HAL
open science

Développement, validation clinique et valorisation d'une nouvelle technologie pour la rééducation de la dextérité manuelle

Maxime Térémetz

To cite this version:

Maxime Térémetz. Développement, validation clinique et valorisation d'une nouvelle technologie pour la rééducation de la dextérité manuelle. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Sorbonne Paris Cité, 2016. Français. NNT : 2016USPCB065 . tel-01710332

HAL Id: tel-01710332

https://theses.hal.science/tel-01710332

Submitted on 15 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Paris Descartes

Ecole doctorale Cerveau Cognition Comportement

FR3636 / Team manual dexterity in health and disease

Développement, validation clinique et valorisation d'une nouvelle technologie pour la rééducation de la dextérité manuelle

Par Maxime Térémetz

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Marc Maier

Présentée et soutenue publiquement le 27/09/2016

Devant un jury composé de :

Roby-Brami, Agnès, DR, Rapporteur
Danion, Frédéric, CR-HDR, Rapporteur
Marchand-Pauvert, Véronique, DR, Examinateur
Giersch, Anne, DR, Examinateur
Maier, Marc, PU, Directeur de thèse

Résumé (français) :

La dextérité manuelle est au centre de notre interaction physique avec le monde. La sophistication des mouvements des doigts chez l'homme nécessite le contrôle de plusieurs composants clés comme la force, l'indépendance, le *timing* et le séquençage des mouvements des doigts. La dextérité est souvent affectée dans de nombreuses pathologies impactant l'indépendance et la vie quotidienne des patients. Le but global de cette thèse est d'améliorer la rééducation de la dextérité chez ces patients par une meilleure mesure et compréhension de la dextérité et de ses composants. Nous avons développé le *Finger Force Manipulandum* (FFM), un outil permettant de quantifier les principaux composants de la dextérité chez des sujets sains et des patients. Afin de valider cet appareil, nous avons testé la faisabilité de son utilisation chez des patients souffrant d'un important déficit de dextérité après un accident vasculaire cérébral. Le FFM permet, chez ces patients (N= 10 vs N= 10 sujets sains), de quantifier les différents composants de la dextérité et d'identifier des déficits dans chacun d'entre eux (exemple : les patients font trois fois plus d'erreur que les témoins pour le contrôle de force ; P=0,0002). Les mesures sont plus sensibles que certains tests cliniques comme l'ARAT : elles permettent de détecter des déficits de la dextérité même chez des patients atteignant le score maximum de l'ARAT. Le FFM permet également de créer un profil de dextérité affectée chez chaque patient permettant ainsi de détecter quel composant est significativement affecté et permet aussi de suivre la récupération. Dans une maladie affectant légèrement la dextérité, comme la schizophrénie, lorsque l'on compare les scores FFM des patients stabilisés (N= 35) avec ceux des témoins (N= 20) on constate que les patients ont une performance diminuée de façon significative dans chacun des quatre composants de la dextérité. Certaines des mesures du FFM corrèlent avec des échelles cliniques comme la PANSS (R=0,53, P=0,0019) mais aussi avec des échelles neuropsychologiques. Ces mesures FFM sont également assez sensibles pour détecter une évolution au cours du temps : certains composants restent stables après une remédiation cognitive alors que d'autres s'améliorent.

En conclusion, le FFM est un nouvel outil qui permet de quantifier les différents composants de la dextérité. Il est utilisable même chez des patients avec un important déficit manuel et permet d'identifier des profils individuels de dextérité affectée. Il est également assez sensible pour détecter de faibles diminutions de performances motrices comme celles retrouvées chez des patients schizophrènes et pourrait permettre d'identifier certains marqueurs moteurs ayant trait au background neuro-développemental des patients schizophrènes (détection précoce) et à l'évolution de la maladie.

Title : Development, clinical validation and evaluation of a new technological tool for the rehabilitation of manual dexterity

Abstract :

Manual dexterity is essential for our physical interaction with the world. The high degree of dexterity in humans requires sophisticated control of several key components such as the control of force, of independence, timing and sequencing of finger movements. Manual dexterity is affected in various pathologies, impacting activities of daily living and leading to loss of independence. The main purpose of this thesis is to improve rehabilitation of dexterity in these patients by a better behavioral quantification and a clearer understanding of manual dexterity and its components of control. We developed the Finger Force Manipulandum (FFM), a new tool allowing for the quantification of the main components of the dexterity in healthy subjects and in patients.

To validate this device, we tested the feasibility of its use with stroke patients suffering from moderate-to-severe deficits of dexterity. In these patients, the FFM allowed for quantification of four components of dexterity and for identification of deficits in each of them (example: patients (N=10) made three times more error than controls (N=10) in force control; P=0.0002). These measures (components) are more sensitive than clinical tests, such as the ARAT: patients reaching the maximum ARAT score still showed deficits of dexterity with the FFM. Based on the four FFM scores, individual profiles of affected dexterity were calculated, highlighting the individual deficit of each patient. This allowed for quantitative longitudinal follow up during recovery.

In a disease affecting dexterity mildly, such as schizophrenia, the FFM scores of stabilized patients (N = 35) indicated a significantly lower performance compared to control subjects (N = 20) in each of the four dexterity components. Some of the FFM measures correlated with clinical scales, such as the PANSS (R=0.53, P=0.0019), and also with some neuropsychological scales. These FFM measures also provide indicators for the evolution of dexterity over time: certain components remained stable after cognitive remediation, while others improved.

In conclusion, the FFM is a new tool, which allows for quantification of manual dexterity (by measuring various underlying components). It is suitable for patients with moderate-to-sever manual deficits and allows for identification of individual profiles of affected dexterity. It also detects minor manual deficits in schizophrenic patients, and may allow for identification of potential behavioral markers related to the neurodevelopmental background of schizophrenic patients (early detection) and to the evolution of the disease.

Je dédie cette thèse à la mémoire de mon papa.

« Le succès, c'est d'aller d'échec en échec

sans perdre son enthousiasme »

Winston Churchill

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier Marc Maier qui a été pour moi un directeur de thèse à l'écoute et disponible malgré ses nombreuses charges. Son esprit critique, sa rigueur scientifique et sa passion pour la science m'ont beaucoup appris. Ils ont été et feront toujours partie intégrante de mon travail de chercheur.

Je voudrais également remercier Agnès Roby-Brami et Frédéric Danion d'avoir accepté d'être mes rapporteurs ainsi que Véronique Marchand-Pauvert et Anne Giersch pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci également à Påvel Lindberg qui a été mon encadrant et mon conseiller tout au long de ces trois ans. Son enthousiasme et son dynamisme ont été de véritables moteurs pendant cette thèse qui n'aurait pas été la même sans lui.

Je tiens également à remercier Mathieu Boucher et Ines Benkhemis sans qui cette thèse n'aurait tout simplement pas été possible.

Un grand merci également aux équipes du Docteur Amado du Service Hospitalo-Universitaire et du Docteur Colle du Service de Médecine Physique et Réadaptation de l'hôpital Sainte-Anne pour le recrutement des patients, leur aide et leur implication dans mes différents travaux.

Merci aux membres et ex-membres de l'équipe ainsi qu'aux personnes du centre qui m'ont apportées leur aide et permis de travailler dans de bonnes conditions et une bonne ambiance tout le long de cette thèse.

Je voudrais également remercier mes proches, mes amis, ma famille pour m'avoir supporté et soutenu pendant ces trois années. Je pense particulièrement à mes parents, qui n'ont jamais cessé de me soutenir et de m'encourager. C'est grâce à eux que je suis arrivé jusque-là et c'est leur confiance et leur amour qui ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Enfin je tiens spécialement à remercier celle qui partage ma vie, celle qui m'a supporté dans les pires moments comme dans les meilleurs, Anaïs. Cette thèse c'est aussi un peu la sienne.

Table des matières

INTRODUCTION 7

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE ET ETAT DE L'ART 9

INTRODUCTION : LA DEXTERITE MANUELLE 9

INTRODUCTION: DEXTERITE ET PATHOLOGIE 19

INTRODUCTION : OBJECTIFS DE LA THESE 35

PARTIE 2 : FFM UNE APPROCHE CINETIQUE POUR MESURER LES DIFFERENTS COMPOSANTS DE LA DEXTERITE 37

METHODES : DESCRIPTION DE L'APPAREIL 37

METHODES : DESCRIPTION DES TACHES FFM 38

METHODES : METHODES SPECIFIQUES A L'ETUDE AVC 42

METHODES : METHODES SPECIFIQUES A L'ETUDE SCZ 44

METHODES : ANALYSE DES DONNEES ET DESCRIPTION DES MESURES 45

METHODES : ANALYSE STATISTIQUE 47

METHODES : FAISABILITE ET ERGONOMIE 48

PARTIE 3 : CADRE EXPERIMENTAL ET RESULTATS 50

RESULTATS : ETUDE 1: LA DEXTERITE APRES AVC 50

RESULTATS : ETUDE 2 : DEXTERITE ET SCHIZOPHRENIE 66

PARTIE 4 : DISCUSSION GENERALE 79

DISCUSSION : FAISABILITE 79

DISCUSSION : LIMITATIONS 80

DISCUSSION : QUANTIFICATION DE LA DEXTERITE CHEZ DES SUJETS NORMAUX 81

DISCUSSION : DEFICITS DE DEXTERITE APRES AVC 82

DISCUSSION : ALTERATION DE DEXTERITE EN SCHIZOPHRENIE 88

DISCUSSION : COMPARAISON AVC – SCZ 97

PARTIE 5 : PERSPECTIVES 99

DISCUSSION : UTILISATION DU FFM DANS D'AUTRES MALADIES ET DANS LE VIEILLISSEMENT 99

DISCUSSION : DEVELOPPEMENT DU FFM2 101

DISCUSSION : DEVELOPPEMENT D'UN APPAREIL DE REEDUCATION 104

DISCUSSION : FFM ET APPROCHES MULTIDIMENSIONNELLES 105

BIBLIOGRAPHIE 108

ANNEXE 1 PRODUCTION SCIENTIFIQUE 125

ANNEXE 2 ARTICLES PUBLIES DANS DES JOURNAUX A COMITE DE LECTURE 127

Introduction

Chez l'homme, les mains et la dextérité sont au centre de la plupart des activités du quotidien. Atteindre des objets, les saisir et les manipuler sont des actions simples et naturelles qui ne demandent pas d'effort. Quoi que nos mains fassent, cela nous apparaît toujours très simple. Pourtant, au cours de l'enfance beaucoup d'années sont nécessaires pour apprendre à utiliser nos mains pour sentir, explorer, saisir et manipuler des objets avec ce niveau de sophistication. C'est l'intégration continue des informations sensorielles lorsque nos mains interagissent au contact de multiples environnements qui va permettre d'accomplir une action et de prédire ses conséquences. C'est cette capacité à prévoir nos actions qui aurait abouti à la possibilité de dissocier l'action physique de l'action mentale, menant ainsi à la projection, à la planification de mouvements complexes, à l'imagination et à d'autres fonctions cognitives importantes. La main et cette capacité à planifier nos actions auraient été des moteurs évolutifs importants pour l'Homme, entrainant le développement rapide de capacités cognitives et motrices, et par conséquent l'augmentation de la taille du cerveau. La main et la dextérité sont donc des modèles d'étude de choix pour appréhender et mieux comprendre le fonctionnement du système moteur et de nombreuses fonctions de notre système nerveux en général. En elle-même, la dextérité manuelle correspond à la capacité de planifier et de contrôler précisément et indépendamment les forces et les mouvements exercés par les doigts en rapport avec les contraintes de l'environnement et le but de la tâche. Cette capacité permet de manipuler de petits objets avec précision mais elle n'est possible que par l'implication de différents facteurs de contrôle des doigts constituant la dextérité. Ce sont ces composants clés de la dextérité qui, associés aux propriétés anatomo-fonctionnelles de la main, permettent ces mouvements précis. On peut différencier au moins 4 principaux composants. Le contrôle de force, qui lors d'une prise de précision, permet de doser la force exercée sur l'objet. Une force trop élevée pourrait déformer ou déséquilibrer la prise et une force trop faible pourrait laisser glisser l'objet. L'indépendance du mouvement des doigts permet de bouger de façon indépendante les doigts les uns des autres. C'est cette indépendance entre le pouce et l'index qui permet la saisie d'un objet, et dans le cas de manipulations plus complexes, c'est l'indépendance des doigts qui permet, par exemple, de tenir un téléphone et de taper un numéro d'une seule main. Le *timing* du mouvement des doigts est également essentiel car il permet l'action simultanée ou décalée des doigts autorisant ainsi des manipulations complexes

comme l'écriture. Dans une prise de précision, c'est la capacité à synchroniser les mouvements du pouce et de l'index qui permet d'exercer de part et d'autres de l'objet des forces opposées et ainsi assurer une prise efficace. Le séquençage des mouvements des doigts est également un composant essentiel de la dextérité, il permet la mise en place de mouvements complexes des doigts comme l'écriture, l'utilisation d'un clavier, d'un téléphone ou encore de jouer d'un instrument de musique. La dextérité ne peut donc pas être définie par une seule dimension ou une seule mesure. De nombreuses études se sont intéressées à différents composants de la dextérité, chez des témoins, jeunes et âgés, chez des patients souffrant de troubles de la motricité, mais peu d'entre elles ont étudié plusieurs de ces composants en même temps et aucune l'ensemble de ces quatre composants. Afin de mieux comprendre les relations et les interactions entre ces différents composants, il est donc important de mesurer chez un même sujet tous ces composants en même temps et ainsi caractériser au mieux l'état de la dextérité chez ce sujet. C'est donc pour mesurer quantitativement la dextérité et ses différents composants que nous avons créé un nouvel appareil, le *Finger Force Manipulandum* (FFM), ainsi que différentes tâches motrices utilisant ce nouvel appareil.

Le but principal de cette thèse est de tester et de valider les mesures de la dextérité faites à l'aide du FFM ainsi que de travailler à l'amélioration de l'outil et du protocole afin d'obtenir un outil puissant pour l'étude de la dextérité et de ses composants mais aussi à terme, d'obtenir un nouvel appareil utilisable en clinique, pour la rééducation de la dextérité. Enfin, cette thèse par l'étude de la dextérité au travers du prisme de la pathologie, va permettre de mieux comprendre et d'appréhender les différents composants de la dextérité et comment ils interagissent entre eux.

Cette thèse sera constituée de 5 chapitres. Le premier chapitre mettra en place le cadre théorique dans lequel s'inscrit notre démarche, fera l'état des lieux des connaissances ainsi que des enjeux cliniques et scientifiques d'une meilleure compréhension de la dextérité. Le deuxième chapitre présentera la méthode utilisée pour quantifier la dextérité avec le FFM. Le troisième chapitre sera consacré aux expérimentations et aux résultats obtenus pendant la thèse et s'articulera autour de deux types de pathologies, l'AVC et la schizophrénie. Le quatrième chapitre constituera la discussion générale de nos résultats, de nos mesures et de ce qu'elles apportent de nouveau pour la connaissance de la dextérité. Enfin, un cinquième chapitre sera consacré aux perspectives qu'ouvre ce nouvel outil, qu'il s'agisse de perspectives scientifiques mais également des perspectives cliniques.

Première partie : Cadre théorique et état de l'art

Introduction : La dextérité manuelle

Cette thèse se focalise sur la dextérité et ses différents composants. Il est possible de distinguer deux types de dextérité manuelle. La dextérité globale qui implique les doigts et la main mais aussi le reste du bras, le corps et même l'autre main. C'est cette dextérité globale qui va permettre d'attraper et de déplacer des objets ou d'utiliser des outils simples. Il faut la distinguer de la dextérité fine qui se définit par la capacité de la main et des doigts à effectuer des tâches de précision, manipuler finement de petits objets, mettant en jeu de subtils mouvements d'opposition et de forces exercées par les doigts de manière indépendante. C'est à cette forme de dextérité que je me suis intéressé pendant ma thèse. Son développement et celui de la main, permis par l'apparition de la bipédie, ont abouti à un très grand nombre de mouvements, de possibilités d'interactions et de manipulations. C'est avec le développement de cette richesse de mouvements et de combinaisons qui nécessitaient un haut degré de contrôle que le cerveau et particulièrement le système moteur s'est développé.

La main : caractéristiques anatomiques

La dextérité fine a pour effecteur la main. La main est une particularité anatomique et évolutive constituée de 23 os formant 16 articulations permettant le mouvement par des systèmes de poulies activées par 36 muscles différents (Santello et al., 2013), agissant sur les doigts ou le poignet. Ces muscles peuvent être intrinsèques et ne sont localisés que dans la main et permettent principalement des mouvements indépendants des doigts et se différencient des muscles extrinsèques dont le corps musculaire et les insertions proximales se situent dans l'avant-bras qui sont plutôt considérés comme des activateurs communs des doigts. Chaque muscle n'est pas l'actuateur d'un seul mouvement mais ce sont les actions associées de plusieurs muscles agonistes et antagonistes qui permettent de produire un mouvement donné. Tout ce système offre de nombreux degrés de libertés et fait de la main un outil extrêmement performant, autorisant un grand nombre de mouvements individuels des doigts, ainsi qu'un nombre infini de combinaisons de ces mouvements, le tout avec un haut niveau de précision. Ce système musculo-squelettique très complexe demande un degré

important de coordination et de contrôle neuronal pour être performant et donc implique l'utilisation d'un système de contrôle moteur tout aussi perfectionné et complexe.

Base du contrôle moteur volontaire

Afin de mieux comprendre le fonctionnement de la dextérité fine il est important de rappeler le fonctionnement du contrôle moteur. La motricité et par extension la dextérité, sont contrôlées par le système nerveux. On distingue le système nerveux central, constitué de l'encéphale et de la moelle épinière, du système nerveux périphérique qui correspond aux nerfs permettant l'acheminement des afférences et des efférences entre le système nerveux central et le reste du corps. On peut également distinguer le contrôle de 2 types de mouvements : le contrôle de la motricité volontaire qui nous intéresse dans le cadre de la dextérité manuelle et la motricité réflexe.

Le contrôle de la motricité volontaire est permis par un ensemble de structures du système nerveux central qui constitue le système sensori-moteur. Ce système va utiliser un ensemble de processus appelés transformations sensorimotrices. Ces transformations permettent d'aboutir à partir d'un modèle interne, c'est-à-dire une représentation de notre corps dans l'espace et notre environnement créée par l'intégration d'informations internes comme la proprioception, l'équilibre, et d'informations externes comme la vision ou le toucher, à une commande motrice qui va activer ou inhiber les muscles effecteurs du mouvement désiré. C'est de la variabilité et du bruit inhérent à ces transformations que viennent les erreurs lors de l'accomplissement du mouvement ce que met en valeur la loi de Fitts et le rapport vitesse/précision utilisée en étude du mouvement. Par exemple lors d'une tâche de « *reach* » (figure 1A), lors de ces transformations motrices, le modèle interne permet d'évaluer le mouvement à effectuer pour atteindre la cible (fig. 1B, c'est la phase de planification du mouvement, s'en suit une phase de cinématique inverse qui va permettre de calculer les changements d'angles aux différentes articulations (fig 1C, ici l'épaule et le coude) suivie ensuite d'une phase de dynamique inverse où le système moteur évalue quels muscles et quels degrés de contractions sont nécessaires pour obtenir ces changements d'angles et donc le mouvement désiré (fig 1D).

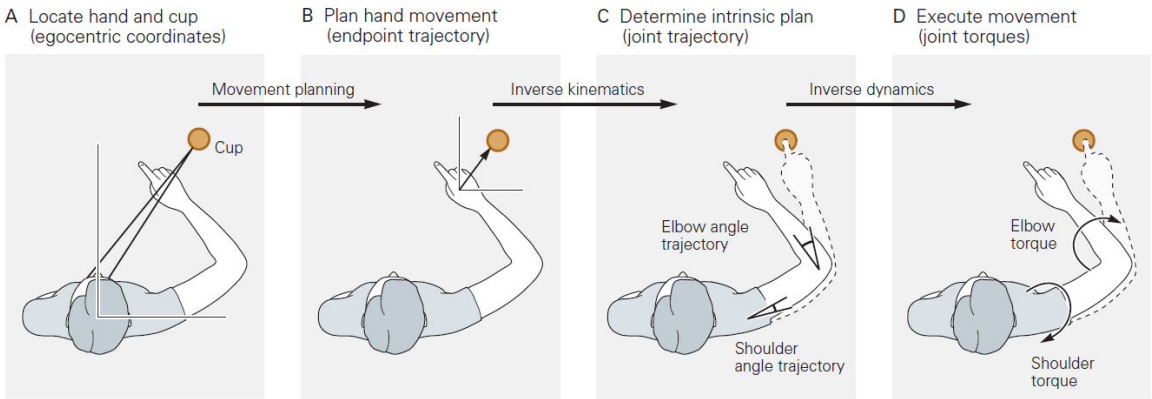

Figure 1 : Schéma représentant une possible séquence d'étapes lors d'une transformation sensorimotrice pour générer un mouvement de pointage avec le bras. Les flèches indiquent les processus requis entre chaque étape. A) Orientation spatiale : identification des coordonnées de la main et de l'objet par rapport à un système de coordonnées (ici égocentré). B) Planification du mouvement : le mouvement à effectuer est déterminé à partir des informations visuelles et proprioceptives sur la localisation de la cible et du bras. C) Transformation cinématique inverse : les angles articulaires nécessaires pour effectuer le mouvement sont déterminés. Ces angles dépendent du mouvement désiré et des propriétés cinématiques du bras comme par exemple la longueur des différents segments. D) Transformation dynamique inverse : les couples articulaires et l'activité des muscles nécessaires pour accomplir les changements d'angles désirés sont déterminés. *Tirée de Wolpert et al., chap 33, The organization and planning of movement, Principles of neural science, fifth edition.*

Les études du contrôle du mouvement en neuroscience et notamment l'apport des neurosciences computationnelles et de la robotique ont permis de faire émerger deux modèles de contrôle du mouvement. Le contrôle dit de *feedforward* va créer une commande motrice à partir du modèle interne dans le but de créer le mouvement désiré (ici de plier le coude), la commande motrice active les effecteurs et le mouvement s'effectue avec un certain degré de précision. Dans ce modèle de contrôle, le système moteur n'utilise pas les retours proprioceptifs ou visuels pendant le mouvement et ne permet donc pas de corriger le mouvement lors d'une perturbation externe, ce qui n'est pas le cas dans la réalité. Lors d'un mouvement, si une perturbation survient comme par exemple le mouvement de la cible lors d'un pointage, le système moteur va réagir et adapter sa commande motrice aux nouvelles coordonnées de la cible (Paulignan et al., 1991). Cette capacité d'adapter en temps réel nos mouvements est permise par le contrôle par *feedback*. Ce type de contrôle suggère que lors d'un mouvement, une copie de la commande motrice, appelée la copie efférente ou décharge corollaire, permet de prédire la nouvelle position et l'activité des afférences qui devraient en découler. C'est en intégrant les afférences visuelles, proprioceptives et tactiles et en les comparant à la prédiction que le système moteur peut évaluer le degré d'erreur lors de

l'exécution du mouvement. En fonction de cette erreur il peut en direct corriger le mouvement en adaptant la commande motrice.

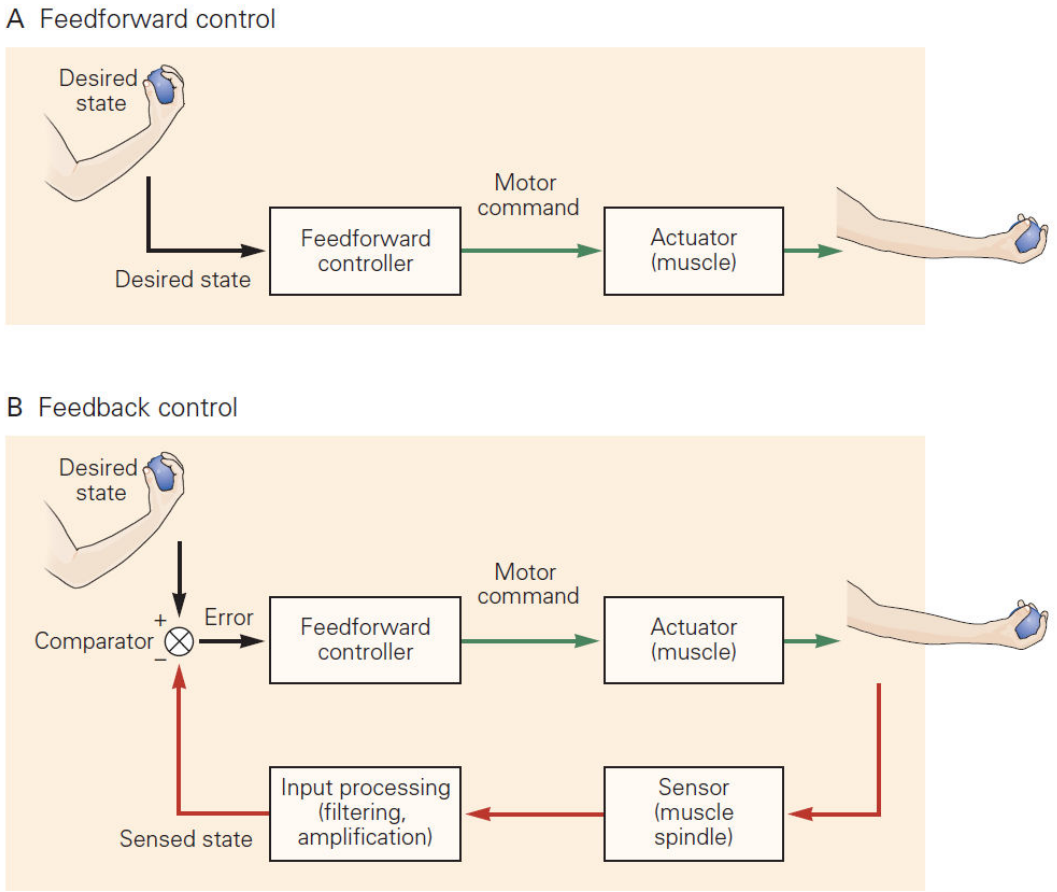

Figure 2: Contrôle par *feedforward* et par *feedback*. A) Un contrôleur par *feedforward* génère une commande motrice à partir d'un état désiré. Les erreurs produites pendant le mouvement ne sont pas monitorées. B) Avec un contrôle par *feedback*, l'état désiré et l'état ressenti sont comparés et génèrent un signal d'erreur qui va aider à adapter la commande motrice. *Tirée de Wolpert et al., chap 33, The organization and planning of movement, Principles of neural science, fifth edition.*

Le fonctionnement du système sensorimoteur serait donc une association de contrôle *feedforward* pour des mouvements dirigés par un but précis soumis à un contrôle *feedback* pour en assurer la précision et l'adaptabilité (Wolpert et Ghahramani, 2000).

Contrôle moteur par le système nerveux central

Le système sensorimoteur comprend différents circuits neuronaux formant un réseau fonctionnel qui va permettre de créer et corriger une commande motrice, mais également de planifier et d'apprendre de nouveaux *patterns* de mouvement. Ces structures anatomiques

sont les aires somatosensorielles et motrices primaires (S1 et M1), les aires motrices secondaires, l'aire motrice supplémentaire (SMA), le cortex prémoteur (PM), le cortex moteur cingulaire (CMA) (figure 3) et des structures non-corticales comme le cervelet et les ganglions de la base ainsi que la moelle épinière.

