ± 1.00 ; *post hoc* test P2/P3: $P = 0.000001$). Both groups made the same kind of errors during the task and patients had a significantly longer trial duration during recall compared to controls (SZ_patients: $2,674 \pm 693$ ms; controls: $2,027 \pm 480$ ms; GROUP effect: $F = 12.9$, $P = 0.00001$).

Group Comparisons: Timing in Single-Finger Tapping

In the single-finger-tapping task, the average tap frequency was similar in patients and in control subjects, close to the 1, 2, and 3 Hz target frequency, during the cued as well as during the non-cued phase. However, patients showed a significantly increased tap interval variability compared to controls (SZ_patients: 94.5 ± 50 ms; controls: 60.1 ± 17.2 ms; GROUP effect: $F = 8.8$, $P = 0.004$; Figure 2C), and this difference was similar in all

³<http://www.statsoft.com/>.

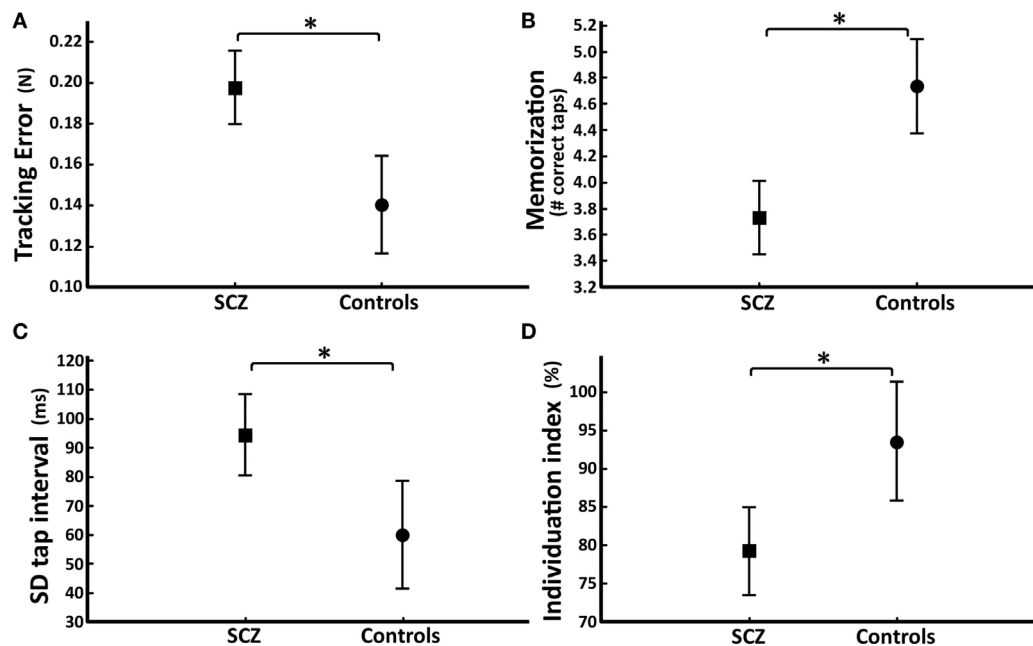


FIGURE 2 | Group differences in the four key-Finger Force Manipulandum (FFM) scores. Average score (and SD) for each task. Patients (SCZ, represented by squares) vs. control subjects (circles). **(A)** Tracking error (N) during the finger force-tracking task. **(B)** Number of correct taps per trial during recall of the sequential finger-tapping task. **(C)** Tap interval variability (ms) across all conditions of the single-finger-tapping task. **(D)** Degree of individuation across all fingers for every combination during the multi-finger-tapping task. Compared to control subjects, patients with schizophrenia showed a statistically significant difference ($P < 0.05$) in all four key-FFM scores.

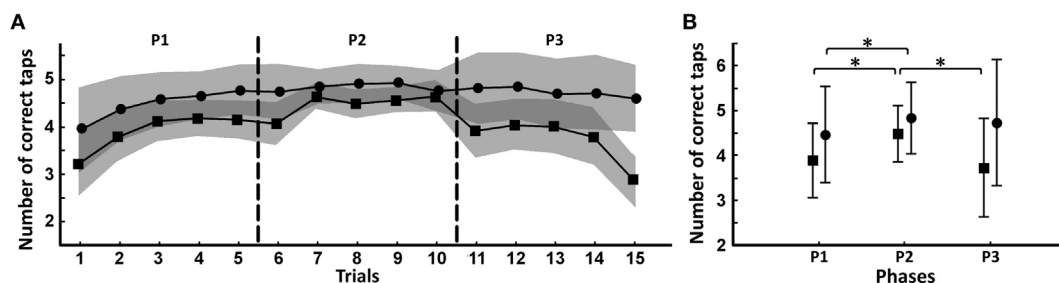


FIGURE 3 | Evolution of performance during the sequential finger-tapping task. **(A)** Mean number of correct taps per trial across the 15 trials for the patient group (squares) and for the control group (circles). Vertical stippled lines indicate the three successive phases of the task. The SE of each group is represented by a gray area around the mean values (dark gray: overlap). **(B)** Mean number of correct taps for each phase consisting of five trials (P1: first half of the learning phase, P2: second half of the learning phase, P3: recall phase) in patient group (squares) and control group (circles). Horizontal lines represent within-group comparisons between P1/P2/P3. *Significant difference $P < 0.05$.

conditions (FINGER, FREQUENCY, PHASE). There was no group difference in other task measures (erroneous taps).

Group Comparisons: Independence of Finger Movements

In the multi-finger-tapping task, patients showed a significantly reduced degree of finger individuation compared to controls (SZ_patients: $79 \pm 20\%$; controls: $94 \pm 6\%$; GROUP effect: $F = 9.0$, $P = 0.004$; **Figure 2D**). This was the case in all fingers and for single- or multi-finger tap configurations. Patients also had significantly longer dual-tap intervals (SZ_patients:

380 ± 18 ms; controls: 304 ± 24 ms; GROUP effect: $F = 6.6$, $P = 0.01$).

Heterogeneity of Dexterity Profiles

Individual dexterity profiles are shown as radar plots of the four key-FFM measures (**Figure 4**). Four types of profiles were distinguished according to the number of affected z-scores in each patient. “Profile_0” ($N = 7$ patients) with all z-scores < 2 (i.e., non-affected), “profile_1” ($N = 13$) with one affected z-score > 2 , “profile_2” ($N = 4$) with two affected scores, and “profile_3” ($N = 9$) with three or four affected z-scores. Sequence recall was the most

frequently affected component ($N = 16$), followed by degree of individuation, ramp error, and tap interval variability. Profile_0 showed homogeneous radar plots (**Figure 4A**) with all z-scores <2 (below pathology threshold). In profile_1 the majority of the patients had affected z-scores close to threshold ($3 > \text{z-score} > 2$; **Figure 4B**). In profile_2 and profile_3 (**Figures 4C,D**), most of the affected z-scores were >3 or >4 , resulting in heterogeneous, large amplitude patterns. Qualitatively, patients with a large number (>2) of affected scores also showed highly abnormal values ($\text{z-score} > 3$; **Figure 4**). Furthermore, dexterity profiles showed strong heterogeneity with only 15% of patients showing abnormal values in a common set of components.

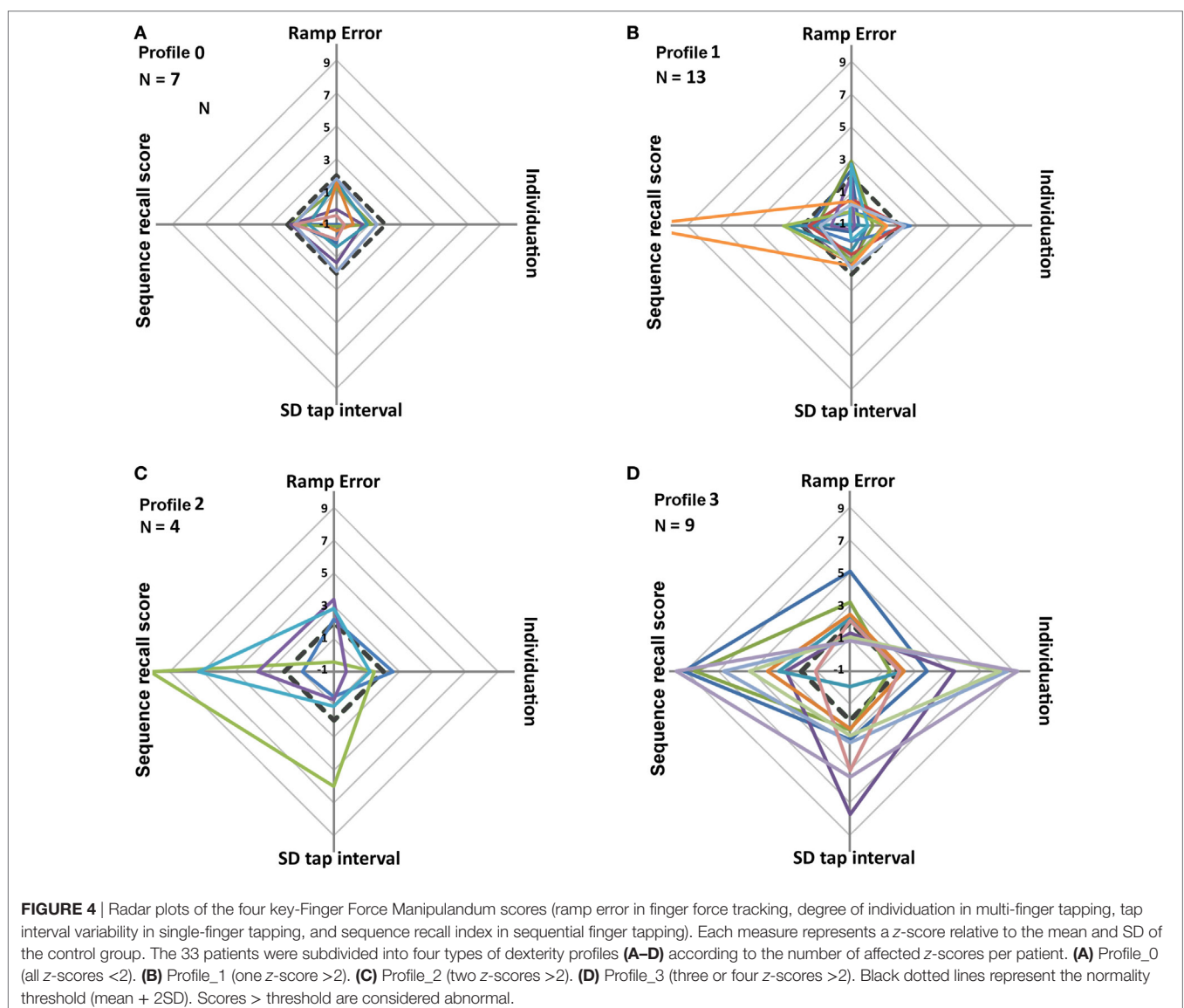
Low Covariance between Key-FFM Measures

The heterogeneity among dexterity profiles suggested that each key-FFM component represents a specific element of control, independent from the other components. A quantitative estimate

of their independence was obtained by pair-wise Pearson correlations: this showed that only one among the six pair-wise correlations was statistically significant, i.e., tap interval variability vs. degree of individuation ($r = 0.54$, $P < 0.05$, $\text{Dof} = 32$). This lack of systematic covariance between key-FFM scores indicates a large (but not perfect) independence among component measures.

Sensitivity and Specificity of Key-FFM Measures

The composite dexterity measure (sum of the four key-FFM scores) was analyzed using receiver-operating characteristics (ROC) to test for sensitivity and specificity (**Figure 5**). A log value of 1.2, corresponding to a score = 3.3, yielded best discrimination between patients and controls, with a positive predictive power = 0.93 and a negative predictive power = 0.9. In comparison, ROC analysis of each single key-FFM score provided lower discriminative power. Similarly, using the NSS total score as a means of discrimination (mean = 5 ± 2 , threshold = 9,



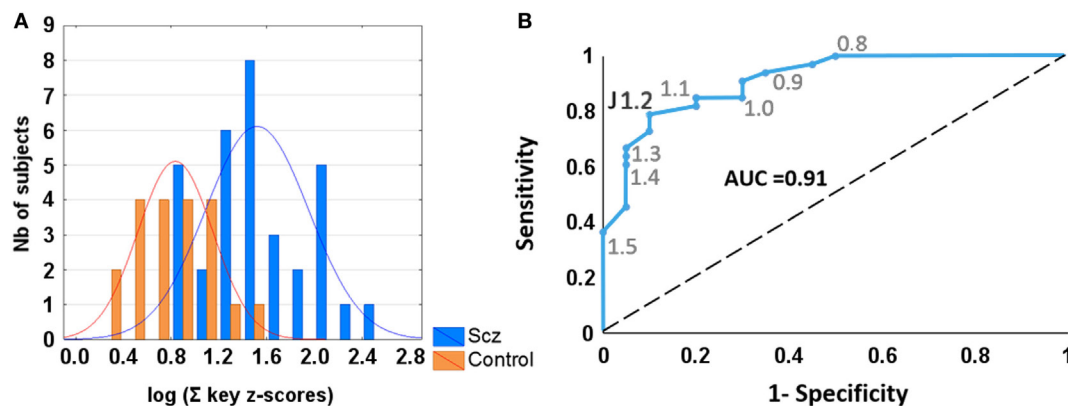


FIGURE 5 | (A) Histograms of log-transformed summed key-Finger Force Manipulandum scores in patients with schizophrenia (blue vertical bars) and control subjects (orange bars). **(B)** Receiver-operating characteristic curve showing sensitivity and specificity of various criterion levels. Youden's J statistic shows that the optimal value of 1.2 gives sensitivity = 0.79 and specificity = 0.9. Large area under curve (AUC = 0.91) suggests positive diagnostic interest of summed dexterity score.

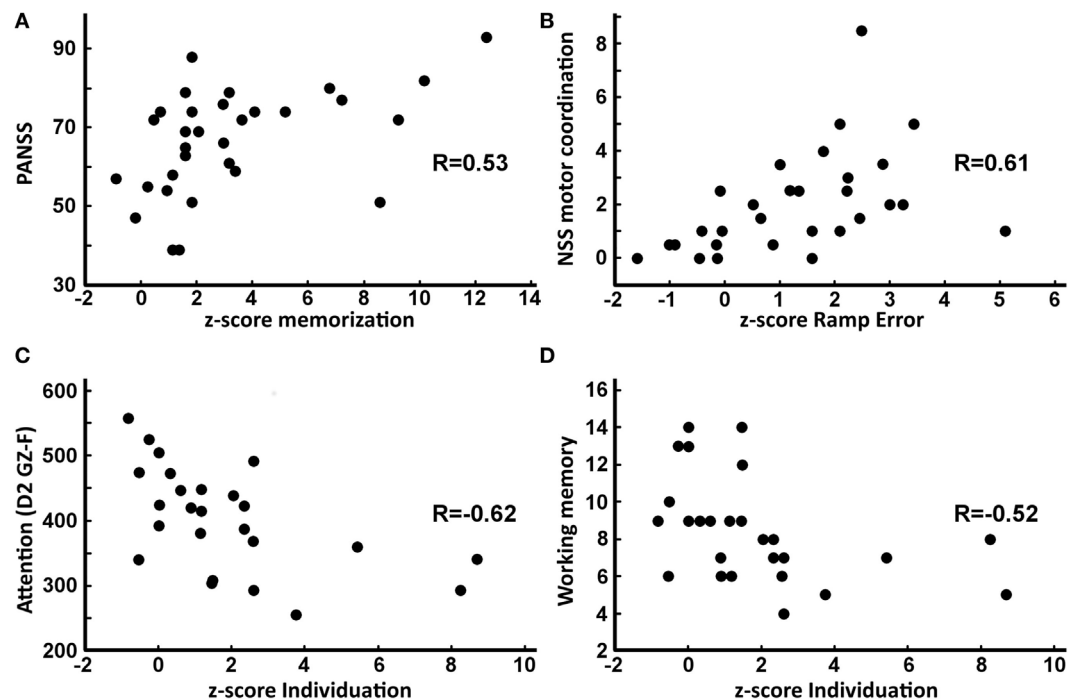


FIGURE 6 | Relation (Spearman correlations) between key-Finger Force Manipulandum z-scores and clinical or neuropsychological scores. (A) Positive correlation between sequence recall score and total Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) score ($R = 0.53$, $P = 0.0019$). **(B)** Positive correlation between ramp error and motor coordination neurological soft sign (NSS) sub-score ($R = 0.53$, $P = 0.003$). **(C)** Negative correlation between degree of individuation and GZ-F D2 attention sub-score ($R = -0.62$, $P = 0.0009$). **(D)** Negative correlation between degree of individuation and working memory score ($R = -0.52$, $P = 0.005$).

obtained from (22)) resulted in weaker positive predictive power (0.65).

Relation between FFM Measures and Clinical Outcomes

For patients with schizophrenia, correlations were computed between key-FFM scores and clinical (PANSS; NSS) and

neuropsychological (D2, WAIS-III) outcomes. Briefly, FFM sequence recall scores correlated with PANSS total scores (Figure 6A; $r = 0.53$) and with PANSS disorganization scores ($r = 0.55$, $P < 0.05$, Dof = 30). FFM tracking error correlated with NSS motor coordination (Figure 6B; $r = 0.61$), with NSS sensory integration ($r = 0.52$) and with NSS motor integration ($r = 0.53$, $P < 0.05$, Dof = 28). FFM tap interval variability did not show

any correlations. FFM degree of individuation correlated with NSS sensory integration sub-score ($r = 0.50$, $P < 0.05$, Dof = 28), with different sub-scores of the D2 test of attention (**Figure 6C**; D2 GZ ($r = -0.61$), D2 KL ($r = -0.63$) and D2 GZ-F ($r = -0.62$), $P < 0.05$, Dof = 25), and with the WAIS-III working memory score (**Figure 6D**; $r = -0.52$, $P < 0.05$, Dof = 26). No relation was found between FFM measures and the scores of Stroop, D-KEFS Tower or BADS.

Potential Influence of Medication

The chlorpromazine equivalent (CPZe) correlated positively with the composite dexterity measure ($r = 0.50$; $P = 0.005$; Dof = 28), but not with single key-FFM scores, except for ramp error ($r = 0.47$, $P < 0.05$, Dof = 28).

Additional multiple regression analyses showed that correlations between each of the three key-FFM scores (degree of individuation, tap interval variability, and sequence recall) with clinical and neuropsychological outcomes (**Table 3**) remained significant even with CPZe as a covariate, indicating that antipsychotic medication could not completely explain these relations. Furthermore, two different key-FFM scores (tap interval variability and individuation) were more affected in patients with prescribed anxiolytic medication (in 26% of patients), but not with mood stabilizers, antidepressants, or anticholinergic medication.

Change of Dexterity and of Clinical/ Neuropsychological Scores with Cognitive Remediation

In the post-remediation condition, ANOVA showed a significantly decreased ramp error during force tracking (T1/T2 effect: $F = 8.86$, $P = 0.009$; **Figure 7A**), and also a significantly increased sequence recall score during sequential finger tapping (T1/T2 effect: $F = 10.26$, $P = 0.005$; **Figure 7B**). Remediation did not lead to significant changes in tap interval variability or degree of finger individuation.

Changes in clinical and neuropsychological scores following remediation are listed in **Table 2**. In particular, PANSS total

score (Wilcoxon $Z = 2.95$, $P = 0.003$) and sub-scores (Negative: $Z = 2.73$, $P = 0.006$; General: $Z = 2.73$, $P = 0.006$; Disorganization: $Z = 2.86$, $P = 0.004$) decreased significantly after remediation, except for the Positive subscale. The total NSS score also decreased significantly after remediation ($Z = 2.04$, $P = 0.04$) but not the sub-scores. Among the neuropsychological scores, those related to attention (D2, Stroop) improved significantly.

DISCUSSION

Manual dexterity, quantified by four behavioral components extracted from four visuomotor tasks, was significantly affected in stabilized patients with schizophrenia. In the patient group, each component was significantly impaired compared to control subjects. This concerned (i) lower force-tracking accuracy, (ii) higher variability during repetitive finger tapping, (iii) more errors during memorized finger sequences, and (iv) lower degree of finger individuation. Patients showed individually different profiles of deficient manual dexterity. A composite performance measure discriminated patients with schizophrenia from control subjects with a sensitivity of 79% and a specificity of 90%. Only tracking error and degree of individuation correlated with NSS scores, suggesting that together these four components capture new and complementary information on manual dexterity in schizophrenia.

Affected Dexterity Components: Correlation to Clinical Status and Medication

In terms of *force tracking*, which requires visuomotor matching and fine on-line adjustments of low finger forces, clear deficits were found in patients with schizophrenia: they produced about 40% more error than controls, similar to deficits found in controlling power grip forces (30) and consistent with less accurate control of steady grip (32) and finger flexion force (28). However, grasp function (evaluated by the ratio of grip/load force) was not or only marginally affected in schizophrenia (37, 63), and when

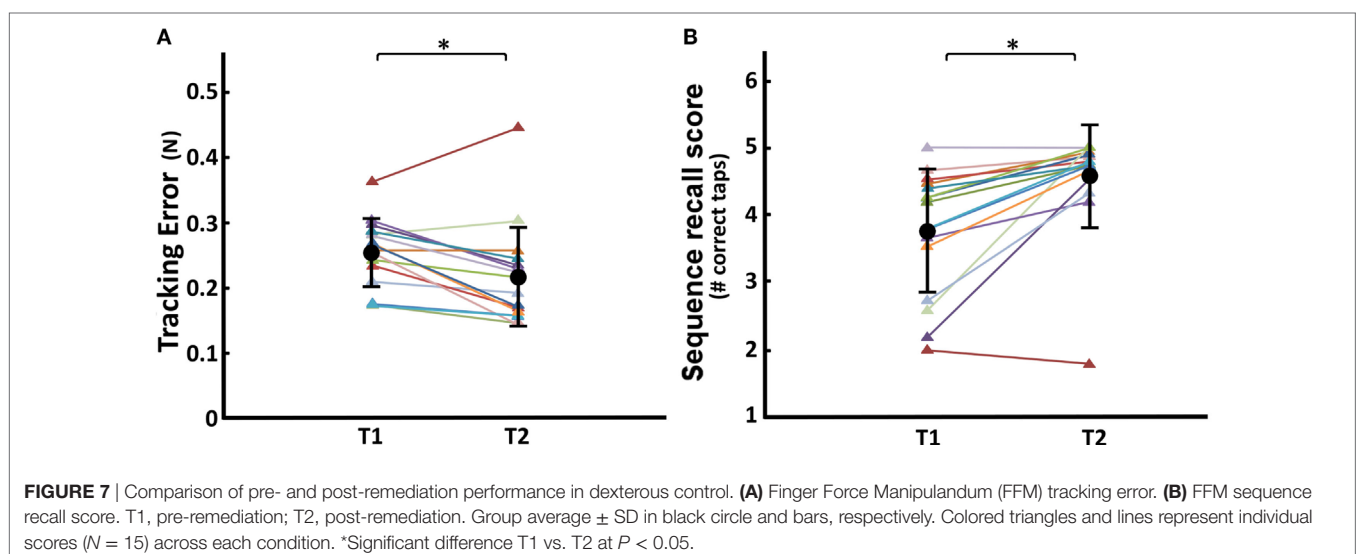


FIGURE 7 | Comparison of pre- and post-remediation performance in dexterous control. **(A)** Finger Force Manipulandum (FFM) tracking error. **(B)** FFM sequence recall score. T1, pre-remediation; T2, post-remediation. Group average $\pm$ SD in black circle and bars, respectively. Colored triangles and lines represent individual scores ($N = 15$) across each condition. *Significant difference T1 vs. T2 at $P < 0.05$.

affected, it was considered a side effect of antipsychotic medication (10). There is thus clear evidence for a deficit in voluntary and visually controlled force modulation, but less so for force control during grasp. Visuomotor force tracking requires real-time sensorimotor mapping and integration, and the patients' precision in this task correlated positively with NSS sub-scores in motor coordination, motor integration and sensory integration. This validates that these NSS sub-scores reflect lack of precision (clumsiness) in tasks requiring sensorimotor integration. Interestingly, visuomotor precision (ramp error) was the only key-FFM score to correlate with antipsychotic medication (CPZe).

The *sequential finger-tapping* task required successive activation of fingers to produce movement sequences in the context of procedural learning: patients with schizophrenia performed significantly less well than controls, in particular during recall. Nonetheless, during learning patients reached a level similar to control subjects, suggesting that altered memory processing and not learning might be the cause of this deficit. These data agree with previous results on motor sequence learning involving finger-thumb opposition in schizophrenia (64). However, motor sequencing is more generally affected, as shown by studies on grip control (38), planned grasping (63), and other tasks (e.g., NSS (65)). Sequence recall correlated with the PANSS (global and disorganization sub-score). This (rather weak) association (in line with (66)) might not be surprising, since cognitive aspects contribute far more to PANSS scores than sensorimotor components or deficient dexterity (67). The lack of correlations between the FFM recall score and working memory scores (WAIS-III) might be related to differences between cognitive and procedural learning (68, 69).

The *finger-tapping* task required primarily temporal motor coordination. Deficits in finger-tapping tasks, such as reduced maximal tapping speed [(18, 68, 70, 71), but not in Ref. (72)], higher than required tapping frequency (73), and higher tapping variability (5, 73) have been previously shown. We found increased tapping variability, but not increased tapping frequency, whether cued or not (most likely due to our more constrained task conditions). Finger-tapping performance has been considered as a potential endophenotype, with a typical performance gradient that increased from patients, to unaffected relatives and finally to control subjects (18, 70, 71). However, timing, as assessed with the FFM task, did not correlate to any of the clinical/neuropsychological tests or to antipsychotic medication.

The *degree of finger individuation* (assessed during multi-finger tapping) was significantly lower in patients with schizophrenia. Although finger individuation is a key feature of manual dexterity (74), to our knowledge, this has not been previously quantified in schizophrenia. However, the Purdue Pegboard test, which requires some (non-quantifiable) degree of finger independence, has repeatedly been used and might be compared to our degree of finger individuation: schizophrenia patients showed lower Pegboard scores than controls (31, 39, 72) and deficient scores were related to social functioning (38). In our case, degree of finger individuation correlated with sensory integration (NSS sub-score), with attention (D2 score), and with working memory (WAIS score). Tentatively, this may be interpreted as common cognitive operations involved in task-related

finger individuation, requiring (i) visuomotor mapping (NSS) to determine the digits to be moved (and those not to), (ii) working memory (WAIS-III) to maintain this mapping, and (iii) focused attention (D2) since targets changed unpredictably. The lower scores in these basic cognitive operations may (in part) explain the resulting deficit in finger individuation, and are in line with neurocognitive deficits observed in schizophrenia (1, 75). This does not exclude that the motor command itself or its transmission *via* the corticospinal tract may be perturbed (76, 77).

Limitations of the Study

Our sample of stabilized patients may have masked even stronger deficits in dexterity, likely to be present in more severely affected (refractory or acute phase) patients with schizophrenia (78). A larger sample may also permit identification of subgroups of dexterity profiles and investigation of their relation to neuropsychological/clinical subtypes [e.g., Ref. (79)]. The absence of drug-naïve patients prevented us from providing direct evidence against an antipsychotic medication effect on the dexterity scores. There is, however, indirect evidence (see below) and evidence from other studies against this assumption (28–31). Similar limitations (plus a significant dropout rate) affected the remediation protocol. Some of these issues and others, such as the specificity of deficient dexterity components, their potential use as trait or state markers, or their occurrence in “high risk” populations, might be addressed in future studies.

Can Antipsychotic Medication Explain Impaired Dexterity?

A number of findings speak against antipsychotic medication as a main cause of deficient dexterity in schizophrenia. First, ramp error decreased after cognitive remediation, while antipsychotic medication (CPZe) remained constant. Second, CPZe only correlated with ramp error but not with motor sequence recall, timing, or independence of finger movements. Third, the observed correlations between these three dexterity scores and clinical/neuropsychological scores (Table 3) were robust when adding CPZe as a covariate. This is consistent with previous studies on upper limb deficits vs. antipsychotic medication in schizophrenia (28–31).

Individual Differences in Dexterity Profiles: Toward a Useful Clinical Marker?

Our results provide quantitative evidence at the group level that dexterity is affected in schizophrenia, that four different components of dexterity can be distinguished, that each is significantly affected, and that these components are largely independent of each other. Whether the heterogeneous profiles at the individual level will cluster into subtypes and correlate with clinical phenotypes in schizophrenia [e.g., Ref. (79)] needs further investigation. Discrimination between patients and controls using ROC showed that affected manual dexterity provided a measure with a sensitivity of 79% and a specificity of 90%. Thus dexterity, quantified with FFM, showed a better discrimination than total NSS score and showed similar predictive accuracy compared to gaze deficits (80, 81). Therefore, manual dexterity may well be considered a potential clinical marker in schizophrenia.

Responsiveness to Cognitive Remediation

After cognitive remediation patients showed an improvement in main clinical and neuropsychological scores. Moreover, patients also improved significantly in two of the four main FFM scores, suggesting that these measures are sensitive enough to detect small variations in manual dexterity, only in part captured by NSS. Crucially, the remediation protocol did not include any FFM training, but used more general aspects of sensorimotor training. This suggests that tracking error and sequence recall, which varied as a function of remediation, may be more state-related [similar to NSS (82)], whereas degree of individuation and tap variability, remediation invariant, may be considered potential trait markers.

In conclusion, our results are consistent with deficits in manual dexterity being a genuine phenotype of the underlying pathophysiology in schizophrenia. Our data suggest that quantitative assessment of these dysfunctions may serve as useful clinical markers in schizophrenia.

ETHICS STATEMENT

The study, approved by the local ethics committee (study no. 2011-A00454-37), complied with the Declaration of Helsinki. Subjects provided written informed consent.

REFERENCES

- Meshulam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* (2009) 23:315–36. doi:10.1037/a0014708
- Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* (2013) 70:1107–12. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.155
- Bleuler E. *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: International Universities Press (1950).
- Morrens M, Docx L, Walther S. Beyond boundaries: in search of an integrative view on motor symptoms in schizophrenia. *Front Psychiatry* (2014) 5:145. doi:10.3389/fpsy.2014.00145
- Manschreck TC, Maher BA, Waller NG, Ames D, Latham CA. Deficient motor synchrony in schizophrenic disorders: clinical correlates. *Biol Psychiatry* (1985) 20:990–1002. doi:10.1016/0006-3223(85)90197-0
- Wolff AL, O'Driscoll GA. Motor deficits and schizophrenia: the evidence from neuroleptic-naïve patients and populations at risk. *J Psychiatry Neurosci* (1999) 24:304–14.
- Putzhammer A, Klein HE. Quantitative analysis of motor disturbances in schizophrenic patients. *Dialogues Clin Neurosci* (2006) 8:123–30.
- Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TRE, Jones PB. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* (2012) 200:387–92. doi:10.1192/bjp.bp.111.101485
- Lerner V, Miodownik C. Motor symptoms of schizophrenia: is tardive dyskinesia a symptom or side effect? A modern treatment. *Curr Psychiatry Rep* (2011) 13:295–304. doi:10.1007/s11920-011-0202-6
- Nowak DA, Connemann BJ, Alan M, Spitzer M. Sensorimotor dysfunction of grasping in schizophrenia: a side effect of antipsychotic treatment? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* (2006) 77:650–7. doi:10.1136/jnnp.2005.084749
- Caligiuri MP, Teulings H-L, Dean CE, Niculescu AB, Lohr JB. Handwriting movement kinematics for quantifying extrapyramidal side effects in patients treated with atypical antipsychotics. *Psychiatry Res* (2010) 177:77–83. doi:10.1016/j.psychres.2009.07.005
- Peralta V, Campos MS, De Jalón EG, Cuesta MJ. Motor behavior abnormalities in drug-naïve patients with schizophrenia spectrum disorders. *Mov Disord* (2010) 25:1068–76. doi:10.1002/mds.23050

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MT collected data and performed statistical analysis and drafted first version of manuscript. LC performed some data analysis and contributed to the Section “Material and Methods” part of this manuscript. LB-H and MC collected data on neuropsychological performance of the patients and contributed to the methods and discussion parts about these measures. IA was responsible for study design, recruitment and the clinical assessments, and editing of full manuscript. PL, M-OK, and MM contributed to the conception of this protocol, interpreted results, and edited the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Brigitte Malangin, Bérangère Rigaut, Charlotte Danset-Alexandre, and Kevin Marseau of the Centre Ressource de Remédiation Cognitive et Réhabilitation Psychosociale (C3RP), as well as the staff of the Service Hospitalo-Universitaire (SHU) Sainte-Anne, Paris, France for assistance.

FUNDING

This study was in part supported by the Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM, France).

- Pappa S, Dazzan P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychol Med* (2009) 39:1065–76. doi:10.1017/S0033291708004716
- Giersch A, Wilquin H, Capa RL, Delevoeye-Turrell YN. Combined visual and motor disorganization in patients with schizophrenia. *Front Psychol* (2013) 4:620. doi:10.3389/fpsyg.2013.00620
- Grootens KP, Vermeeren L, Verkes RJ, Buitelaar JK, Sabbe BGC, van Veelen N, et al. Psychomotor planning is deficient in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Res* (2009) 107:294–302. doi:10.1016/j.schres.2008.09.032
- Bender J, Reuter B, Möllers D, Kaufmann C, Gallinat J, Kathmann N. Neural correlates of impaired volitional action control in schizophrenia patients. *Psychophysiology* (2013) 50:872–84. doi:10.1111/psyp.12060
- Docx L, Sabbe B, Franssen E, Bervoets C, Hulstijn W, Van Den Bossche MJA, et al. Longitudinal evaluation of the psychomotor syndrome in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (2014) 26:359–68. doi:10.1176/appi.neuropsych.13020027
- Flyckt L, Sydow O, Bjerkenstedt L, Edman G, Rydin E, Wiesel FA. Neurological signs and psychomotor performance in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls. *Psychiatry Res* (1999) 86:113–29. doi:10.1016/S0165-1781(99)00027-X
- Jahn T, Hubmann W, Karr M, Mohr F, Schlenker R, Heidenreich T, et al. Motoric neurological soft signs and psychopathological symptoms in schizophrenic psychoses. *Psychiatry Res* (2006) 142:191–9. doi:10.1016/j.psychres.2002.12.003
- Chan RCK, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Wang Y. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* (2010) 36:1089–104. doi:10.1093/schbul/sbp011
- Gay O, Plaze M, Oppenheim C, Mouchet-Mages S, Gaillard R, Olié J-P, et al. Cortex morphology in first-episode psychosis patients with neurological soft signs. *Schizophr Bull* (2013) 39:820–9. doi:10.1093/schbul/sbs083
- Krebs MO, Gut-Fayand A, Bourdel M, Dischamps J, Olié J. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res* (2000) 45:245–60. doi:10.1016/S0920-9964(99)00206-6
- Kent JS, Hong SL, Bolbecker AR, Klaunig MJ, Forsyth JK, O'Donnell BF, et al. Motor deficits in schizophrenia quantified by nonlinear analysis of postural sway. *PLoS One* (2012) 7:e41808. doi:10.1371/journal.pone.0041808