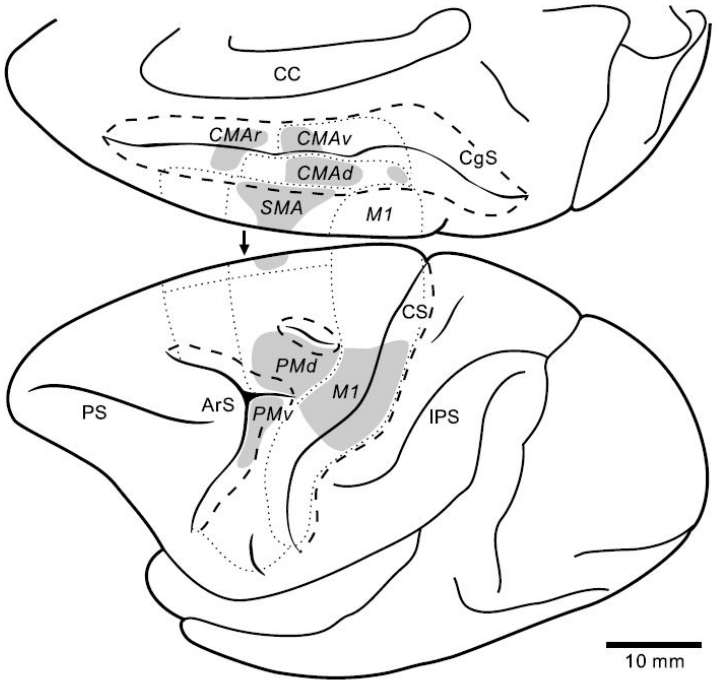

Figure 3: schéma représentant les aires motrices du lobe frontal chez le macaque. Les zones en gris représentent les parties de ces aires motrices contribuant à la création du faisceau cortico spinal. Les régions délimitées en pointillés correspondent aux différentes aires de Brodmann définies par leur cytoarchitecture. M1 : cortex moteur primaire, PMd : cortex prémoteur dorsal, PMv cortex prémoteur ventral, SMA : aire motrice supplémentaire, CMA (v,d,r) aires motrices cingulaires. *Tirée de Dum et Strick, 2002.*

Le cortex moteur primaire (M1) est une structure du cerveau correspondant au gyrus précentral situé dans le lobe frontal du côté rostral du sillon central. Il est connu pour être en charge du contrôle des mouvements volontaires. En effet, une stimulation magnétique ou électrique du M1 induit directement des mouvements du côté controlatérale du corps. L'exploration du M1 par stimulation a montré que les différentes parties du corps du côté controlatérale avaient une représentation localisée dans le M1. De plus, il a été montré que ces représentations anatomiques du M1 ne sont pas proportionnelles à l'échelle des structures auxquelles elles correspondent mais qu'elles sont proportionnelles à l'importance de l'innervation de ces structures. On dit que le M1 a une organisation somatotopique. C'est Penfield à la fin des années 1930 qui cartographia le premier le M1, montrant ainsi cette

organisation où les parties du corps peu innervées comme le tronc, les bras, les jambes et les pieds ont une petite représentation corticale alors que la bouche, la langue et les mains ont les représentations corticales les plus importantes. Ces proportions représentées sous forme d'un humanoïde donnent ce qu'on appelle un homonculus, illustrant ainsi l'importance des représentations corticales des différentes parties du corps humain. La grande représentation des mains et des doigts dans le cortex moteur primaire (figure 4), indique la place importante qu'occupent ceux-ci et de la dextérité dans le système moteur (Schieber, 2001).

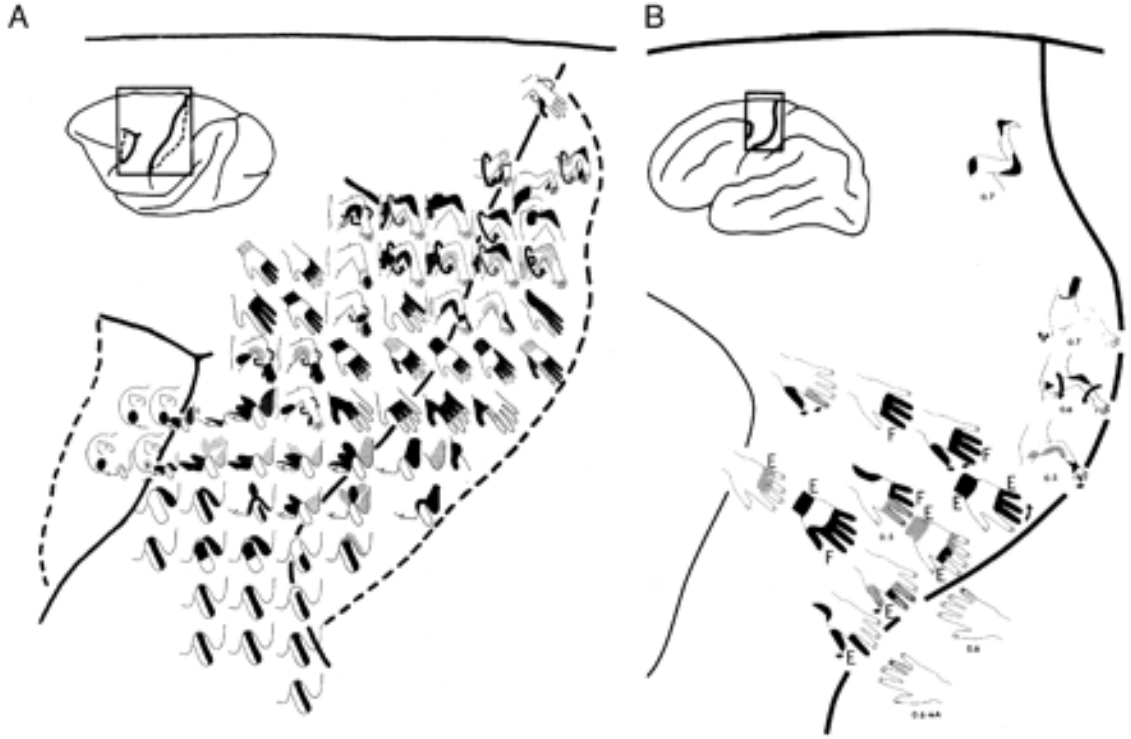

Figure 4: Représentations des parties du corps dont les mouvements évoqués par des stimulations peropératoires de la région du sillon central chez un macaque (A) et chez un humain (B). Les parties représentées en ombrage noir sont les parties les plus fortement activées et moyennement activées pour les parties grises. Dans les deux espèces, les territoires desquels sont évoqués les mouvements du pouce et des doigts sont larges et s'entrecoupent. *Tirée de Schieber, 2001.*

C'est dans le cortex M1, plus particulièrement dans la couche V, que l'on trouve les cellules corticospinales ou neurones pyramidaux géants, ces cellules excitatrices vont constituer le faisceau cortico-spinal ou faisceau pyramidal, dont certaines relient directement le cortex moteur primaire et les motoneurones de la moelle épinière. Cette structure unique, permettant une transmission monosynaptique de la commande motrice aux effecteurs est directement liée à un haut niveau de dextérité (Heffner et Masterton, 1983; Lemon, 2008). Le cortex moteur primaire a longtemps été considéré, de fait, comme un simple effecteur du système moteur, mais depuis les dernières décennies de nombreuses études ont montré qu'il était impliqué

dans de plus complexes fonctions telles que l'organisation de séquences motrices (Gerloff, 1998) ou l'apprentissage moteur (Ashe et al., 2006).

Le cortex somatosensoriel primaire (S1) joue également un rôle important dans le contrôle moteur. Il se situe du côté postérieur du sillon central, en regard du M1. Il reçoit les afférences proprioceptives et tactiles des différentes parties du corps en suivant une organisation somatotopique similaire à celle du M1. Ses nombreuses liaisons avec les autres aires sensorielles (aires visuelles, système vestibulaire) et motrices (SMA, PM) permettent la création d'une représentation du corps dans l'espace utilisée lors de transformations motrices par le système moteur. Le lobule pariétal supérieur permet l'intégration et l'utilisation des informations visuelles dans la préparation et le contrôle du mouvement (voie dorsale) (Cohen et Andersen, 2002).

L'aire motrice supplémentaire (SMA) située en position rostrale par apport au gyrus précentral (M1) est également un élément important du système moteur. Cette aire corticale est connue pour participer à la planification de mouvement complexe particulièrement la partie rostrale du SMA (Humberstone et al., 1997 ; Wielke et al., 2001). La partie plus caudale du SMA (SMA postérieure ou « proper ») participe à la constitution du faisceau cortico-spinal (Maier et al., 2002) et est associée à l'apprentissage moteur surtout dans sa phase précoce (Halsband et Lange, 2006, Ashe et al., 2006). Elle est impliquée dans les tâches de contrôle de force de précision (Ehrsson et al., 2000).

Le cortex pré-moteur, qui a une position latérale par rapport au SMA et rostrale par rapport au M1, est une structure corticale impliquée dans l'apprentissage moteur. C'est notamment dans cette aire que sont localisés les neurones dit « miroirs » permettant l'apprentissage par l'observation (Rizzolati et Craighero, 2004) et c'est dans le cortex pré-moteur ventral que sont représentées les différentes actions motrices potentielles. Ce sont ces actions potentielles qui font du cortex pré-moteur un centre décisionnaire des mouvements en fonction de la tâche à effectuer (Gallese et al., 1996), par exemple, adapter le type de prise à la forme de l'objet ; dans ce but cette aire est très fortement connectée avec le cortex pariétal associatif (Andersen et Buneo, 2002).

Il est important de mentionner également les structures sous-corticales qui interviennent également dans le contrôle moteur, notamment dans la coordination du mouvement et l'apprentissage moteur, comme le cervelet (Ashe et al., 2006 ; Brandauer et al., 2012) ou les ganglions de la base (Doyon et al., 2009).

Toutes ces structures forment ensemble un réseau dynamique de contrôle du mouvement volontaire impliqué dans l'accomplissement et l'acquisition de mouvements complexes comme ceux de la main et de la dextérité fine. Chacune de ces structures par certaines de leurs spécificités anatomiques et de fonctions vont être différemment impliquées dans le contrôle des différents composants de la dextérité.

Le contrôle de force

Un aspect essentiel de la motricité et notamment de la dextérité est la capacité à produire, faire varier et contrôler précisément la force (Napier, 1956). Ce contrôle de force peut être défini par l'erreur et la variabilité pendant une tâche de dosage de force. Le M1 en tant que principale acteur du mouvement volontaire est impliqué dans la production de force (Ehrssonn et al., 2000). Dans le cadre de dosage de force de précision comme c'est le cas dans la dextérité fine, le SMA est également impliqué (Ehrsson et al., 2000). La taille de la représentation corticale et celle du faisceau corticospinal, qui provient notamment de ces deux aires motrices sont également importantes dans le dosage de force. En effet le degré de précision dans le dosage de force est lié à l'innervation des muscles impliqués. Plus un muscle possède un ratio d'innervation (nombre de fibres musculaires / nombre de motoneurones) faible plus le contrôle de la contraction sera précis. Des muscles sensés développer une importante puissance musculaire comme le gastrocnémien (nombre d'innervation de 1800) vont avoir de grandes unités motrices avec un grand nombre de fibres musculaires pour chaque motoneurone alors qu'au contraire des muscles comme ceux de la main (opposant du pouce nombre d'innervation de 595) auront un nombre d'innervation plus faible (Enoka, 2008). Le faisceau corticospinal est important car c'est en partie une voie monosynaptique avec une grande vitesse de conduction, ce qui permet de diminuer le temps de latence entre la commande et l'exécution, plus vite on adapte, plus on reste dans la gamme de force désirée.

L'indépendance des doigts

L'indépendance des doigts (IDD) est la capacité à individualiser le mouvement des doigts les uns des autres. Elle s'oppose à « l'asservissement de force », c'est-à-dire le mouvement des doigts non-spécifiquement requis lors de l'application d'une force maximale par un doigt. La force exercée par les doigts de façon involontaire peut atteindre 50% de celle exercée par le

doigt actif (Zatsiorsky et al.,. 2000). L'IDD est utile dans des tâches complexes comme l'écriture, la musique, l'utilisation de petits objets. L'IDD n'est pas la même pour chaque doigt. Le mouvement d'un seul doigt requière l'immobilisation des autres doigts (activation des antagonistes, inhibition des agonistes). Elle dépend de multiples contraintes anatomiques : des muscles communs à plusieurs doigts, des ligaments contraignant le mouvement d'un doigt seul, et le partage d'innervations ou l'innervation multiple d'un seul doigt (Hager-Ross et Schieber, 2000 ; Lang et Schieber, 2003). Ces contraintes biomécaniques ne peuvent expliquer à elles seules les mouvements involontaires notamment l'amplitude des forces exercées involontairement par les autres doigts (Zatsiorsky et al.,. 2000). Venant s'ajouter à ces contraintes biomécaniques, les mouvements de synergies qui servent à faciliter certains mouvements combinant différents doigts, comme lors d'une préhension (Zatsiorsky et Latash, 2004), limitent également l'IDD pour des mouvements individuels des doigts. L'IDD dépend également d'un certain degré de contrôle moteur impliquant l'inhibition latérale (*surround inhibition*, Sohn et Hallett, 2004) avec lors de l'activation motrice d'un doigt une augmentation de l'excitabilité des muscles actifs et une inhibition des muscles avoisinants. Il a aussi été montré que la voie corticospinale est étroitement liée au degré d'IDD (Lang et Schieber, 2004).

Le *timing* du mouvement des doigts

Le contrôle du *timing*, ou de la temporalité, du mouvement des doigts et de la main est aussi un élément central de la dextérité. Il s'agit de la précision à situer les mouvements dans le temps. En effet le *timing* permet la coordination et la synchronisation de l'action des doigts et est essentielle pour une efficacité optimale d'une prise d'objet, pour relâcher un objet, pour coordonner les mouvements du corps, du bras, de la main et du regard pour saisir un objet. Dans plusieurs études, le *timing* des mouvements a été rapproché du *timing* interne, c'est-à-dire la capacité à évaluer une période de temps, suivre et maintenir un rythme ou un tempo. Ces deux notions de *timing* ont été proposées comme étant liées au cervelet. Des études montrant que des lésions localisées dans le cervelet (Ivry et al., 2002) provoquent des problèmes de coordination (Timmann et al., 1999), une augmentation de la variabilité dans des tâches de *timing* moteur (Ivry et al., 1988) ou bien des difficultés dans des tâches de discrimination temporelle (Nichelli et al., 1996).

Les séquences motrices des doigts

Les séquences motrices font partie intégrante de nos gestes quotidiens. L'organisation et la mise en œuvre de ces séquences est nécessaire pour obtenir un mouvement efficient et fonctionnel. La plupart des gestes que nous utilisons au quotidien sont acquis au terme d'un apprentissage et ne nécessitent pas de contrôle actif de notre part comme pour écrire, parler, marcher ou taper au clavier. En revanche lors de séquences de mouvements nouveaux et complexes comme jouer un nouveau morceau au piano, manipuler un nouvel objet ou prononcer des sons ou des mots inédits, l'apprentissage et l'exécution de nouvelles séquences est requis. C'est cette capacité à apprendre et intégrer de nouvelles séquences motrices qui permet l'exécution de mouvements complexes et l'acquisition de nouvelles compétences avec de hauts degrés de complexité notamment dans la dextérité manuelle. Ces processus de séquençage du mouvement mettent en œuvre de nombreuses structures corticales (M1, Gerloff et al., 1998 ; SMA, Hikosaka et al., 2002 ; PM, S1, Catalan et al., 1998) et sous corticales (Ganglions de la base, cervelet Hikosaka et al., 2002, Ashe et al., 2006). Les zones impliquées changent avec le degré de complexité et le degré d'apprentissage de la nouvelle séquence (Ashe et al., 2006). Hikosaka et al., en 2002 suggèrent l'implication de deux boucles dans l'apprentissage de nouvelles séquences motrices et habiletés motrices (une boucle cortex-ganglions de la base et une boucle cortex-cervelet).

Les interactions entre les composants de la dextérité

Ces différents composants sont pour une grande part indépendants les uns des autres mais on peut tout de même constater qu'il existe des liens entre ces derniers. La capacité à séquencer les mouvements des doigts est nécessairement liée à la capacité de contrôler précisément le timing des mouvements des doigts. De plus, ces deux composants partagent des structures cérébrales communes comme le cervelet impliqué dans le contrôle du timing et de la coordination du mouvement (Timmann et al., 1999 ; Ashe et al., 2006). Le timing est également lié au contrôle de force. En effet la capacité de contrôler précisément le timing du mouvement des doigts dépend de la capacité à contrôler les variations rapide de la force. De même, l'indépendance des doigts est liée à la capacité d'inhiber les mouvements (forces) dans les doigts non utilisés (Sohn et Hallett, 2004). Une partie des mouvements involontaires dans

les doigts est due aux synergies liant ainsi la production de force et l'indépendance des doigts, notamment dans des tâches de préhension (Zatsiorsky et Latash, 2004).

Introduction : Dextérité et pathologie

Physiopathologie du contrôle moteur

Comme évoqué plus haut, le contrôle moteur de la main et la dextérité sont permis par de complexes mécanismes mettant en jeu un ensemble de structures anatomiques et nerveuses. De nombreuses pathologies peuvent affecter le contrôle moteur ou la dextérité. Des maladies inflammatoires (syndrôme du canal carpien, Zang et al., 2003), ostéo-articulaires (polyarthrite rhumatoïde, Brorsson et al., 2014) ou traumatiques (chirurgie, fractures) touchant la main ou le bras peuvent évidemment affecter la dextérité soit en modifiant la structure biomécanique du membre supérieur soit en induisant de la douleur. D'autres pathologies vont également affecter la dextérité en s'attaquant au système nerveux et donc au contrôle moteur. Il existe plusieurs types de maladies affectant le système nerveux et entre autres la motricité : les maladies auto-immunes comme la sclérose en plaque ou le syndrome de Guillain-Barré, les maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson ou la sclérose latérale amyotrophique ainsi que les maladies lésionnelles comme l'accident vasculaire cérébral (AVC), le traumatisme crânien ou encore l'exérèse de tumeur cérébrale. Ces maladies, en fonction de leurs atteintes, qu'elles soient centrales ou périphériques, corticales ou sous-corticales vont induire différents types de symptômes et affecter différemment la motricité et la dextérité. De ces maladies, l'AVC est la plus fréquente.

L'AVC une pathologie neurologique lésionnelle

L'AVC est la première cause de handicap acquis chez l'adulte et environ 50% des survivants gardent un déficit du membre supérieur en phase chronique (Parker et al., 1986 ; Kwakkel et al., 2003). Cette pathologie impacte fortement la capacité à effectuer les tâches du quotidien et diminue fortement la qualité de vie et l'indépendance des patients (figure 5).

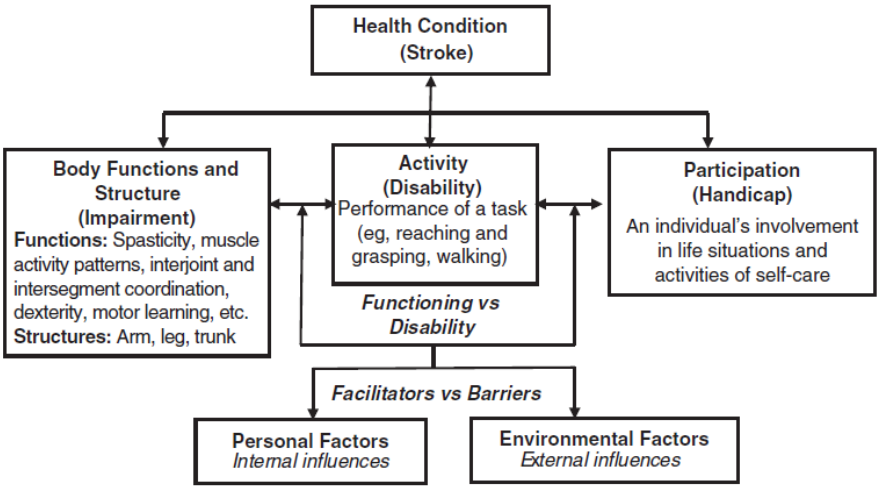

Figure 5 : Diagramme illustrant l'organisation entre dysfonction et handicap. L'AVC agit sur le fonctionnement normal du corps (contrôle du tronc, des jambes, du bras). Ce mauvais fonctionnement induit une incapacité à effectuer certaines activités comme marcher ou attraper un objet. Et c'est cette incapacité qui va empêcher le patient de participer aux différentes activités de la vie quotidienne ce qui va définir la notion de handicap. *Tirée de la Classification Internationale du Fonctionnement, du Handicap et de la Santé de l'Organisation Mondiale de la Santé.*

L'AVC peut être de deux types : ischémique dans 80% des cas ou hémorragique dans 20% des cas. Dans le cas d'un AVC ischémique, un corps, le plus souvent un thrombus, va obstruer une artère ou une artériole cérébrale dont le diamètre de la lumière est trop petit, va bloquer la circulation sanguine et l'apport d'oxygène et de glucose en aval et ainsi va induire une ischémie du tissu cérébral. L'importance des dégâts et la taille de la lésion dépendent de la durée de l'ischémie, de son étendue et de sa localisation. Pour un AVC hémorragique, c'est la rupture d'un vaisseau sanguin, le plus souvent d'un anévrisme sur une artère cérébrale, qui va provoquer une hémorragie. L'encéphale étant contenu dans l'espace intracrânien, la formation d'un hématome va augmenter la pression intracrânienne au niveau de l'hémorragie et va compresser les tissus cérébraux alentour, bloquer la vascularisation de ces derniers et donc induire une lésion. La lésion peut donc être assez étendue ou diffuse, et est aussi moins localisée que la lésion d'un AVC ischémique. En fonction de la taille de la lésion, petite ou étendue, ou de sa localisation si elle est corticale ou sous corticale, le déficit cognitif ou moteur sera proportionnellement important et les possibilités de récupérations ou de compensations également (figure 6).

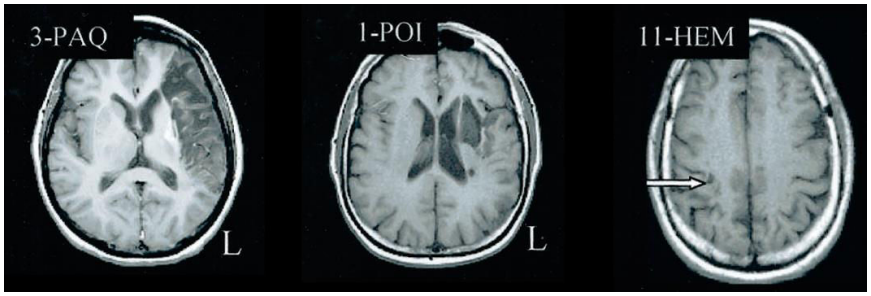

Figure 6 : Images IRM anatomiques de trois patients ayant eu un AVC. Le premier patient (gauche) a subit une large lésion corticale au niveau du lobe frontal gauche. Le second patient (milieu) a subit une lésion sous-corticale au niveau de la corona radiata et des noyaux caudé et lenticulaire gauches. Le troisième patient (droite) a subit une lésion corticale peu étendue et localisée sur le M1 droit (flèche). *Adaptée de Feydy et al., 2002*

Impact de l'AVC sur le contrôle moteur

La principale conséquence de l'AVC sur le système moteur est l'hémiplégie. Il s'agit d'une paralysie partielle ou complète du côté du corps controlatéral à la lésion. Elle apparaît après l'AVC si la lésion touche le M1 et se fait aussi appelée syndrome pyramidal. Elle s'illustre par une perte globale de contrôle du mouvement volontaire. Elle induit une importante perte de cellules corticospinales, une dénervation avec une perte de motoneurones et ainsi une diminution de la force de contraction et de précision lors du mouvement (Raghavan, 2007 ; Parker et al., 1986). Le syndrome pyramidal peut induire une hypertonie et de la spasticité. Lance en 1980 définissait la spasticité comme un trouble moteur caractérisé par une augmentation vitesse dépendante du réflexe tonique d'étirement associée à une exagération des réflexes tendineux secondaire à une hyperexcitabilité du réflexe d'étirement (Bensmail et al., 2003). C'est une des composantes du « syndrome pyramidal » mais elle est le symptôme le plus gênant pour la récupération fonctionnelle après un AVC. Lors de lésions des fibres du faisceau corticospinal, la section des axones permettant la connexion du cortex avec les motoneurones de la moelle épinière induit une paralysie flasque et à plus long terme, une amyotrophie.

Des lésions touchant les aires prémotrices, les aires pariétales ou les structures sous corticales comme le thalamus ou les ganglions de la base pourront provoquer d'autres genres de symptômes comme des problèmes des tremblements (Ghika et al., 1998 ; Mossuto-Agatiello et al., 1993), des syndrômes de « main alien » (Suwanwela et Leelacheavasit, 2002), des dystonies (Kim, 2001), ou encore des stéréotypies (Ghika et al., 1998). Des lésions cérébelleuses auront également des impacts sur la coordination des mouvements (Timmann et al., 1999).

Dans l'AVC, des atteintes du système somatosensoriel provoque également d'importants troubles de la dextérité (Meyer et al., 2016). En effet certaines études montrent qu'une perte de sensibilité après un AVC induirait notamment des déficits de contrôle de force pendant la manipulation d'objets (Hermsdorfer et al., 2003 ; Richardson et al., 2016).

Processus de récupération post-AVC

Après un AVC, différents processus de récupération, médiés par une plasticité cérébrale activité dépendante, se mettent en place. Dans le cas de petites lésions corticales, les neurones périphériques à la lésion vont prendre en charge une partie des fonctions qu'exerçaient les neurones détruits (Friel et al., 2007, Nudo, 2013). Il se produit alors un remaniement des réseaux neuronaux par plasticité synaptiques avec l'augmentation de la pousse axonale proche mais aussi à distance (inter-hémisphérique) et une augmentation de la synaptogénèse (Zhang et Chopp, 2013). Par exemple après une lésion sur le M1 au niveau de la représentation de la main, avec le temps on peut assister à un remaniement de l'organisation du M1 avec l'apparition de zones correspondant à la main dans une partie du cortex autrefois attribuée à la face ou à l'épaule (Cramer et Crafton, 2006, Schaechter et al., 2008). Si la lésion est plus importante (ex : destruction du M1) ce sont les aires motrices secondaires ipsilésionnelles comme le SMA ou le PM qui peuvent en partie prendre le relais, ou bien les aires motrices primaires et secondaires contralésionnelles (figure 7).

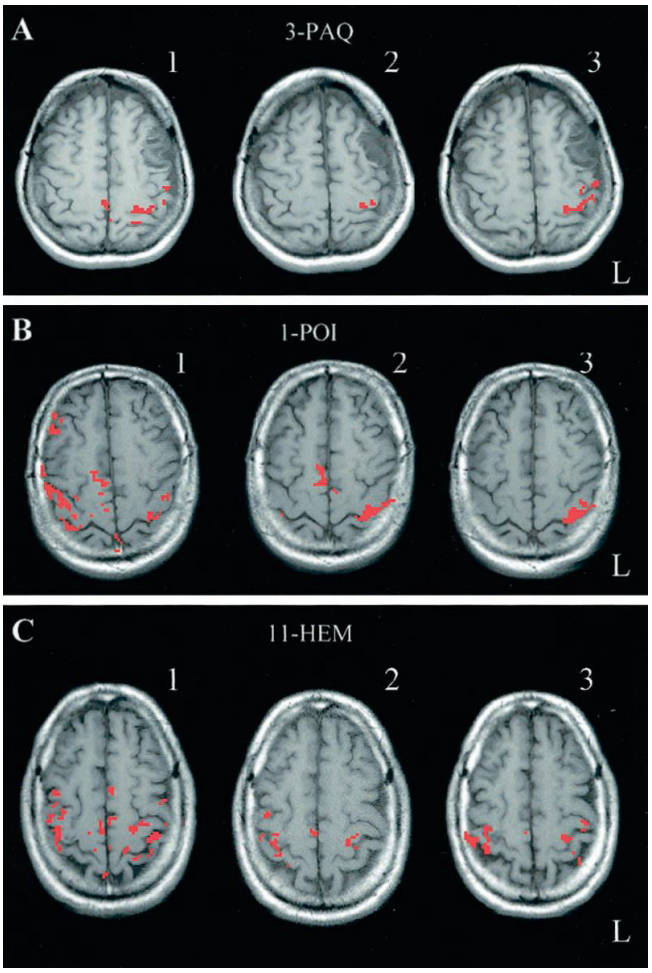

Figure 7 : Patterns d'activation en IRM fonctionnelle lors du contrôle de la main contralésionelle et son évolution au cours de la récupération chez 3 patients ayant eu un AVC et ayant eu une bonne récupération motrice (vue radiologique). A) le premier patient a subit une lésion frontale gauche n'affectant pas le cortex moteur. On constate que pour les 3 sessions l'activation se focalise principalement sur le M1 controlatéral comme chez un sujet sain. B) le second patient a subit une lésion au niveau sous cortical. Le pattern d'activation est tout d'abord non spécifique et implique les M1 ipsi- et controlatéraux et des aires pré-motrices ipsilatérales. Ensuite l'activation va se focaliser progressivement sur le M1 controlatérale au cours de la récupération. C) le troisième patient a subit une lésion limitée au niveau du M1 droit. Lors du contrôle de la main gauche, le pattern d'activation montre le recrutement des M1 ipsi- et controlatéraux, ainsi que des aires motrices secondaires (SMA et PM) bilatéraux. Ce pattern n'évolue pas avec la récupération suggérant donc une stratégie de recrutement compensatoire d'autres aires motrices. *Adaptée de Feydy et al., (2002)*

Dans le cas de lésions touchant la substance blanche du système nerveux comme au niveau de la capsule interne ou au niveau pontique, une partie ou la totalité des axones sont coupés entre différentes parties du système nerveux (cortico-corticaux, intra- ou inter-hémisphériques, cortico-cérébelleux) ou bien entre le système nerveux et le reste du corps comme les effecteurs musculaires ou les différents organes sensoriels (voie corticospinale, afférences

visuelles, sensorielles). L'intégrité des voies corticospinales sont notamment un facteur prédictif important de la récupération après l'AVC (Bigourdan et al., 2016). Dans ce cas, la récupération peut passer par d'autres voies parallèles ou accessoires. Par exemple une lésion sur les fibres du faisceau corticospinal descendant du M1 pourra être en partie palliée par le recrutement de certaines fibres corticospinales ayant pour origine le cortex cingulaire ou le SMA. De plus, d'autres systèmes qui projettent sur la moelle épinière et ses motoneurones pourraient potentiellement être recrutés pour compenser partiellement la perte du faisceau corticospinal, tels que les neurones propriospinaux (Mazenet et al., 2003 ; Marchand-Pauvert et al., 2001), les afférences sensorielles (Achache et al., 2010) ou des systèmes descendants alternatifs (par exemple tecto-spinal et autres, Baker et al., 2015).

Amélioration de la récupération par la rééducation

Ce sont ces processus cérébraux après l'AVC qui permettent une récupération de la motricité spontanée chez certains patients. Tous ces mécanismes peuvent être stimulés et améliorés par diverses stimulations, comme le mouvement passif du membre affecté pour augmenter les retours proprioceptifs ou comme l'imagerie mentale. L'entraînement des membres et des fonctions affectées est connu pour augmenter la plasticité cérébrale et synaptique permettant de récupérer et de réapprendre certains gestes, ou tout simplement de récupérer un certain degré de contrôle moteur. L'entrainement et la rééducation spécifique d'un segment du corps ou d'une fonction particulière est plus efficace qu'une approche plus générale (Veerbeek et al., 2014). Une autre approche peut également être mise en œuvre pour palier à certains déficits. Parfois inconsciemment les patients vont compenser leur déficit en modifiant leurs stratégies de mouvements. Par exemple un patient avec une forte hémiplégie droite va se mettre à utiliser son bras gauche ; ou encore, un patient ayant des difficultés à étendre le bras pour atteindre un objet va utiliser le tronc et plus fléchir ou tourner le tronc pour atteindre cet objet (Robertson et Roby-Brami, 2011, Roby-Brami et al., 2003). Ces phénomènes de compensation peuvent être soit mis en place avec le thérapeute pour améliorer les performances des patients soit vont se mettre en place naturellement et pourront dans certains cas contrecarrer la rééducation. Si on reprend l'exemple où le patient doit se pencher pour atteindre l'objet, cette stratégie, qui à court terme permet au patient d'accomplir le mouvement, va à long terme limiter l'effort entreprit pendant le mouvement par l'épaule et ainsi minimiser les bénéfices de l'entrainement. C'est pour éviter ce genre d'inconvénient que certaines techniques de rééducation, comme la rééducation induite par contrainte, va

« forcer » le bras hémiplégique à travailler en immobilisant le bras valide. Les mouvements et fonctions du membre supérieur étant très complexes et multiples, les techniques de rééducation et notamment celles pour la dextérité sont assez peu développées. Les rééducateurs se focalisant principalement sur les mouvements proximaux du bras comme ceux de l'épaule et du coude, ainsi que la fonction de pince de la main pour permettre aux patients d'attraper des objets. Comme vu précédemment, la fonction de la main et la dextérité ne peuvent pas seulement se définir par la capacité à prendre des objets. La dextérité est en réalité un ensemble complexe de composants clés qui permettent un haut degré de sophistication des mouvements de la main et des doigts et un très grand nombre de possibilités de manipulations et d'actions.

Mieux quantifier le déficit de dextérité

La dextérité est donc affectée chez des patients atteints d'une hémiplégie du membre supérieur mais des études se sont plus précisément penchées sur ses différents composants. Il a été montré depuis plusieurs années qu'il y avait une perte importante de force dans le membre supérieur chez des patients hémiplégiques (Parker et al., 1986 ; Colebatch et Gandevia, 1989 ; Boissy et al., 1999). Des études ont également montré une importante diminution de la précision du contrôle de force dans des tâches de force de préhension (Lindberg et al., 2012), dans des tâches de force de précision (Hermsdörfer et al., 2003) et dans des tâches de « saisie et soulèvement » (Hermsdörfer et al., 2004 ; Raghavan et al., 2006). Des études ont également montré une diminution de l'indépendance des doigts ainsi qu'une augmentation des mouvements involontaires des doigts chez des patients AVC (Raghavan et al., 2006 ; Kim et al., 2014). Le *timing* est lui aussi affecté par l'AVC, avec des études montrant une augmentation de la variabilité du *timing* chez des patients hémiplégiques dans des tâches de *tapping* (Calautti et al., 2006 ; Calautti et al., 2010 ; Shimoyama et al., 1990). Enfin l'exécution de séquences de mouvements des doigts est aussi perturbée chez des patients AVC (Boyd et al., 2003). Cependant, actuellement aucune étude n'a étudié l'ensemble de ces composants de la dextérité chez des patients AVC ; la dextérité n'a donc jamais été caractérisée dans son ensemble chez un même patient. Etant donné l'hétérogénéité des lésions et des déficits trouvés chez les patients AVC, il serait intéressant d'avoir une mesure plus complète et descriptive de la dextérité de chaque patient. Ces composants sont-ils liés entre eux ? Une diminution du contrôle de force entraîne-t-il également une diminution de

l'indépendance des doigts ? La capacité à séquencer les mouvements des doigts est-elle affectée si le *timing* l'est aussi ? L'étude des différents composants de la dextérité dans l'AVC permettrait de mieux appréhender l'interaction entre les différents composants de la dextérité et ainsi mieux comprendre les mécanismes de contrôle et de compensation qui permettraient d'améliorer les approches thérapeutiques de rééducation.

La dextérité manuelle, un possible marqueur neuro-développemental en psychiatrie

Les maladies psychiatriques comme la schizophrénie, l'autisme ou le trouble bipolaire, ont longtemps été considérées comme des maladies de l'esprit. Dès le 18e siècle les médecins ont essayé de les différencier, de les classer, et de les catégoriser, se basant sur des critères comme les symptômes, les capacités cognitives ou l'âge d'apparition des symptômes. Leur objectif était ainsi de catégoriser pour mieux diagnostiquer et prendre en charge ces maladies (Kraepelin 1904). C'est dans la deuxième moitié du 20e siècle qu'apparait une nouvelle approche qui tend à devenir la référence. Le fait que dans toutes ces maladies psychiatriques, certains symptômes se retrouvent et que d'autres non, le recoupement et les frontières floues entre ces pathologies laissent penser qu'il s'agirait non plus de maladies distinctes mais de notions de spectres autistique, schizophrénique, à l'image de syndromes se trouvant sur différents versant d'une maladie neurologique ayant plusieurs façons de s'exprimer et plusieurs causes différentes.

Lors de cette thèse, nous nous sommes intéressés aux maladies du spectre de la schizophrénie. Ce type de maladie touche ~1% de la population, toutes classes confondues, toutes régions du monde confondues, et est une des premières causes d'invalidité (scolaire et de travail) et constitue un important enjeu socio-économique à travers le monde. Elle se manifeste par des symptômes dits positifs, c'est-à-dire un excès ou une distorsion des fonctions cognitives normales (hallucinations visuelles, auditives, délires paranoïaques, mais également des phénomènes de déréalisation voir de dépersonnalisation), des symptômes négatifs, c'est-à-dire une diminution voir une perte de fonctions cognitives normales qui peuvent s'apparenter à des symptômes dépressifs (aboulie, anhédonie, émoussement affectif), enfin d'autres symptômes s'ajoutent au tableau clinique comme des diminutions des fonctions mnésiques, des difficultés de concentration, d'abstraction ou de désorganisation (Mass et al., 2000).

En plus de ces symptômes cognitifs, de nombreuses anomalies ont été trouvées chez les patients schizophrènes. Des études en IRM ont montré des diminutions de l'épaisseur corticale, une augmentation du volume des ventricules cérébraux, des anomalies de gyrification, des anomalies de connectivité fonctionnelle et anatomique (Fitzsimmons et al., 2013).

D'autres anomalies du développement comme des anomalies physiques mineures peuvent être mesurées avec l'échelle de Waldrop. Cette échelle évalue le nombre de petites anomalies physiques sur différentes parties du corps comme la bouche, les yeux, la tête, les mains, les pieds et les oreilles. Il a été montré par différentes études (Franco et al., 2010, Weinberg et al., 2007) que le nombre de ces anomalies physiques était plus élevé chez des patients schizophrènes que chez des sujets sains. Ces anomalies découlent de structures dont le développement a été perturbé au cours du premier et du second trimestre de la grossesse. Ils résulteraient de perturbations liées à des prédispositions génétiques mais également à des stress environnementaux.

La présence de symptômes moteurs dans la schizophrénie comme la catatonie est avérée depuis le 19e siècle, ainsi que des problèmes de coordination et des symptômes de types extrapyramidaux. Ces troubles moteurs ont longtemps été considérés comme des effets secondaires de la maladie et ont, plus tard, avec l'apparition des traitements antipsychotiques été attribués à la lourde médication des patients. Ces trente dernières années, les médecins et scientifiques se sont de nouveaux intéressés à ces troubles moteurs, notamment les défauts de coordination et d'apprentissage moteur comme des reflets des anomalies structurelles et fonctionnelles du système nerveux sous-tendant la maladie. Cette approche de la pathogénicité de la schizophrénie est appelée neurodéveloppementale. Selon cette théorie, ce ne serait pas l'atteinte localisée d'une structure cérébrale, d'un récepteur ou d'un gène particulier qui causerait ces maladies mais plutôt un ensemble de petites anomalies lors du développement et de la maturation du système nerveux dues à différents facteurs génétiques et environnementaux (stress, infections, cannabis, contexte psycho-social) (Rapoport et al., 2012).

Avec la découverte de la génomique et l'existence de formes familiales de schizophrénie beaucoup d'études ont cherché à trouver une cause génétique de la maladie. Aucune étude n'a montré l'existence d'un facteur génétique unique et commun chez les patients (Millan et al., 2016). C'est en réalité un vaste ensemble de facteurs génétiques plus ou moins importants qui fut mis en évidence suggérant plutôt un fond génétique prédisposant au développement de la

maladie plutôt qu'une relation de causalité avec un gène. Ceci est vérifiable via l'existence de fratries homozygotes dont seul un jumeau déclare la maladie éliminant ainsi l'hypothèse du déterminisme génétique de la maladie. L'existence de ces facteurs génétiques n'expliquant pas le développement de la maladie, suggère que ces derniers sont en réalité un fond génétique protecteur ou fragilisant, et que le développement de la maladie est également dû à d'autres facteurs environnementaux.

Dans les années 1980, les premiers à émettre cette hypothèse, comme Weinberger, pensaient que le développement de la maladie était causé par une atteinte périnatale du système nerveux. Ils considéraient que la maladie était causée par cette atteinte et restait latente et asymptomatique jusqu'à l'adolescence ou le début de l'âge adulte.

D'autres études plus récentes comme celle de Henriksson et McNeil, en 2004, ont montré que chez certains patients la présence d'un retard des acquisitions psychomotrices au cours de l'enfance avait été constaté suggérant déjà un défaut de fonctionnement qui aurait pu être causé par des atteintes périnatales. D'autres études ont également montré que ces retards étaient accompagnés de déficits de coordination motrice (Rosso et al., 2000, Roff et Fultz, 2003) et qu'ils persistaient à l'âge adulte sous forme de signes neurologiques mineurs (SNM, Krebs et al., 2000). Ces signes neurologiques mineurs qui constituent un ensemble d'anomalies de la motricité fine sont présents dans la population générale mais sont plus importants chez les patients atteints de schizophrénie (Chan et al., 2010). L'accumulation et la présence de ces symptômes moteurs avant même l'apparition des symptômes cognitifs « classiques » de la maladie vont donc dans le sens d'une origine neurodéveloppementale de la maladie qui serait due à des problèmes périnataux (malnutrition, hypoxie, infections) lors de la formation du système nerveux central, mais également à des problèmes lors de la maturation du système nerveux (stress environnementaux, sociaux, consommation de drogue). En effet ce serait lors de l'adolescence, alors que se produisent d'importants processus de maturation du système nerveux (élagage synaptique, maturation sexuelle, myélinisation) que l'accumulation d'anomalies ferait basculer les patients dans la maladie et apparaître les symptômes cognitifs (figure 8).

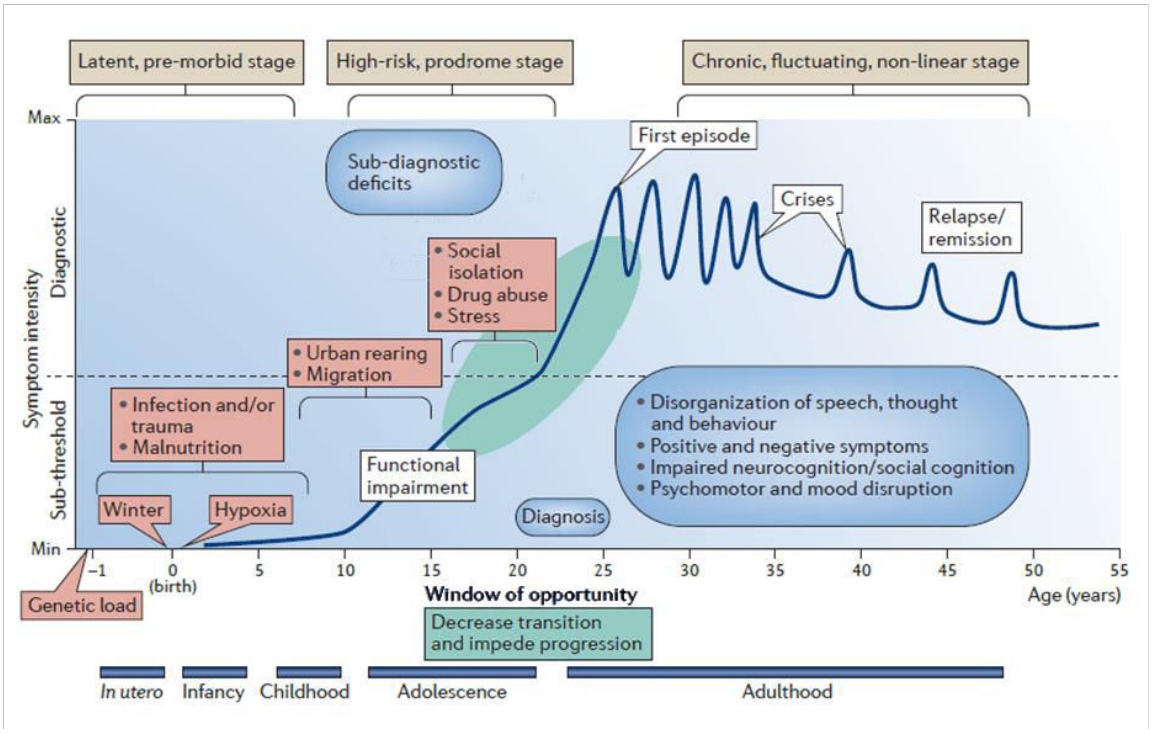

Figure 8: Graphique représentant l'évolution au cours du temps de la schizophrénie, avec en abscisse le nombre d'années et en ordonnée l'intensité des symptômes de la maladie. En trait plein bleu est représentée l'évolution de la symptomatologie au cours de la vie des patients. La ligne pointillée indique le seuil de sévérité des symptômes pour être considérés comme diagnosticables ou non. Les cadres rouges indiquent les facteurs de risques génétiques et environnementaux. Les bulles bleues indiquent les symptômes identifiables en clinique. Enfin le figuré vert représente la fenêtre temporelle durant laquelle un diagnostic précoce et une prise en charge pourrait influer sur l'évolution de la maladie et limiter les chances de transition vers un état pathologique chronique. *Adaptée de Millan et al., 2016.*

De ce fait, les SNM ont commencé à être utilisés comme marqueurs neurodéveloppementaux de la maladie et de nombreuses études ont essayé d'y trouver un éventuel effet prédicteur de l'évolution de la maladie (Kong et al., 2012). Par exemple, McGrath en 1996 a trouvé une corrélation entre la durée plus longue des hospitalisations, un score plus élevé aux SNM et plus d'anomalies physiques mineures (APM). D'autres études ont également montré des corrélations avec les scores négatifs de la PANSS plus élevés (Chan et al., 2015). Un niveau de SNM plus élevé que chez des sujets sains témoins est présent chez les patients et même chez les apparentés (Bachmann et al., 2005; Madsen et al., 1999). Les SNM évoluent également avec l'état de la maladie, en effet les patients en phase de crise montrent un plus haut niveau de SNM, qui redescend à des niveaux bas en phase de rémission après une hospitalisation, mais qui restent toujours à un niveau basal supérieur à celui des témoins

(Whitty et al., 2003). Ce niveau basal augmente avec les années et le nombre de crises au cours de la vie des patients qui dans les cas les plus sévères s'apparente à la catatonie. Il existe également dans la schizophrénie une notion de dégénérescence avec la chronicité de la maladie. De nombreuses études en imagerie ou post-mortem ont montré des modifications cérébrales chez les patients, comme des amincissements corticaux, une augmentation du volume des ventricules cérébraux. Hirjak et coll. en 2014 ont montré des corrélations entre l'échelle des SNM et l'épaisseur corticale chez des patients en imagerie ou Shroder et al. (1995 et 1999) qui avait montré une corrélation entre l'activité réduite du SMA et les SNM. Ces études suggèrent que les symptômes moteurs comme les SNM sont de potentiels marqueurs de l'évolution de la maladie d'un point de vue neurologique. Les symptômes moteurs pourraient donc servir de biomarqueurs de l'état de la maladie mais aussi de ce qu'appellent les cliniciens comme étant la charge neurodéveloppementale c'est-à-dire le témoin des anomalies du développement (Bachmann et al., 2012). D'autres études ont également montré que dès le premier épisode et même chez des jeunes patients à risque on trouve un niveau de SNM élevé (Chan et al., 2010). Hors, un des principaux enjeux en clinique ces dernières années est la détection précoce des patients prodromiques à risque (Millan et al., 2016). En effet, la prise en charge de ces patients à risque dans les premiers stades de la maladie pourrait diminuer considérablement la gravité de la pathologie voire à empêcher qu'elle ne se déclare (Millan et al., 2016).

Actuellement des stratégies de détection multidimensionnelles des patients à ultra haut risque comprennent l'imagerie anatomique et fonctionnelle, un screening de certains facteurs génétiques ainsi qu'un panel d'évaluations cliniques. S'ajoute à ces bilans des évaluations comme les signes neurologiques mineurs, mais ces derniers sont limités, et un niveau bas de SNM ne permet pas de discerner certains patients de la population générale. Ainsi, l'enjeu serait d'ajouter à ces approches multidimensionnelles de nouveaux outils d'évaluation comportementale de la charge neurodéveloppementale via des mesures précises de la motricité notamment la motricité fine comme la dextérité.

Outils de mesure et de rééducation de la dextérité

Malgré l'évidence d'une atteinte des composants de la dextérité dans de nombreuses pathologies, la pratique clinique en termes de diagnostic et de traitement de la dextérité manuelle s'appuie essentiellement sur des mesures et des échelles fonctionnelles. Alors

qu'elles sont largement utilisées en clinique, la plupart de ces échelles sont subjectives, montrent une fiabilité et une validité questionnable (Hobart et al., 2007 ; Fleuren et al., 2010), et peuvent avoir un certain degré d'erreur (Chen et al., 2009). Tout ceci peut entraver la détection et l'évaluation des déficits moteurs et gêner l'évaluation d'une récupération spontanée ou après un traitement (Pandyan et al., 2002 ; Nowak et Hermsdörfer, 2005). Actuellement, on peut distinguer deux types de mesures de la dextérité, celles qui vont évaluer un déficit et celles qui vont évaluer une capacité, comme celle d'effectuer un mouvement donné. On peut également discerner les outils de mesure subjectifs et qualitatifs des outils de mesure quantitatifs.

La mesure d'un déficit va utiliser un certain nombre de tâches, de fonctions ou de gestes à effectuer. Sur chacun de ces items l'évaluateur cotera sur une échelle en suivant des critères bien précis et spécifiés à l'avance si le patient réussit à remplir ces critères. Même si dans la conception, ces échelles essaient d'être les plus claires possibles, la subjectivité de l'évaluation induit inévitablement une variabilité inter-évaluateur. Des échelles comme celles-ci existent en très grand nombre en clinique et particulièrement en neurologie pour des pathologies comme l'AVC. Il arrive que certaines échelles ne soient utilisées que dans un seul pays, voir un seul service, compliquant les études multicentriques ainsi que les comparaisons des thérapeutiques entre différents hôpitaux ou différents pays (Santisteban et al., 2016). Pour pallier à ce genre de problème, l'utilisation de certaines échelles de référence est maintenant conseillée comme l'Action Research Arm Test (ARAT ; Lyle, 1981) ou le Fugl Meyer Motor Scale (FMMS ; Fugl-Meyer et al., 1975). Actuellement, l'échelle qui semble s'affirmer comme référence est le FMMS. Il s'agit d'une échelle générale de la motricité et de l'état neurologique du patient après un AVC. Elle comporte un grand nombre d'items, 113 en tout, mais alors qu'elle consacre à la motricité du membre supérieur 33 items, seulement 7 sont consacrés à la main, ne donnant qu'une évaluation vague et peu précise sur la dextérité et aucune information sur ses composants. Une autre échelle de référence, l'ARAT, est spécialisée dans la motricité du membre supérieur, mais elle ne s'intéresse qu'à 4 fonctions principales du bras et de la main qui sont « attraper un objet », « tenir un objet », « prise de précision » et « mouvement global du bras ». Ceci ne donne pas non plus beaucoup d'informations sur la fonction de la main et mise à part la prise de précision, n'évalue pas la dextérité fine. Ce qu'on peut donc dire c'est que ces échelles cliniques évaluant les déficits moteurs du membre supérieur, qui sont actuellement les plus utilisées, confondent la fonction du membre supérieur et la dextérité, restent essentiellement qualitatives et ne permettent pas une évaluation et une caractérisation optimale de la dextérité fine et de ses composants.

L'évaluation de la dextérité peut aussi passer par des mesures quantitatives de la performance motrice. Dans ce genre de mesure, le patient ou le sujet doit accomplir une tâche pour laquelle on va mesurer ou quantifier la performance qui pourra être représentée par un temps, un nombre de répétition, un poids. Cette dernière sera ensuite comparée aux valeurs normales de la population générale, en fonction du genre, de l'âge ou d'autres facteurs. La performance du sujet se retrouve alors sur une échelle de valeurs allant du normal au pathologique. Ce genre de mesure est plus quantitatif et moins sujet à la subjectivité de l'évaluateur que pour les échelles cliniques plus classiques. Certaines de ces mesures peuvent être des mesures de l'activité comme le Moberg Pick-Up Test (MPUT ; Amirjani et al., 2007) ou le Nine Hole Peg-board Test (NHPT ; Mathiowetz et al., 1985) où l'on va mesurer le temps qu'un patient met à attraper et déplacer un nombre fini d'objets de même formes pour le NHPT ou de formes et de poids différents pour le MPUT. D'autres peuvent être des mesures de la fonction de la main comme le test de la Force Maximale Volontaire (FMV) ou le test de la vitesse maximale de *tapping*. Ces mesures donnent pour la plupart plus d'information sur la dextérité que d'autres échelles cliniques mais elles n'intégrèrent en générale qu'une seule fonction de la dextérité ou un seul de ses composants. Par exemple, la FMV mesure la puissance de contraction du patient mais elle ne donne pas d'informations sur la capacité du sujet à moduler la force. Le temps mis pour faire le MPUT donne une indication sur la capacité à effectuer la tâche (saisir de petits objets et les remettre dans une boite) mais lors d'une performance plus lente, il ne donne pas d'indications sur ce qui est perturbé pendant la tâche. Le patient met-il plus de temps car il éprouve des difficultés pour attraper l'objet ? Ou bien pour le relâcher ? Est-ce dû à un problème de force insuffisante pour le tenir ? Ou bien est-ce un surdosage de force qui empêche le sujet de saisir correctement les objets ? Ce genre de mesures quantitatives peut donc paraître plus précis quant à la fonction de la main et de la dextérité, permettant peut-être un meilleur suivi dans le temps ou de mieux différencier deux patients, mais il est peu informatif quant à l'état des différents composants de la dextérité et à la cause des perturbations mesurées.

D'autres méthodes d'évaluation et de mesure de la dextérité existent. Ces nouvelles méthodes, capables d'évaluer différents composants de la dextérité sont principalement utilisées en recherche, notamment sur l'étude du mouvement (Zatsiorky et Latash, 2008 ; Marquardt et Li, 2013) ou dans l'étude des déficits de dextérité dans certaines pathologies comme l'AVC (Kang et Cauraugh, 2015 ; Lindberg et al., 2012) ou la maladie de Parkinson (Park et al., 2014). Actuellement ces méthodes de mesures ne sont que très peu utilisées en clinique voire pas du tout. Les principales raisons sont que ces mesures ne sont pas standardisées et qu'elles

ne sont pas optimisées pour un usage clinique. Dans ces nouvelles méthodes de mesure de la dextérité on peut distinguer deux principaux types d'outils. Les outils mesurant la dextérité par une approche cinématique (mesure du mouvement) ou par une approche cinétique (mesure des forces).