24. Nguyen J, Majmudar U, Papathomas TV, Silverstein SM, Torres EB. Schizophrenia: the micro-movements perspective. *Neuropsychologia* (2016) 85:310–26. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.003
25. Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E, Tsunoda M, Kurachi M, Okada T, et al. Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia: a large sample study using a newly developed digital computerized system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2009) 259:186–94. doi:10.1007/s00406-008-0850-7
26. Levy DL, Sereno AB, Gooding DC, O'Driscoll GA. Eye tracking dysfunction in schizophrenia: characterization and pathophysiology. *Curr Top Behav Neurosci* (2010) 4:311–47. doi:10.1007/7854_2010_60
27. Krebs MO, Bourdel M-C, Cherif ZR, Bouhours P, Löö H, Poirier MF, et al. Deficit of inhibition motor control in untreated patients with schizophrenia: further support from visually guided saccade paradigms. *Psychiatry Res* (2010) 179:279–84. doi:10.1016/j.psychres.2009.07.008
28. Caligiuri MP, Lohr JB. A disturbance in the control of muscle force in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* (1994) 35:104–11. doi:10.1016/0006-3223(94)91199-1
29. Putzhammer A, Perfahl M, Pfeiff L, Ibach B, Johann M, Zitzelsberger U, et al. Performance of diadochokinetic movements in schizophrenic patients. *Schizophr Res* (2005) 79:271–80. doi:10.1016/j.schres.2005.05.020
30. Teremetz M, Amado I, Bendjema N, Krebs M-O, Lindberg PG, Maier MA. Deficient grip force control in schizophrenia: behavioral and modeling evidence for altered motor inhibition and motor noise. *PLoS One* (2014) 9:e111853. doi:10.1371/journal.pone.0111853
31. Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Matsuo J, et al. Benzodiazepines, benzodiazepine-like drugs, and typical antipsychotics impair manual dexterity in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* (2014) 49:37–42. doi:10.1016/j.jpsychres.2013.10.019
32. Rosen AJ, Lockhart JJ, Gants ES, Westergaard CK. Maintenance of grip-induced muscle tension: a behavioral marker of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* (1991) 100:583–93. doi:10.1037/0021-843X.100.4.583
33. Manschreck TC, Maher BA, Candela SF. Earlier age of first diagnosis in schizophrenia is related to impaired motor control. *Schizophr Bull* (2004) 30:351–60. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a007084
34. Gschwandtner U, Pflüger M, Aston J, Borgwardt S, Drewe M, Stieglitz R-D, et al. Fine motor function and neuropsychological deficits in individuals at risk for schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2006) 256:201–6. doi:10.1007/s00406-005-0626-2
35. Manschreck TC, Chun J, Merrill AM, Maher BA, Boshes RA, Glatt SJ, et al. Impaired motor performance in adolescents at familial high-risk for schizophrenia. *Schizophr Res* (2015) 168:44–9. doi:10.1016/j.schres.2015.06.013
36. Millan MJ, Andrieux A, Bartzikos G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* (2016) 15:485–515. doi:10.1038/nrd.2016.28
37. Delevoe-Turrell Y, Giersch A, Danion J-M. Abnormal sequencing of motor actions in patients with schizophrenia: evidence from grip force adjustments during object manipulation. *Am J Psychiatry* (2003) 160:134–41. doi:10.1176/appi.ajp.160.1.134
38. Lehoux C, Everett J, Laplante L, Emond C, Trépanier J, Brassard A, et al. Fine motor dexterity is correlated to social functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* (2003) 62:269–73. doi:10.1016/S0920-9964(02)00327-4
39. Midorikawa A, Hashimoto R, Noguchi H, Saitoh O, Kunugi H, Nakamura K. Impairment of motor dexterity in schizophrenia assessed by a novel finger movement test. *Psychiatry Res* (2008) 159:281–9. doi:10.1016/j.psychres.2007.04.004
40. Térémetz M, Colle F, Hamdoun S, Maier MA, Lindberg PG. A novel method for the quantification of key components of manual dexterity after stroke. *J Neuroeng Rehabil* (2015) 12:64. doi:10.1186/s12984-015-0054-0
41. Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* (2001) 158(7):1105–13. doi:10.1176/appi.ajp.158.7.1105
42. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press (2000).
43. Wykes T, Brammer M, Mellers J, Bray P, Reeder C, Williams C, et al. Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Br J Psychiatry* (2002) 181:144–52. doi:10.1192/bjp.181.2.144
44. Franck N, Duboc C, Sundby C, Amado I, Wykes T, Demily C, et al. Specific vs general cognitive remediation for executive functioning in schizophrenia: a multicenter randomized trial. *Schizophr Res* (2013) 147:68–74. doi:10.1016/j.schres.2013.03.009
45. Pillet B, Morvan Y, Todd A, Franck N, Duboc C, Grosz A, et al. Cognitive remediation therapy (CRT) benefits more to patients with schizophrenia with low initial memory performances. *Disabil Rehabil* (2015) 37:846–53. doi:10.3109/09638288.2014.946153
46. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* (1987) 13:261–76. doi:10.1093/schbul/13.2.261
47. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* (1970) 212:11–9. doi:10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x
48. Brickenkamp R, Zillmer E. *The D2 Test of Attention*. Seattle, WA: Hogrefe and Huber Publishers (1998).
49. Wechsler D. *WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale*. Paris, France: Psychological Corporation (2000). Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
50. Grant DA, Berg EA. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol* (1948) 38:404–11. doi:10.1037/h0059831
51. Heaton R, Chelune G, Talley J, Kay G, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test. Manual*. Paris, France: Editions du Centre de Psychologie Appliquée (2002).
52. Krabbendam L, de Vugt ME, Derix MM, Jolles J. The behavioural assessment of the dysexecutive syndrome as a tool to assess executive functions in schizophrenia. *Clin Neuropsychol* (1999) 13(3):370–5. doi:10.1076/clin.13.3.370.1739
53. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. *DKEFS*. San Antonio: Pearson (2001).
54. Trenerry M, Crosson B, DeBoe J, Leber W. *The Stroop Neuropsychological Screening Test*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources (1989).
55. Godefroy O. *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques: Evaluation en pratique clinique*. Marseille: De Boeck Supérieur (2008).
56. Harris JG, Minassian A, Perry W. Stability of attention deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* (2007) 91(1–3):107–11. doi:10.1016/j.schres.2006.12.021
57. Hobart MP, Goldberg R, Bartko JJ, Gold JM. Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia, II: convergent/discriminant validity and diagnostic group comparisons. *Am J Psychiatry* (1999) 156(12):1951–7.
58. McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res* (1997) 26(2–3):127–37. doi:10.1016/S0920-9964(97)00070-4
59. Rodewald K, Rentrop M, Holt DV, Roesch-Ely D, Backenstrass M, Funke J, et al. Planning and problem-solving training for patients with schizophrenia: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* (2011) 28(11):73. doi:10.1186/1471-244X-11-73
60. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The brief assessment of cognition in schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* (2004) 68(2–3):283–97. doi:10.1016/j.schres.2003.09.011
61. Amirjani N, Ashworth NL, Gordon T, Edwards DC, Chan KM. Normative values and the effects of age, gender, and handedness on the Moberg Pick-Up Test. *Muscle Nerve* (2007) 35:788–92. doi:10.1002/mus.20750
62. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc B* (1995) 57:289–300.
63. Delevoe-Turrell Y, Giersch A, Wing AM, Danion J-M. Motor fluency deficits in the sequencing of actions in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* (2007) 116:56–64. doi:10.1037/0021-843X.116.1.56
64. Kodama S, Fukuzako H, Fukuzako T, Kiura T, Nozoe S, Hashiguchi T, et al. Aberrant brain activation following motor skill learning in schizophrenic patients as shown by functional magnetic resonance imaging. *Psychol Med* (2001) 31:1079–88. doi:10.1017/S0033291701004196
65. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* (2005) 31:962–77. doi:10.1093/schbul/sbi028

66. Kasperek T, Rehulova J, Kerkovsky M, Sprlakova A, Mechl M, Mikl M. Cortico-cerebellar functional connectivity and sequencing of movements in schizophrenia. *BMC Psychiatry* (2012) 12:17. doi:10.1186/1471-244X-12-17
67. Bell MD, Lysaker PH, Milstein RM, Beam-Goulet JL. Concurrent validity of the cognitive component of schizophrenia: relationship of PANSS scores to neuropsychological assessments. *Psychiatry Res* (1994) 54:51–8. doi:10.1016/0165-1781(94)90064-7
68. Da Silva FN, Irani F, Richard J, Brensing CM, Bilker WB, Gur RE, et al. More than just tapping: index finger-tapping measures procedural learning in schizophrenia. *Schizophr Res* (2012) 137:234–40. doi:10.1016/j.schres.2012.01.018
69. Horan WP, Green MF, Knowlton BJ, Wynn JK, Mintz J, Nuechterlein KH. Impaired implicit learning in schizophrenia. *Neuropsychology* (2008) 22:606–17. doi:10.1037/a0012602
70. Calkins ME, Tepper P, Gur RC, Ragland JD, Klei L, Wiener HW, et al. Project among African-Americans to explore risks for schizophrenia (PAARTNERS): evidence for impairment and heritability of neurocognitive functioning in families of schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* (2010) 167:459–72. doi:10.1176/appi.ajp.2009.08091351
71. Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, et al. Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* (2007) 64:1242–50. doi:10.1001/archpsyc.64.11.1242
72. Docx L, Sabbe B, Provinciael P, Merckx N, Morrens M. Quantitative psychomotor dysfunction in schizophrenia: a loss of drive, impaired movement execution or both? *Neuropsychobiology* (2013) 68:221–7. doi:10.1159/000355293
73. Carroll CA, O'Donnell BF, Shekhar A, Hetrick WP. Timing dysfunctions in schizophrenia as measured by a repetitive finger tapping task. *Brain Cogn* (2009) 71:345–53. doi:10.1016/j.bandc.2009.06.009
74. Lang CE, Schieber MH. Reduced muscle selectivity during individuated finger movements in humans after damage to the motor cortex or corticospinal tract. *J Neurophysiol* (2004) 91:1722–33. doi:10.1152/jn.00805.2003
75. Forbes NE, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* (2009) 39:889–905. doi:10.1017/S0033291708004558
76. Hüttlova J, Kikinis Z, Kerkovsky M, Bouix S, Vu M-A, Makris N, et al. Abnormalities in myelination of the superior cerebellar peduncle in patients with schizophrenia and deficits in movement sequencing. *Cerebellum* (2014) 13:415–24. doi:10.1007/s12311-014-0550-y
77. Canu E, Agosta F, Filippi M. A selective review of structural connectivity abnormalities of schizophrenic patients at different stages of the disease. *Schizophr Res* (2015) 161:19–28. doi:10.1016/j.schres.2014.05.020
78. Whitty P, Clarke M, Browne S, McTigue O, Kamali M, Feeney L, et al. Prospective evaluation of neurological soft signs in first-episode schizophrenia in relation to psychopathology: state versus trait phenomena. *Psychol Med* (2003) 33:1479–84. doi:10.1017/S0033291703008225
79. Chan RCK, Geng F, Lui SSY, Wang Y, Ho KKY, Hung KSY, et al. Course of neurological soft signs in first-episode schizophrenia: relationship with negative symptoms and cognitive performances. *Sci Rep* (2015) 5:11053. doi:10.1038/srep11053
80. Avila MT, McMahon RP, Elliott AR, Thaker GK. Neurophysiological markers of vulnerability to schizophrenia: sensitivity and specificity of specific quantitative eye movement measures. *J Abnorm Psychol* (2002) 111:259–67. doi:10.1037/0021-843X.111.2.259
81. Benson PJ, Beedie SA, Shephard E, Giegling I, Rujescu D, St Clair D. Simple viewing tests can detect eye movement abnormalities that distinguish schizophrenia cases from controls with exceptional accuracy. *Biol Psychiatry* (2012) 72:716–24. doi:10.1016/j.biopsych.2012.04.019
82. Bachmann S, Degen C, Geider FJ, Schröder J. Neurological soft signs in the clinical course of schizophrenia: results of a meta-analysis. *Front Psychiatry* (2014) 5:185. doi:10.3389/fpsy.2014.00185

Conflict of Interest Statement: MM and PL have a patent on the method for multidimensional measurement of manual dexterity (EP2659835A1) but do not own the commercialization rights. The other authors report no financial interests or potential conflicts of interest.

Copyright © 2017 Térémetz, Carment, Brénugat-Herne, Croca, Bleton, Krebs, Maier, Amado and Lindberg. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

ARTICLE 4

**Manual dexterity and aging: a pilot study disentangling
sensorimotor and cognitive decline.**



Manual Dexterity and Aging: A Pilot Study Disentangling Sensorimotor From Cognitive Decline

Loïc Carment^{1†}, Abir Abdellatif^{2†}, Carmelo Lafuente-Lafuente³, Sylvie Pariel⁴, Marc A. Maier^{5,6}, Joël Belmin³ and Pål G. Lindberg^{1*}

¹ Inserm U894, Université Paris Descartes, Paris, France, ² Plateforme de Recherche Clinique en Gériatrie, Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, APHP, Ivry-sur-Seine, France, ³ Service de Gériatrie à orientation Cardiologique et Neurologique, Sorbonne Université, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, APHP, Ivry-sur-Seine, France, ⁴ Département de soins ambulatoires, Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, APHP, Ivry-sur-Seine, France, ⁵ FR3636 CNRS, Université Paris Descartes, Paris, France, ⁶ Department of Life Sciences, Université Paris Diderot, Paris, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Antonio Oliviero,
Fundación del Hospital Nacional de
Paraplégicos, Spain

Reviewed by:

Rebecca Jane Rylett,
University of Western Ontario, Canada
Federico Ranieri,
Università Campus Bio-Medico, Italy

*Correspondence:

Pål G. Lindberg
pavel.lindberg@inserm.fr

[†]These authors have contributed
equally to this work

Specialty section:

This article was submitted to
Neurodegeneration,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

Received: 26 July 2018

Accepted: 09 October 2018

Published: 29 October 2018

Citation:

Carment L, Abdellatif A,
Lafuente-Lafuente C, Pariel S,
Maier MA, Belmin J and Lindberg PG
(2018) Manual Dexterity and Aging: A
Pilot Study Disentangling
Sensorimotor From Cognitive Decline.
Front. Neurol. 9:910.
doi: 10.3389/fneur.2018.00910

Manual dexterity measures can be useful for early detection of age-related functional decline and for prediction of cognitive decline. However, what aspects of sensorimotor function to assess remains unclear. Manual dexterity markers should be able to separate impairments related to cognitive decline from those related to healthy aging. In this pilot study, we aimed to compare manual dexterity components in patients diagnosed with cognitive decline (mean age: 84 years, $N = 11$) and in age comparable cognitively intact elderly subjects (mean age: 78 years, $N = 11$). In order to separate impairments due to healthy aging from deficits due to cognitive decline we also included two groups of healthy young adults (mean age: 26 years, $N = 10$) and middle-aged adults (mean age: 41 years, $N = 8$). A comprehensive quantitative evaluation of manual dexterity was performed using three tasks: (i) visuomotor force tracking, (ii) isochronous single finger tapping with auditory cues, and (iii) visuomotor multi-finger tapping. Results showed a highly significant increase in force tracking error with increasing age. Subjects with cognitive decline had increased finger tapping variability and reduced ability to select the correct tapping fingers in the multi-finger tapping task compared to cognitively intact elderly subjects. Cognitively intact elderly subjects and those with cognitive decline had prolonged force release and reduced independence of finger movements compared to young adults and middle-aged adults. The findings suggest two different patterns of impaired manual dexterity: one related to cognitive decline and another related to healthy aging. Manual dexterity tasks requiring updating of performance, in accordance with (temporal or spatial) task rules maintained in short-term memory, are particularly affected in cognitive decline. Conversely, tasks requiring online matching of motor output to sensory cues were affected by age, not by cognitive status. Remarkably, no motor impairments were detected in patients with cognitive decline using clinical scales of hand function. The findings may have consequences for the development of manual dexterity markers of cognitive decline.

Keywords: manual dexterity, sensorimotor integration, aging, cognitive decline, Alzheimer disease

INTRODUCTION

Cognitive aging represents the reduction of mental abilities with age, such as attention, memory function, and information processing speed (1). The prevalence of Mild Cognitive Impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD) increases strongly with age. These conditions are common in approximately 10% of the population over 65 years of age. And in about 50% of those over 85 years, who develop AD (2). Due to high prevalence of dementia in age, early detection and prediction of cognitive decline remains a key challenge in public health. Previous studies suggest a relationship between cognitive decline and impairments in hand motor function (3, 4). There is an increasing number of studies on sensorimotor markers of cognitive decline in AD and MCI. Sensorimotor performances have been investigated by several methods available in clinical settings like gait, postural equilibrium (5–7) or neuropsychological tests (8, 9). Markers of impaired manual dexterity have also been used (3), and a recent longitudinal 4-year cohort study found that prolonged time taken in two simple manual dexterity tasks (including putting on and buttoning a shirt) was related to higher risk of developing cognitive decline [according to MMSE; (10)]. Sensorimotor markers are considered independent of educational level (11), which is an advantage for clinical use. However, despite these promising results some issues remain unresolved. First, as a potential marker, what type of manual dexterity task and which type of performance variable is optimal? Performance measures previously used were most often global task-based measures, i.e., time taken to complete task (5, 6, 10). Thus, it remained unclear what aspect of sensorimotor control was being measured, making the rationale for detecting cognitive decline uncertain. A second issue, also relevant for comparing different sensorimotor markers, concerns the role of cognition in a given sensorimotor task. Most motor tasks also involve cognitive control such as attention, planning, prediction (12), and cognitive factors are increasingly being recognized as important for motor control (13, 14). Cognitive assessments, probing executive functions, can also be used to predict cognitive decline (8, 15). Improved detection of sensorimotor impairments in MCI patients has been found when assessed in a dual-task condition, with enhanced effect in counting tasks compared to verbal fluency tasks (5). Therefore, it is likely that sensorimotor performance measures incorporating cognitive control would enhance discrimination and improve detection of cognitive decline.

Manual dexterity is complex and can be defined as the ability to accurately and rapidly control finger movements in a coordinated and adaptive manner, such as fine control in grasping and manipulation of small objects. Manual dexterity is highly specialized in humans (16) allowing a rich repertoire of goal- and object-oriented manual control. Manual dexterity deteriorates with aging and can negatively impact activities of daily living and independence (17). Studies have reported age-related impairments in maximal grip force (18) sensory functioning (19, 20) and in grasping and manipulation of objects [Box and Block test (21, 22), NHPT

(23, 24)]. Regarding specific manual dexterity components, accuracy in force control tasks is reduced in age (25, 26) and independence of finger movements may deteriorate (27). Increased variability of finger movements (28) and motor slowing (29) have also been documented. These studies suggest a complex multi-component decline in manual dexterity in older people, especially in the very old (30). However, it is less clear how age-related sensorimotor impairments relate to cognitive decline, and how those two compare. In particular, whether different measures of manual dexterity reflect sensorimotor or rather cognitive control has not been investigated so far.

The aim in this study was to use the Finger Force Manipulandum, developed for the measurement of multiple components of manual dexterity (31), to disentangle manual dexterity impairments due to cognitive decline from those related to age-related sensorimotor impairment (25). We hypothesized that manual dexterity tasks strongly dependent on executive functions (attention, working memory) would be differently affected by cognitive decline compared to tasks involving fewer cognitive constraints.

METHODS

Participants

This cross-sectional observational study included four groups of participants recruited from Hôpital Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Paris and the Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Paris. We studied three groups of healthy participants: young adults [YA, $N = 10$, 6F/4M, mean age $\pm$ SD = 26 ± 3 y, range (21–30 y)], middle-aged adults [MA, $N = 8$, 3F/5M, mean age = 41 ± 9 y, (32–55 y)], cognitively intact elderly subjects [ES, $N = 11$, 7F/4M, mean age = 78 ± 8 y, (68–93 y)] and one group of elderly subjects with cognitive decline [CD, $N = 11$, 8F/3M, mean age = 84 ± 7 y, (73–96 y)], consisting of either MCI or early Alzheimer's disease (AD). All participants reported being right-handed with a laterality quotient above than 0 according to the Edinburgh Handedness Inventory (32). Patients in the CD group had been previously diagnosed of MCI or early AD by an experienced geriatrician, accordingly to the National Institute on Aging—Alzheimer's Association criteria (33).

Exclusion criteria were any neurological, orthopedic, or age-related disorders that could affect their manual dexterity. A brief interview preceded all testing, to determine whether subjects met the inclusion criteria. Elderly subjects with cognitive decline also underwent additional clinical neuropsychological evaluation (see below).

Elderly subjects were participants of a larger study on health and functional recovery in a geriatric population post-transaortic valve implantation. Young and middle-aged adults were volunteers who underwent dexterity assessment for the purpose of another study. Ethical approval was obtained from local ethical committee (CPP, Ile de France). Informed consent was obtained from all participants and the study was conducted in accordance to the Declaration of Helsinki.