Les mesures par cinématiques sont assez prisées surtout dans l'étude du mouvement du bras avec soit à l'aide de systèmes d'enregistrement externes (caméras ou capteurs d'inertie Merchan-Baeza et al., 2014 ; Kinect ; Adams et al., 2015, Bensmail et al., 2010), ou d'exosquelette enregistrant les angles de chaque articulation (Armeo ; Merlo et al., 2013). Les outils de mesure cinématique des mouvements de la main et des doigts pour étudier la dextérité sont moins nombreux et développés. Certaines études ont pu étudier les mouvements de préhension en cinématique (Van der Kamp et Zaal, 2007 ; Zaal et Bongers, 2014) mais ce sont des mesures portant sur des tâches fonctionnelles et ne permettant pas d'étudier les composants séparés. Il existe des systèmes de caméras spécialisés pour les mouvements des doigts et de la main comme LeapMotion (Iosa et al., 2015) mais leurs mesures sont encore peu précises (mesure de l'angle métacarpo-phalangien seulement, estimation des angles inter-phalangiens). Les mesures de précision en cinématique des doigts sont permises par des dispositifs de gants équipés de capteurs de mouvements (d'inertie ou d'angles) comme le Cyberglove (Grinyagin et al., 2005). Certaines études ont par exemple étudié l'indépendance des doigts avec une approche cinématique comme Raghavan et al., 2006 ou Thielbar et al., 2014, réussissant à montrer des gradients d'indépendance des différents doigts. L'inconvénient principal de ce genre d'approche cinématique est qu'elle ne permet pas de mesurer les forces produites par les doigts ou la main. Elle permet donc d'étudier une partie des composants de la dextérité mais ne capte pas la composante force et contrôle de force qui est pourtant cruciale dans notre compréhension de la dextérité.

Les mesures par des approches cinétiques ont également été utilisées pour étudier la dextérité. La capacité à saisir et manipuler des objets étant la plus commune des fonctions de la main, elle a été souvent étudiée, notamment avec différentes techniques de mesures cinétiques. Ce genre de mesure, plutôt fonctionnel, utilise des capteurs de force de plus ou moins grande précision, allant d'une matrice de mesure de pression enroulée autour d'un crayon mesurant une force de préhension globale autour de l'objet (Schneider et al., 2010 ; Hermsdörfer et al., 2011), à des capteurs de force de haute précision mesurant les pressions exercées par chaque doigt sur l'objet pour des tâches non fonctionnelles (Zatsiorsky et al., 2002) et des tâches fonctionnelles (préhension et déplacement d'objets, Zatsiorsky et al., 2003). Il existe d'autres

études qui ont étudié le contrôle de force dans des tâches visuo-motrices non fonctionnelles (Lindberg et al., 2009). Nous avons nous-même utilisé une tâche visuo-motrice de contrôle de force de préhension avec la main totale pour mesurer la capacité à doser la force dans un mouvement non-apparenté à l'écriture chez des patients atteints d'une crampe de l'écrivain (dystonie de fonction) (Bleton et al., 2014). Certaines études ont également utilisé des approches cinétiques pour quantifier d'autres composants de la dextérité manuelle comme l'indépendance des doigts (Kim et al., 2014, Shinohara et al., 2004). L'avantage d'une approche cinétique dans la mesure de la dextérité serait donc qu'elle n'exclue pas la mesure du contrôle de force, un composant important de la dextérité, tout en permettant de mesurer d'autres composants comme l'indépendance des doigts en enregistrant les forces produites par chacun des doigts.

Comme vu plus haut, il existe de nombreuses méthodes pour quantifier la dextérité et ses composants. La principale critique que l'on peut faire sur ces méthodes et ces protocoles est qu'ils ne mesurent qu'un composant de la dextérité à la fois. Il manque donc actuellement un outil alliant la précision de ces nouvelles méthodes quantitatives et une mesure des différents composants ensemble.

De même, force est de constater que dans la rééducation de la dextérité après un traumatisme, une opération ou un AVC, les outils d'entraînement de la dextérité à disposition des thérapeutes sont peu nombreux et non spécifiques. Dans la majorité des centres de rééducation, les outils utilisés sont de simples balles, verres d'eau et boulons que le patient doit manipuler. Il s'agit d'entraînement global de la main avec des tâches simples répétées sans que l'on oriente la rééducation sur un problème spécifique qui affecte la dextérité du patient. Cette orientation de l'entraînement sur des composants spécifiques de la dextérité qui sont affectés n'est pas permise par manque d'outils adaptés permettant de focaliser l'entrainement sur ces composants. Or, ces dernières décennies, plusieurs prototypes d'outils pour la rééducation ont été créés. Une des voies explorées par la recherche clinique est celle de la robotique et du potentiel des exosquelettes robotisés pour assister et aider les patients dans la rééducation de leurs mouvements (Armeo ; Colomer et al., 2013 ; InMotion ; Volpe et al., 2008 ; Amadeo ; Sale et al., 2012) mais la plupart de ces dispositifs sont extrêmement couteux, nécessitent l'intervention d'une tierce personne et surtout s'intéressent principalement à la rééducation de la partie proximale du bras, n'entrainant que très peu la main et les doigts (Nordin et al., 2014 ; Chang et Kim, 2013). Il existe tout de même de nouvelles approches se focalisant sur les doigts mais elles restent difficiles à mettre en place

en clinique (Taheri et al., 2014). D'autres outils utilisés comme les jeux-vidéos Wii ou Kinect peuvent être utilisés en rééducation mais ces derniers sont également très spécifiques à la rééducation du bras et peu à celle de la main. Il existe tout de même de nouveaux outils visant spécifiquement la dextérité comme le MusicGlove (Friedman et al., 2014) visant une rééducation à l'aide d'un jeu vidéo où les patients doivent effectuer des oppositions pouce-doigts mesurées par des capteurs de pression placés au bout des doigts d'un gant relié à un ordinateur. Cet entrainement permet d'allier l'aspect motivationnel d'un jeu vidéo tout en entrainant le sujet pour des mouvements fonctionnels utilisés dans la plupart des tâches de préhension (Friedman et al., 2011). Il permet de travailler le *timing* et le séquençage des mouvements des doigts mais en revanche il ne permet pas d'entrainer le contrôle de force ou l'indépendance des doigts.

Actuellement donc, en clinique ainsi qu'en recherche sur la dextérité, il manque un appareil permettant de mesurer précisément la dextérité manuelle et ses composants ainsi qu'un appareil permettant l'entrainement de ces différents composants de manière spécifique. C'est pour palier à ces deux manques, que nous avons créé en collaboration avec l'entreprise SENSIX un nouvel appareil, le *Finger Force Manipulandum* (FFM), qui par une approche cinétique en mesurant la force exercée par chaque doigt lors de tâches visuo-motrice pourrait mesurer la dextérité et ses composants et à terme aboutir au développement d'un nouvel outil de rééducation permettant d'entrainer spécifiquement les composants lésés chez les patients.

Introduction : Objectifs de la thèse

Le but final de cette thèse est de valider l'utilité clinique de ce nouvel outil que nous avons développé : le FFM. Dans ce but, les objectifs principaux de cette thèse étaient (i – iv) :

(i) De tester la faisabilité et la valeur descriptive des mesures FFM chez des patients avec un important déficit de dextérité (AVC) et chez des patients avec un déficit léger de dextérité comme dans la schizophrénie (SCZ). Ceci devrait permettre d'établir si l'outil et les tâches visuomotrices sont adaptés à ces différents types de patients. La description des profils de dextérité sera également entreprise chez ces patients. Nous émettons l'hypothèse que les composants mesurés avec le FFM reflètent de façon complémentaire, mais pas totalement équivalente, les aspects de contrôle de la dextérité et qu'ainsi les patients vont montrer des profils individuels de déficits dans ces différents composants. Ainsi certains patients

pourraient être plus affectés dans le contrôle de force alors que d'autres pourraient montrer des difficultés dans le contrôle du *timing*.

(ii) De déterminer si le FFM permet de différencier les composants de la dextérité chez les sujets sains et chez les patients AVC et schizophrènes qui souffrent de différents degrés d'affection de la fonction de la main. Ici nous émettons l'hypothèse que la grande sensibilité des mesures du FFM alliée au challenge des tâches visuomotrices devraient permettre d'améliorer la détection de différences de groupes lors de comparaisons entre les patients et les témoins. Une méthode avec une haute sensibilité permettant de détecter de subtils déficits de dextérité, devrait aussi avoir une assez haute sensibilité pour détecter des changements de dextérité au cours du temps ou pour détecter des changements de dextérité dus à la réponse à un traitement. Pour évaluer la sensibilité de nos mesures nous allons étudier les changements dans les différents composants de la dextérité mesurés avec le FFM au cours d'une récupération après l'AVC ou après un programme de remédiation cognitive chez des patients schizophrènes.

(iii) De valider les composants de la dextérité avec les mesures gold-standard de la clinique. Pour cela nous allons étudier les relations de nos mesures avec les mesures cliniques typiques utilisées dans l'AVC (Moberg Pick-UP Test, ARAT) et dans la schizophrénie (PANSS, SNM et d'autres mesures neuropsychologiques). Nous émettons l'hypothèse que les composants de la dextérité devraient corréler de manière générale avec les échelles mesurant les déficits de dextérité mais que ces derniers ne devraient pas totalement covarier. Par conséquent, nous pouvons prédire qu'il existe différentes relations entre les composants et les échelles cliniques.

(iv) D'utiliser l'expérience acquise de l'utilisation du FFM (dans les études ci-dessus) pour penser le développement d'un nouvel outil utilisable en clinique pour la mesure et l'entrainement de la dextérité. Pour cela nous adresserons les questions plus techniques liées au développement de l'appareil. Nous nous baserons sur les limitations de notre appareil (ergonomie, mesures) mais également sur les limitations du protocole.

C'est pour répondre à ces questions et ces enjeux que nous avons effectué les expérimentations et les analyses qui se trouvent dans cette thèse.

Partie 2: FFM une approche cinétique pour mesurer les différents composants de la dextérité

Méthodes : Description de l'appareil

En collaboration avec SENSIX (www.sensix.fr), nous avons développé le *Finger Force Manipulandum* (FFM) dans le but de quantifier les composants clés de la dextérité chez des patients ayant des déficits de la dextérité comme après un AVC ou dans d'autres pathologies. Le FFM est équipé de 4 pistons positionnés sous l'extrémité de l'index, du majeur, de l'annulaire et du petit doigt, chacun étant couplé à un capteur de force individuel à jauge de contrainte (figure 9). La hauteur de ces pistons était fixée à 15 mm pour toutes nos expérimentations. Les pistons possèdent une surface de contact concave de 15mm de diamètre pour faciliter le placement des doigts et sont espacés de 20 mm. Avec l'augmentation de la force, les pistons se déplacent contre un ressort de compression sur une distance de 10 mm. La fin de la partie dynamique (non-statique) du mouvement des pistons est atteinte avec une force de 1N, au-delà de 1N ces forces sont contrôlées de façon isométrique. Ainsi chaque capteur mesure la force exercée par les doigts sur chaque piston de manière indépendante. La précision des capteurs est <0.01N, avec une amplitude de 0 à 9N. Les données de force pour chaque doigt sont enregistrées avec un CED 1401 (avec une vitesse d'échantillonnage de 10kHz par doigt) relié à un ordinateur utilisant le logiciel Spike 2v6 (Cambridge Electronic Design, www.ced.co.uk). Des programmes pour CED développés par le laboratoire sont utilisés pour donner un retour visuel des forces exercées par les doigts ainsi que les cibles en temps réel sur l'écran de l'ordinateur.

Figure 9 : *Finger Force Manipulandum*. Photo de la main d'un sujet en position d'utilisation posée sur une surface. Chaque doigt est positionné sur un piston distinct. L'appareil est relié à un CED (hors champ) par une connectique.

Méthodes : Description des tâches FFM

Pour quantifier les différents composants clés de la dextérité nous avons développé 4 tâches visuo-motrices différentes (i-iv).

La tâche de (i) *finger force tracking* a été développée pour mesurer la capacité à générer et contrôler la force de chaque doigt (Lindberg et al., 2012). La tâche de (ii) *sequential finger tapping* a été conçue pour mesurer la capacité à apprendre et restituer des séquences de mouvements d'appuis avec les doigts (Celnik et al., 2009). La tâche de (iii) *single finger tapping* est une tâche visuo-motrice de *timing* développée pour tester la capacité à effectuer des *tapping* répétitifs avec et sans cible auditive (Häger-Ross et Schieber, 2000). La tâche de (iv) *multi-finger tapping* a été mise en place pour tester l'indépendance des mouvements des doigts, c'est-à-dire la capacité à utiliser un ou plusieurs doigts sans induire de mouvements dans les autres (Raghavan et al., 2006 ; Zastiorsky et al., 2000). Chacune de ces tâches comprend différentes conditions pour pouvoir évaluer le niveau de performance en fonction de différentes forces, fréquences de *tapping* et de différents doigts. Dans toutes ces tâches, afin de mesurer les mouvements involontaires de doigts les sujets avaient pour instruction de toujours essayer de maintenir les doigts sur les pistons.

(i) La tâche de « *Finger Force Tracking* » est une tâche visuo-motrice de contrôle de force avec les doigts. En variant la force exercée sur le piston avec son doigt, le sujet peut contrôler un curseur affiché sur un écran (figure 10A). Le sujet a pour instruction de suivre une force cible représentée par une ligne (trajectoire de force) aussi précisément que possible avec ce curseur. Cette force cible (une ligne) défile sur l'écran de droite à gauche, présentant une

succession d'essais. Chaque essai consiste en une phase de rampe (une augmentation linéaire de force sur une période de 1.5sec), une phase de plateau (une force stable pendant 4sec) et une phase de relâchement (un retour instantané au niveau de force de repos, 0N) suivie d'une phase de repos (2sec) (figure 10B). Les essais sont répétés 24 fois dans la version courte de la tâche et 48 fois dans sa version longue, répartis par blocs de 6 essais, deux ou quatre blocs avec une force cible de 1N et deux ou quatre avec une force cible de 2N. Ces petits niveaux de forces absolues ont été choisis car ils s'apparentent à ceux appliqués dans les tâches du quotidien (Johansson et Flanagan, 2009). Durant la tâche chaque doigt peut être testé séparément, les mouvements involontaires des autres doigts étant enregistrés. Dans le protocole classique utilisé lors des deux principales études présentées dans cette thèse, l'index et le majeur étaient testés. Dans sa version courte (24 essais) la tâche dure 3min20 par doigt et 6min40 dans sa version longue (48 essais).

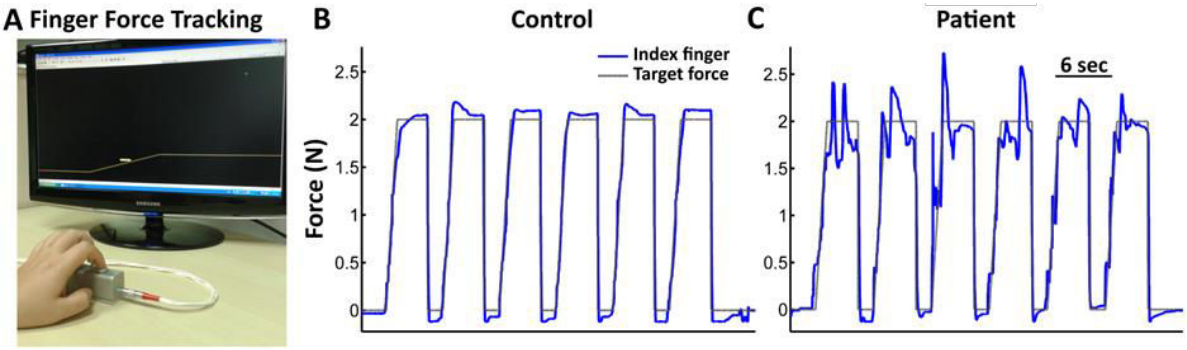

Figure 10 : *Finger force tracking*. A) Photo montrant un sujet faisant la tâche. Le sujet dose la force avec son index pour contrôler la hauteur du curseur visible à l'écran (en jaune) afin de suivre la trajectoire de force représentée par un trait plein jaune à l'écran. B) et C) Données brutes pour un bloc de 6 essais à 2N effectués avec l'index chez un sujet sain (B) et chez un patient schizophrène (C). On constate visuellement que la trajectoire de force du patient est moins proche de la cible que celle du témoin.

(ii) La tâche de « *Sequential Finger Tapping* » utilise des séquences de 5 appuis (*finger taps*) utilisant quatre doigts. Quatre colonnes dont la hauteur varie en temps réel en fonction de la force exercée par chaque doigt, servant de retour visuel (figure 11). De plus, jouxtant le retour visuel de chaque doigt, d'autres colonnes cibles indiquent quel piston doit être pressé. Les sujets ont pour instruction de presser le piston désigné dès que la cible apparaît à l'écran (vitesse de 1Hz). Chaque séquence est répétée et exécutée 10 fois avec les cibles visuelles (les 5 premiers essais correspondent à la phase d'apprentissage et les 5 autres à la phase de consolidation) et ensuite 5 fois de mémoire sans les cibles visuelles, aussi rapidement que possible (phase de restitution). Le retour visuel est présent à l'écran durant les deux phases.

Les sujets doivent exercer des forces approximativement du même niveau que celui des cibles visuelles (2N, même niveau de force que les autres tâches de *tapping*). Dans ce protocole, les sujets effectuent 3 différentes séquences non connues. Ils découvrent la tâche, apprennent et répètent la séquence (A) 2-5-3-4-2 (2=index; 5=auriculaire) ; puis la séquence (B) 4-3-5-2-4 et finalement la séquence (C) 3-2-4-5-3. Une séquence de 5 appuis dure 5 sec, et l'ensemble des 15 essais prend 2 minutes et 20 secondes.

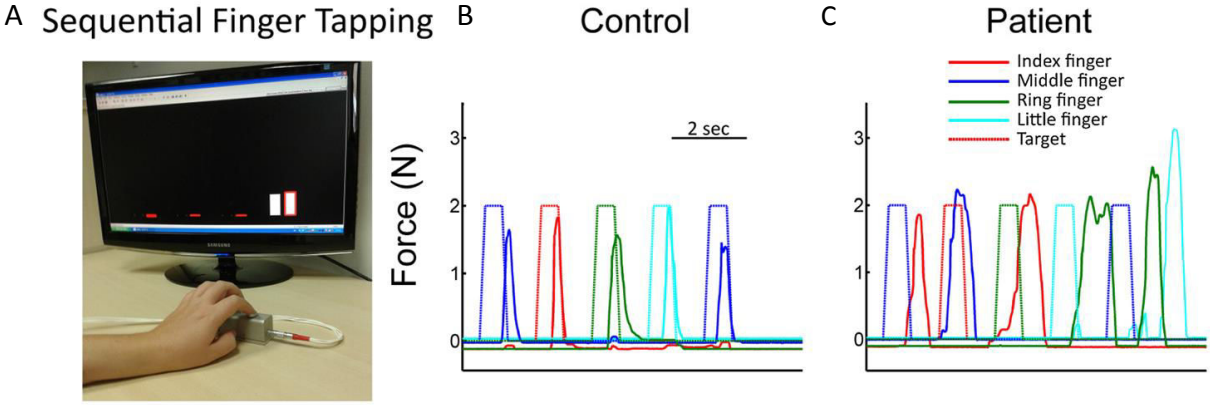

Figure 11 : *Sequential finger tapping*. A) Photo d'un sujet effectuant la tâche ; ici le sujet appuie avec son index (retour visuel représenté par une jauge rouge et blanche) lorsque la cible lui indique (cible visuelle représentée par une jauge blanche). La position d'affichage des cibles/retours visuels à l'écran suit celle des doigts positionnés sur le FFM. B) et C) Données brutes d'un essai d'une séquence de 5 appuis (ici 3 – 2 – 4 – 5 – 3) effectué par un sujet sain (B) et un patient hémiplégique (C). On voit que le sujet sain appuie avec les doigts correspondants à chacune des cibles visuelles alors que le patient semble faire plus d'erreurs et avoir un plus grand temps de réaction entre les cibles et ses appuis.

(iii) La tâche de « *Single Finger Tapping* » consiste en un *tapping* répétitif avec un seul doigt suivant une certaine fréquence avec et sans cible auditive. Cette tâche permet de mesurer la capacité des sujets à synchroniser un tapping des doigts avec une fréquence imposée et à la maintenir. Les sujets voient sur l'écran une cible visuelle fixe similaire à celle de la tâche (ii) et qui leur indique quel doigt doit effectuer le *tapping*. La cadence de *tapping* n'est pas donnée par la cible visuelle mais par un bip sonore émis par un buzzer électromécanique relié au CED. Trois vitesses de *tapping* sont testées : 1, 2 et 3Hz (similaire à Häger-Ross et Schieber, 2000). Après une période de *tapping* avec le stimulus sonore (15 appuis) le sujet doit ensuite continuer le *tapping* pour une période similaire, sans stimulus sonore et en maintenant la même fréquence (figure 12). La tâche débute par l'index à 1Hz, suivi par le majeur, l'annulaire et l'auriculaire. La tâche se poursuit ensuite en répétant le même ordre à 2Hz puis pour finir à 3Hz. L'exercice dans sa totalité dure 4 minutes.

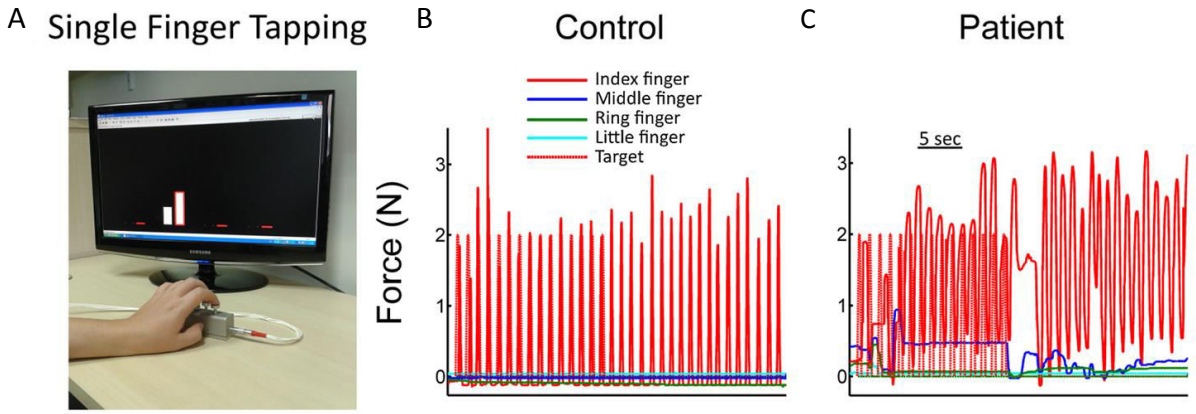

Figure 12 : *Single finger tapping*. A) Photo d'un sujet effectuant la tâche. La colonne blanche à l'écran indique quel doigt doit effectuer le *tapping* en suivant le stimulus sonore. La jauge blanche et rouge sert de retour visuel du mouvement des doigts. Ici le sujet doit effectuer un *tapping* avec l'annulaire. B) et C) Données brutes d'une condition de la tâche (ici *tapping* de l'index à 1Hz avec stimulus sonore pendant la première moitié puis sans pendant la deuxième moitié) effectuée par un sujet sain (B) et un patient hémiplégique (C). On peut voir que chez le patient on retrouve plus de mouvement dans les doigts supposés inactifs alors qu'on ne retrouve pas ces mouvements chez le témoin.

(iv) La tâche de « *Multi-Finger Tapping* » consiste en une tâche d'activation de doigts dans différentes configurations en réponse à des instructions visuelles. Le retour visuel des doigts et les cibles visuelles sont similaires à ceux des tâches (ii) et (iii). Les sujets ont pour instruction de reproduire des appuis en suivant 11 configurations de doigts différentes en réponse à des cibles visuelles affichées à l'écran (figure 13). Dans cet exercice le sujet doit donc en temps réel activer le/les « bon(s) » doigt(s) tout en inhibant les autres doigts dans les différentes configurations non prédictibles. Ces 11 configurations différentes comprennent 4 appuis à un doigt (appui avec l'index seul, le majeur, l'annulaire ou l'auriculaire), 6 appuis à deux doigts (appuis simultanés index-majeur, index-annulaire, index-auriculaire, majeur-annulaire, majeur-auriculaire et annulaire-auriculaire), et 1 appui à quatre doigts. Toutes ces configurations sont répétées plusieurs fois durant la tâche de façon à obtenir 64 essais. Les configurations à un doigt sont répétées 8 fois chacune (4x8=32), celles à deux doigts sont répétées 5 fois chacune (6x5=30), et 2 fois pour celles à quatre doigts. Les performances sont analysées pour les configurations à un et deux doigts. Celles à quatre doigts ne sont pas analysées. L'ordre des répétitions des différentes configurations est pseudo-randomisé avec un nombre égal de transitions entre les appuis à un et deux doigts. La tâche entière avec ses 64 essais prend 4 minutes et 40 secondes à être réalisée.

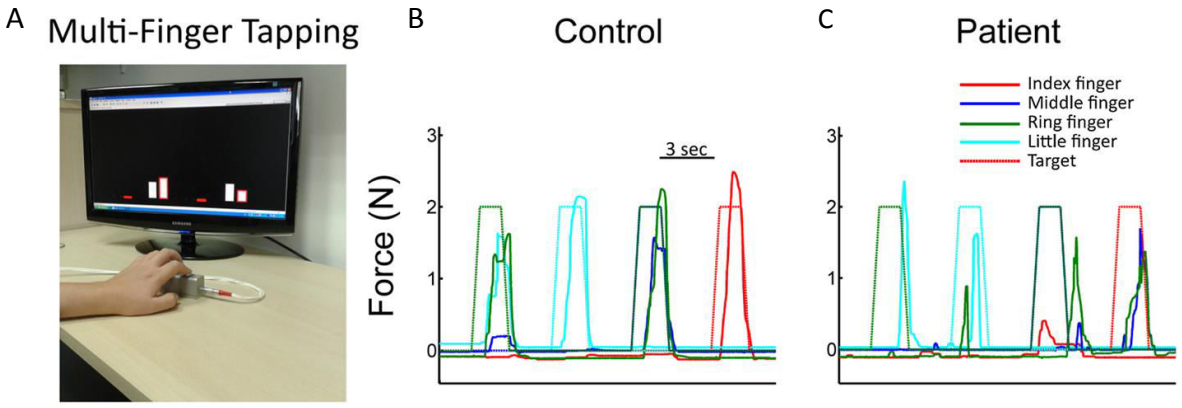

Figure 13 : *Multi-finger tapping*. A) Photo d'un sujet effectuant la tâche. Sur l'écran les jauges blanches indiquent les configurations de doigts à activer à chaque essai et les jauges blanche et rouge servent de retour visuel du mouvement des doigts du sujet. Ici le sujet effectue un *tapping* avec l'index et l'annulaire simultanément. B) et C) Données d'enregistrement pour 4 essais différents (4-5 ; 5 ; 3-4 ; 2) effectué par un sujet sain (B) et un patient hémiplégique (C). On peut constater visuellement que le patient semble faire plus d'erreur et recruter les mauvais doigts comparé au témoin.

Méthodes : Méthodes spécifiques à l'étude sur l'AVC

Sujets

Dix patients hémiplégiques ayant eu un AVC ont été recrutés dans le service de rééducation de l'Hôpital Sainte-Anne à Paris. Tous les patients ont souffert d'un AVC ischémique ou hémorragique et participaient à l'étude au moins deux semaines après l'AVC. Les patients inclus avaient une hémiplégie moyenne à modérée affectant le membre supérieur et la main. Les critères d'exclusion comprenaient : une trop forte perte de sensation du membre affecté, d'autres pathologies neurologiques que l'AVC, un déficit cognitif trop important pouvant interférer avec l'instruction et la compréhension de l'expérience, ainsi que d'importants déficits visuels ou une héminégligence sévère. Cette étude a été approuvée par un comité d'éthique locale, en accord avec la déclaration d'Helsinki. Dix sujets contrôles sains, comparables en âge ont été recrutés. Le descriptif démographique et clinique des sujets est donné dans les résultats.

Mesures cliniques

Comme mesure clinique de la fonction de la main nous avons utilisé le Action Research Arm Test (ARAT), qui teste la fonction de saisie, de préhension, de pince de précision et des mouvements globaux du bras et de la main (Van der Lee et al., 2001 ; Chen et al., 2012). Le

Moberg Pick-Up Test (MPUT) a également été utilisé comme mesure clinique de la fonction de préhension dans les deux mains. Dans ce test, le temps mis pour déplacer les 12 objets dans la boîte est mesuré et reflète la performance de prise de précision (un temps supérieur à 18 secondes est considéré comme pathologique) (Amirjani et al., 2007). Le test du mono-filament Semmes-Weinstein a été utilisé pour mesurer la sensibilité tactile de l'extrémité des doigts de chaque main (trois calibres utilisés : 2g, 0.4g et 0.07g) (Patel et Bassini, 1999). La mesure de la force maximale de préhension (en Kg) des deux mains a été effectuée à l'aide d'un dynamomètre hydraulique Jamar (http://www.kinetec-byvivadia.com). La proprioception a également été testée dans les deux mains, en évaluant la capacité des sujets à détecter et identifier des déplacements passifs des doigts en gardant les yeux fermés ; cette capacité était cotée comme intacte, affectée ou absente. Ces mesures ont également été obtenues chez les sujets témoins exception faite pour l'ARAT.

Etude de cas longitudinale

Afin de tester la sensibilité des mesures FFM, notamment au cours de la récupération post-AVC, nous avons mesuré la dextérité de 3 patients ayant eu un AVC avec le FFM à environ une semaine (S1), trois mois (M3) et six mois (M6) après leur accident. Lors de chaque bilan, l'échelle de Fugl Meyer Motor Scale (FMMS, Fugl-Meyer et al., 1975), la force maximale de préhension, le MPUT et un test de *tapping* pouce index (/15sec) ont été effectués par les patients (tableau 5). Lors de ces bilans, un enregistrement par Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) était fait afin de mesurer l'excitabilité corticale du cortex moteur primaire de l'hémisphère lésé et de l'hémisphère non touché. Le seuil moteur ainsi que l'amplitude maximale des PEMs enregistrés par électromyographie nous renseigne sur l'excitabilité corticospinale (CST), c.à.d. la transmission d'une commande motrice du cortex moteur via la voie corticospinale à l'effecteur (ici le premier interosseux dorsal de la main contralatérale) et donc sur l'intégrité de ces structures. Enfin, l'utilisation d'un modèle des voies corticospinales (selon Feng et al., 2015 ; Zhu et al., 2010) développé par Pauline Roca, du service d'imagerie de l'hôpital Sainte-Anne nous permet (par superposition des cartes des lésions des patients ; IRM T1 anatomique faite à 10 jours de l'AVC) de visualiser et d'estimer la section de la voie corticospinale (lesion load) chez chaque patient (figure 21A).

Méthodes : Méthodes spécifiques à l'étude sur la schizophrénie

Sujets

Nous avons recruté 35 patients atteints de schizophrénie dans le cadre d'un protocole de remédiation cognitive dans le Service Hospitalo-Universitaire de l'hôpital Sainte-Anne à Paris. Tous les patients étaient stabilisés et sous traitement antipsychotiques. Dans le cadre de ce protocole, les patients ont été soumis à une série d'examens cliniques, de tests neuropsychologiques ainsi qu'un bilan FFM complet avec les quatre tâches visuo-motrices dans le but d'évaluer respectivement leur statut cognitif et leur degré de dextérité manuelle. Ces tests étaient effectués avant et après la remédiation cognitive, d'une durée de 14 semaines (1h15, deux fois par semaine), et qui comprenait des exercices de mémoire, d'attention et d'autres capacités cognitives. 16 patients ont terminé le protocole de remédiation, incluant les tâches visuo-motrices. Concernant le premier bilan de mesures, 33 patients ont accompli le bilan FFM entier et deux patients n'ont pas pu effectuer une des tâches FFM pour des raisons techniques. Pour constituer un groupe de témoins, 20 sujets sains d'âge similaire ont été recrutés. Les données démographiques et cliniques sont détaillées dans les résultats. Cette étude a été approuvée par un comité d'éthique locale, en accord avec la déclaration d'Helsinki, et les sujets fournissaient un consentement écrit. Les critères d'inclusion de l'étude étaient que les patients soient atteints de schizophrénie selon les critères du DSM-IV-TR, âgés de 18 à 45 ans, ayant le français comme langue maternelle, suivant le même traitement antipsychotique depuis au moins un mois avant le début du protocole, dans un état stable. Les critères d'exclusion étaient la consommation de drogue ou dépendance selon les critères du DSM-IV-TR, la présence de troubles neurologiques, d'un traitement affectant les fonctions cérébrales, la participation à tout autre programme de remédiation cognitive, une résistance au traitement neuroleptique, une thérapie par électro-convulsion durant les six derniers mois, ou la pratique intensive du piano pendant une longue période de la vie.

Mesures cliniques

Les évaluations cliniques et la collecte des données a été faite lors d'entretiens conduits par un psychiatre sénior (Dr Isabelle Amado), qui rassemblait les données démographiques sur, l'historique psychiatrique, l'actuel traitement psychiatrique et la sévérité des symptômes en

utilisant la version française de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS ; Kay et al., 1987), ainsi que sur l'état des fonctions cognitives et mnésiques à l'aide du Mini Mental State Examination (MMSE ; Folstein et al., 1975) pour chaque patient. L'échelle des Signes Neurologiques Mineurs (SNM ; Krebs et al., 2000) était testée par un psychologue formé. Cette échelle rassemble les différents symptômes dans cinq groupes distincts concernant : la coordination motrice, l'intégration motrice, l'intégration sensorielle, les mouvements involontaires et la latéralisation. Chaque item de chacun de ces sous-groupes est coté de 0 à 3 en accord avec une description préétablie des symptômes. Les mouvements anormaux ont été évalués avec l'échelle Simpson-Angus Extra-pyramidal Scale (SAS ; Simpson-Angus, 1970).

Mesures neuropsychologiques

Un neuropsychologue a évalué les différents composants des fonctions exécutives des patients à l'aide d'un ensemble de tests neuropsychologiques se focalisant sur l'attention sélective et soutenue (test de la D2; Brickenkamp, 2007 ; Bates et Lemay, 2004), la mémoire de travail (digit et spatial span de la Wechsler Adult Intelligence Scale-III, WAIS-III ; Wechsler, 1997 ; Taylor et Heaton, 2001), la vitesse de traitement (digit symbol-copy de la WAIS-III), la flexibilité cognitive (Wisconsin Card Sorting Test, WCST ; Bowden et al., 1998), la planification et la résolution de problème (test du zoo map de la version française de la BADS ; Piquard et al., 2004 ; le test de la tour de Hanoï ; Simon, 1975) et l'inhibition (Stroop ; Trenerry et al., 1989 ; Laurenson et al., 2015). Les scores des patients sont présentés dans les résultats.

Méthodes : Analyse des données et description des mesures

La performance pour les tâches est analysée avec Matlab (v7.5, The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). Les quatre signaux de forces enregistrés sont tout d'abord sous échantillonnés à 100Hz pour l'analyse.

Finger force tracking : toutes les mesures de la performance sont calculées essai par essai (N=24/48). L'erreur pendant le *tracking* est calculée comme la racine carrée de la moyenne de l'erreur au carré (RMSE : root-mean-square error) entre la force appliquée et la force cible. Cette erreur est extraite séparément pour la phase de rampe et la phase de plateau. Les

moments où la force augmente au début de la rampe (*onset*) et où le relâchement de force à la fin du plateau débute (*offset*) sont calculés par un franchissement de seuil de la dérivée dF/dt. Le temps de relâchement (RD : release duration) après chaque phase de plateau est mesuré entre les points où la force exercée correspond à 75% et 25% de la force cible (Lindberg et al., 2012). Le coefficient de variation (CV) de force (écart-type/moyenne au cours du temps) est calculé pour la phase de plateau et moyenné entre les essais. La force moyenne exercée pendant la phase de plateau est calculée à partir de la moyenne de la force exercée pendant 3s en excluant les 500ms de stabilisation au début du plateau et les dernières 500ms. La force de base de repos est également calculée pendant la phase de repos de 1500ms à 500ms avant le début de la phase de rampe.

Pour les 3 tâches de *tapping*, les appuis effectués par les doigts sont identifiés de la même manière. En partant de l'enregistrement de force, chaque appui est identifié comme un évènement discret dépassant un certain seuil (>0,5N) permettant ainsi l'identification des pics de force pour la cible et pour la force réellement appliquée (retenues comme les appuis effectués et détectés). Les coordonnées temporelles et l'amplitude de chaque appui sont ainsi enregistrées. Ces coordonnées sont ensuite utilisées pour l'analyse spécifique à chaque tâche pour calculer les différents scores de performances.

Dans la tâche de *sequential finger tapping*, le nombre d'appuis est calculé pour chaque essai (45 en tout), pour chaque séquence de 5 appuis. En comparant les appuis effectués par le sujet avec les appuis de la séquence cible à effectuer, chaque essai est identifié comme correct ou incorrect. Dans le cas d'un essai incorrect, le nombre d'appuis manquants ou supplémentaires aux 5 demandés est calculé ainsi que le nombre d'appuis correctement effectués dans le bon ordre (nombre d'appuis corrects, X/5). Pour les essais identifiés comme corrects, le temps mis pour effectuer la séquence c'est-à-dire entre le premier appui et le dernier appui, est calculé (trial duration). Chacune de ces mesures est moyennée sur tous les essais et sur toutes les conditions (séquences A, B et C ; 1ère et 2ème phases d'apprentissage et phase de restitution). Un score de mémorisation est calculé à partir du nombre d'appuis correctement exécutés pendant la phase de restitution.

Dans la tâche de *single finger tapping*, le doigt requis (doigt cible) et les doigts non requis sont identifiés pour chaque condition (doigt et 1, 2 ou 3Hz). Pour chaque condition, le nombre d'appuis effectués par le doigt requis et la fréquence de *tapping* effectué sont calculés. De plus, l'intervalle de temps séparant les appuis consécutifs et le délai entre la cible et l'appui correspondant sont calculés. Les appuis involontaires dans les doigts non requis sont également identifiés et sont catégorisés comme des appuis involontaires dit « *overflows* » qui

sont effectués au même moment que ceux du doigt requis et des appuis d'erreurs qui sont effectuées à la place du doigt requis. Pour quantifier si les sujets éprouvent des difficultés à effectuer un *tapping* à grande vitesse (3Hz), la pente d'accélération entre les 3 fréquences est calculée à partir des vitesses moyennes pour 1Hz, 2Hz et 3Hz informant sur la capacité du sujet à augmenter sa fréquence de *tapping*. Une pente =1 indique dans ce cas une augmentation de fréquence correcte alors qu'une pente <1 indique un problème pour accélérer la fréquence de *tapping*.

Pour la tâche de *multi-finger tapping*, chaque essai fait en réponse aux configurations indiquées à l'écran est identifié comme correct ou incorrect, permettant de calculer un taux de succès pour chacune de ces configurations. L'indépendance des doigts étant parfois très affectée chez certains patients, un score moins sévère est calculé pour indiquer la capacité des patients à recruter et activer les doigts demandés sans prendre en compte les mouvements des doigts non requis, ce score est appelé indice de sélectivité. Les erreurs durant les essais incorrects sont également catégorisées comme des erreurs d'omissions (avec un ou deux doigts manquants) ou comme des erreurs d'appuis supplémentaires involontaires (UEFTs : *unwanted extra finger taps*) venant s'ajouter aux appuis correctement effectués par le/les doigts requis à la manière des erreur lors d'exercices de typographie ; Logan, 1999). Un score indiquant le taux de succès pour chaque doigt à ne pas s'activer lors de configurations sollicitant les autres doigts est calculé, ce score correspond à un indice d'individualisation de chaque doigt. Ces scores et nombres d'erreurs sont calculés et moyennés en fonction des différentes configurations et en fonctions des différents doigts.

Méthodes : Analyse statistique

Les statistiques descriptives sont exprimées par des moyennes et leurs écarts types (±SD). Des tests T de Student et des tests U de Mann-Whitney sont utilisés pour tester les différences de groupes pour les variables paramétriques (quantitatives) et non-paramétriques (qualitatives). Les différences de performance pour les quatre tâches sont analysées avec des ANOVAs à mesures répétées. (i) Pour la tâche de *finger force tracking*, les variables indépendantes (l'erreur, le *timing* (*onset*, *offset*), le temps de relâche (RD), le CV, la force moyenne durant le plateau, la moyenne au repos) sont analysées par des ANOVAs à mesures répétées utilisant un facteur au niveau inter-groupe GROUP (patients, témoins), et trois facteurs au niveau intra-sujet : FINGER (index, majeur), FORCE (1N, 2N), PHASE (rampe, plateau). (ii) Pour la

tâche de *sequential finger tapping* les variables indépendantes (le taux de succès, le nombre d'appuis corrects, la durée des essais) sont analysées par des ANOVAs à mesures répétées utilisant un facteur au niveau inter-groupe GROUP (patients, témoins), et deux facteurs au niveau intra-sujet : SEQUENCE (séquence A, B, C), PHASE (1ère moitié de l'apprentissage, 2ème moitié de l'apprentissage, restitution). (iii) Pour la tâche de *single finger tapping* les variables indépendantes (la fréquence de *tapping*, la moyenne de l'intervalle de temps, l'écart-type de l'intervalle de temps, le temps de délai, le nombre d'appuis involontaires) sont analysées par des ANOVAs à mesures répétées utilisant un facteur au niveau inter-groupe GROUP (patients, témoins), et trois facteurs au niveau intra-sujet : FREQUENCY (1, 2, 3 Hz), FINGER (index, majeur, annulaire et auriculaire) et PHASE (avec et sans stimulus auditif). (iv) Pour la tâche de *multi-finger tapping* les variables indépendantes (taux de succès, indice de sélectivité, indice d'individualisation, délai inter appuis) sont analysées par des ANOVAs à mesures répétées utilisant un facteur au niveau inter-groupe GROUP (patients, témoins). Pour les tests post-hoc des tests LSD de Fisher sont utilisés. Afin de créer des profils individuels de dextérité pour chaque patient, les scores les plus discriminants pour les comparaisons de groupes sont sélectionnés pour chaque tâche. Ces scores FFM clés sont ensuite transformés en z-scores calculés par rapport à la moyenne et l'écart-type du groupe de sujets témoins. Dans ces profils de dextérité, chaque score ayant une valeur supérieure à deux (>2SD) est considéré comme hors de la gamme normale de performance et donc comme un score affecté. Des corrélations de rang de Spearman sont utilisées pour étudier les relations entre les scores FFM et les scores cliniques. Des corrélations de Pearson sont utilisées pour tester les relations entre les scores FFM et les scores et valeurs cliniques continues (MPUT, équivalent chlorpromazine des traitements des patients). Le niveau de significativité est placé à $p < 0,05$. Afin d'éviter les erreurs de type 1 dans les corrélations, une correction de type Benjamini-Hochberg pour des comparaisons multiples est utilisée (Benjamini et Hochberg, 1995). Les analyses statistiques sont effectuées sous Statistica© (http://www.statsoft.com/).

Méthodes : Faisabilité et ergonomie

Un des objectifs de cette thèse est de développer un nouvel appareil pour la rééducation de la dextérité à partir de ce premier modèle qu'est le FFM. Dans ce but, avec les patients ayant utilisé le FFM et qui pourrait bénéficier d'une rééducation (AVC) un ensemble d'observations et de questionnaires a été fait à propos de l'ergonomie, de la faisabilité et des difficultés rencontrées par les patients mais également sur l'aspect motivant de l'appareil et des tâches

utilisées. La partie ergonomie s'intéresse à la prise en main et la facilité d'utilisation de l'appareil par les patients hémiplégiques (les patients ayant le plus important déficit de dextérité). Il y est question des problèmes rencontrés par les patients pour positionner le bras, la main ou les doigts, des problèmes d'interaction avec l'interface FFM-ordinateur ou des problèmes avec le retour visuel. La partie faisabilité s'intéresse à la capacité et la facilité qu'on les patients pour accomplir les 4 tâches différentes avec le FFM, et aux problèmes rencontrés pour chacune de ces tâches (facteurs limitants : appareil, tâches, difficulté). Enfin pour l'aspect motivant du bilan, les patients étaient invités s'ils le désiraient à noter la difficulté et l'intérêt (sur une échelle de 1 à 10) de notre approche ainsi qu'à suggérer des améliorations à apporter au prototype ou aux exercices. Toutes ces informations rassemblées nous permettront d'orienter le développement de notre nouvel appareil.

Résultats : Etude 1: La dextérité après AVC

AVC et profil de dextérité

Afin de pallier au manque de mesure quantitative de la dextérité en clinique (Hobart et al., 2007), nous avons développé le FFM. Dans le cas d'une pathologie affectant fortement la dextérité, l'AVC, l'objectif était de i) tester la faisabilité des mesures FFM ; ii) tester la sensibilité et identifier les composants de la dextérité affectés dans l'AVC ; iii) valider les mesures FFM en rapport avec la clinique. Pour cela nous avons mesuré la dextérité à l'aide du FFM dans un groupe de patient post-AVC et dans un groupe de sujets sains afin de les comparer.

Mesures cliniques de la fonction de la main

Chez les patients AVC, la force maximale de préhension était significativement réduite (voir tableau 1 pour moyenne et écart type) dans la main parétique comparée à celle des sujets témoins (tableau 1 ; $P<0,01$). Concernant l'évaluation avec l'ARAT, selon cette échelle, aucun des patients n'était sévèrement atteint, avec un score inférieur à 5 ; cinq patients avaient une fonction de la main modérément affectée, avec un score entre 51 et 57 ; et cinq patients avaient le score maximal de 57 points (Koh et al., 2006). Cependant, trois de ces derniers avaient une force maximale de préhension réduite et quatre étaient ralentis pour la tâche de MPUT avec leur main affectée (tableau 1). Pour les analyses de corrélations un score %Pick-Up a été calculé à partir des performances de la main hémiplégique et de la main « saine » et indique le pourcentage de performance de la main affectée par rapport à la main non-affectée. Les seuils de sensibilité des doigts chez les patients étaient également augmentés chez les patients AVC comparés aux témoins (Tableau 1; $P<0,001$) mais en revanche seulement trois patients avaient une proprioception affectée.

Tableau 1: Mesures démographiques et cliniques.

Participants Patients	Age	Genre	Localisation de la lésion	Coté hémiparétique	Etio-logie	Temps depuis la lésion (jours)	ARAT (max=57)	FMV (kg) non-affecté\affecté	% de FMV (%)	Moberg Pick-Up Test (s) non-affecté\affecté	Mono-filaments (g) Non-affecté\-affecté
1	76	F	Gyrus pré-central et noyau lenti-culaire droit	gauche	H	36	57	12\16	75	16\12	0,4\0,4
2	49	M	Cortex parieto-occipital gauche, intra-ventriculaire et corps calleux	droit	H	120	57	42\39	100	25\13	0,4\0,07
3	25	M	Cortex temporo-pariétal droit	gauche	H	330	32	15\44	34	60\13	0,07\0,07
4	68	F	Cortex fronto-pariétal gauche	droit	I	19	57	11\15	73	19\14	0,07\0,4
5	46	M	Artère sylvie-nne droite	gauche	I	165	51	12\26	46	50\30	0,4\0,4
6	68	M	Artère syl-vienne gauche	droit	I	315	40	18\37	49	60\22	0,07\0,4
7	40	M	Thalamus gauche	droit	H	75	40	6\43	14	51\21	0,07\0,4
8	64	M	Pont gauche	droit	I	40	57	38\30	100	32\24	0,4\0,4
9	50	F	Cortex pré-central et centre semi-oval gauche	droit	I	210	56	19\24	79	13\12	0,4\0,4
10	65	M	Pont gauche	droit	I	180	57	17\39	43	26\17	0,4\0,4
Patients Moyenne (±ET)	**55,1** (±15,7)	**3F\7M**				**149** (±112)	**50,4** (±9,4)	**31,3** (±10,7) **\19,0** (±11,7)	**61,3** (±28,5)	**35,2** (±18,3) **\17,8** (±6,2)	**0,33** (±0,14) **\0,27** (±0,18)
Témoins Moyenne (±ET)	**52,9** (±17,4)	**4F\6M**						**35,1** (±11,4)		**14,3** (±1,9)	**0,14** (±0,14)

Pour chaque patient, sont indiqués: l'âge, le genre, la localisation de la lésion, le coté hémiplégique, l'étiologie de l'AVC (type : H=hémorragique ; I=ischémique), le temps depuis la lésion (jours), le score total à l'ARAT (Action Research Arm Test), la force maximale volontaire (FMV) de préhension de la main hémiplégique et de la main saine, %FMV de la main hémiplégique comparée à celle de la main saine, la performance pour le MPUT (temps en s) pour les deux mains et la sensibilité tactile (test du mono filament Semmes-Weinstein) pour les deux mains. Les deux dernières lignes : moyennes et écart-types pour le groupe de patients et le groupe de témoins.

Tableau 2: Ergonomie du FFM et faisabilité des tâches chez des patients hémiplégiques.

Patients	Difficultés ergonomiques avec le FFM			Faisabilité des tâches				Problèmes rencontrés
	Posture du bras	Position des doigts	Interaction avec l'ordinateur	Finger force tracking	Sequential finger tapping	Single finger tapping	Multi-finger tapping	
1	non	Maintien du petit doigt sur le piston (petit doigt trop court)	Difficultés pour l'interaction avec le retour visual de l'ordinateur	oui	non	oui	non	Trop rapide et difficile (séquence) N'a pas réussi à utiliser le retour visuel de l'écran (séquence et *tapping*)
2	non	non	non	oui	oui	oui	oui	/
3	Maintien du poignet en extension (spasticité des fléchisseurs)	Doigts glissent des pistons (spasticité des fléchisseurs)	non	oui	non	oui	oui	Trop rapide et difficile (séquence)
4	non	Maintien du petit doigt sur le piston (petit doigt trop court)	non	oui	non	oui	oui	Trop rapide et difficile (séquence)
5	non	non	Difficultés pour l'interaction avec le retour visual de l'ordinateur	oui	non	oui	oui	Trop rapide et difficile (séquence) N'a pas réussi à utiliser le retour visuel de l'écran (séquence)
6	Maintien de poignet en extension (extenseurs faibles)	Maintien des doigts sur les pistons (spasticité des adducteurs)	non	oui	non	oui	oui	Trop rapide et difficile (séquence)
7	non	Maintien du petit doigt sur le piston (contracture du petit doigt)	non	oui	non	oui	oui	Trop rapide et difficile (séquence)
8	non	Maintien des doigts sur les pistons (repositionnement)	non	oui	oui	oui	oui	/
9	non	non	non	oui	oui	oui	oui	/
10	non	non	non	oui	oui	oui	oui	/
Faisabilité	**8/10**	**4/10**	**8/10**	**10/10**	**4/10**	**10/10**	**9/10**	**/**

Pour chaque patient sont indiqués: les observations qualitatives en termes d'ergonomie et de faisabilité des tâches.

Faisabilité des tâches

Tous les patients étaient en mesure d'effectuer les tâches de *finger force tracking* et de *single finger tapping*, et neuf d'entre eux ont pu effectuer la tâche de multi *finger tapping*. Cependant, seulement quatre des dix patients ont pu accomplir la tâche de *sequential finger tapping*, principalement à cause de la vitesse d'affichage des cibles visuelles de 1Hz, trop rapide pendant la phase d'apprentissage. Les principales difficultés rencontrées par les patients étaient de maintenir les quatre doigts sur les pistons durant les différentes tâches et la tâche de *sequential finger tapping* qui était trop rapide et donc difficile (tableau 2).

Performances dans les tâches FFM : sujets hémiplégiques vs. sujets sains.

Finger force tracking

Concernant la compréhension et la capacité à effectuer la tâche, les patients et les témoins appliquaient le même niveau de force moyen pendant les phases de plateau à 1N (témoins : 0,98N±0,2; patients: 1,1N±0,2; P=0,24) et à 2N (témoins : 1,9N±0,4; patients: 2,0N±0,2; P=0,36). Cette tâche révélait une considérable différence de performance dans le contrôle de force de précision entre les deux groupes décelable visuellement (figure 14) : les patients montraient une augmentation de l'erreur pendant le *tracking* (0,31N±0,1) par rapport aux témoins (0,13N±0,06). Cette différence était très significative (effet de GROUP : F=21,18 ; P=0,0002; figure 15A) et l'était pour les phases de rampe et de plateau, ainsi que pour les deux niveaux de force (1N et 2N ; P=0,01). La performance était affectée de manière égale pour l'index et le majeur. De plus, le temps moyen de relâchement à la fin des phases de plateau (figure 15B) était significativement augmenté (jusqu'à six fois plus long) chez les patients AVC (702ms±557) comparé à celui du groupe témoin (123ms±84) (effet de GROUP : F=5,03 ; P=0,014). Les patients montraient aussi des difficultés à ne pas appliquer de force avec le doigt durant les phases de repos (inter-essais, figure 15C). Leur force moyenne pendant cette phase était significativement différente et quatre fois plus élevée (0,28N±0,21) que chez les témoins (0,07N±0,09; effet de GROUP: F=4,10; P=0,028). En revanche, les deux groupes ne présentaient aucune différence significative de *timing*, que ce soit pour le départ de la phase de rampe (*onset*) ou pour le début du relâchement à la fin de la phase de plateau (*offset*). Enfin, le coefficient de variation (CV) de force était similaire dans les deux groupes. En résumé, le *tracking* a montré que les patients AVC faisaient plus d'erreur de dosage de force (erreur) et avaient des difficultés pour relâcher la force (temps de relâche et force de repos).

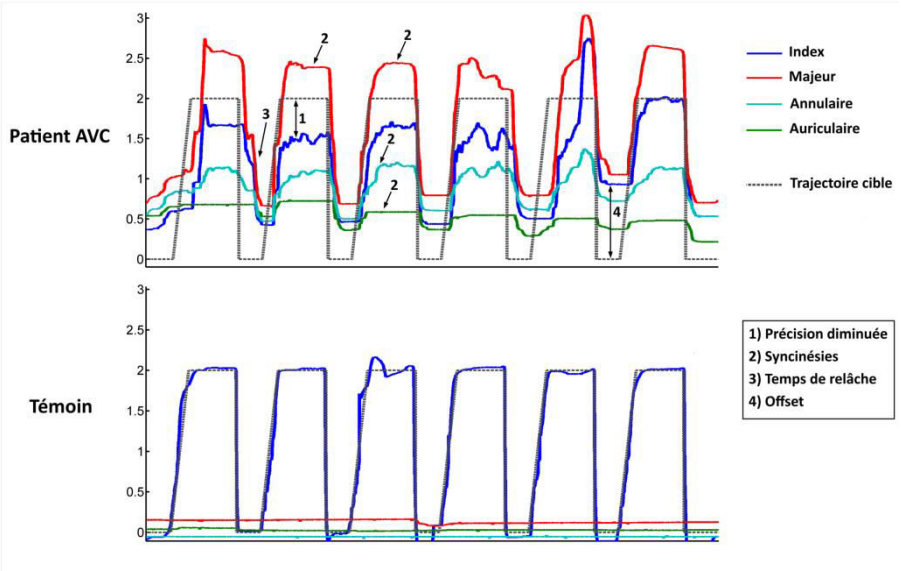

Figure 14 : Données brutes d'un bloc de 6 essais à 2N du *finger force tracking* effectué avec l'index. Au dessus l'enregistrement d'un patient hémiplégique et en dessous l'enregistrement d'un sujet sain. Cette figure illustre les erreurs et déviations que l'on retrouve typiquement chez les patients AVC pour le *finger force tracking*. On peut voir l'erreur lors du contrôle de force avec l'écart entre la trajectoire de force et la cible (flèche 1). Les mouvements dans les doigts non requis sont également visibles, ici le majeur fait même des activations plus importantes que le doigt requis (flèches 2). On peut aussi observer le ralentissement du relâchement (flèche 3). Enfin on peut voir que lors des phases de repos le niveau de force reste à un niveau anormalement haut (ici 0,5N) même dans les doigts non actifs (flèche 4). On constate également que chez le sujet témoin on ne retrouve pas ces anomalies.