Clinical Measures

Upper extremity sensorimotor function was assessed in all elderly subjects (i.e., in healthy elderly and in subjects with cognitive decline) using the following tests. The Nine-Hole Peg Test [NHPT, (22)] was used to qualitatively evaluate precision grip and object manipulation. Both the dominant and non-dominant hands were tested twice, and the average time taken to place and remove all pegs of each hand was calculated. The Box and Blocks Test [BBT, (34)] was used to measure gross manual dexterity. The Jebsen Taylor hand function test [JTHFT, (24)] was used to evaluate fine and gross motor hand function. The pinch gauge [Patterson Medical Inc. (35)] was used to measure maximal strength in precision, key (lateral), palmar (three-jaw chuck) and pinch grips (best of three attempts recorded). Performance in right and left hands was measured in the participants. The Instrumental Activities of Daily Living Scale [IADL, (36)] as used to assess independent living skills. Patients were scored according to their highest level of functioning using a summary score that ranges from 0 (low function, dependent) to 14 (high function, independent) (37). Sensory function was tested through light touch-test (Semmes-Weinstein Monofilaments). This provided an evaluation of cutaneous sensitivity of finger tips (38).

Neuropsychological assessments were performed by a neuropsychologist. It included the Mini-Mental State Examination (MMSE) and a more detailed neuropsychological assessment to document the presence or absence of cognitive decline. Neuropsychological testing included in most cases the Dubois test of verbal episodic memory (39), the French version of the Free and cued selective reminding test [RL/RI-16; (40)], the French version of the Listening Span Test (EMPANS), the French version of the Frontal Assessment Battery [Batterie rapide d'efficience mentale, BREF; (41)], the Verbal Fluency Test, which assesses semantic memory (42), as well as the figure of Rey test.

Finger Force Manipulandum Tasks

Manual dexterity components were measured using the Finger Force Manipulandum (FFM; <http://www.sensix.fr>¹), a device with force sensitive pistons linked to various visuo-motor tasks [Figure 1, (31)]. Individual force data for each finger (index, middle, ring and little finger) were sampled at 10 KHz using a CED1401[®] (www.ced.co.uk) connected to a computer running Spike2V6[®], which provided real-time visual display of finger forces together with target instructions. Three FFM tasks, as described previously (43) were used (Figure 2A):

- (i) The finger force tracking task was used to measure precision of index fingertip force modulation. Subjects were instructed to accurately match the applied index finger force to the target force. The applied force was displayed in real-time as a cursor moving vertically as a function of force. The target force was displayed by a moving line. Each trial was composed of a ramp (linearly increasing force), a hold (static maintenance of force), and a release phase (instantaneous drop in target force back to baseline



FIGURE 1 | The Finger Force Manipulandum (FFM). Index, middle, ring, and little finger each apply forces on separate spring-loaded pistons. In the force tracking task, graduated force was exerted on one piston (index finger). In single and multi-finger tapping tasks the subject was instructed to tap on the corresponding piston(s) in response to auditory or visual cues without trying to match a particular force level (no force constraint).

level, 0N). Trials were separated by 3 s rest. A total of 48 trials were performed in eight blocks (four with 1N and four with 2N target hold force) in alternating order.

- (ii) The single finger tapping task was used to measure performance of rhythmic tapping at 1, 2, and 3 Hz. For each finger, subjects were instructed first to follow auditory rhythmic cues by tapping on the piston. After 15 auditory-cued trials, subjects had to continue tapping 15 trials at the same rate without auditory cues (total number of trials per frequency for each finger: 30).
- (iii) The multi-finger tapping task was used to measure the independence of finger movements. Subjects were instructed to reproduce different finger tap combinations according to displayed target instructions within a 2 s time window. Trials consisted of single finger taps (separate tap of index, middle, ring or little finger; each performed 8 times for a total of 32 single finger trials) or two-finger tap combinations (simultaneous taps of index-middle, index-ring, index-little, middle-ring, middle-little, or ring-little fingers; each performed 5 times for a total of 30 two-finger trials). The sequence of trials was pseudo-randomized.

Data Analysis

Visuomotor performance was analyzed using MatlabV9.1 (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). Raw data of the four finger force signals was first down-sampled to 100 Hz (and then smoothed using a 20 ms sliding window). The following measures were first extracted trial-by-trial and then averaged across trials for each task and condition (e.g., for a single subject in CD and ES groups in Figures 2B,C).

- (i) Finger force tracking:
 - Tracking error (N) was calculated as the absolute summed error between the ideal target force and the user applied force. The tracking error was extracted separately

¹SENSIX FORCE-TORQUE SENSOR FOR BIOMECHANICS Available online at: <http://www.sensix.fr/> (Accessed June 3, 2018).

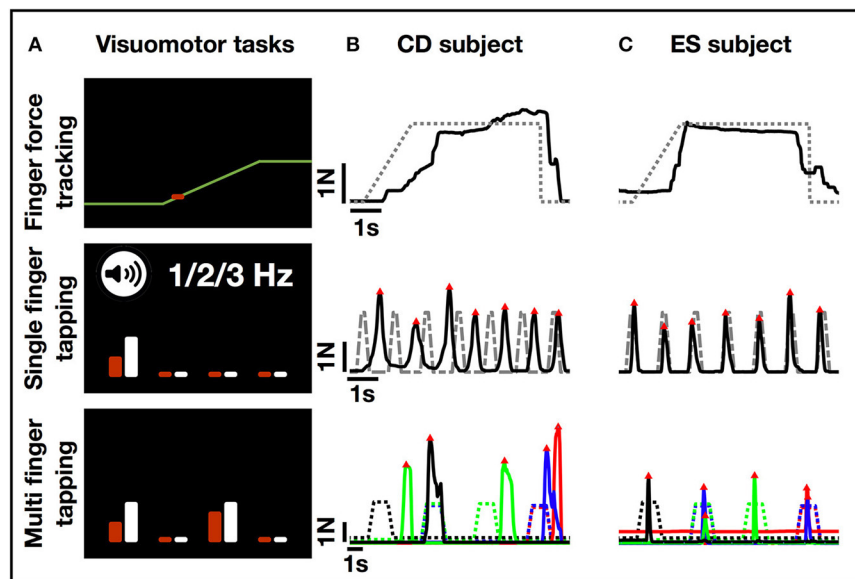


FIGURE 2 | FFM task display and single trial performance examples. **(A)** Examples from the visual display of the three FFM tasks. In the finger force tracking task, the subject matched the force applied on the piston (represented as a red cursor that moves vertically as a function of force) to the target force trajectory (yellow right-to-left moving line) displayed on computer screen. In the single finger tapping task, the subject performed repeated tapping with a single finger following auditory cues at a given rate. The white bar on the screen indicated which finger had to perform the tapping task (here the index finger), while the red bar gave a visual feedback of which finger is being selected by the subject. The length (height) of each bar was a function of force. In the multi-finger tapping task, the subject was instructed to perform a one or two-finger tap with fingers matching the visual cues on the screen (here the instruction indicates a two-finger tap using the index and ring finger). **(B)** Single trial recordings from a subject in the cognitive decline (CD) group. **(C)** Single trial recordings from a subject in the elderly subjects (ES) group. Note: greater variability in single finger tapping and difficulty selecting correct finger to tap with in multi-finger tapping task (the performed taps do not match the cues indicated by the stippled line). Color code: blue, index; red, middle; green, ring; black, little finger. The four trials from left to right represent: a single (little) finger tap, followed by a two-finger (index, little) tap, a single (ring) finger tap, and another two-finger (index, middle) tap.

in the ramp and hold phase for each trial (total of 48 trials).

- Release duration (ms) was calculated as the time taken to instantaneously reduce the user-applied force from 75 to 25% of the target force (total of 48 trials).

The data of the two tapping tasks were analyzed with a peak detection algorithm allowing identification of finger taps of a minimal force amplitude ($>0.5N$). All detected taps were then categorized as correct (detected tap = target instruction) or incorrect (detected tap $\neq$ target instruction). Incorrect taps included “overflow taps” (presence of unwanted extra finger tap while correctly matching the target finger) and “error taps” (presence of unwanted extra finger tap in absence of a correct finger tap). The following task-specific measures were calculated:

(ii) Single finger tapping:

- Tap frequency: mean tapping frequency (Hz) performed during 1, 2, or 3 Hz conditions during auditory cues (15 taps) or without auditory cues (equivalent time).
- Standard deviation (SD) Tap interval: tap interval (ms) variability between two successive finger taps during 1, 2, or 3 Hz condition.

(iii) Multi-finger tapping:

- Selectivity index: rate (%) of correct finger taps matching the target (non-target taps were not considered).
- Individuation index: rate (%) of correct finger taps matching the target in absence of incorrect taps.

Statistical Analysis

Statistical analyses of clinical and behavioral measures were performed using Statistica10 (StatSoft, Inc., USA). Student's *t*-test or Mann-Whitney *U*-test were used to test for group differences in demographic and clinical outcomes. Group differences of FFM measures were analyzed using a general linear model repeated measures ANOVA with one GROUP factor (YA/A/ES/CD) and task-related within-group factors:

- Finger force tracking: FORCE (1N and 2N) and PHASE (RAMP and HOLD)
- Single finger tapping: FREQUENCY (1, 2, and 3 Hz), FINGER (index, middle, ring, little finger), PHASE (auditory-cued, without feedback)
- Multi-finger tapping: FINGER (index, middle, ring, little finger), COMBINATION (single and two-finger taps)

Fisher LSD *post-hoc* test was used to investigate differences revealed by ANOVA.

RESULTS

Demographic and clinical details of elderly subjects and patients with cognitive decline are shown in **Table 1**.

FFM Task Feasibility

All subjects successfully performed the finger force tracking task. Two participants in the elderly subjects group were not able to complete the single and multi-finger tapping tasks due to limited time or unwillingness to complete the full protocol. In the cognitive decline group, four participants were not able to complete the multi-finger tapping task due to an inability to use the visual feedback in the allotted time window [task-related issue similar to (31)].

Group Comparisons for Dexterity Components

Finger Force Tracking

Qualitatively, this task revealed striking differences in the ability to precisely control forces with increasing age. Single subject/single trial examples are shown in **Figure 2A**. The ANOVA of tracking error showed significant group differences [$F_{(3,36)} = 18.60, p < 0.001$, **Figure 3A**]. *Post-hoc* testing revealed that young adults (YA) had smaller errors compared to other groups (**Table 2**, $p < 0.05$). Young adults also had decreased error compared to elderly subjects ($p = 0.03$) and to subjects with cognitive decline ($p = 0.001$). However, error did not differ between elderly subjects and those with cognitive decline ($p = 0.16$). Release duration also changed as a function of age [GROUP $F_{(3,36)} = 3.18, p = 0.02$]. *Post-hoc* testing showed that both elderly subjects and those with cognitive decline had

increased release duration compared to young adults (**Table 2**, $p < 0.05$).

Single Finger Tapping

The ANOVA of tap frequency showed GROUP differences [$F_{(3,34)} = 9.94, p < 0.001$] and significant interaction with frequency conditions [GROUP*FREQ, $F_{(6,68)} = 11.07, p < 0.001$]. *Post-hoc* testing revealed that all groups performed similarly at 1 Hz (YA: 1.06 Hz $\pm$ 0.04; MA: 1.02 Hz $\pm$ 0.03; ES: 1.09 Hz $\pm$ 0.14; CD: 1.02 Hz $\pm$ 0.14) and 2 Hz (YA: 2.07 Hz $\pm$ 0.12; MA: 2.01 Hz $\pm$ 0.08; ES: 1.80 Hz $\pm$ 0.28; CD: 1.74 Hz $\pm$ 0.19). However, at 3 Hz elderly subjects as well as subjects with cognitive decline had reduced tap frequency compared to young adults and middle-aged adults ($p < 0.001$), detailed in **Table 2**. No difference was found between elderly subjects and those with cognitive decline.

The variability of tapping at 3 Hz also differed significantly between groups [ANOVA, GROUP, $F_{(3,34)} = 8.44, p < 0.001$, **Figure 3B**]. *Post-hoc* tests showed no effect of age and only the subjects with cognitive decline had significantly increased tap interval variability compared to the other groups (**Table 2**, $p < 0.05$).

Multi Finger Tapping

The ANOVA of the selectivity index showed significant GROUP differences [$F_{(3,28)} = 6.91, p = 0.001$, **Figure 3C**]. Only the cognitive decline group had greater difficulty to tap with the correctly selected finger compared to the other groups (**Table 2**, $p < 0.05$). Furthermore, the ANOVA showed a significant interaction between GROUP and COMBINATION [$F_{(3,28)} = 4.90, p = 0.007$]. *Post-hoc* testing revealed that the performance of elderly subjects did not differ from those of young adults ($p = 0.16$) or middle-aged adults (0.19) when tapping with one finger. The selectivity of taps was reduced in elderly subjects when tapping with two fingers (ES*YA, $p = 0.02$; ES*MA, $p = 0.02$). In contrast, the cognitive decline group had reduced selectivity compared to all groups in both one and two-finger taps.

The individuation index also varied between groups [GROUP $F_{(3,28)} = 10.30, p < 0.001$] but there was no interaction between GROUP $\times$ COMBINATION [$F_{(3,28)} = 1.50, p = 0.24$]. Thus, elderly subjects and those with cognitive impairment showed a significantly decreased group performance compared to young adults and middle-aged adults (**Table 2**, $p < 0.05$). Furthermore, this index showed no significant differences between elderly subjects and those with cognitive impairment.

Clinical Measures of Hand Sensory and Motor Impairment and ADL

Clinical measures were obtained for all elderly subjects, i.e., for healthy elderly subjects and those with cognitive impairment. Sensory function (light touch) was normal in all subjects. The MMSE score was, as expected, significantly lower in the subjects with cognitive impairment compared to elderly subjects. However, the mean MMSE score of 22.36 in the cognitive impairment group indicated the absence of a major cognitive disorder. For the clinical manual dexterity tests (pinch

TABLE 1 | Clinical data for the two groups: elderly subjects (ES) and patients with cognitive decline (CD).

	MEAN $\pm$ SD		Group difference*
	Cognitively intact elderly subjects (ES)	Elderly subjects with cognitive decline (CD)	
Age (years)	78.20 $\pm$ 8.47	83.64 $\pm$ 6.85	$p = 0.12$
MMSE (0–30)	27.25 $\pm$ 3.20	22.36 $\pm$ 3.59	$p = 0.007$
IADL (0–14)	10.33 $\pm$ 2.90	11.18 $\pm$ 3.52	$p = 0.533$
BBT right (#blocks/ min)	47.67 $\pm$ 14.09	43.36 $\pm$ 10.59	$p = 0.45$
BBT left (#blocks/ min)	41.92 $\pm$ 14.5	42.91 $\pm$ 10.06	$p = 0.852$
JTHFT right (s)	47.5 $\pm$ 13	49.1 $\pm$ 9.6	$p = 0.75$
JTHFT left (s)	55.5 $\pm$ 17.3	55.6 $\pm$ 13.6	$p = 0.99$
Pinch right (Kg)	8.23 $\pm$ 2.98	7.8 $\pm$ 2.26	$p = 0.70$
Pinch left (Kg)	7.27 $\pm$ 2.37	6.77 $\pm$ 1.96	$p = 0.60$
NHPT right (s)	29.35 $\pm$ 10.74	27.67 $\pm$ 2.41	$p = 0.675$
NHPT left (s)	33.05 $\pm$ 10.45	33.21 $\pm$ 6.24	$p = 0.995$

MMSE, Mini-Mental State Examination (min = 0, max = 30, score ≥ 24 normal, score 18–23 MCI) (44); IADL, Instrumental Activities of Daily Living Scale (45); BBT, Box and Blocks Test (34) performed with right and left hand, respectively; JTHFT, Jebsen-Taylor Hand Function Test (24) total score across six tasks; Pinch Gauge instructions for tip, key and palmar pinch strength, average reported (35); NHPT, Nine-Hole Peg Test (22) finger dexterity test. *Group difference tested using Mann-Whitney U-test. Significant differences are highlighted in bold.

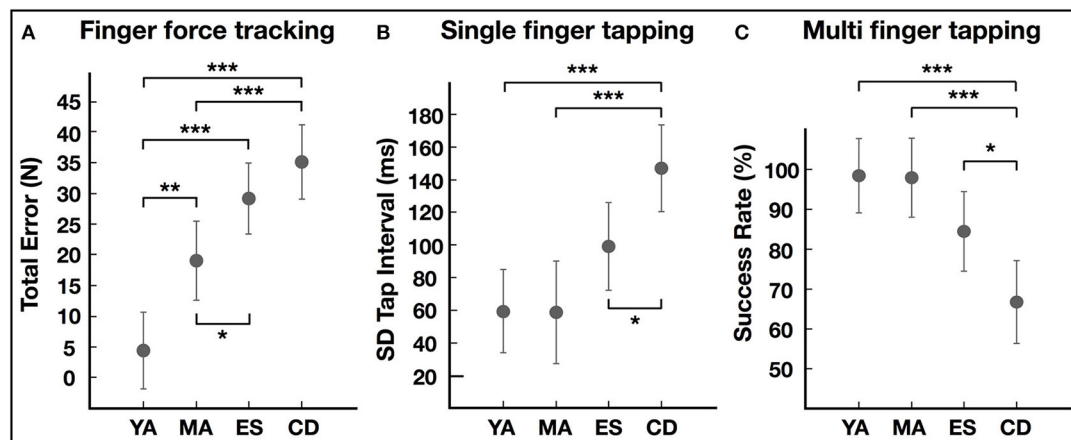


FIGURE 3 | Group comparisons of performance in FFM tasks. **(A)** Error during finger force tracking task. **(B)** Variability of intertap interval in single finger tapping task. **(C)** Success rate (also termed the selectivity index) in the multi-finger tapping task. YA, young adults; MA, middle-aged adults; ES, elderly subjects; CD, subjects with cognitive decline. Group differences in LSD *post-hoc* tests: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

TABLE 2 | FFM measures for the four groups (mean $\pm$ standard deviation).