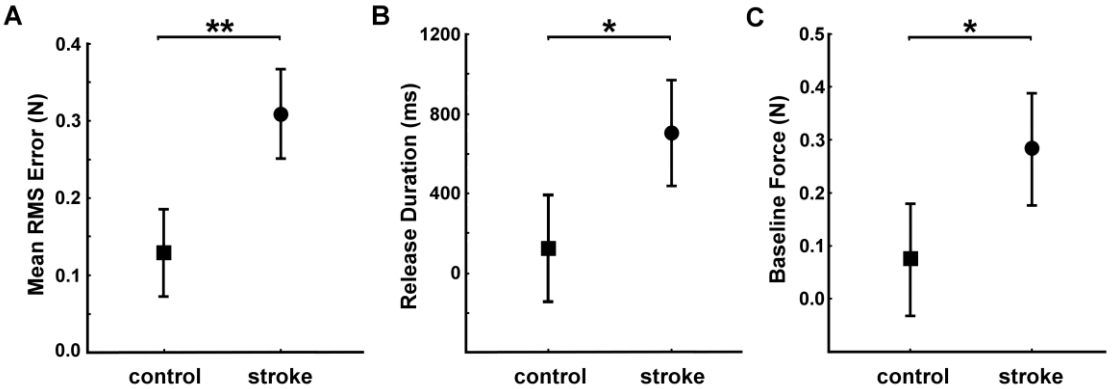

Figure 15 : Comparaisons de groupes entre les sujets témoins (carrés) et les patients AVC (cercles). A) Erreur moyenne (RMSE) pour le *tracking* de l'index (intervalle de confiance ±95%) pour les phases de rampe et de plateau combinées. B) temps de relâchement moyen pour les essais à 1N et 2N effectués avec l'index. C) Force de repos moyenne entre les essais. Les astérisques (dans cette figure et celles qui suivent) indiquent les différences significatives entre les deux groupes, avec * $p<0,05$ et ** $p<0,01$.

Sequential finger tapping

Le groupe témoin accomplissait la tâche avec un taux de succès de 0,66±0,2, mesuré dans tous les essais des différentes phases (apprentissage et restitution) et pour les trois types différents de séquences (A, B, C). La tâche de *sequential finger tapping* était trop difficile pour une partie des patients. Les quatre patients ayant accompli la tâche atteignaient un taux de réussite significativement plus bas de 0,23±0,28 (figure 16A, effet de GROUP : F=8,21; P=0,017). Les deux groupes démarraient avec un niveau de performance similaire dans la première moitié de la séquence A (figure 16B). Pendant la phase d'apprentissage (avec les cibles visuelles), les témoins amélioraient leur performance en passant d'un nombre moyen d'appuis corrects de 2,7 (/5) à 4,2 (/5) entre la première moitié et la deuxième moitié de la phase d'apprentissage pour la séquence A ($P=4x10^{-6}$; figure 16B). Les témoins maintenaient ensuite le même niveau de performance sans apprentissage évident pour les séquences suivantes B et C.

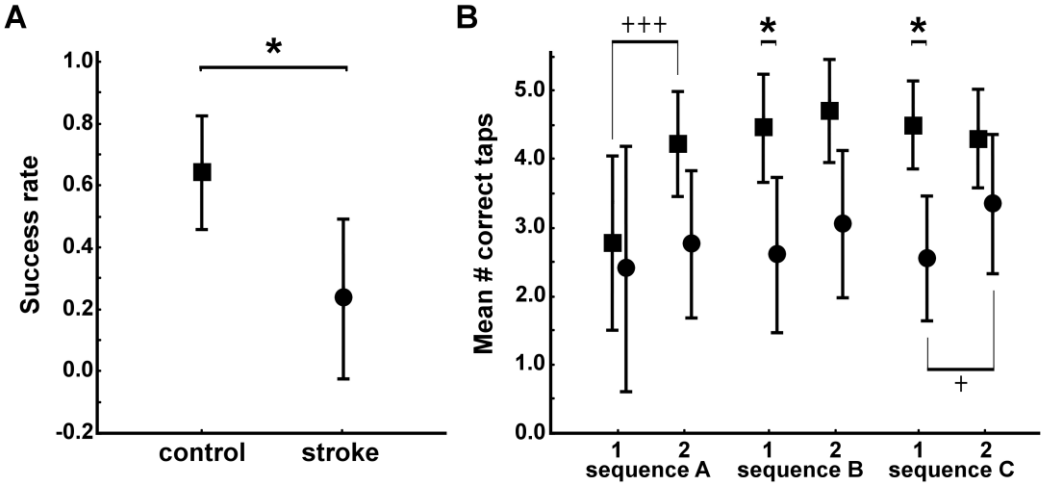

Figure 16: *Sequential finger tapping*. Comparaisons de groupes entre les témoins (carrés) et les patients AVC (cercles ; N=4). A) Taux de succès moyen des essais toutes phases confondues du *sequential finger tapping* (apprentissage, restitution, séquence A, B et C). Un taux de succès de 1 correspond à une performance parfaite. B) Nombre moyen d'appuis corrects (max=5) pour la première moitié (P1) et la deuxième moitié (P2) de la phase d'apprentissage pour chaque séquence (A, B et C). Note : les patients et les témoins ont la même performance pour la première moitié de la phase d'apprentissage de la séquence A ; les témoins améliorent ensuite leur performance significativement (+++). Chez les témoins, la performance initiale pendant la phase d'apprentissage de la séquence A s'améliore pour les séquences B et C : ils effectuent significativement plus d'appuis corrects lors des premières moitié de phase d'apprentissage pour ces deux séquences (B : P=0,04 ; C : P=0,03) comparés aux patients. Les différences inter et intra-groupes significatives sont indiquées.

Chez les patients on constatait une amélioration significative de la performance entre la première et la deuxième moitié de la phase d'apprentissage seulement pour la dernière séquence (séquence C) : ils passaient de 2,5 (/5) à 3,4 (/5) appuis corrects (P=0,02 ; figure 16B). Chez les patients, aucune amélioration n'était présente pour les deux premières séquences A et B. Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes pour la deuxième moitié de la phase d'apprentissage de chaque séquence ni pour les phases de restitution. En résumé, le *sequential finger tapping* a montré que les patients AVC avaient des difficultés pour accomplir la tâche et qu'ils avaient besoin d'une plus longue période d'apprentissage pour réussir à améliorer leur performance et mémoriser la séquence.

Single finger tapping

Nous avons mesuré la vitesse de *tapping* moyenne, au cours des conditions avec et sans stimulus auditif (figure 17A). Les témoins étaient en mesure de suivre la fréquence de *tapping* imposée, avec respectivement des fréquences moyennes de 1,06Hz±0,06, 1,98Hz±0,13 et 3,17Hz±0,47 pour les conditions 1, 2 et 3Hz. Pour la condition à 3Hz, les patients montraient une vitesse de *tapping* diminuée (2,31Hz±0,69) comparée à celle des témoins (effet GROUP x FREQUENCY : F=9,30 ; P<0,001 ; post-hoc effet GROUP à 3Hz : P<0,001 ; effet post-hoc GROUP à 3Hz : P<0,001 ; mais pas à 1 ou 2Hz). Par conséquent, les patients avaient une pente moyenne (de 1Hz à 3Hz) diminuée pour les quatre doigts de 0,53±0,36 comparée à celle des témoins (1,05±0,24 ; t=-11,2 ; $P=1,6x10^{-9}$). Il n'y avait pas de différence de vitesse de *tapping* entre les conditions avec stimulus auditif et sans, ni entre les différents doigts. On ne trouvait pas de différence de groupes pour la régularité du *tapping* (c'est-à-dire pour l'intervalle inter-appuis). Les appuis involontaires des doigts non requis remplaçant celui requis étaient peu fréquents. Par condition (fréquence/doigt : 35 appuis) ces appuis involontaires n'apparaissaient en moyenne que 0,8 fois (0,8appuis/35) chez les témoins, mais apparaissaient significativement plus souvent chez les patients (1,4 appuis/35 ; figure 17B, effet GROUP : F=6,60 ; P=0,021). Chez les patients, le *tapping* d'un seul doigt induisait une production substantielle d'appuis involontaires supplémentaires des doigts non-requis (c'est-à-dire des appuis des doigts non requis concomitants des appuis du doigt requis) qui pouvaient être assimilés à des appuis *overflows*. Les patients montraient significativement plus d'*overflows* que les témoins (figure 17C, effet GROUP : F=12,16 ; P=0,003). A 1Hz, les patients faisaient en moyenne 10 appuis *overflows* par condition (fréquence/doigt : pour un total de 35 appuis requis) pendant que les témoins n'en faisaient en moyenne qu'un seul. Dans

les deux groupes, les appuis *overflows* sont moins fréquents lorsque l'index et l'auriculaire sont les doigts actifs. En résumé, le *single finger tapping* a montré que les patients n'avaient pas de problèmes de *timing* (pas de problèmes de régularité) mais qu'ils avaient une limitation dans leur fréquence maximale de *tapping* à 2Hz et un plus grand nombre de mouvements involontaires des doigts (appuis erreurs et appuis *overflows*).

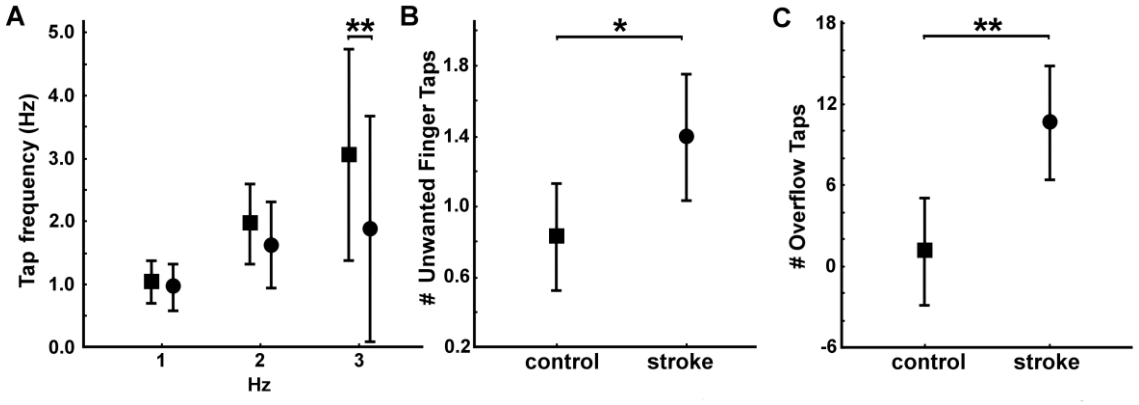

Figure 17 : *Single finger tapping*. Comparaisons de groupes entre les témoins (carrés) et les patients (cercles). A) Vitesse moyenne de *tapping* de tous les doigts à 1Hz, 2Hz et 3Hz. B) Nombre moyen d'appuis involontaires d'erreur pour toutes les conditions. C) Nombre moyen d'appuis involontaires *overflows* pour toutes les conditions.

Multi-finger tapping

Nous avons d'abord calculé le taux de succès pour les configurations à un et deux doigts. Les patients avec un taux de succès de 0,3±0,2 étaient moins précis que les témoins qui avaient un taux de succès de 0,9±0,1 (figure 18A, effet de GROUP : $P=3,9x10^{-10}$). Cette différence de groupe était présente dans les deux types de configurations (un doigt et deux doigts) ($P<0,05$). Pour les appuis à un doigt, on constatait une interaction FINGER x GROUP (figure 18B, effet de FINGER x GROUP: F=5,90; P=0,002). Un test post-hoc nous montrait un taux de succès significativement diminué chez les patients pour l'annulaire (avec un taux de succès proche de 0,1 pour les patients contre 0,9 pour les témoins ; ($P<0,05$). Pour chaque essai raté à un ou deux doigts, nous avons calculé deux types d'erreurs différents : le taux d'omission et le nombre d'UEFTs (voir méthodes). Le taux d'omission, qui correspondait à l'inverse de l'index de sélectivité, était significativement plus grand chez les patients (0,2±0,17) que chez les témoins (0,01±0,01 ; effet de GROUP : F=12,24 ; P=0,003). Pour les conditions à un doigt, une interaction FINGER x GROUP a été trouvée (effet FINGER x GROUP : F=3,38 ; P=0,03). Des tests post-hoc montraient que le taux d'omission pour l'annulaire et l'auriculaire

chez les patients était significativement plus élevé que chez les témoins (avec un taux d'omission proche de 0,2 et 0,4 pour les patients et proche de 0,01 pour les témoins ; P=0,03 et $P=3,3x10^{-5}$). Cumulés sur les différents essais et sur les différentes configurations, les patients montraient un plus grand nombre d'UEFTs (54±24,1) que les témoins (7,9±6,9 ; t=5,52 ; P=0,0003). La distribution de ces UEFTs en fonction des différents doigts et des configurations un ou deux doigts est montrée dans le Tableau 3. Chaque ligne de ce tableau montre l'occurrence des UEFTs en fonction des configurations des doigts. Pour chaque configuration cible, les patients produisaient plus d'erreur que les témoins. Pour illustrer, dans la configuration à un doigt la moins réussie par les patients (l'annulaire seul), ces derniers activaient de façon erronée le majeur dans plus de 60% des essais alors que pour la même condition, les témoins ne l'activaient que dans 10% des essais (Tableau 3). On peut noter que l'index et le petit doigt faisaient aussi des erreurs dans cette condition, mais moins fréquemment (autour de 35%) que le majeur. Le même pattern dans les quatre doigts (par exemple : nombre d'erreurs du majeur > nombre d'erreurs de l'index et de l'auriculaire) était également présent chez les témoins, mais sous une forme atténuée. Plus généralement, ces pattern d'UEFTs formaient un gradient de « voisinage », de sorte que les doigts anatomiquement éloignés du doigt cible produisaient moins d'UEFTs que les doigts plus proches (ou jouxtant directement) du doigt cible. Ceci était aussi valable pour les configurations à deux doigts '2-3' et '4-5'. En revanche, les configurations à deux doigts non-adjacents ('2-4', '2-5', '3-5'), montraient une distribution équilibrée du nombre d'UEFTs du fait de l'absence de gradient de distance entre les doigts. Des patterns similaires mais atténués étaient aussi observés dans le groupe de témoins. En résumé, le *multi-finger tapping* a montré que les patients AVC avaient une sélectivité des doigts diminuée ainsi qu'un plus grand nombre de mouvements involontaires dans les doigts non requis pour les combinaisons à un et deux doigts (UEFTs), de plus ce problème d'inhibition du mouvement des doigts suivait un *pattern* de voisinage entre les doigts similaire à celui des témoins mais aggravé.

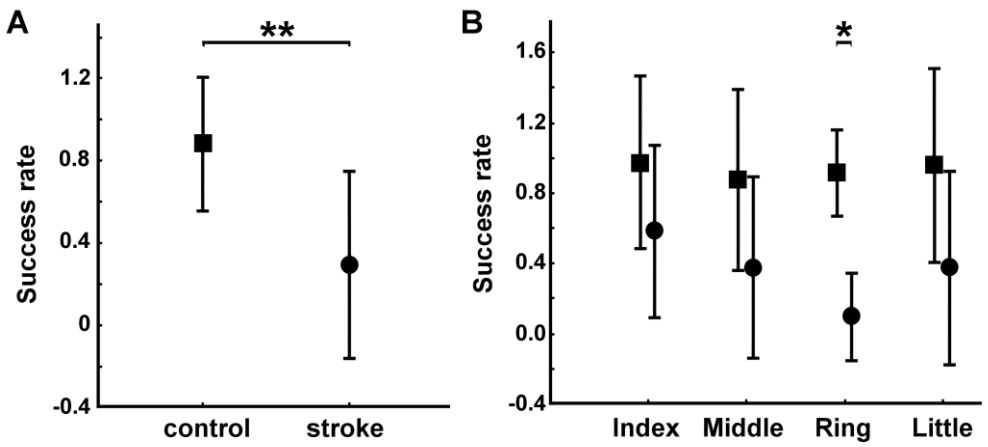

Figure 18: *Multi-finger tapping*. Comparaisons de groupes entre les témoins (carrés) et les patients (cercles). A) Taux de succès moyen tous doigts et configurations confondus. B) Taux de succès moyen pour les quatre doigts lors de configurations un et deux doigts confondus.

Tableau 3: patterns des mouvements involontaires (UEFTs)

		Patients AVC				Témoins			
		Index	Majeur	Annul.	Auricul.	Index	Majeur	Annul.	Auricul.
Appuis à un doigt (doigt cible)	Index	X	33% ±34	24% ±31	10% ±8	X	1% ±4	0%	0%
	Majeur	42% ±27	X	28% ±25	9% ±12	4% ±8	X	8%±12	1% ±4
	Annulaire	35% ±29	65% ±32	X	36% ±36	0%	6% ±9	X	3% ±8
	Auriculaire	18% ±21	27% ±31	33% ±31	X	0%	0%	4% ±8	X
Appuis à deux doigts (doigts cibles)	Index-Majeur	X	X	38% ±38	10% ±14	X	X	2% ±6	0%
	Index-Annul.	X	47% ±35	X	40% ±33	X	18% ±22	X	8% ±14
	Index-Auricul.	X	38% ±41	44% ±28	X	X	2% ±6	8% ±19	X
	Maj.-Annul.	53% ±35	X	X	29% ±28	4% ±13	X	X	0%
	Maj.-Auricul.	44% ±30	X	58% ±38	X	16% ±30	X	48% ±37	X
	Annul.-Auric.	31% ±30	62% ±38	X	X	0%	10% ±14	X	X

=0%
<20%
<40%
<60%
≥60%

Chaque ligne du tableau montre l'occurrence des UEFTs pendant le *multi-finger tapping*. L'occurrence de ces erreurs est donnée pour chaque doigt en % (moyenne ± SD) en fonction de la configuration cible, pour les patients (partie gauche du tableau) et pour les témoins (partie droite). Exemple : dans 10% des appuis avec l'index en configuration un-doigt, les patients appuient de façon erronée avec l'auriculaire. Les quatre premières lignes du tableau représentent chaque configuration à un doigt, et les six dernières lignes représentent les configurations à deux doigts. Les '**X**' indiquent la coïncidence entre le doigt cible et le doigt qui doit s'activer. L'échelle de couleur indique le niveau d'erreur : blanc = pas d'erreur (0%), rouge > 60% d'erreurs.

Profils de dextérité individuels

Des profils individuels ont été créés à partir de six mesures identifiées comme étant les plus discriminantes entre les deux groupes de sujets. Pour la tâche de *finger force tracking* nous

avons utilisé l'erreur et le temps de relâche ; pour le *single finger tapping* nous avons utilisé la pente d'accélération (1-3Hz) et le nombre d'appuis *overflows* ; enfin pour le *multi-finger tapping* nous avons utilisé le taux d'omission et le nombre d'UEFTs pour créer le profil de dextérité. Malgré le fait que ces mesures étaient discriminantes pour le groupe de patients, toutes ces mesures ne sont pas pathologiques chez tous les patients (z-score supérieur à 2).

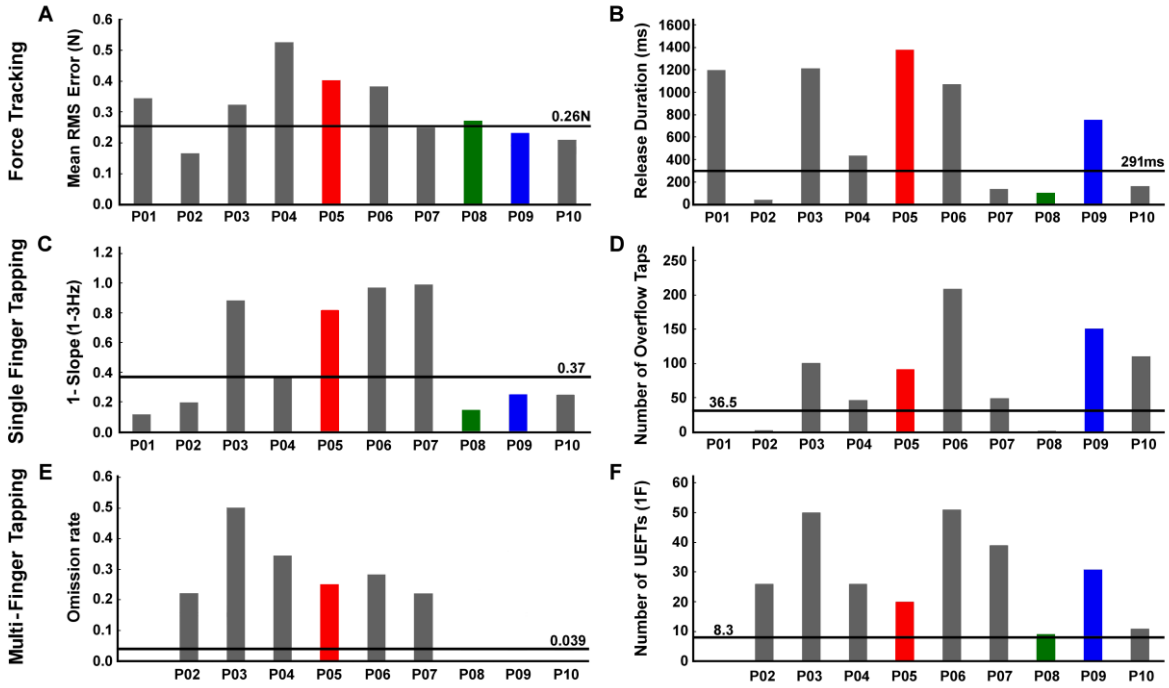

Figure 19: Profils individuels de dextérité. A-B) scores du *finger force tracking*, C-D) scores du *single finger tapping*, E-F) scores du *multi-finger tapping*. A) Erreur moyenne lors du index *finger force tracking* pour chaque patient (P01-P10). Le seuil de 'normalité' (moyenne des témoins + 2SD) est indiqué par une ligne horizontale (et la valeur correspondante). Les scores individuels supérieurs à ce seuil sont considérés comme pathologiques. B) Temps de relâchement moyen lors du *finger force tracking*. C) Inverse de la pente d'accélération (1-3Hz) de l'index pour le *single finger tapping* pour chaque patient. D) Nombre total d'appuis *overflows* pour la condition à 1Hz du *single finger tapping*. E) Taux d'omission tous essais confondus du *multi-finger tapping*. F) Nombre d'UEFTs pour les configurations à un doigt pour le *multi-finger tapping*. Le patient P01 n'a pas effectué cette tâche. Les colonnes rouges représentent la performance du patient P05 pour lequel tous les scores sont affectés. Le patient représenté par les colonnes bleues (P09) n'est affecté que dans 3 scores le temps de relâche, le nombre d'appuis *overflows* et le nombre d'UEFTs. Le patient représenté par les colonnes vertes (P08) n'est affecté que dans deux scores, l'erreur pendant le *tracking* et le nombre d'UEFTs. Ces trois profils représentent en rouge une dextérité fortement affectée et en vert et bleu des dextérités moyennement affectées de deux façon différentes.

Par exemple, seulement 6 (/10) patients montraient une erreur pendant le *tracking* d'un niveau pathologique (figure 19A). De plus, seulement 3 patients (P03, P05 et P06) montraient des scores pathologiques pour les 6 mesures. La présence d'un score pathologique dans une des variables du profil n'impliquait pas nécessairement la présence d'autres scores pathologiques

dans les autres mesures. Inversement, l'absence d'un score pathologique n'impliquait pas non plus l'absence d'autres scores pathologiques. Le profil le plus représenté dans notre groupe de patients (chez 4 d'entre eux) était une combinaison de cinq scores clés de la dextérité affectés incluant : le temps de relâche, l'erreur pendant le *tracking*, le nombre d'appuis *overflows*, le taux d'omission et le nombre d'UEFTs. Pour résumer, les profiles individuels montrent que même les patients ayant des dextérités « normale » par rapport aux échelles cliniques peuvent avoir des scores affectés et que tous les patients ne sont pas affectés de façon similaire dans leurs scores.

Relations et corrélations avec les mesures cliniques

Les profils de dextérité (comme décrit plus haut) n'étaient pas complétement cohérents avec les scores cliniques. Parmi les cinq patients ayant un score maximal (score normal) à l'ARAT (P01, P02, P04, P08, P10), et de plus, ayant une préhension et des mouvements de la main considérés comme normaux, tous étaient affectés dans au moins une des six mesures faites avec le FFM. Quatre profils différents étaient observables : P04 avait des scores pathologiques dans les six mesures FFM, P10 avait des scores pathologiques dans 3 mesures : deux dans le *multi-finger tapping* et un dans le *single finger tapping* (grand nombre d'appuis *overflows*), P02 et P08 avaient des scores pathologiques pour deux scores du *multi-finger tapping*, mais aucun dans les autres tâches. Enfin, P01 avait une performance pathologique dans les deux mesures du *finger force tracking* seulement. Nous avons testé les corrélations entre les mesures de performances obtenues dans les tâches FFM et les scores à l'ARAT ou au MPUT. La pente d'augmentation de la fréquence du *single finger tapping* corrélait avec la performance à l'ARAT (figure 20A, R=0,88 ; P=0,0003) et avec le score %Pick-Up (figure 20B, R=0,77 ; P=0,004). Chez un patient, plus la pente d'accélération était élevée (proche de 1) pendant le *single finger tapping*, plus le patient avait de meilleurs scores à l'ARAT ou au MPUT. Le taux de succès pour les configurations à un doigt pendant le *multi-finger tapping* semblait aussi corréler avec l'ARAT (Figure 20C, R=0,73; P=0,03) et avec le %Pick-Up (figure 20D, R=0,77 ; P=0,02). Cette fois-ci encore, un plus haut taux de succès au *multi-finger tapping* était mesuré chez des patients ayant de meilleurs scores à l'ARAT et au MPUT. Pour le *finger force tracking* nous n'avons trouvé aucune corrélation entre les performances mesurées et les mesures cliniques. Nous avons également testé les relations entre les scores FFM, les 6 mesures du profil de dextérité, et avons trouvé quatre corrélations significatives (sur 15 testées, Tableau 4). La plus forte de ces corrélations était celle entre la pente d'accélération et le nombre d'UEFTs (R^2=0,55).

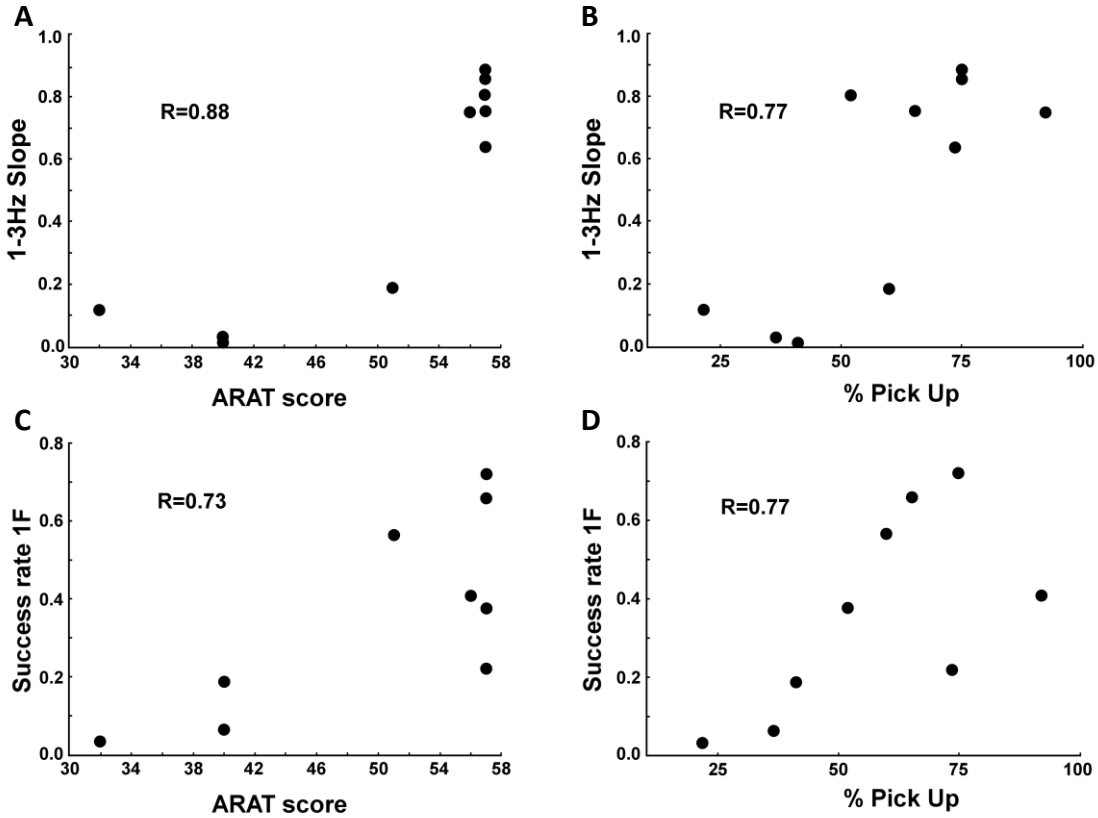

Figure 20: Corrélations significatives avec les mesures cliniques. A-B) *Single finger tapping* (N=10) : A) Corrélation entre la pente d'augmentation de la fréquence (1-3Hz) et le score à l'ARAT. B) Corrélation entre la pente d'augmentation de la fréquence (1-3Hz) et le score au MPUT (% Pick-Up). C-D) *Multi-finger tapping* (N=9). C) Corrélation entre le taux de succès et le score à l'ARAT. D) Corrélation entre taux de succès et le score au MPUT (% Pick-Up).

Tableau 4 : Corrélations de Pearson (coefficient R^2) entre les scores clés de dextérité.

		Finger force tracking		Single finger tapping		Multi-finger tapping	
		Total error	RD	1-slope (1-3Hz)	OF 1Hz	Omission rate	UEFT 1F
Finger force tracking	Total error						
	RD	0.38					
Single finger tapping	1-slope (1-3Hz)	0.28	0.19				
	OF 1Hz	0.10	0.11	0.27			
Multi-finger tapping	Omission rate	**0.49**	0.14	**0.47**	0.04		
	UEFT 1F	0.21	0.24	**0.55**	0.27	**0.47**	

Total error: erreur totale pour le *finger force tracking*; RD (release duration): temps de relâchement pour le *finger force tracking*; 1-slope (1-3Hz): pente d'accélération (1-3Hz) pendant le *single finger tracking*; OF 1Hz: nombre d'appuis *overflows* pendant les conditions à 1Hz; UEFT 1F: nombre d'UEFTs dans les configurations à un doigt du *multi-finger tapping*. Coefficients de corrélation en gras : P<0,05 significatif.

Evolution de la dextérité après l'AVC (données préliminaires)

Bilan à S1

A S1, les patients avaient une récupération très faible avec des scores FMMS de la main inférieurs à 7. Leur force maximale dans leur main affectée était faible et ils n'étaient pas en mesure d'effectuer un *tapping* pouce-index. Ils n'étaient pas en mesure d'effectuer entièrement le MPUT et réussissaient (pour Pat01 et Pat03) à saisir des objets mais en utilisant la main entière (tableau 5). De plus à S1, aucun patient n'avait de PEM lors des mesures TMS du côté affecté (tableau 6). Les patients avaient tous les trois une lésion touchant le faisceau corticospinal (figure 21A). Le patient Pat01 avait la plus petite coupure (CST lesion load : tableau 5) du faisceau avec 2,65mm3, suivi de Pat02 avec 3,29mm3 et Pat03 avec 4,19mm3. Dans le cadre de ce protocole, un patient a pu compléter les trois tâches FFM utilisées pour le profil de dextérité à chacun de ces bilans (Pat01). Les deux autres patients n'ont pu accomplir le bilan complet qu'à M3 et M6, l'un (Pat02) n'a pu effectuer aucune tâche à S1 et l'autre (Pat03) n'a pu effectuer que le *finger force tracking* et le *single finger tapping* à S1. Ces bilans nous ont permis de mesurer l'évolution de ces scores clés et donc de leur performance de dextérité de façon longitudinale permettant ainsi de recouper nos mesures avec les mesures cliniques, anatomiques et physiologiques.

Tableau 5 : Données cliniques longitudinales.

Patient	Genre	Age	Type AVC	Territoire touché	Lesion load (mm³)	Bilan	FMMS total	FMMS main	Force Maximale (kg)	Pick-up Test (sec)	Tapping (pouce/index)
Pat01	F	50	I	ACM G	2,65	**S1**	26/64	6/14	2	>60*	0
						M3	64/64	14/14	16	16	34
						M6	58/64	14/14	19	13	38
Pat02	M	65	I	VB	3,29	**S1**	0/64	0/14	0	impossible	0
						M3	60/64	14/14	16	24	40
						M6	62/64	14/14	17	26	42
Pat03	M	63	I	ACM D	4,19	**S1**	50/64	4/14	3	1 objet/min	0
						M3	54/64	13/14	16	20	38
						M6	56/64	14/14	23	18	34

F : féminin ; M : masculin ; I : ischémique ; ACM : artère cérébrale moyenne ; Lesion load : taille de la lésion sur le faisceau corticospinal ; VB : vertébro-basilaire ; FMMS : Fugl Meyer Motor Scale ; * : 5 objets en 60 secondes

Tableau 6 : Données TMS longitudinales.

	S1		M3		M6	
	Non affecté	**Affecté**	**Non affecté**	**Affecté**	**Non affecté**	**Affecté**
Pat01						
Seuil Moteur	65%	NO	66%	89%	42%	61%
PEMmax (µV)	715	NO	441	111	876	904
Pat02						
Seuil Moteur	62%	NO	46%	73%	46%	61%
PEMmax (µV)	792	NO	999	399	761	949
Pat03						
Seuil Moteur	49%	NO	51%	NO	49%	87%
PEMmax (µV)	886	NO	614	NO	367	512

Seuil moteur (en % de TMS max.) mesuré pour 5 stimulations/10 aboutissant à un PEM. PEM max mesuré en µV. NO=PEM absent.

Amélioration des scores cliniques

Concernant la clinique, les patients amélioraient tous les trois fortement leur scores cliniques à M3 (FMMS, Force, MPUT, *Tapping* pouce-index ; tableau 5). Leurs scores cliniques s'amélioraient peu ou se stabilisaient ensuite à M6, atteignant des niveaux normaux pour le FMMS (les trois) et le MPUT (sauf Pat02) ou proches de la normale (Force maximale, *tapping* pouce-index).

Amélioration des scores FFM

Concernant les mesures FFM, les améliorations observées chez les patients Pat01 et Pat02 semblaient suivrent la même tendance, avec une amélioration régulière et partielle à M3 puis à M6 pour les scores d'erreur de *tracking*, de temps de relâchement, d'accélération du *tapping* (1-pente 1-3Hz) et du taux d'omission. Certains de ces scores atteignaient même des valeurs non pathologiques à M6 chez ces deux patients (figure 21B-G). En revanche chez ces deux mêmes patients on constatait également une augmentation du nombre d'appuis *overflows* et d'appuis involontaires (UEFTs) à M3 et qui restaient élevés à M6 (figure 21 E et G). L'amélioration des scores FFM pour le Pat02 était différente. En effet même s'il était incapable d'effectuer les tâches FFM à S1, le patient atteignait des scores FFM proches du seuil de normalité dès le deuxième bilan (M3, figure 21 B-G) montrant ici une très forte amélioration. Ces scores ne variaient ensuite presque pas à M6, se stabilisant au même niveau que celui de M3. Contrairement aux deux autres patients, Pat02 n'avait pas d'augmentation des scores d'*overflows* ou d'UEFTs.

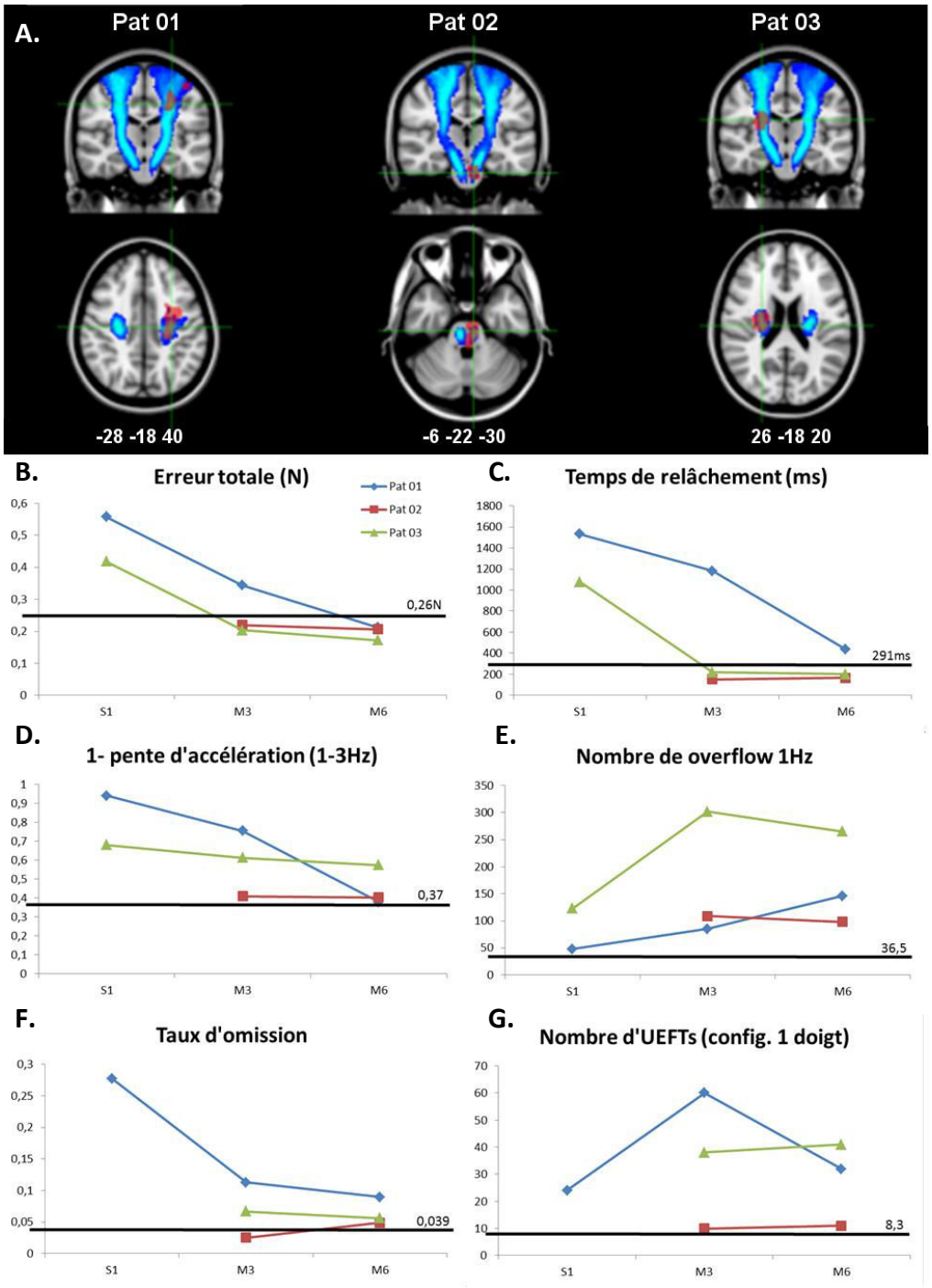

Figure 21 : Superposition lésions / voie corticospinale et évolution de la dextérité au cours du temps. A) IRM anatomique normalisée en vue radiologique avec un modèle des voies corticospinale (en bleu) sur lesquelles sont superposées les masques correspondant aux lésions des patients (en rouge). B)C)D)E)F)G) Graphiques représentant les six scores utilisés pour le profil de dextérité des patients AVC (voir figure 19). Ces six scores sont ceux obtenus par trois patients lors de bilan FFM à une semaine (S1), à trois mois (M3) et à six mois (M6) de l'AVC. Ils montrent l'évolution de la performance des patients au cours du temps. Le seuil représenté par une ligne noire est le même pour chaque score que celui calculé à partir de la moyenne du groupe témoin plus deux écart-types. Les scores supérieurs à ce seuil sont considérés comme affectés et ceux inférieurs à ce seuil comme dans la normale.

Amélioration de l'excitabilité corticale

Concernant l'excitabilité corticale, seuls les patients Pat01 et Pat02 récupéraient un PEM du coté lésé à M3 avec des seuils moteurs plus élevés ainsi que des PEM max plus petits que ceux du coté non affecté (tableau 6). A M6 ces mesures tendaient à s'améliorer chez les patients Pat01 et Pat02 jusqu'à se rapprocher des valeurs mesurées du coté non lésé (tableau 6). Pour Pat03 qui n'avait aucun PEM à M3, on constatait la récupération d'un PEM à M6 avec un seuil moteur très élevé comparé à celui du coté non affecté (tableau 6).

Liens entre amélioration de l'excitabilité et des scores FFM avec la lésion

On constatait une relation entre la taille de la lésion (CST lesion load) de la voie corticospinale et l'excitabilité corticale, avec Pat01 et Pat02 qui avaient les plus petites lésions et la récupération d'un PEM plus précoce que Pat03 qui avait la plus importante lésion. L'excitabilité n'est pas liée à l'amélioration des scores FFM car Pat03 qui n'avait pas de PEM à M3 pouvait tout de même effectuer les tâches FFM et avait deux scores en dessous du seuil pathologique. Enfin, la taille et la localisation de la lésion sur la voie corticospinale paraissait liée à la récupération des scores FFM, avec les patients Pat01 et Pat03 qui possédaient une lésion haute montraient une récupération plus progressive que celle de Pat02 qui avait une lésion très basse (pontique) et qui récupérait dès M3 un bon niveau de performance pour les tâches FFM.

En résumé, ces résultats montraient une évolution non-homogène des scores cliniques, des scores FFM clés et de l'excitabilité corticale au cours de la récupération dans le cadre d'une thérapie normale, avec une influence de la localisation de lésion de la voie corticospinale, même s'il ne s'agissait que de trois cas.

Résultats : Etude 2 : Dextérité et schizophrénie

Comme exposé précédemment, l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie vise à expliquer la présence de symptômes moteurs dans cette maladie. En effet, comme l'ont déjà montré d'autres études avec les SNM, ces symptômes moteurs peuvent être le reflet, la partie quantifiable et mesurable de la charge neurodéveloppementale sous tendant l'apparition de la maladie et de son évolution. Dans cette même optique, la motricité fine et notamment la dextérité pourraient servir de marqueurs comportementaux, quantifiables, de l'évolution de la

maladie mais aussi de son apparition, permettant de mieux prédire le destin clinique de patients à ultra haut risque. Avant de pouvoir utiliser l'analyse de la dextérité chez des patients prodromiques, il est tout d'abord important de l'étudier chez des patients chroniques. Nous avons précédemment étudié le contrôle moteur chez des patients atteints de schizophrénie (Térémetz et al., 2014) dans une tâche visuomotrice de contrôle de force de préhension (avec le Power Grip Manipulandum, PGM ; Bleton et al., 2014). Dans cette étude, nous avions notamment constaté que les patients schizophrènes faisaient significativement plus d'erreur, avaient une plus grande variabilité de force et avaient un plus long temps de relâchement lors de la tâche de contrôle de force que les témoins (figure 22). Ces résultats étaient présents chez des patients traités avec des antipsychotiques mais aussi chez des patients non-traités suggérant que ces déficits de contrôle de force n'étaient pas imputables au traitement. Cette étude nous avait permis de constater que les déficits moteurs, qui sont subtils dans la schizophrénie, étaient mesurables avec des tâches de dextérité (ici de contrôle de force de préhension) et nous a confortés dans notre idée de poursuivre l'étude du contrôle de la dextérité chez ces patients.

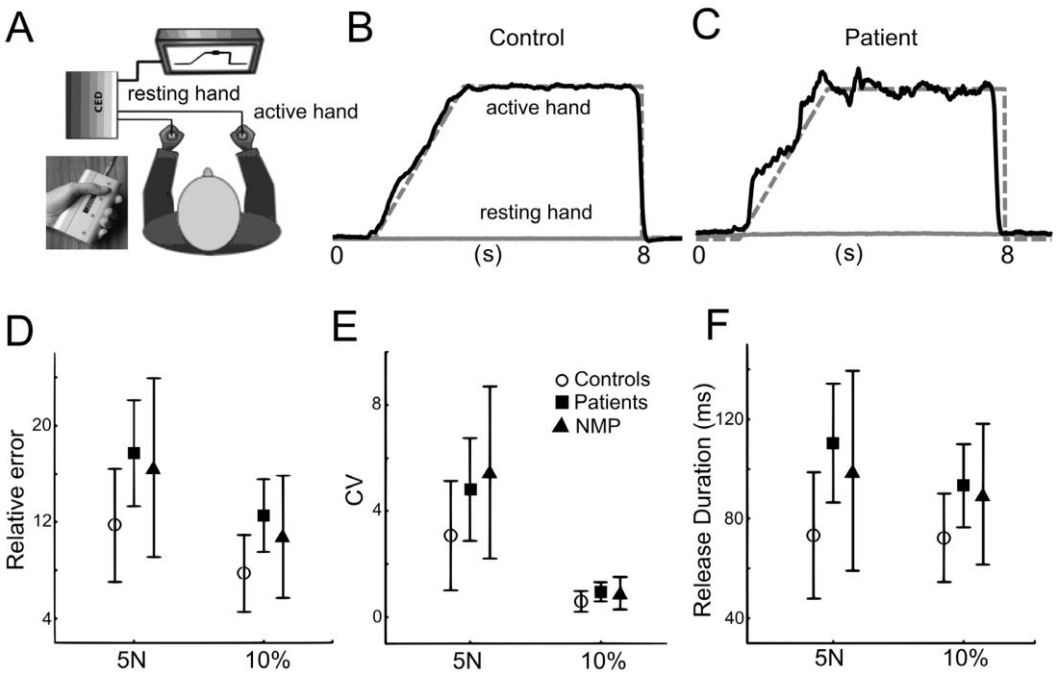

Figure 22 : Contrôle de force de préhension perturbé chez des patients schizophrènes. A) Schéma représentant la tâche visuo-motrice de contrôle de force de préhension. B) et C) Données brutes d'un essai lors de la tâche chez un témoin et chez un patient. Les trois graphiques D-F montrent les différences de groupes pour : D) la quantité d'erreur relative moyenne effectuée à 5N de force cible et à 10% de la force maximale du sujet. E) CV moyen pour les essais à 5N et 10%. F) Temps de relâchement moyen à 5N et 10%. Le groupe témoin est représenté par des cercles, celui des patients traités avec des antipsychotiques par des carrés noirs et celui des patients non-traités par des triangles noirs.

Les objectifs de cette deuxième étude étaient de i) tester la faisabilité et ii) la sensibilité des mesures FFM par la détection de déficits de dextérité dans cette pathologie où les symptômes moteurs sont moins importants ; mais également de iii) caractériser la dextérité chez des patients schizophrènes et de l'étudier à la lumière d'autres tests cliniques et neuropsychologiques afin de mieux comprendre les relations existants entre les symptômes moteurs de la maladie et les déficits cognitifs ou la sévérité de la maladie. Ainsi nous espérions mettre en évidence des marqueurs moteurs de la maladie qui viendraient compléter l'ensemble d'outils diagnostics déjà utilisés. Pour cela nous avons mesuré la dextérité chez des patients schizophrènes que nous avons comparés à des sujets témoins, dans le cadre d'un protocole de remédiation cognitive pour lequel un important bilan clinique et neuropsychologique a été effectué au début et à la sortie du protocole.

Tableau 7 : Données démographiques et cliniques.

Caractéristiques démographiques	Patients (N=35)	Témoins (N=20)
Ratio homme : femme	2,2:1	1,9:1
Age (années)	31,3 ±10,2	31,7 ±9,6
Durée des études (années)	13,4 ±2,5	-
Caractéristiques cliniques		
Age de premier épisode	21,2 ±5,2	-
Durée de la maladie (années)	10,3	-
Age de premier traitement antipsychotique	21,4 ±5,3	-
Age de la première hospitalisation	23,6 ±6,8	-
Nombre d'hospitalisations	3,0 ±2,5	-
Score PANSS		
- Total	65,5 ±14,6	-
- Symptomes Positifs	11,5 ±3,5	-
- Symptomes Négatifs	18,25 ±5,2	-
- Désorganisation	8,6 ±2,1	-
- Symptomes Généraux	35,8 ±10,3	-
Score MMSE		
- Total	27,2 ±2,3	-
- Modifié	32,1 ±2.5	-
Traitement		
Equivalents chlorpromazine – CPZe (mg/j)	425,7	-
Performances motrices		
MPUT main droite (s)	16,8 ±7,5	12,0 ±2,2
Sensibilité tactile (% de 0,07g)	91%	95%
Force maximale volontaire (main droite)	37,6 ±10,3	42,6 ±12,9

Mesures cliniques

Concernant la population de patients, les scores à la PANSS montraient un plus haut niveau de symptômes négatifs (moyenne de 18,25 ±5,2) que de symptômes positifs (moyenne de 11,5 ±3,5). Les symptômes généraux avaient un score moyen de 35,8 ±10,3 donnant ainsi un score total moyen de 65,5 ±14,6. Le score moyen de désorganisation était 8,6 ±2,1. Concernant les SNM, le score total des patients était de 13,63 ±7,55. Le groupe de patients n'avait pas de mouvements anormaux avec un AIMS moyen proche de 0 et un score moyen à la Simpson-Angus de 1,07. Les scores et sous-scores complets sont présentés dans les tableaux 7 et 8.

Tableau 8 : Mesures neuropsychologiques à T1.

Neuropsychological tests	**Mean (SD)**
WCST	
Total number of categories	4,85 (2,02)
D2	
_GZ	397,81 (106,21)
_F%	3,7 (4,35)
_KL	163,22 (31,90)
_GZ-F	390,77 (81,27)
WAIS III	
Digit span total	8,33 (±2,71)
Spatial span total	8,69 (±2,71)
Digit symbol -– copy	104,22 (±50,98)
BADS	
Zoo map test v1 planification time	157,74 (±163,74)
Zoo map test v1 total score	4,13 (±3,50)
Hanoy's tower	
Relation time / disk moves	4,41 (±3,64)
Relation number of moves/number of minimal moves	1,73 (±0,63)
Stroop	
Relation interference / denominator	55,13 (±27,69)
SNM	
Total score: mean (SD)	13,63 (±7,55)
Sensorial integration subscore: mean	1,25
Motor coordination subscore: mean	2,19
Motor integration subscore: mean	0,38
Simpson-Angus: mean	1,07

Mesures neuropsychologiques

Les scores et sous-scores des échelles neuropsychologiques sont présentés dans le tableau 6.

Comparaisons de groupes

Pour le Moberg Pick Up test (MPUT), les patients étaient significativement plus lents que les témoins (patients : 16,8 ±7,5 sec vs témoins : 12,0 ±2,2 sec, P=0,008), suggérant une diminution du niveau global de dextérité chez ces patients. Les comparaisons de groupes suivantes concernent les quatre tâches du FFM et vont nous permettre de clarifier les différents aspects de la dextérité qui seraient affectés chez ces patients.

Performances dans les tâches FFM : sujets schizophrènes vs. sujets sains.

Le *Finger force tracking*

Les patients ont montré un contrôle de force altéré pendant cette tâche visuomotrice (Figure 23A). En effet les patients faisaient significativement plus d'erreur par rapport aux témoins (patients : 0,20 ±0,06 N ; témoins 0,14 ±0,04 N; effet GROUP: F=14,9, P=0,0003; Figure 23A) dans toutes les conditions de la tâche (force 1N/2N et phases). La variabilité de force (CV) durant la tâche était également significativement plus élevée chez les patients que chez les témoins (patients: 2,86 ±1,08; témoins: 2,02 ±0,56; effet GROUP: F=4,6, P=0,04). En revanche, aucune différence n'a été trouvée concernant le *timing* (*onset* et *offset*), ou concernant le temps de relâchement entre les deux groupes.

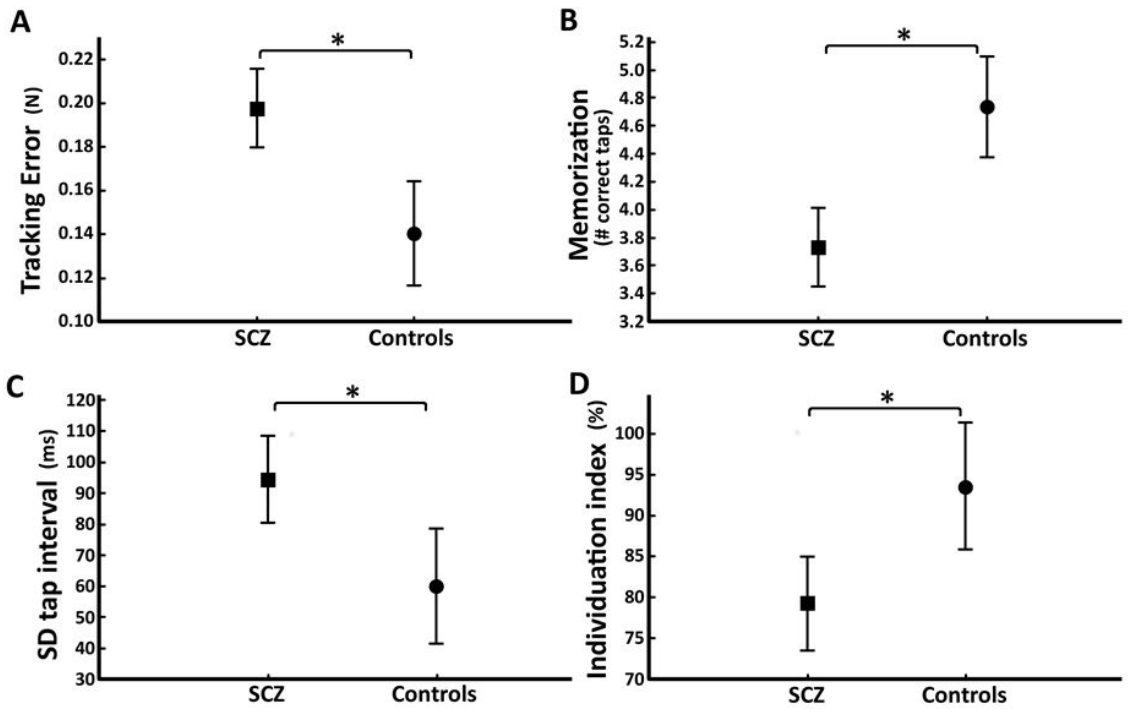

Figure 23: Comparaisons de groupes pour les principales mesures FFM. Ces graphiques montrent les différences de groupe dans les quatre scores FFM les plus discriminants. Les patients (SCZ) sont représentés par des carrés et les témoins (controls) par des cercles. A) L'erreur (N) pendant le *finger force tracking*. B) Le nombre d'appuis corrects moyen par essai pendant la phase de restitution (mémorisation) du *sequential finger tapping*. C) *SD tap interval* (en ms) moyen sur tous les essais et toutes les conditions du *single finger tapping*. D) Index d'individuation de tous les doigts dans toutes les configurations du *multi-finger tapping*.