		MEAN $\pm$ SD				Group differences		
		Young adults (YA)	Middle-aged adults (MA)	Elderly subjects (ES)	Subjects with cognitive decline (CD)	YA vs. MA	MA vs. ES	ES vs. CD
Finger force tracking	Tracking error (N)	4.44 $\pm$ 0.91	19.01 $\pm$ 3.68	29.54 $\pm$ 10.84	35.82 $\pm$ 15.81	$p = 0.005$	$p = 0.03$	$p = 0.16$
	Release duration (ms)	84.03 $\pm$ 33.60	84.03 $\pm$ 33.60	237.58 $\pm$ 151.74	198.16 $\pm$ 147.33	$p = 0.56$	$p = 0.03$	$p = 0.43$
Single finger tapping (3 Hz)	Frequency (Hz)	3.26 $\pm$ 0.30	3.12 $\pm$ 0.46	2.49 $\pm$ 0.46	2.49 $\pm$ 0.46	$p = 0.31$	$p < 0.001$	$p = 0.19$
	SD tap interval (ms)	59.54 $\pm$ 20.30	59.11 $\pm$ 16.01	98.91 $\pm$ 38.94	146.25 $\pm$ 72.09	$p = 0.98$	$p = 0.08$	$p = 0.03$
Multi-finger tapping	Selectivity Index (%)	99.17 $\pm$ 0.93	98.88 $\pm$ 1.52	84.53 $\pm$ 11.25	66.11 $\pm$ 33.93	$p = 0.96$	$p = 0.07$	$p = 0.03$
	Individuation index (%)	93.82 $\pm$ 4.57	93.19 $\pm$ 3.68	61.17 $\pm$ 28.78	50.05 $\pm$ 37.69	$p = 0.95$	$p = 0.002$	$p = 0.28$

LSD Fisher *post-hoc* tests were used to evaluate significant group effects in ANOVA. Significant differences are highlighted in bold.

grip strength, gross and fine manual dexterity; see **Table 1**) elderly subjects and those with cognitive impairment showed comparable performance (no significant group differences). In both of these groups no dependency in activity of daily living was observed.

DISCUSSION

This study provides a first multi-component characterization of changes in manual dexterity related to aging and to cognitive decline. The behavioral data suggest two different patterns of deterioration in manual dexterity. (i) The first pattern of impaired performance was found in patients with a medical history of cognitive decline. These patients had increased variability of finger tapping and reduced ability to correctly select a finger in response to a visual target in the multi-finger tapping task. Remarkably, impaired performance was only related to cognitive status and not to increasing age. The second pattern of decline in performance was related to increasing age and was present in tasks that required fine-graded sensorimotor processing, such as

visuo-motor precision during force tracking, finger tapping rate at 3 Hz and individuation of finger movements. Independent finger movements are considered a hallmark of manual dexterity (46), and we found impaired independence of finger movements in elderly subjects. These pilot findings need to be confirmed in larger samples. Nonetheless, the two patterns of impaired performance suggest a dissociation between manual tasks involving mainly sensorimotor processing (sensorimotor integration, speed of execution and motor inhibition) and those involving a greater cognitive contribution (attention and working memory).

Cognitive Effects

Two specific impairments were only detected in subjects with cognitive decline. First, tap interval variability, in the *audio-motor* single finger tapping task, was higher (**Figure 3B**), replicating previous findings of increased intra-individual variability in finger tapping in MCI (47–49). Increased tapping variability in MCI is considered to arise from impaired working memory and attentional processing (48, 49), not from impaired motor control. Furthermore, increased tapping variability has also been shown in patients with attention

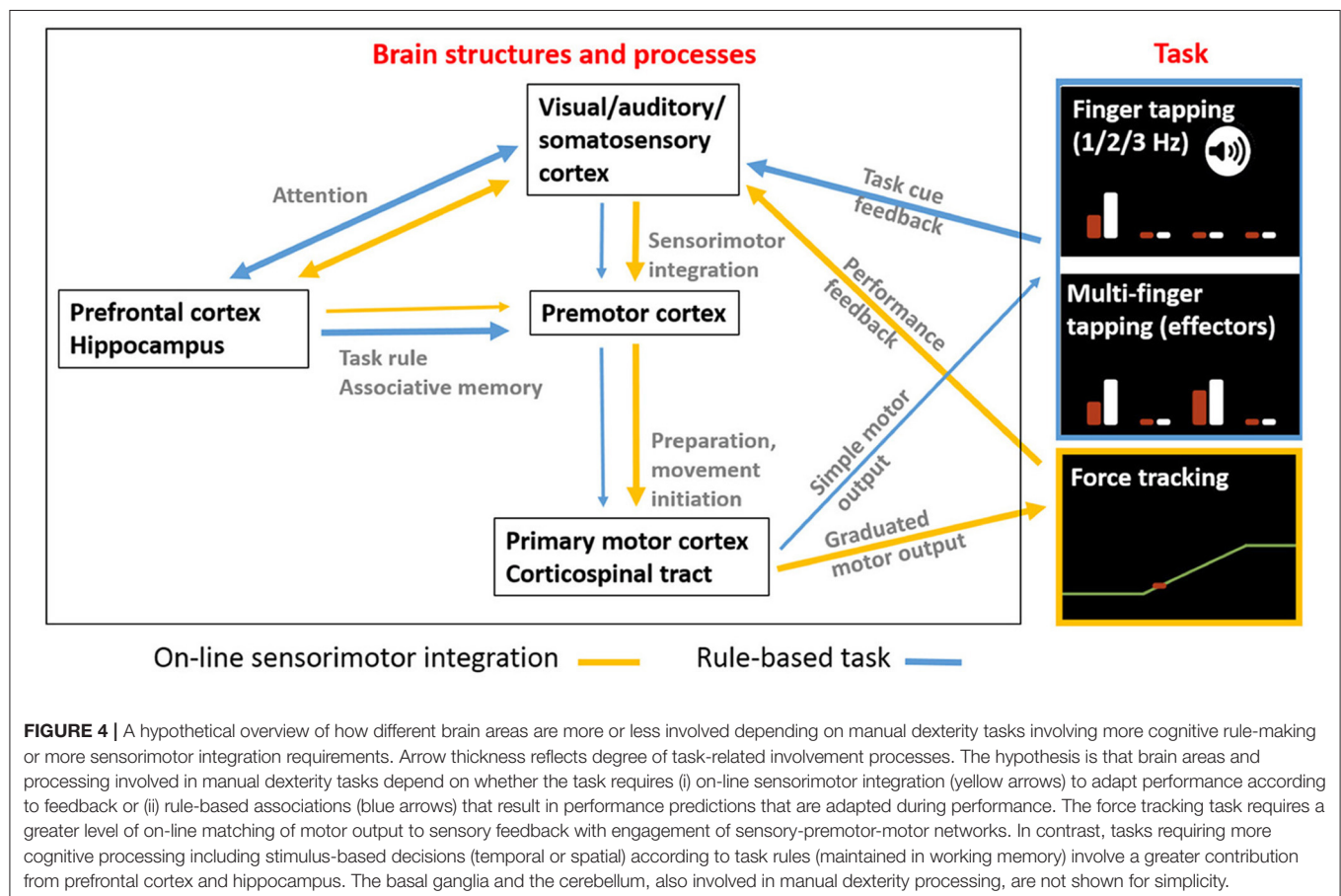
deficit hyperactivity disorder (50). Impaired working memory and attention may compromise matching of internal task expectancies with external temporal demands (51) or affect task planning (52) and prediction (53). Second, subjects with cognitive decline showed reduced ability to select the correct finger according to the visual cue during the multi-finger tapping task (**Figure 3C**). This was not the case in healthy middle-aged and young adults, suggesting absence of an age effect. This task resembles the serial reaction time task (SRTT), which revealed prolonged processing times in MCI (9, 54, 55). Although older healthy subjects showed prolonged reaction times in SRTT, they had similar error rates compared to young subjects (56), coherent with our findings of similar selectivity index in healthy subjects of different age. Selecting the correct finger (effector), in response to the visual cue, requires spatial mapping between cue and effector according to rules maintained in short-term memory (57). This stimulus-response relation and selection process is likely affected in MCI, consistent with impaired associative memory and decision making (58–60).

Aging Effects

A strong age effect was found in the ability to precisely match finger force to a visual target in the force tracking task. Error increased linearly with age across groups, with elderly subjects

and subjects with cognitive decline having the highest error values (**Figure 3A**). Even the group of adults had increased error compared to the group of young adults, providing evidence of an early age-related decline in the precision of sensorimotor control. This shows that the capacity to adapt motor performance in accordance to visual feedback deteriorates with age. Previous studies showed a two-fold increase in force-tracking error in subjects 60–70 years old compared to young subjects (age ~20) (61, 62). Our results extend these findings, showing an even greater decline (~6-fold) in force tracking precision in elderly subjects and subjects with cognitive decline (age >70). Importantly, subjects with cognitive decline did not perform worse than elderly subjects of comparable age, suggesting that MCI does not impact visuomotor force tracking, which relies primarily on on-line sensorimotor integration, less on cognitive resources. This is consistent with absence of visuo-motor upper limb deficits in MCI, as long as cognitive demands (mapping, memory, learning) are minor (63).

Our findings also suggest an age-related decline in motor inhibition: longer release duration (during tracking) and reduced finger individuation, both considered to involve processes of motor inhibition (31, 64, 65), were found in elderly subjects and those with cognitive decline. Age-related increase in release duration has been reported previously in healthy subjects (62), whereas altered finger individuation has not



been shown consistently (27, 66), probably due to task-related differences. Our tapping task, resembling keyboard typing or piano playing, revealed evidence for a similar reduction of independent finger movements in elderly subjects and, in subjects with cognitive decline. This suggests that MCI does not influence these measures linked to motor inhibition, in line with previous reports using Go-NoGo paradigms or Stroop (67).

Our data also point to age-related motor slowing. Both elderly subjects [as those in (68)] and those with cognitive decline were unable to maintain single finger tapping at 3 Hz, but showed no speed deficit at slower tapping rates (1 or 2 Hz). Tapping speed did not differentiate between elderly subjects and those with cognitive decline, similar to previous reports (69–71).

Differential Cognitive Involvement in Manual Dexterity Tasks

We propose a qualitative, explanatory model that accounts for the observed differences in manual dexterity as a function of *cognitive decline vs. healthy aging*. The model incorporates (i) the cognitive and sensorimotor constraints of each task, and (ii) the presumably involved brain structures and processes (Figure 4).

- (i) *Task constraints*: the single and multi-finger tapping tasks both require a mapping between motor performance and stimulus-based rules. In the single-finger tapping task the rule involves tapping (with one finger at a time) in synchrony with the auditory cue and then continuing without cue. Single finger tapping is thus the one task among the three that contains an explicit memory condition (other than task instructions) on the timing of repetitive motor action, which determines the degree of performance. In the multi-finger tapping task the rule requires mapping the visually displayed target tap to the effector configuration. Thus, finger selection based on this trial-by-trial mapping determines here successful task performance. In these two tasks, specific rule-based (temporal or spatial) information is maintained in short-term memory. Attention and working memory processes are therefore key to good performance in these two tasks, that do not require high-level sensorimotor integration. In contrast, the force-tracking task requires constant on-line modulation of finger force based on real-time visual feedback (sensorimotor integration), but depends, most likely, less on working memory (since the feedback is available at all times and the task rules are simple and invariant).
- (ii) *Neural correlates*: we presume that implementation of (temporal or spatial) stimulus-response rules, requiring attention and working memory, depend on prefrontal cortical areas and hippocampus (72). This concerns primarily the two tapping tasks. In contrast, we assume that force tracking, requiring a high degree of visuo-motor integration, depends predominantly on sensorimotor (parieto-motor) cortical networks (73, 74).

The proposed model is compatible with studies suggesting a disassociation of neural mechanisms related to age-related sensorimotor deterioration or cognitive decline. Neuroimaging studies provide compelling evidence of reduced structural and functional integrity of prefrontal cortex and hippocampus in patients with MCI (72, 75), which has been correlated with gait slowing and cognitive dysfunction in elderly subjects (76). Decision making and response selection are closely linked to the prefrontal cortex (77–79), which is dysregulated in MCI subjects (80). In contrast, age-related decline in motor function has been mainly related to loss of structural and functional integrity in descending motor and ascending sensory pathways (20, 25, 81, 82). Furthermore, healthy aging has been related with increased recruitment of prefrontal and sensorimotor networks to successfully accomplish more cognitively demanding motor tasks (83). Our results suggest that elderly subjects affected by MCI cannot use compensatory cognitive reserves, consistent with decreased performance in more cognitively demanding tasks (81, 84, 85).

Limitations

The cognitive decline group consisted of a heterogeneous sample of patients with clinical MCI or early stage AD diagnosis. Group size was small and sub-group characterization was not feasible. Nonetheless, this study provides a first multi-component description of dexterity in patients with cognitive decline. Future studies with a larger sample would be needed to (i) assess the presence of different manual dexterity profiles in various types of MCI and AD, (ii) replicate the absence of an age effect in particular key dexterity scores, and (iii) include a finger motor sequence (memorization) task (43) to potentially evaluate differences between amnesic and non-amnesic types of MCI (86).

CONCLUSIONS

Although conventional clinical testing of hand function (BBT, 9-HPT, JTHFT) did not reveal any differences between elderly subjects with cognitive decline and those without, the quantitative assessment of manual dexterity showed clearly distinct task performance. Subjects with cognitive impairment showed decreased single-finger tapping regularity and reduced finger selectivity (compared to healthy elderly, age-matched subjects). In contrast, accuracy of force control was significantly reduced with age (even between young adults and adults), but not more so in subjects with cognitive decline. This dissociation suggests that rule-based dexterity tasks are useful for the detection of MCI and that on-line sensorimotor integration tasks are sensitive for determining age-related decline in manual dexterity in healthy subjects. Furthermore, our findings imply that these performance measures, suitable for rapid quantification in the clinical setting, could provide valuable clinical markers for early sensitive detection of age-related cognitive decline. Further studies in longitudinal cohorts are

warranted to investigate whether these measures could be useful for predicting the development of MCI (87).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

PL, JB, and MM conceptualization, LC, AA, and PL formal analysis, LC and AA investigation, PL, JB, MM, and CL-L methodology, SP and JB resources, PL and JB supervision, LC, AA, and PL writing—original draft, LC, AA, PL, JB, MM, CL-L, and SP writing—review and editing.

REFERENCES

- Harada CN, Natelson Love MC, Triebel K. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*. (2013) 29:737–52. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002
- Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer's disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*. (2003) 60:1119–22. doi: 10.1001/archneur.60.8.1119
- Kluger A, Gianutsos JG, Golomb J, Ferris SH, George AE, Franssen E, et al. Patterns of motor impairment in normal aging, mild cognitive decline, and early Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. (1997) 52B:P28–39.
- Scherder E, Dekker W, Eggermont L. Higher-level hand motor function in aging and (preclinical) dementia: its relationship with (instrumental) activities of daily life—A mini-review. *Gerontology* (2008) 54:333–41. doi: 10.1159/000168203
- Bahureksa L, Najafi B, Saleh A, Sabbagh M, Coon D, Mohler MJ, et al. The impact of mild cognitive impairment on gait and balance: a systematic review and meta-analysis of studies using instrumented assessment. *Gerontology* (2017) 63:67–83. doi: 10.1159/000445831
- Franssen EH, Souren LE, Torossian CL, Reisberg B. Equilibrium and limb coordination in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. (1999) 47:463–9.
- Kikkert LHJ, Vuillerme N, van Campen JP, Hortobágyi T, Lamothe CJ. Walking ability to predict future cognitive decline in old adults: a scoping review. *Ageing Res Rev*. (2016) 27:1–14. doi: 10.1016/j.arr.2016.02.001
- Brandt J, Aretouli E, Neijstroom E, Samek J, Manning K, Albert MS, et al. Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology* (2009) 23:607–18. doi: 10.1037/a0015851
- Darby D, Maruff P, Collie A, McStephen M. Mild cognitive impairment can be detected by multiple assessments in a single day. *Neurology* (2002) 59:1042–6. doi: 10.1212/wnl.59.7.1042
- Curreri C, Trevisan C, Carrer P, Facchini S, Giantin V, Maggi S, et al. Difficulties with fine motor skills and cognitive impairment in an elderly population: the progetto veneto anziani. *J Am Geriatr Soc*. (2018) 66:350–6. doi: 10.1111/jgs.15209
- Kluger A, Gianutsos JG, Golomb J, Wagner A, Wagner D, Scheurich S. Clinical features of MCI: motor changes. *Int Psychogeriatr*. (2008) 20:32–9. doi: 10.1017/S1041610207006461
- Kobayashi-Cuya KE, Sakurai R, Suzuki H, Ogawa S, Takebayashi T, Fujiwara Y. Observational evidence of the association between handgrip strength, hand dexterity, and cognitive performance in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Epidemiol*. (2018) 28:373–81. doi: 10.2188/jea.JE20170041
- Mullick AA, Subramanian SK, Levin MF. Emerging evidence of the association between cognitive deficits and arm motor recovery after stroke: a meta-analysis. *Restor Neurol Neurosci*. (2015) 33:389–403. doi: 10.3233/RNN-150510
- Rinne P, Hassan M, Fernandes C, Han E, Hennessy E, Waldman A, et al. Motor dexterity and strength depend upon integrity of the attention-control system. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2018) 115:E536–45. doi: 10.1073/pnas.1715617115
- Haworth J, Phillips M, Newson M, Rogers PJ, Torrens-Burton A, Tales A. Measuring information processing speed in mild cognitive impairment: clinical vs. Research Dichotomy. *J Alzheimers Dis*. (2016) 51:263–75. doi: 10.3233/JAD-150791
- Krampe RT. Aging, expertise and fine motor movement. *Neurosci Biobehav Rev*. (2002) 26:769–76. doi: 10.1016/s0149-7634(02)00064-7
- Ranganathan VK, Siemionow V, Sahgal V, Liu JZ, Yue GH. Skilled finger movement exercise improves hand function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. (2001) 56:M518–22. doi: 10.1093/gerona/56.8.M518
- Vieluf S, Godde B, Reuter E-M, Voelcker-Rehage C. Age-related differences in finger force control are characterized by reduced force production. *Exp Brain Res*. (2013) 224:107–17. doi: 10.1007/s00221-012-3292-4
- Cole KJ, Rotella DL, Harper JG. Mechanisms for age-related changes of fingertip forces during precision gripping and lifting in adults. *J Neurosci*. (1999) 19:3238–47. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-08-03238.1999
- Goble DJ, Coxon JP, Wenderoth N, Van Impe A, Swinnen SP. Proprioceptive sensibility in the elderly: degeneration, functional consequences and plastic-adaptive processes. *Neurosci Biobehav Rev*. (2009) 33:271–8. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.08.012
- Friedman N, Chan V, Zondervan D, Bachman M, Reinkensmeyer DJ. MusicGlove: motivating and quantifying hand movement rehabilitation by using functional grips to play music. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. (2011) 2011:2359–63. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6090659
- Goodkin DE, Hertsgaard D, Seminary J. Upper extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with box-and-block and nine-hole peg tests. *Arch Phys Med Rehabil*. (1988) 69:850–4.
- Canfield JS, Hackel ME, Wolfe GA, Bang SM, Other G, Hackel ME, et al. Changes in hand function in the aging adult as determined by the Jebsen test of hand function. *Phys Ther*. (1992) 72:373–7.
- Sears ED, Chung KC. Validity and Responsiveness of the Jebsen-Taylor hand function Test. *J Hand Surg Am*. (2010) 35:30–7. doi: 10.1016/j.jhsa.2009.09.008
- Lindberg PG, Feydy A, Maier MA. White matter organization in cervical spinal cord relates differently to age and control of grip force in healthy subjects. *J Neurosci*. (2010) 30:4102–9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5529-09.2010
- Santisteban L, Térémetz M, Bleton J-P, Baron J-C, Maier MA, Lindberg PG. Upper limb outcome measures used in stroke rehabilitation studies: a systematic literature review. *PLoS ONE* (2016) 11:e0154792. doi: 10.1371/journal.pone.0154792
- Mirakhorlo M, Maas H, Veeger HEJ. Increased enslaving in elderly is associated with changes in neural control of the extrinsic finger muscles. *Exp Brain Res*. (2018) 236:1583–92. doi: 10.1007/s00221-018-5219-1
- Sommervoll Y, Ettema G, Vereijken B. Effects of age, task, and frequency on variability of finger tapping. *Percept Mot Skills* (2011) 113:647–61. doi: 10.2466/10.25.PMS.113.5.647-661
- Bosman EA. Age-related differences in the motoric aspects of transcription typing skill. *Psychol Aging* (1993) 8:87–102.
- Ostwald SK, Snowdon DA, Rysavy DM, Keenan NL, Kane RL. Manual dexterity as a correlate of dependency in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. (1989) 37:963–9.
- Térémetz M, Colle F, Hamdoun S, Maier MA, Lindberg PG. A novel method for the quantification of key components of manual dexterity after stroke. *J Neuroeng Rehabil*. (2015) 12:64. doi: 10.1186/s12984-015-0054-0

FUNDING

This work was supported by the Pitié-Salpêtrière-Charles Foix Hospital and was in part funded by the Jacques and Gloria Gossweiler Foundation.

ACKNOWLEDGMENTS

LC reports Ph.D. grant from Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Paris VI.

32. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* (1971) 9:97–113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4
33. Jack CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* (2011) 7:257–62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004
34. Desrosiers J, Bravo G, Hébert R, Dutil E, Mercier L. Validation of the box and Block test as a measure of dexterity of elderly people: reliability, validity, and norms studies. *Arch Phys Med Rehabil.* (1994) 75:751–5.
35. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil.* (1985) 66:69–74.
36. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* (1969) 9:179–86.
37. Meinerting M, DeFeis B, Sunderaraman P, Azar M, Lawless S, Perez-Vivaldo C, et al. Assessing dependency in a multiethnic community cohort of individuals with Alzheimer's disease. *Innov Aging* (2018) 2:igy011. doi: 10.1093/geroni/igy011
38. Silva PG, Jones A, Araujo PMP, Natour J. Assessment of light touch sensation in the hands of systemic sclerosis patients. *Clinics (Sao Paulo)* (2014) 69:585–8. doi: 10.6061/clinics/2014(09)02
39. Ojea Ortega T, González Álvarez de Sotomayor MM, Pérez González O, Fernández Fernández O. [A new assessment for episodic memory. Episodic memory test and caregiver's episodic memory test]. *Neurologia* (2013) 28:488–96. doi: 10.1016/j.nrl.2012.10.004
40. Lemos R, Simões MR, Santiago B, Santana I. The free and cued selective reminding test: validation for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neuropsychol.* (2015) 9:242–57. doi: 10.1111/jnp.12048
41. Kopp B, Rösser N, Tabeling S, Stürenburg HJ, de Haan B, Karnath H-O, et al. Performance on the frontal assessment battery is sensitive to frontal lobe damage in stroke patients. *BMC Neurol.* (2013) 13:179. doi: 10.1186/1471-2377-13-179
42. Brucki SMD, Rocha MSG. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res.* (2004) 37:1771–7. doi: 10.1590/S0100-879X2004001200002
43. Térémétz M, Carment L, Brénugat-Herne L, Croca M, Bleton J-P, Krebs M-O, et al. Manual dexterity in schizophrenia—A neglected clinical marker? *Front Psychiatr.* (2017) 8:120. doi: 10.3389/fpsy.2017.00120
44. Kim R, Kim H-J, Kim A, Jang M-H, Kim HJ, Jeon B. Validation of the Conversion between the mini-mental state examination and montreal cognitive assessment in Korean patients with Parkinson's disease. *J Mov Disord.* (2018) 11:30–4. doi: 10.14802/jmd.17038
45. Aydin G, Mucuk S. The evaluation of daily living activities, pressure sores and risk factors. *Rehabil Nurs.* (2015) 40:84–91. doi: 10.1002/rnj.145
46. Lemon RN. Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci.* (2008) 31:195–218. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125547
47. Henley SMD, Downey LE, Nicholas JM, Kinnunen KM, Golden HL, Buckley A, et al. Degradation of cognitive timing mechanisms in behavioural variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* (2014) 65:88–101. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.10.009
48. Kay CD, Seidenberg M, Durgerian S, Nielson KA, Smith JC, Woodward JL, et al. Motor timing intraindividual variability in amnesic mild cognitive impairment and cognitively intact elders at genetic risk for Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* (2017) 39:866–75. doi: 10.1080/13803395.2016.1273321
49. Rabinowitz I, Lavner Y. Association between finger tapping, attention, memory, and cognitive diagnosis in elderly patients. *Percept Mot Skills* (2014) 119:259–78. doi: 10.2466/10.22.PMS.119c12z3
50. Toplak ME, Dockstader C, Tannock R. Temporal information processing in ADHD: findings to date and new methods. *J Neurosci Methods* (2006) 151:15–29. doi: 10.1016/j.jneumeth.2005.09.018
51. Bangert AS, Balota DA. Keep up the pace: declines in simple repetitive timing differentiate healthy aging from the earliest stages of Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* (2012) 18:1052–63. doi: 10.1017/S1355617712000860
52. Ameli M, Kemper F, Sarfeld A-S, Kessler J, Fink GR, Nowak DA. Arbitrary visuo-motor mapping during object manipulation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a pilot study. *Clin Neurol Neurosurg.* (2011) 113:453–8. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.01.011
53. Delevoeye-Turrell Y, Wilquin H, Giersch A. A ticking clock for the production of sequential actions: where does the problem lie in schizophrenia? *Schizophr Res.* (2012) 135:51–4. doi: 10.1016/j.schres.2011.12.020
54. Anstey KJ, Mack HA, Christensen H, Li S-C, Reglade-Meslin C, Maller J, et al. Corpus callosum size, reaction time speed and variability in mild cognitive disorders and in a normative sample. *Neuropsychologia* (2007) 45:1911–20. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.11.020
55. Jackson JD, Balota DA, Duchek JM, Head D. White matter integrity and reaction time intraindividual variability in healthy aging and early-stage Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* (2012) 50:357–66. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.11.024
56. Meissner SN, Keitel A, Südmeyer M, Pollok B. Implicit motor sequence learning and working memory performance changes across the adult life span. *Front Aging Neurosci.* (2016) 8:89. doi: 10.3389/fnagi.2016.00089
57. Proctor RW, Vu K-PL, Pick DF. Aging and response selection in spatial choice tasks. *Hum Factors* (2005) 47:250–70. doi: 10.1518/0018720054679425
58. Boyle PA, Yu L, Wilson RS, Gamble K, Buchman AS, Bennett DA. Poor decision making is a consequence of cognitive decline among older persons without Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. *PLoS ONE* (2012) 7:e43647. doi: 10.1371/journal.pone.0043647
59. Hamdy RC, Lewis JV, Kinser A, Depelteau A, Copeland R, Kendall-Wilson T, et al. Too many choices confuse patients with dementia. *Gerontol Geriatr Med.* (2017) 3. doi: 10.1177/2333721417720585
60. Oedekoven CSH, Jansen A, Keidel JL, Kircher T, Leube D. The influence of age and mild cognitive impairment on associative memory performance and underlying brain networks. *Brain Imaging Behav.* (2015) 9:776–89. doi: 10.1007/s11682-014-9335-7
61. Lindberg P, Ody C, Feydy A, Maier MA. Precision in isometric precision grip force is reduced in middle-aged adults. *Exp Brain Res.* (2009) 193:213–24. doi: 10.1007/s00221-008-1613-4
62. Voelcker-Rehage C, Albers JL. Age-related changes in grasping force modulation. *Exp Brain Res.* (2005) 166:61–70. doi: 10.1007/s00221-005-2342-6
63. Salek Y, Anderson ND, Sergio L. Mild cognitive impairment is associated with impaired visual-motor planning when visual stimuli and actions are incongruent. *Eur Neurol.* (2011) 66:283–93. doi: 10.1159/000331049
64. Lindberg PG, Roche N, Robertson J, Roby-Brami A, Bussel B, Maier MA. Affected and unaffected quantitative aspects of grip force control in hemiparetic patients after stroke. *Brain Res.* (2012) 1452:96–107. doi: 10.1016/j.brainres.2012.03.007
65. Teremetz M, Amado I, Bendjemaa N, Krebs M-O, Lindberg PG, Maier MA. Deficient grip force control in schizophrenia: behavioral and modeling evidence for altered motor inhibition and motor noise. *PLoS ONE* (2014) 9:e11853. doi: 10.1371/journal.pone.0111853
66. Oliveira MA, Hsu J, Park J, Clark JE, Shim JK. Age-related changes in multi-finger interactions in adults during maximum voluntary finger force production tasks. *Hum Mov Sci.* (2008) 27:714–27. doi: 10.1016/j.humov.2008.04.005
67. Zhang Y, Han B, Verhaeghen P, Nilsson L-G. Executive functioning in older adults with mild cognitive impairment: MCI has effects on planning, but not on inhibition. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* (2007) 14:557–70. doi: 10.1080/13825580600788118
68. Turgeon M, Wing AM, Taylor LW. Timing and aging: slowing of fastest regular tapping rate with preserved timing error detection and correction. *Psychol Aging* (2011) 26:150–61. doi: 10.1037/a0020606
69. Bailon O, Roussel M, Boucart M, Krystkowiak P, Godefroy O. Psychomotor slowing in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and lewy body dementia: mechanisms and diagnostic value. *Dement Geriatr Cogn Disord.* (2010) 29:388–96. doi: 10.1159/000305095
70. Goldman WP, Baty JD, Buckles VD, Sahrman S, Morris JC. Motor dysfunction in mildly demented AD individuals without extrapyramidal signs. *Neurology* (1999) 53:956–62.

71. Hall JR, Harvey MB. Behavioral regulation: factor analysis and application of the behavioral dyscontrol scale in dementia and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. (2008) 23:314–8. doi: 10.1002/gps.1881
72. Yu J, Lam CLM, Lee TMC. White matter microstructural abnormalities in amnesic mild cognitive impairment: a meta-analysis of whole-brain and ROI-based studies. *Neurosci Biobehav Rev*. (2017) 83:405–16. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.026
73. Castiello U. The neuroscience of grasping. *Nat Rev Neurosci*. (2005) 6:726–36. doi: 10.1038/nrn1744
74. Janssen P, Scherberger H. Visual guidance in control of grasping. *Annu Rev Neurosci*. (2015) 38:69–86. doi: 10.1146/annurev-neuro-071714-034028
75. Rémy F, Vayssière N, Saint-Aubert L, Barbeau E, Pariente J. White matter disruption at the prodromal stage of Alzheimer's disease: relationships with hippocampal atrophy and episodic memory performance. *Neuroimage Clin*. (2015) 7:482–92. doi: 10.1016/j.nicl.2015.01.014
76. Rosso AL, Verghese J, Metti AL, Boudreau RM, Aizenstein HJ, Kritchevsky S, et al. Slowing gait and risk for cognitive impairment: the hippocampus as a shared neural substrate. *Neurology* (2017) 89:336–42. doi: 10.1212/WNL.0000000000004153
77. Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* (2004) 306:443–7. doi: 10.1126/science.1100301
78. Rowe JB, Hughes L, Nimmo-Smith I. Action selection: a race model for selected and non-selected actions distinguishes the contribution of premotor and prefrontal areas. *Neuroimage* (2010) 51:888–96. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.02.045
79. Alameda-Bailen JR, Salguero-Alcaniz MP, Merchan-Clavellino A, Paino-Quesada S. Cognitive mechanisms in decision-making in patients with mild Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer's Res*. (2017) 14:1248–55. doi: 10.2174/1567205014666170417113834
80. Yap KH, Ung WC, Ebenezer EGM, Nordin N, Chin PS, Sugathan S, et al. Visualizing hyperactivation in neurodegeneration based on prefrontal oxygenation: a comparative study of mild Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy controls. *Front Aging Neurosci*. (2017) 9:00287. doi: 10.3389/fnagi.2017.00287
81. Seidler RD, Bernard JA, Burutolu TB, Fling BW, Gordon MT, Gwin JT, et al. Motor control and aging: links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neurosci Biobehav Rev*. (2010) 34:721–33. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.005
82. Vien C, Boré A, Lungu O, Benali H, Carrier J, Fogel S, et al. Age-related white-matter correlates of motor sequence learning and consolidation. *Neurobiol Aging* (2016) 48:13–22. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.006
83. Heuninckx S, Wenderoth N, Debaere F, Peeters R, Swinnen SP. Neural basis of aging: the penetration of cognition into action control. *J Neurosci*. (2005) 25:6787–96. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1263-05.2005
84. Aggarwal NT, Wilson RS, Beck TL, Bienias JL, Bennett DA. Motor dysfunction in mild cognitive impairment and the risk of incident Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. (2006) 63:1763–9. doi: 10.1001/archneur.63.12.1763
85. de Paula JJ, Albuquerque MR, Lage GM, Bicalho MA, Romano-Silva MA, Malloy-Diniz LF. Impairment of fine motor dexterity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia: association with activities of daily living. *Rev Bras Psiquiatr*. (2016) 38:235–8. doi: 10.1590/1516-4446-2015-1874
86. Csukly G, Sirály E, Fodor Z, Horváth A, Salacz P, Hidasi Z, et al. The differentiation of amnesic type MCI from the non-amnesic types by structural MRI. *Front Aging Neurosci*. (2016) 8:52. doi: 10.3389/fnagi.2016.00052
87. Cherbuin N, Sachdev P, Anstey KJ. Neuropsychological predictors of transition from healthy cognitive aging to mild cognitive impairment: the PATH through life study. *Am J Geriatr Psychiatry*. (2010) 18:723–33. doi: 10.1097/jgp.0b013e3181cdecf1

Conflict of Interest Statement: PL owns shares in Aggero MedTech AB, a company commercializing a measurement instrument for spasticity. PL and MM have patented a method for measurement of manual dexterity (EP2659835A1), but do not own commercialization rights. JB reports fees or invitations unrelated to this work from Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, MSD, Amgen, Novartis, Sanofi Aventis, Pfizer, and Santor Edition.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2018 Carment, Abdellatif, Lafuente-Lafuente, Pariel, Maier, Belmin and Lindberg. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

ARTICLE 5

**Does dystonic muscle activity affect sense of effort in cervical
dystonia?**

RESEARCH ARTICLE

Does dystonic muscle activity affect sense of effort in cervical dystonia?

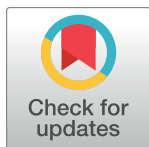
Loïc Carment^{1*}, Marc A. Maier^{1,2}, Sophie Sangla³, Vincent Guiraud^{4,5}, Serge Mesure⁶, Marie Vidailhet^{7,8}, Pål G Lindberg^{1,9☯‡}, Jean-Pierre Bleton^{3☯‡}

1 FR3636, CNRS / Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, **2** Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, **3** Service de Neurologie, Fondation OPH de Rothschild, Paris, France, **4** Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, INSERM U894, Paris, France, **5** Service de Neurologie et Unité Neurovasculaire, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France, **6** UMR 7287, CNRS Aix Marseille Université, Institut des Sciences du Mouvement, Marseille, France, **7** Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR S 1127, Paris, France, **8** AP-HP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Département de Neurologie, Paris, France, **9** Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Inserm U894, Paris, France

☯ These authors contributed equally to this work.

‡ These authors are senior authors on this work.

* loic.carment@inserm.fr



OPEN ACCESS

Citation: Carment L, Maier MA, Sangla S, Guiraud V, Mesure S, Vidailhet M, et al. (2017) Does dystonic muscle activity affect sense of effort in cervical dystonia? PLoS ONE 12(2): e0172019. doi:10.1371/journal.pone.0172019

Editor: Yuqing Li, University of Florida, UNITED STATES

Received: November 21, 2016

Accepted: January 30, 2017

Published: February 13, 2017

Copyright: © 2017 Carment et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper.

Funding: This work was supported by the Rothschild Foundation Hospital and the Association Française pour la Recherche et l'Évaluation en Kinésithérapie. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: LC reports grants from Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, outside the submitted work. SS reports personal fees from

Abstract

Background

Focal dystonia has been associated with deficient processing of sense of effort cues. However, corresponding studies are lacking in cervical dystonia (CD). We hypothesized that dystonic muscle activity would perturb neck force control based on sense of effort cues.

Methods

Neck extension force control was investigated in 18 CD patients with different clinical features (7 with and 11 without retrocollis) and in 19 control subjects. Subjects performed force-matching and force-maintaining tasks at 5% and 20% of maximum voluntary contraction (MVC). Three task conditions were tested: i) *with* visual force feedback, ii) *without* visual feedback (requiring use of sense of effort), iii) without visual feedback, but with neck extensor *muscle vibration* (modifying muscle afferent cues). Trapezius muscle activity was recorded using electromyography (EMG).

Results

CD patients did not differ in task performance from healthy subjects when using visual feedback (ANOVA, $p > 0.7$). In contrast, when relying on sense of effort cues (without visual feedback, 5% MVC), force control was impaired in patients without retrocollis ($p = 0.006$), but not in patients with retrocollis ($p > 0.2$). Compared to controls, muscle vibration without visual feedback significantly affected performance in patients with retrocollis ($p < 0.001$), but not in patients without retrocollis. Extensor EMG during rest, included as covariate in ANOVA, explained these group differences.

Allergan, personal fees from Ipsen, personal fees from Merz-Pharma, outside the submitted work. VG has nothing to disclose. SM reports grants from Fondation Paul Bénédict, outside the submitted work. MV reports grants from INSERM, grants from APHP, grants from APTEs, grants from France Parkinson, grants from AMADYS, personal fees from Movement Disorders Society, outside the submitted work; and Member of the advisory board for Merz and Medtronic. PGL reports grants from Gloria and Jacques Gosweiler Foundation, outside the submitted work and owns shares in Aggero MedTech AB, a company commercializing a measurement instrument for spasticity. In addition, PGL and MAM have patented a method for measurement of manual dexterity (EP2659835A1). JPB reports personal fees from MERZ-PHARMA, personal fees from IPSEN, grants from AMADYS, grants from AFREK, outside the submitted work. This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

Conclusion

This study shows that muscle afferent feedback biases sense of effort cues when controlling neck forces in patients with CD. The bias acts on peripheral or central sense of effort cues depending on whether the task involves dystonic muscles. This may explain why patients with retrocollis more accurately matched isometric neck extension forces. This highlights the need to consider clinical features (pattern of dystonic muscles) when evaluating sensorimotor integration in CD.

Introduction

Cervical dystonia (CD) is clinically characterized by involuntary neck muscle contraction leading to abnormal movement or posture [1]. Integration of multimodal sensory information is necessary to accurately execute voluntary movements. This integration seems to be deficient in CD [2]. Similarly, controlling forces using sense of effort cues are affected in focal dystonia [2,3]. Sense of effort contributes to the control of body position, forces and movements and includes central cues (efferent copy: derived from the motor command) as well as peripheral cues (from muscle afferents) [4]. It has been suggested that involuntary neck muscle contractions may perturb the peripheral contribution to the sense of effort in CD [1]. However, despite potential interest for targeted rehabilitation approaches, studies investigating the relation between clinical features of CD, neck control and sense of effort are lacking.

Kinematic studies have shown that in CD neck extension amplitude and velocity are reduced toward the non-dystonic side (anti-dystonic) in voluntary movements compared to movements toward the dystonic side (pro-dystonic) [5,6]. These results were explained by more efficient muscle activation patterns (muscle synergies) during pro-dystonic movements [5]. During anti-dystonic movements, the overflow phenomenon, i.e., a lack of muscle selectivity often described in focal dystonia [7], was thought to impede appropriately timed relaxation of dystonic muscles [8]. Thus, involuntary muscle activity reduces specificity of task-related sense of effort cues.

Furthermore, even though anti-dystonic movements are impaired in all planes, movement control in the sagittal plane, i.e. in flexion-extension, may be more severely affected [5,6].

Together these previous studies suggest that control of neck extension movements and forces will differ depending on clinical features, i.e. on whether task-related muscles are dystonic or not. This leads to the prediction that neck control involving dystonic muscles will be less affected than neck control involving non-dystonic muscles in patients with CD. Particularly, in CD flexion-extension afferent feedback will be differentially affected by the presence or absence of retrocollis. The underlying rationale is that the reliability of sensorimotor information processing [9] depends in part on muscle afferent feedback.

We hypothesized that multisensory integration (of visual and sense of effort cues) during voluntary isometric neck force control would be differentially affected in CD patients with varying clinical features (i.e., presence or absence of retrocollis).

Methods

Participants

Eighteen patients with primary focal CD were recruited and categorized according to clinical features, i.e. presence (CD_R+, N = 7) or absence (CD_R-, N = 11) of a retrocollis. Patients

Table 1. Demographic and clinical data. Clinical data for patients with a retrocollis (CD_R+) and without a retrocollis (CD_R-). The only significant difference between groups was lower neck extension MVC in CD_R+ patients compared to the control group ($p < 0.019$). Scores of the clinical scales did not differ between CD_R+ and CD_R- patients. There was no difference in the demographic data between groups.

CD_R-	Gender	Age (yrs)	MVC (N)	Neck circum. (cm)	Duration of CD (m)	Last BoNT inj.	PTT (visits/wk)	TWSTRS			
								Total	Severity	Disability	Pain
1	M	32	62	40	2	12	8	47	22	12	13
2	F	60	58	35	18	6	0	8	4	1	3
3	F	70	57	35	15	4	1	28	18	1	9
4	F	66	53	33	7	6	8	35	19	11	5
5	M	52	62	42	5	NT	0	23	9	4	10
6	F	45	44	33	6	3	1	42	22	8	12
7	M	64	57	36	7	6	1	27	15	9	3
8	F	65	53	34	3	9	1	25	14	9	2
9	F	49	44	34	2	NT	0	19	18	1	0
10	F	39	44	34	0	NT	0	24	17	7	0
11	F	57	40	33	12	NT	0	18	15	1	2
Mean $\pm$ SD	8F, 3M	54.45 $\pm$ 12.18	52.18 $\pm$ 7.90	35.36 $\pm$ 2.98	7 $\pm$ 5.74	6.57 $\pm$ 3.05	1.82 $\pm$ 3.09	26.91 $\pm$ 11.07	15.73 $\pm$ 5.37	5.82 $\pm$ 4.33	5.36 $\pm$ 4.78
CD_R+											
1	F	69	48	34	8	4	1	49	21	15	13
2	M	43	48	42	9	6	1	18	7	4	7
3	F	65	40	40	4	5	1	43	25	10	8
4	F	56	35	35	2	4	0	43	22	11	10
5	F	38	40	29	3	12	0	16	10	2	4
6	M	29	40	35	4	9	1	34	21	8	5
7	M	41	57	43	0	NT	0	47	22	15	10
Mean $\pm$ SD	4F, 3M	48.71 $\pm$ 14.86	44 $\pm$7.42	36.86 $\pm$ 5.01	4.29 $\pm$ 3.20	6.67 $\pm$ 3.20	0.57 $\pm$ 0.53	35.71 $\pm$ 13.63	18.29 $\pm$ 6.87	9.29 $\pm$ 5.02	8.14 $\pm$ 3.13
Control subjects											
Mean $\pm$ SD	12F, 7M	52.74 $\pm$ 13.76	54.32 $\pm$ 10.73	35.59 $\pm$ 3.39	—	—	—	—	—	—	—

Abbreviations: TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; Yrs = years; N = Newton; circum = circumference; m = months; BoNT inj. = time (in months) of last botulinum neurotoxin injection; NT = non treated, PTT = Physical therapy treatment according to standardized physical therapy program including retraining of neck movements and posture [10], wk = week.

doi:10.1371/journal.pone.0172019.t001

with tardive/drug-induced dystonia were excluded. None of the patients received botulinum toxin injections for at least 3 months prior to this study. Nineteen healthy (age- and gender-matched) control subjects were also recruited (Table 1: demographic and clinical details). The study received ethical approval from the regional ethics committee (Ile de France VIII) and all subjects provided written informed consent.

Clinical assessments

Dystonic symptoms were assessed with the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) [11]. Maximum voluntary neck extension force (MVC) was recorded using a dynamometer (Biometrics, France) applied to the back of the head.

Neck extension tasks

Two tasks were developed (using Spike2/CED1401, <http://ced.co.uk>) to investigate multi-modal sensory processing during isometric force control.

1. A *force-matching task* (Fig 1A and 1B) was used to assess performance of voluntary neck force modulation at 5% and 20% MVC under three different task conditions:
 - a. *Condition_Vis*: subjects had to match their neck extension force, displayed in real-time on a screen (i.e. *with visual feedback, Vis*), to a visually indicated target level. In each trial, force had to be increased to target force level, then maintained (for 3s), and finally released.
 - b. *Condition_noVis*: subjects had to reproduce the previous trial *without visual feedback (noVis)*. This required the use of sense of effort cues to match performance between trials.
 - c. *Condition_noVis+Vib*: this condition was similar to condition b, but with *muscle vibration (+Vib)* to modify muscle afferent feedback [12] (70Hz vibration on the left and right trapezius muscles; Vibrasens[®] VB115, www.technoconcept.fr).
2. A *force-maintaining task* was used to assess the ability to maintain steady neck extension force at 5% and 20% MVC (Fig 1C) [13]. This task was performed in the same three task conditions as the *Force-matching task*. Left and right trapezius activity was recorded using surface electromyography (EMG) (www.grasstechnologies.com; Fig 2A–2C). EMG from five subjects was not exploitable, due to either poor signal to noise ratio (N = 2) or technical failure (N = 3).

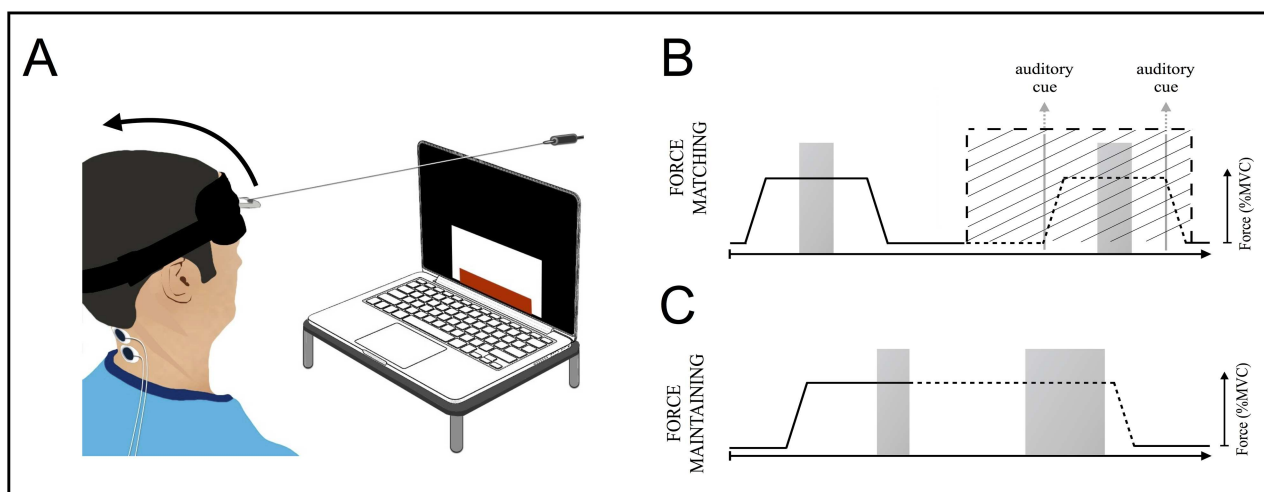


Fig 1. Setup and visuomotor tasks. (A) Setup for visuomotor tasks. Subjects were seated in front of a computer screen. A headband was attached to the force sensor by a non-extensible wire. The task consisted of a series (trials) of visually displayed target forces (height of white rectangle) to be matched as closely as possible using visual feedback of the exerted neck force (height of red rectangle). (B) Force matching task: subjects matched the neck extension force to an indicated target level (5% or 20% MVC) with visual force feedback (*condition_Vis*) and reproduced the same force level without visual feedback (*condition_NoVis*). In conditions without vision, subjects were given an auditory cue indicating force onset, offset or hold. Five trials/condition were presented in a pseudo-randomized order. Force exerted during the stable part of the hold phase, indicated by grey shading, was analyzed. (C) Force-maintaining task: subjects maintained their extension force at target level with visual feedback (*condition_Vis*). The visual feedback was then removed for six seconds (*condition_NoVis*) and vibration was applied (*condition_NoVis+Vib*).

doi:10.1371/journal.pone.0172019.g001

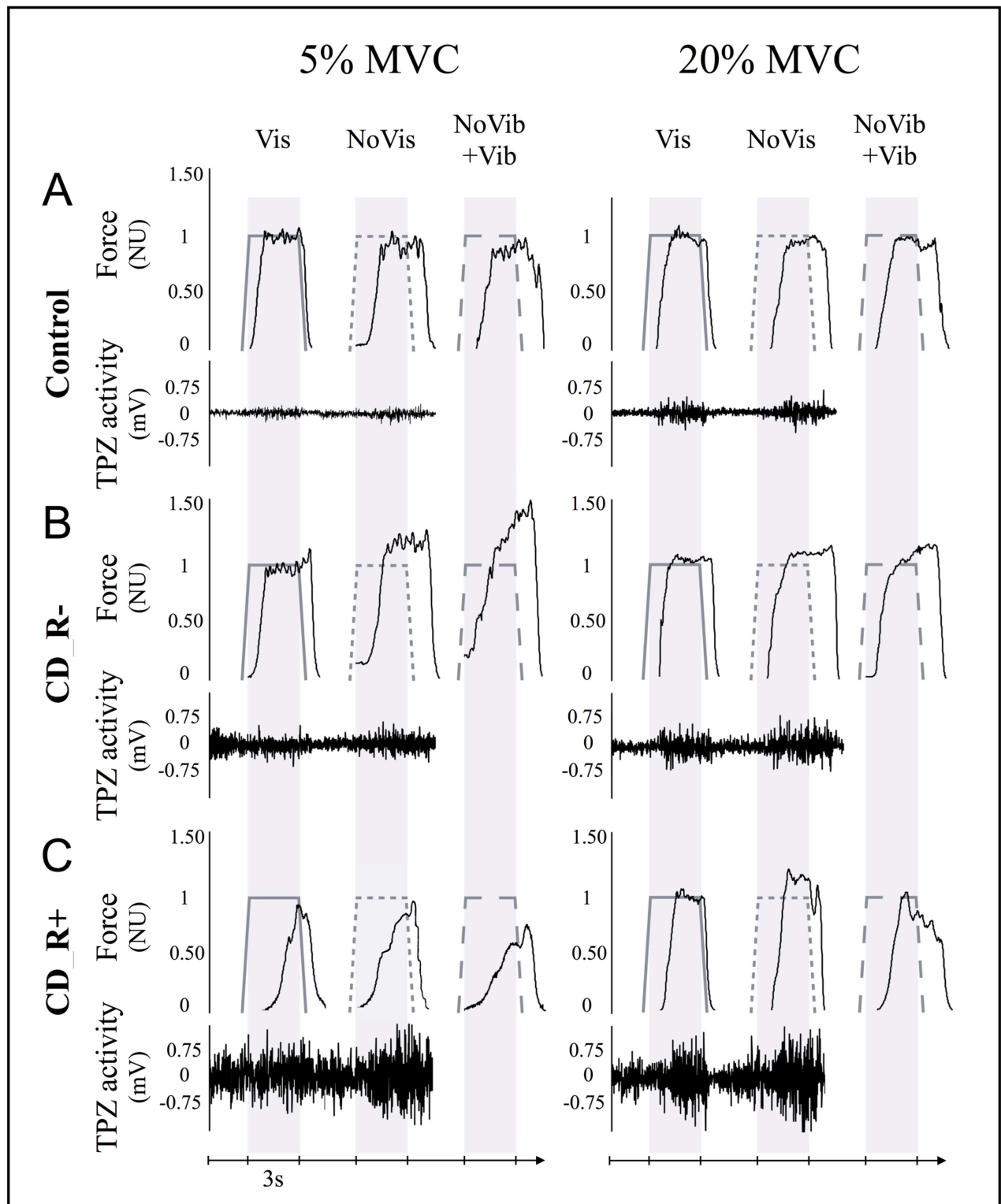


Fig 2. Comparison of raw data for a control subject, a CD_R- and a CD_R+ patient. (A) Control subject: raw data recorded during the force matching task at 5% MVC and 20% MVC: Neck extension force was first down-sampled (100Hz) and normalized for each subject to the target force level (NU: normalized units). Lower trace: EMG activity of right trapezius (TPZ). Example trials show force and EMG traces during *condition_Vis*, *condition_NoVis*, and *condition_NoVis+Vib*. Note: EMG was not recorded during vibration. (B) CD_R- patient: corresponding examples. (C) CD_R+ patient: corresponding examples.

doi:10.1371/journal.pone.0172019.g002

Data analysis and statistics

Raw data was analyzed using MatlabV8.6 (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) and statistics performed under Statistica10 (StatSoft, Inc., USA). Forces and EMGs were averaged across all trials in each task condition. Group differences were analyzed using a general linear model repeated measures ANOVA with one GROUP factor (CD_R-/CD_R+/Controls) and two within-group factors: FORCE (5%/20% MVC) and CONDITION (a/b/c). We used Fisher LSD to test for post-hoc differences. The level of significance was set to $p < 0.05$ and adjusted in order to correct for multiple comparisons with the Benjamini and Hochberg method [14]. All reported p values < 0.05 met corrected levels of significance.

Results

Isometric force-matching and force-maintaining

The two tasks were completed successfully by all subjects. Patient groups did not differ in total TWSTRS (Mann-Whitney U Test $p = 0.23$). Fig 2A–2C shows examples of the isometric force-matching task.

In the force-matching task (Fig 3A and 3B) the ANOVA of force showed a significant GROUP difference ($F = 3.63$, $p = 0.04$). This GROUP difference interacted with FORCE ($F = 4.96$, $p = 0.01$); no other interaction was found. Post-hoc testing revealed that neck extension forces were similar in patients and control subjects when using visual cues (*condition_Vis*, $p > 0.7$) and GROUP differences were specific to 5% MVC-level ($p < 0.001$ between CD groups).

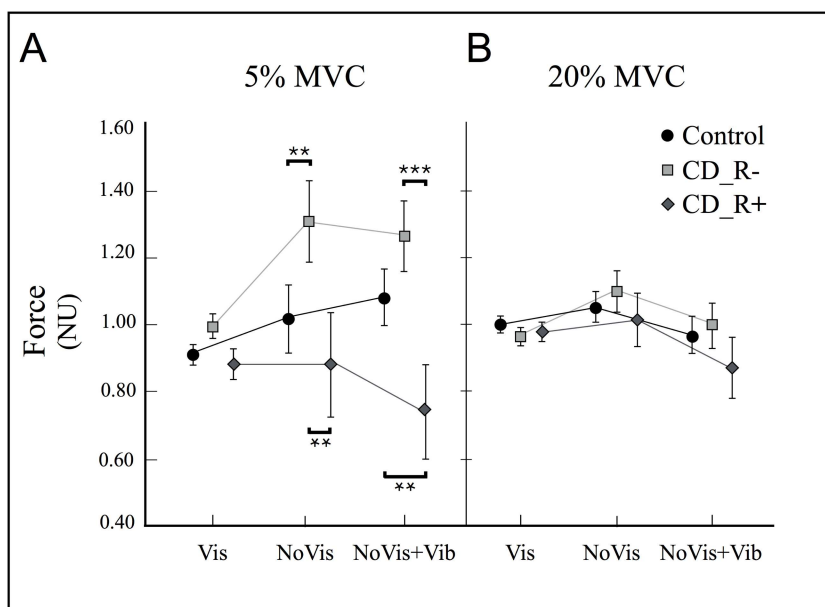


Fig 3. Group performance in the visuomotor force-matching task. Mean force (mean±SD) for the three groups during *condition_Vis*, *condition_NoVis* and *condition_NoVis+Vib* at 5% MVC (A) and at 20% MVC (B). (A) No significant difference in mean force between groups in *condition_Vis*. Significant differences at 5% MVC during *condition_NoVis* between CD_R- and control subjects ($p = 0.006$), and also between CD_R- and CD_R+ patients ($p = 0.002$). Note that the variability of mean force (SD) increased about 5-fold in all three groups. Significant differences during *condition_NoVis+Vib* between CD_R+ and control subjects ($p = 0.006$) and also between CD_R+ and CD_R- patients ($p < 0.001$). (B) No difference in mean force at 20% MVC. * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$.

doi:10.1371/journal.pone.0172019.g003

However, performance of CD patients differed in conditions requiring sense of effort cues: in *condition_noVis* (5% MVC), force was significantly increased in CD_R- patients ($1.31 \pm 0.47\text{N}$) compared to control subjects ($1.06 \pm 0.43\text{N}$, $p = 0.006$), but not in CD_R+ patients ($0.89 \pm 0.32\text{N}$, $p = 0.27$). Thus, CD_R- patients applied significantly higher forces than CD_R+ patients ($p = 0.002$). Control subjects showed no significant force difference between *condition_Vis* ($0.92 \pm 0.09\text{N}$) and *condition_noVis* ($1.07 \pm 0.43\text{N}$, $p > 0.05$).

During muscle vibration (*condition_noVis+Vib*, 5% MVC), CD_R+ patients showed significantly reduced mean force ($0.74 \pm 0.33\text{N}$) compared to CD_R- patients ($1.26 \pm 0.35\text{N}$, $p < 0.001$) and to control subjects ($1.08 \pm 0.37\text{N}$, $p = 0.006$). Hence, compared to control subjects, CD_R- patients tended to overshoot, whereas CD_R+ patients undershot target forces.

The above ANOVA was repeated with baseline EMG activity (during rest) as covariate. This cancelled the statistical main (GROUP, $p = 0.3$) and post-hoc differences between CD patients and control subjects.

In the force-maintaining task, the performance of CD_R- and CD_R+ patients were qualitatively similar to those seen during force-matching. Similar between group differences were found: (i) *condition_Vis*: no significant difference ($p > 0.2$); (ii) *condition_noVis*: force CD_R- > force controls ($p = 0.003$); (iii) *condition_noVis + Vib*: force CD_R- > force CD_R+, ($p = 0.001$).

Electromyography

EMG activity during MVC was similar between groups ($F = 0.69$, $p = 0.51$). However, during force-matching, the ANOVA of EMG activity showed significant effects of GROUP ($F = 10.52$, $p < 0.001$) and FORCE ($F = 92.63$, $p < 0.001$), but not of CONDITION ($F = 0.27$, $p = 0.60$). Post-hoc analyses showed increased EMG activity in CD patients compared to control subjects ($p < 0.01$). EMG activity was higher in CD_R+ than in CD_R- patients ($p = 0.04$).

Discussion

We have shown that clinical features of CD (presence/absence of a retrocollis) differentially affect multisensory integration of visual and sense of effort signals during voluntary neck force control. We have also shown that the type of force control deficit depends on the characteristics and sources of sensory information (with/without vision; with/without perturbed muscle afferents). Our results are in line with the optimal multisensory integration theory, [9] which postulates that to control movement, subjects (through mechanisms of gating/weighting) rely on the most reliable information available among multi-modal sensory feedback.

With visual force feedback, performance of CD patients was similar to that of control subjects. CD patients presumably used the most reliable sensory modality (vision) and gated less reliable feedback. This is consistent with previous findings [15,16] and with the theory of optimal use of multisensory cues [9].

Without visual feedback, subjects were required to match forces (from the previous trial) by using sense of effort cues exclusively. The variability around the average force increased for all subjects. However, force control was impaired only in CD patients without retrocollis, since CD_R- patients overshoot, whereas CD_R+ patients and control subjects showed no change. These results suggest that CD_R- and CD_R+ patients optimized their use of sense of effort cues differently. Presumably, CD_R+ patients favoured peripheral cues since voluntary activation of dystonic task-related muscles helped keeping agonist afferent feedback reliable. CD_R- patients may have chosen central cues since non-agonist dystonic muscles may have produced sensory afferent crosstalk, rendering the efferent copy more reliable. Baseline EMG explained

group differences suggesting that spontaneous (dystonic) neck muscle activity at rest can account for modified sense of effort.

Modifying peripheral sensory cues (by vibration of neck extensor muscles) clearly affected CD_R+, but not CD_R- patients. The fact that muscle vibration acts directly on peripheral cues corroborates our assumption that CD_R- patients relied more on central sense of effort cues (not or less affected by vibration), and that CD_R+ patients relied more on peripheral sense of effort cues (strongly affected by vibration). Moreover, target forces were overshoot by CD_R- patients and undershot by CD_R+ patients. This is consistent with vibration acting on dystonic agonist muscles in CD_R+ and on non-dystonic agonists in CD_R- patients. Dystonic muscles are more sensitive to vibration than non-dystonic muscles [17] and provide an over-proportional muscle afferent feedback in CD_R+ patients. This could explain why CD_R+ patients overestimated forces (and undershot the target given their over-proportional feedback). In contrast CD_R- patients, less affected by muscle vibration, underestimated forces (and overshoot the target), as they did in the condition 'without visual feedback'.

Lastly, we confirm that in focal dystonia, modulating voluntary force according to sense of effort cues is affected [2]. CD patients showed deficits at 5% but not at 20% MVC, consistent with dystonia affecting motor control specifically at low forces [2,18]. This is consistent with dystonic muscle activity being proportionally greater relative to voluntary EMG activity at low force levels. Hence, dystonic muscle activity presumably disrupts peripheral cues to a greater extent at low force levels (more sensory cross-talk). The involuntary movements contributing to this deficit in force control may result from deficient cortical and subcortical gating mechanisms: [19–21] thalamocortical connectivity patterns vary in dystonic patients with different symptoms, providing a mechanistic rationale for dystonic phenotype [22,25]. A cerebellar component cannot be excluded either [25].

Further studies in CD are needed to investigate whether our findings can be generalized to movements other than flexion-extension, such as rotational neck movements. Although this study is limited by a relatively small sample size and lack of antagonist EMG, our findings suggest that modifying sense of effort through training or neuromodulation may be a useful therapeutic approach in CD [19,23,24].

In conclusion, we found impaired voluntary neck force control in CD patients, when successful task completion required the use of sense of effort cues. Our results showed that this impaired control may be explained by altered muscle afferent feedback related to dystonic muscle contractions, which in turn may hamper optimal use of multi-modal sensory information [9], including sense of effort. In particular, our data suggest that peripheral sense of effort cues alter sensorimotor integration in CD [25]. Our findings highlight the need to consider clinical features when investigating sensorimotor control in CD.

Acknowledgments

We thank the Centre de Recherche Clinique of the Saint Anne Hospital and the Unité de Recherche Clinique of the Rothschild Foundation Hospital for their help. This work was supported by the Rothschild Foundation Hospital and the Association Française pour la Recherche et l'Evaluation en Kinésithérapie. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Author Contributions

Conceptualization: PGL JPB MAM MV.

Formal analysis: MAM LC PGL.

Funding acquisition: JPB PGL.

Investigation: JPB LC.

Methodology: PGL JPB MAM LC.

Resources: SS VG SM.

Supervision: PGL JPB.

Writing – original draft: LC MAM PGL.

Writing – review & editing: LC MAM SS VG SM MV PGL JPB.

References

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013 Jun 15; 28(7):863–73. doi: [10.1002/mds.25475](https://doi.org/10.1002/mds.25475) PMID: [23649720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649720/)
2. Avanzino L, Tinazzi M, Ionta S, Fiorio M. Sensory-motor integration in focal dystonia. *Neuropsychologia*. 2015 Dec; 79(Pt B):288–300. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.008](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.008) PMID: [26164472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26164472/)
3. Bleton J-P, Teremetz M, Vidailhet M, Mesure S, Maier MA, Lindberg PG. Impaired force control in writer's cramp showing a bilateral deficit in sensorimotor integration. *Mov Disord*. 2014 Jan; 29(1):130–4. doi: [10.1002/mds.25690](https://doi.org/10.1002/mds.25690) PMID: [24123136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24123136/)
4. Proske U, Gandevia SC. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev*. 2012 Oct; 92(4):1651–97. doi: [10.1152/physrev.00048.2011](https://doi.org/10.1152/physrev.00048.2011) PMID: [23073629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23073629/)
5. Boccagni C, Carpaneto J, Micera S, Bagnato S, Galardi G. Motion analysis in cervical dystonia. *Neurol Sci*. 2008 Dec; 29(6):375–81.
6. Gregori B, Agostino R, Bologna M, Dinapoli L, Colosimo C, Accornero N, et al. Fast voluntary neck movements in patients with cervical dystonia: a kinematic study before and after therapy with botulinum toxin type A. *Clin Neurophysiol*. 2008 Feb; 119(2):273–80.
7. Obermann M, Vollrath C, de Greiff A, Gizewski ER, Diener H-C, Hallett M, et al. Sensory disinhibition on passive movement in cervical dystonia. *Mov Disord*. 2010 Nov 15; 25(15):2627–33. doi: [10.1002/mds.23321](https://doi.org/10.1002/mds.23321) PMID: [20725914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20725914/)
8. Buccolieri A, Avanzino L, Marinelli L, Trompetto C, Marchese R, Abbruzzese G. Muscle relaxation is impaired in dystonia: a reaction time study. *Mov Disord*. 2004 Jun; 19(6):681–7. doi: [10.1002/mds.10711](https://doi.org/10.1002/mds.10711) PMID: [15197708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15197708/)
9. Ronsse R, Miall RC, Swinnen SP. Multisensory integration in dynamical behaviors: maximum likelihood estimation across bimanual skill learning. *J Neurosci*. 2009 Jul 1; 29(26):8419–28. doi: [10.1523/JNEUROSCI.5734-08.2009](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5734-08.2009) PMID: [19571132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19571132/)
10. van den Dool J, Visser B, Koelman JHTM, Engelbert RHH, Tijssen MAJ. Cervical dystonia: effectiveness of a standardized physical therapy program; study design and protocol of a single blind randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2013 Jul 15; 13:85. doi: [10.1186/1471-2377-13-85](https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-85) PMID: [23855591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23855591/)
11. Boyce MJ, Canning CG, Mahant N, Morris J, Latimer J, Fung VSC. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale: reliability in neurologists and physiotherapists. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jun; 18(5):635–7. doi: [10.1016/j.parkreldis.2012.02.007](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.02.007) PMID: [22405838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22405838/)
12. Roll JP, Vedel JP, Ribot E. Alteration of proprioceptive messages induced by tendon vibration in man: a microneurographic study. *Exp Brain Res*. 1989; 76(1):213–22. PMID: [2753103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2753103/)
13. Rothwell JC, Traub MM, Day BL, Obeso JA, Thomas PK, Marsden CD. Manual motor performance in a deafferented man. *Brain*. 1982 Sep; 105 (Pt 3):515–42.
14. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc*. 1995; 57(1):289–300.
15. Lekhel H, Popov K, Anastasopoulos D, Bronstein A, Bhatia K, Marsden CD, et al. Postural responses to vibration of neck muscles in patients with idiopathic torticollis. *Brain*. 1997 Apr; 120 (Pt 4):583–91.
16. Sadnicka A, Patani B, Saifee TA, Kassavets P, Pareés I, Korlipara P, et al. Normal motor adaptation in cervical dystonia: a fundamental cerebellar computation is intact. *Cerebellum*. 2014 Oct; 13(5):558–67. doi: [10.1007/s12311-014-0569-0](https://doi.org/10.1007/s12311-014-0569-0) PMID: [24872202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24872202/)

17. Kaji R, Rothwell JC, Katayama M, Ikeda T, Kubori T, Kohara N, et al. Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol*. 1995 Aug; 38(2):155–62. doi: [10.1002/ana.410380206](https://doi.org/10.1002/ana.410380206) PMID: [7654062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7654062/)
18. Beck S, Schubert M, Richardson SP, Hallett M. Surround inhibition depends on the force exerted and is abnormal in focal hand dystonia. *J Appl Physiol*. 2009 Nov; 107(5):1513–8. doi: [10.1152/jappphysiol.91580.2008](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91580.2008) PMID: [19713426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19713426/)
19. Avanzino L, Fiorio M. Proprioceptive dysfunction in focal dystonia: from experimental evidence to rehabilitation strategies. *Front Hum Neurosci*. 2014; 8:1000. doi: [10.3389/fnhum.2014.01000](https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.01000) PMID: [25538612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25538612/)
20. Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord*. 2003 Mar; 18(3):231–40. doi: [10.1002/mds.10327](https://doi.org/10.1002/mds.10327) PMID: [12621626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12621626/)
21. Quartarone A, Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord*. 2013 Jun 15; 28(7):958–67. doi: [10.1002/mds.25532](https://doi.org/10.1002/mds.25532) PMID: [23893452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23893452/)
22. Vo A, Sako W, Niethammer M, Carbon M, Bressman SB, Uluğ AM, et al. Thalamocortical Connectivity Correlates with Phenotypic Variability in Dystonia. *Cereb Cortex*. 2015 Sep; 25(9):3086–94. doi: [10.1093/cercor/bhu104](https://doi.org/10.1093/cercor/bhu104) PMID: [24860017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24860017/)
23. Rosenkranz K, Butler K, Williamon A, Rothwell JC. Regaining motor control in musician's dystonia by restoring sensorimotor organization. *J Neurosci*. 2009 Nov 18; 29(46):14627–36. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2094-09.2009](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2094-09.2009) PMID: [19923295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19923295/)
24. Zittel S, Helmich RC, Demiralay C, Münchau A, Bäumer T. Normalization of sensorimotor integration by repetitive transcranial magnetic stimulation in cervical dystonia. *J Neurol*. 2015 May 28;1–7.
25. Shaikh AG, Zee DS, Crawford JD, Jinnah HA. Cervical dystonia: a neural integrator disorder. *Brain*. 2016 Oct; 139(Pt 10):2590–9. doi: [10.1093/brain/aww141](https://doi.org/10.1093/brain/aww141) PMID: [27324878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324878/)

Résumé

Le contrôle moteur et oculomoteur dans la schizophrénie - L'attention et la modulation de l'excitabilité corticale : principaux contributeurs du déficit sensorimoteur ?

Introduction : Des troubles sensorimoteurs, attentionnels et de la mémoire de travail ont souvent été décrits dans la schizophrénie, même à un stade précoce et pourraient, à partir du stade prodromique, prédire l'évolution de la maladie. Cependant, l'interaction entre ces troubles cognitifs et sensorimoteurs et leurs potentiels corrélats neuronaux demeure inexpliquée. Dans cette étude, nous avons voulu évaluer si les mécanismes liés à l'attention et à la mémoire de travail contribuaient aux déficits sensorimoteurs dans une tâche de contrôle de force. **Méthode :** 25 patients atteints de schizophrénie stabilisés ont été recrutés et leurs performances ont été comparées à 17 sujets apparentés sains et 25 sujets contrôles sains appariés sur l'âge et le sexe. Tous les participants ont effectué une tâche visuomotrice de contrôle d'une force de préhension dans laquelle la charge cognitive était augmentée : (i) suivi de force simple, (ii) suivi de force avec l'apparition de distracteurs visuels (condition attentionnelle, nécessitant l'inhibition des saccades) et (iii) suivi de force avec l'addition de chiffres affichés à l'écran (condition mémoire de travail, nécessitant une saccade). Durant la tâche visuomotrice, le regard a été simultanément enregistré et l'excitabilité et l'inhibition corticale ont été évaluées à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne. **Résultats :** Dans la condition de suivi simple, les patients atteints de schizophrénie présentaient une erreur de suivi augmentée comparée aux sujets contrôles sains. Dans la condition attentionnelle, la performance de suivi de force était empirée uniquement dans le groupe de patients avec l'apparition de distracteurs visuels, cela était en grande partie expliqué par l'incapacité à inhiber les saccades vers les distracteurs visuels. Dans la condition mémoire de travail, la performance dans la tâche d'addition était similaire dans tous les groupes. Cependant, la condition de double tâche a entraîné une augmentation proportionnelle de l'erreur de suivi de force. Contrairement à l'augmentation progressive de l'excitabilité corticale, à travers les trois conditions, observée chez les sujets contrôles sains, les patients présentaient un niveau d'excitabilité corticale augmenté pendant le suivi simple et une diminution de l'excitabilité et de l'inhibition corticale dans les deux autres conditions avec l'augmentation de la charge cognitive. Les sujets apparentés avaient des performances comportementales similaires aux sujets contrôles sains pour le suivi de la force et le contrôle du mouvement des yeux mais la modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale était altérée avec l'augmentation de la charge cognitive. La sévérité des symptômes cliniques corrélait avec le degré du déficit sensorimoteur. **Discussion :** Les résultats comportementaux et physiologiques suggèrent qu'une altération de l'attention (attention divisée et filtration des distracteurs) et le déséquilibre de l'excitabilité et l'inhibition corticale seraient les principaux contributeurs des déficits sensorimoteurs dans la schizophrénie. De plus, l'altération de la modulation de l'excitabilité et de l'inhibition corticale chez les sujets apparentés est cohérente avec un risque génétique d'anomalie du développement cortical.

Mots clefs : Schizophrénie ; Contrôle de force ; Attention ; Excitabilité corticale ; Inhibition corticale ; Mouvements oculaires

Abstract

Motor and oculomotor control in schizophrenia – Attention and modulation of cortical excitability: major contributors of sensorimotor deficits?

Background: Sensorimotor, attention and working memory impairments have been consistently reported in schizophrenia, even at an early stage of its evolution. The presence and severity of these deficits may, from the prodromal stage, predict the course of the disease. However, the interaction between cognitive and sensorimotor impairments and their related neural correlates remain uncharted. In this study, we wanted to assess whether attentional and working memory processing contribute to sensorimotor impairment in a visuomotor grip force tracking task. **Methods:** 25 stabilized patients with schizophrenia have been recruited and their performance was compared to that of 17 unaffected healthy siblings and 25 healthy age and gender-matched controls. Subjects performed a visuomotor grip force tracking task with increasing cognitive load: (i) simple tracking, (ii) tracking with visual distractors (attention condition, requiring inhibition of saccades), and (iii) tracking with addition of numbers (working memory condition, requiring saccades). During the visuomotor tracking task, gaze was simultaneously recorded and cortical excitability and inhibition were assessed using transcranial magnetic stimulation. **Results:** In simple tracking, patients with schizophrenia had increased tracking error compared to controls. In the attention condition, tracking error increased even further in patients with the appearance of visual distractors, which was largely explained by the failure to inhibit saccades to visual distractors. In the working memory condition, performance in the addition task was similar in all groups, however, this dual-task condition induced a proportionally increased tracking error. Contrary to the gradual increase of cortical excitability across the three conditions as in controls, patients showed higher cortical excitability during simple tracking, but reduced cortical excitability and inhibition in the two other conditions with higher cognitive load. Siblings had normal behavioral tracking and gaze performance but showed altered task-related modulation of cortical excitability and inhibition with increasing cognitive load. Symptom severity correlated with the degree of sensorimotor impairments in patients. **Discussion:** These behavioral and physiological results pinpoint altered attentional processing (divided attention and filtering of irrelevant information) and an imbalance of cortical excitability and inhibition as key contributors to sensorimotor impairments in schizophrenia. Moreover, altered task-related modulation of cortical excitability and inhibition in siblings is consistent with a genetic risk for cortical abnormality.

Keywords: Schizophrenia; Force control; Attention; Cortical excitability; Cortical inhibition; Eye movement