Le *Sequential finger tapping*

Deux patients ont été exclus de cette analyse à cause de problèmes survenus pendant l'acquisition des données (d'où N=33). Les patients montraient un nombre d'appuis corrects significativement plus bas que celui des témoins (patients: 4,04 ±0,63; témoins: 4,68 ±0,25; effet GROUP: F=18,9, P=0,00007). Cette différence était encore plus importante pendant la phase de restitution de la séquence, ce qui correspondait à la composante mémorisation de la tâche (patients: 3,73 ±1,00; témoins: 4,74 ±0,30; effet GROUP: F=19,1, P=0,00006; Figure 23B). Tout au long de l'avancement de la tâche, les patients et les témoins augmentaient leur nombre d'appuis corrects à chaque essai (effet TRIALS : F=12,7, P<0,000001; Figure 24A). Si l'on sépare la tâche en trois phases consécutives distinctes (première et deuxième moitié de la phase d'apprentissage (P1 et P2) et la phase de restitution

(P3), chacune constituée de 5 essais), les patients commençaient la tâche avec un nombre d'appuis corrects significativement réduit par rapport aux témoins (patients: 3,89 ±0,68; témoins: 4,47 ±0,48; effet GROUP/PHASE: F=6,47, P=0,002; test post-hoc P1 (scz/tem): P=0,002; Figure 24B). Ensuite, durant la seconde moitié de la phase d'apprentissage (P2), les deux groupes amélioraient leur nombre d'appuis corrects (patients: 4,48 ±0,56; post-hoc test P1/P2: P=0,000001; témoins: 4,84 ±0,20; test post-hoc P1/P2: P=0.013), et les patients arrivaient alors à atteindre un niveau de réussite similaire à celui des témoins (légèrement inférieur, mais statistiquement non différent, test post-hoc P2 (scz/tem) : P=0,06). Pendant la phase de restitution (P3), les témoins maintenaient le même nombre d'appuis corrects (témoins : 4,74 ±0,30; test post-hoc P2/P3: P=0,49) tandis que la performance des patients diminuait fortement jusqu'à atteindre leur niveau de départ (P1) (patients: 3,73 ±1,00; test post-hoc P2/P3: P=0,000001). Les deux groupes faisaient le même genre d'erreurs pendant la tâche et les patients faisaient des essais significativement plus lents pendant la phase de restitution que les témoins (patients: 2674 ±693 ms; témoins: 2027 ±480 ms; effet GROUP: F=12,9, P=0,00001).

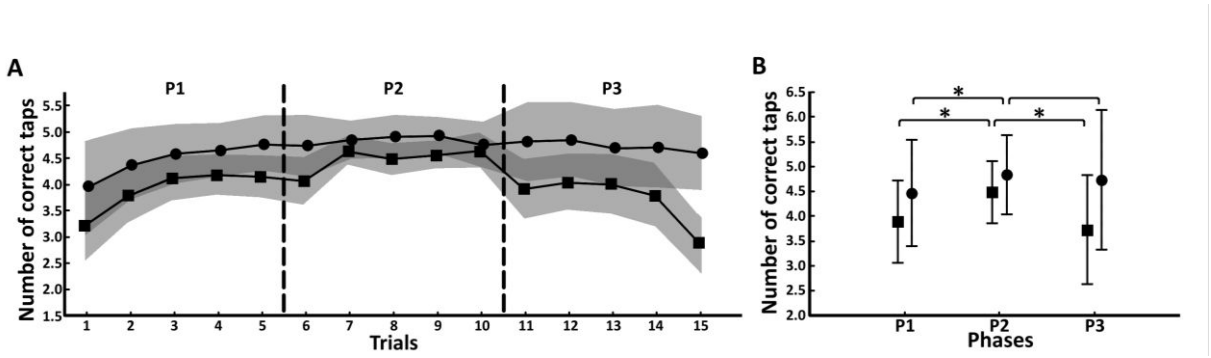

Figure 24: *Sequential finger tapping* et mémorisation. A) Ce graphique représente le nombre moyen d'appuis corrects pour les 15 essais du *sequential finger tapping* (séquence A, B et C). Les patients sont représentés par des carrés et les témoins par des cercles. L'écart-type de chaque groupe est représenté par un halo gris autour des valeurs moyennes. B) Graphique représentant le nombre moyen d'appuis corrects pour les 3 phases (P1 : première moitié de la phase d'apprentissage, P2 : deuxième moitié de la phase d'apprentissage et P3 : phase de restitution) du *sequential finger tapping* (séquence A, B et C).

Le *Single-finger tapping*

La vitesse moyenne de *tapping* (fréquence de *tapping*) était similaire chez les patients et chez les témoins, et dans les deux groups, proche des fréquences cibles de 1, 2 et 3 Hz et pendant les phases avec et sans stimulus auditif. Pourtant, les patients montraient un temps d'intervalle

entre les appuis (*tap interval*) significativement plus variable que celui des témoins (SD patients: 94,5 ±50 ms; témoins: 60,1 ±17,2 ms; effet GROUP : F=8,8, P=0,004; Figure 23C), et ce pour toutes les conditions de la tâche (FINGER, FREQUENCY, PHASE). Il n'y avait en revanche aucune différence dans les autres mesures comme les appuis d'erreurs ou d'*overflows* pendant la tâche.

Le *Multi-finger tapping*

Les patients montraient un index d'individualisation significativement réduit par rapport aux témoins (patients: 79 ±20 %; témoins: 94 ±6 %; effet GROUP: F=9,0, P=0,004; Figure 23D), et ce pour les quatre doigts et pour les configurations à un ou deux doigts. Dans cette étude, les patients schizophrènes ne montraient pas de difficultés pour sélectionner les doigts demandés lors de la tâche (contrairement à l'étude 1 chez les patients AVC), c'est pourquoi nous considérions dans ces analyses que l'index de sélectivité n'avait pas d'importance puisqu'il était proche de 1,00 dans les deux groupes, et nous considérons que l'index d'individualisation reflétait directement la performance des sujets dans cette tâche. Les patients avaient également des intervalles de temps inter-appuis significativement plus long que les témoins dans les configurations à deux doigts (patients: 380 ±18 ms; témoins: 304 ±24 ms; effet GROUP: F=6,6, P=0,01).

Hétérogénéité des profils de dextérité

Les profils individuels de dextérité sont présentés sous forme de graphiques (de type radar plot) et sont constitués des quatre scores clés des tâches FFM (c'est-à-dire les plus discriminants ; z-score de respectivement, l'erreur pendant la rampe pendant le *force tracking*, la mémorisation pendant le *sequential finger tapping*, l'index d'individualisation pour le *multi-finger tapping* et la *SD tap interval* pour le *single-finger tapping*, figure 25). Le groupe de patients a été divisé en quatre sous-groupes en se basant sur la sévérité de leurs déficits. Cette sévérité a été caractérisée par le nombre de z-scores affecté par patient. "Group_0" (7 patients) avec tous les 4 z-scores <2 (c.a.d. non-affecté), "group_1" (13 patients) avec un seul z-score affecté (>2), "group_2" (4 patients) avec deux z-scores affectés, et "group_3" (9 patients) avec trois ou quatre z-scores affectés. Dans le group_0, les 7 patients avaient des indices de performance inférieurs au seuil d'anormalité et montraient des radar-plots homogènes (figure 25A). Dans le group_1, la majorité des 13 patients avaient leur z-score affecté proche du seuil de pathologie (>2 et <3), et seulement un seul de ces patients possédait un z-score supérieur à 4 (figure 25B). Dans le group_2 et le group_3 (figure 25C et 25D), la

plupart des scores affectés étaient supérieurs à 3 ou à 4, donnant des profils aux patterns hétérogènes et de large amplitude. D'un point de vue quantitatif, ces radar plots nous indiquaient que les patients avec un grand nombre de scores affectés (>2) étaient aussi ceux avec les valeurs les plus anormales (typiquement un z-score >3, figure 25).

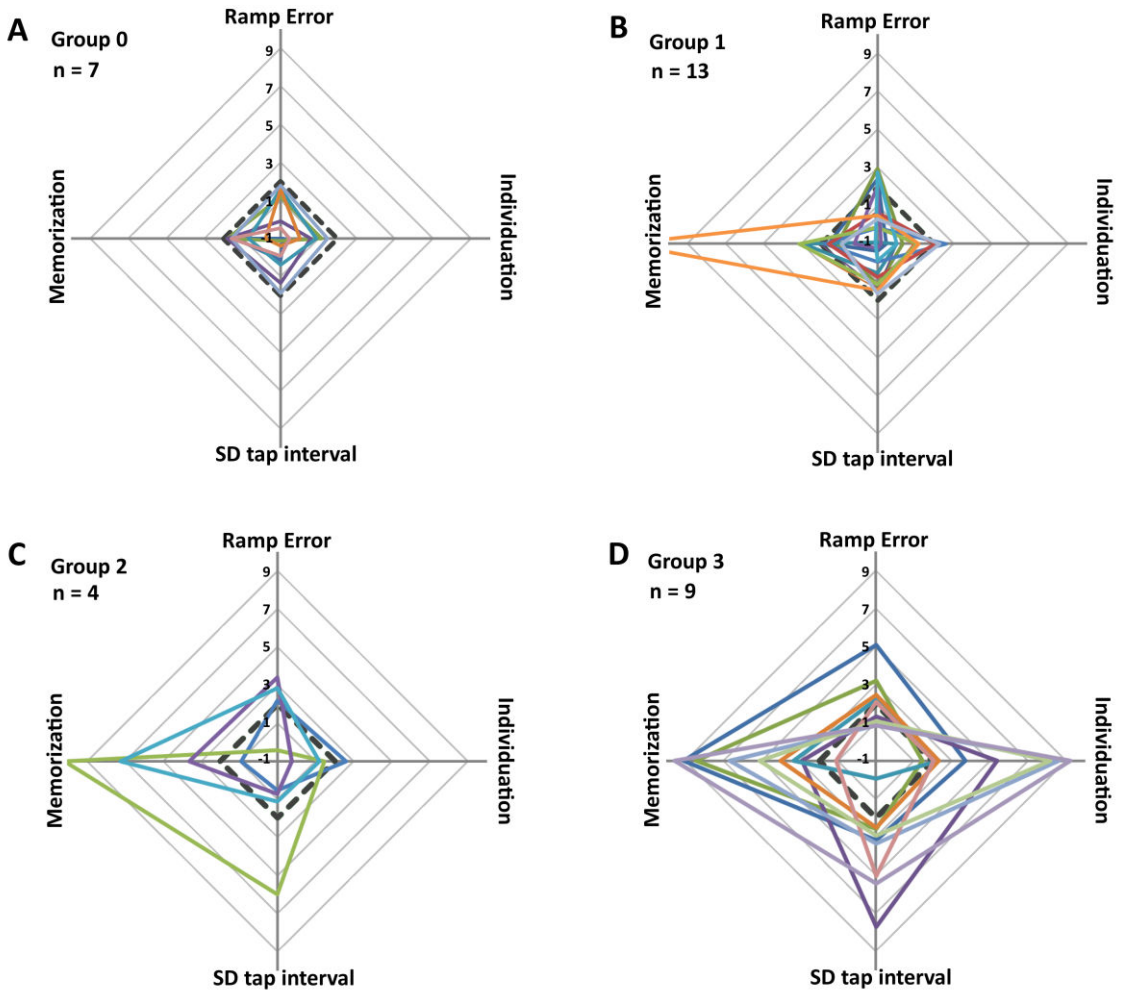

Figure 25 : Représentation visuelle des quatre principaux scores FFM (Erreur pendant la rampe du *finger force tracking*, l'index d'individualisation du *multi-finger tapping*, la *SD tap interval* du *single finger tapping* et le score de mémorisation du *sequential finger tapping*) sous forme de radar plot. Chaque score a été converti en z-score à partir de la moyenne et de l'écart-type du groupe témoin. Les 33 patients qui ont effectué les quatre tâches sont affichés par groupes de sévérité. Les lignes pointillées représentent le seuil de normalité (moyenne + 2 écart-types), les scores supérieurs à ce seuil sont considérés comme anormaux (affectés).

Mesures FFM et mesures cliniques

Des corrélations de Spearman entre les mesures cliniques et neuropsychologiques et les scores FFM clés montraient certaines relations. Le score mémorisation du FFM était significativement corrélé à la PANSS (R=0,53, P=0,0019, Figure 26A) et plus particulièrement à la dimension désorganisation de la PANSS (R=0,55, P=0,0012). Le score de mémorisation ne corrélait pas avec les SNM ou d'autres mesures neuropsychologiques. En revanche, le score erreur du *tracking* corrélait fortement avec les sous-scores coordination motrice (R=0,61, P=0,0004), intégration motrice (R=0,53, P=0,003, Figure 26B) et intégration sensorielle des SNM (R=0,52, P=0,004), mais pas avec le score total des SNM. Aucune corrélation n'a été trouvée avec d'autres mesures. Le score FFM de l'individualisation, corrélait avec le sous-score de l'intégration sensorielle des SNM (R=0,50, P=0,006), trois sous-scores différents du test d'attention de la D2 (GZ: R=-0,60, P=0,001; KL: R=-0,62, P=0,0006; GZ-F: R=-0,62, P=0,0009, Figure 26C) et le score de mémoire de travail de la WAIS-III (R=-0,52, P=0,005, Figure 26D). Aucune corrélation n'a été trouvée entre le score FFM *SD tap interval* et des scores cliniques ou neuropsychologiques. Pour résumé, les corrélations nous montrent que le score de mémorisation pendant la séquence était corrélé avec la clinique (PANSS, désorganisation), alors que l'erreur pendant le *tracking* était corrélée avec les symptômes neurologiques (sous-scores SNM) et l'individualisation corrélait avec l'attention et la mémoire de travail (D2 et WAIS-III), en revanche le *SD tap interval* ne corrélait avec aucune mesure clinique ou neuropsychologique.

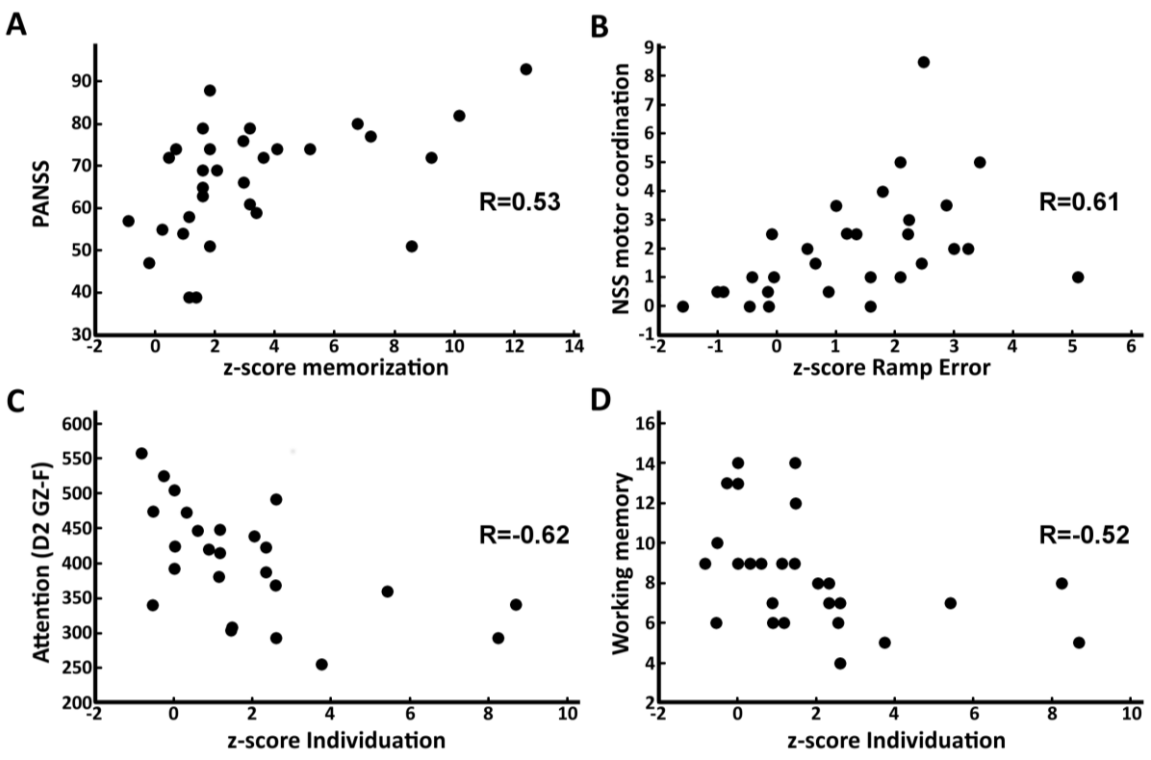

Figure 26: Corrélations cliniques et neuropsychologiques. Ces graphiques représentent les corrélations de Spearman entre les z-scores des quatre scores clés du FFM et les mesures cliniques et neuropsychologiques. A) Corrélation entre mémorisation (*sequential finger tapping*) et le score total de la PANSS. B) Corrélation entre erreur pendant la rampe du *finger force tracking* et le sous-score des SNM de la coordination motrice. C) Corrélation entre l'index d'individualisation et le score GZ-F du test de la D2 (attention). D) Corrélation l'index d'individualisation et le score de mémoire de travail.

Influence potentielle du traitement

L'équivalent chlorpromazine (CPZe) varie avec la sévérité du déficit de dextérité (comme mesuré avec les sous-groupes FFM, figure 27A) : en effet, le CPZe est significativement plus haut dans les group_2 (621mg/j) et group_3 (768mg/j), c.-à-d. les groupes fortement affectés dans les mesures FFM, que dans les groupes group_0 (194mg/j) et group_1 (274mg/j). Cependant, le CPZe ne corrèle pas avec les mesures cliniques et neuropsychologiques. Pour les scores FFM clés, le CPZe corrèle significativement avec l'erreur du *tracking* (R=0,47, P=0,01; Figure 27B), mais pas avec les trois autres scores clés. Des analyses par régression multiple montrent que les corrélations entre les scores clés du FFM de l'individualisation, du *SD tap interval* et de la mémorisation avec les mesures cliniques et neuropsychologiques restent significatives même avec le CPZe comme facteur covariant. Pour les corrélations entre l'erreur du *tracking* et les sous-scores SNM coordination motrice et intégration motrice

(figure 27B), le CPZe interfère, mais pour ces scores, l'erreur et le CPZe n'expliquent respectivement que 27% et 30% de la variance de la coordination motrice, et 20% et 27% de la variance de l'intégration motrice. Le traitement par anxiolytique a lui aussi un effet sur deux scores clés FFM : les patients avec anxiolytique (N=12) montrent des scores significativement plus élevés pour le *SD tap interval* (Z=2,46, P=0,01; Figure 27C), et pour l'index d'individualisation (Z=2,50, P=0,01; Figure 27D). Les thymo-régulateurs, les antidépresseurs et les sédatifs ne sont pas corrélés aux mesures de la dextérité.

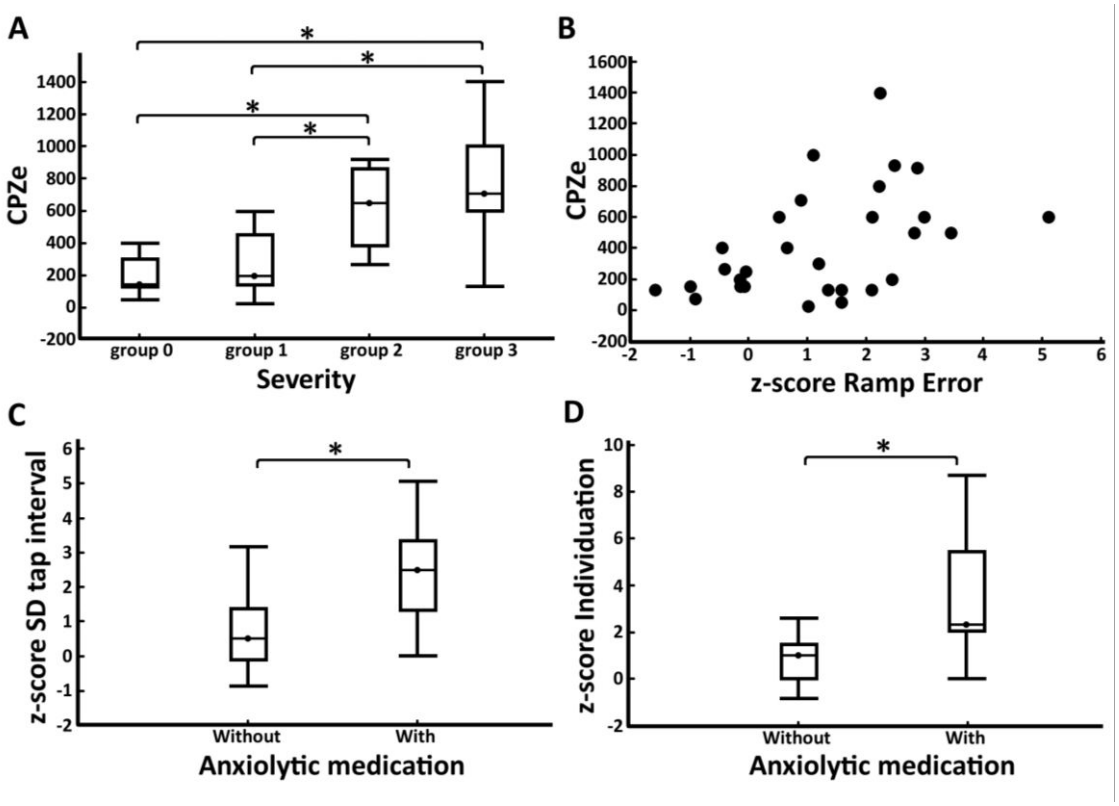

Figure 27 : Sévérité et influence du traitement. A) Valeurs médianes et boites à moustaches du CPZe pour chaque groupe de sévérité. B) Représentation de la corrélation de Spearman entre l'erreur pendant la rampe du *finger force tracking* et le CPZe. C) et D) Différences de groupes entre les patients traités avec des anxiolytiques et non traités pour les z-scores *SD tap interval* du *single finger tapping* et de l'index individualisation.

Evolution dans le temps

La remédiation cognitive et les changements de dextérité. Seize patients ont terminé le protocole de remédiation cognitive et passé le second bilan de mesures cliniques, neuropsychologiques et de dextérité avec le FFM. Chez ces patients, les tests ANOVA

montrent une diminution significative de l'erreur pendant le *finger force tracking* en condition post-remédiation cognitive par rapport à la condition pré-remédiation cognitive (effet T1/T2 : F=8,86, P=0,009; Figure 28A). Les patients montrent également une amélioration significative du score de mémorisation pendant la phase de restitution du *sequential finger tapping* en condition post-remédiation par rapport à la condition pré-remédiation cognitive (effet T1/T2: F=10,26, P=0,005; Figure 28B). En revanche, après la remédiation, aucun changement significatif n'a été trouvé pour les scores *SD tap interval* et individualisation, ni dans le traitement suivi par les patients.

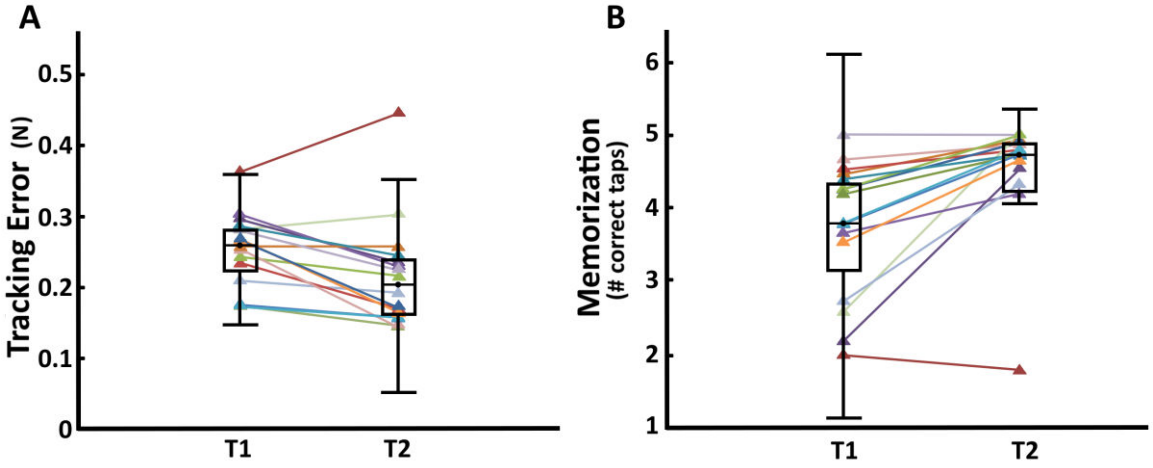

Figure 28 : Erreur du *finger force tracking* (A) et score de mémorisation du *sequential finger tapping* (B) représentés (triangles de couleurs) pour chacun des 16 patients ayant terminé la remédiation cognitive, à T1, avant la remédiation et à T2, après la remédiation. La performance de ces deux scores est améliorée à T2. Les boîtes à moustaches représentent les médianes et la dispersion du groupe de patients pour chaque condition.

En résumé, le FFM détecte des déficits de dextérité chez des patients schizophrènes dans les quatre tâches. Ces scores FFM clés affectés permettent d'établir des profils individuels et ne sont pas tous expliqués par le traitement antipsychotique. Ces différents scores FFM clés affectés corrèlent avec les échelles cliniques et neuropsychologiques. L'erreur pendant le *tracking* et la mémorisation s'améliorent après une remédiation cognitive.

Partie 4 : Discussion générale

L'objectif global de cette thèse était de valider l'utilisation du FFM comme nouveau moyen de mesure multidimensionnelle de la dextérité et chez des sujets sains et chez des patients atteints de pathologies affectant la dextérité. Le tout dans le but de tester i) la faisabilité de la mesure de la dextérité avec le FFM ; ii) la pertinence et la sensibilité de nos mesures chez les sujets sains et pathologiques, mais également de mieux iii) comprendre les interactions entre les différents composants de la dextérité et leur relation à la clinique et aux corrélats neuronaux (scores cliniques, lésions). Enfin, l'un des objectifs était également iv) de mettre en évidence à partir de nos expérimentations les améliorations à apporter à notre protocole de mesure et à notre outil pour optimiser la caractérisation de la dextérité mais aussi à terme développer un outil pour la rééducation de la dextérité. Ce sont ces problématiques que nous visons à contextualiser dans ce chapitre.

Discussion : Faisabilité

Les sujets sains et les patients SCZ n'ont rencontré aucun problème pour effecteur les différentes tâches du bilan FFM. Les patients AVC, qui étaient modérément affectés, ont été capables d'effectuer trois des quatre tâches FFM. Cependant, la tâche de *sequential finger tapping* semble difficile pour ces patients (seuls quatre patients parmi dix ont pu faire l'exercice) ; ceci est probablement dû à la vitesse de la tâche trop élevée (fréquence de défilement des cibles à l'écran de 1Hz, 5 secondes pour la présentation d'une séquence de 5 appuis). En terme d'ergonomie, les patients AVC ont souvent rencontré des difficultés pour maintenir les doigts sur les pistons, surtout pour l'auriculaire. Cette instabilité des doigts sur l'appareil provoquait un effet distracteur chez ces patients qui se détournaient parfois de l'écran pour regarder leurs doigts pour vérifier leur bonne mise en place ou pour les replacer correctement sur les pistons. Ce problème et ce besoin de visualiser les doigts pourraient être en partie dû à une sensibilité tactile diminuée comme montrée avec le test Semmes-Weinstein et mis en évidence dans certaines études (Meyer et al., 2016). Le FFM nous a permis d'identifier au moins un composant de la dextérité affecté chez chaque patient et ce même chez des patients qui avaient un score maximal à l'ARAT (Lang et al., 2006) ou une performance « normale » au Moberg Pick-Up Test. Cette étude préliminaire, malgré son petit échantillon de patients, confirme l'hypothèse que le FFM est plus sensible que d'autres

mesures cliniques pour détecter les altérations du contrôle moteur importantes dans la dextérité chez des patients après un AVC. Enfin chez des patients AVC avec de très forts déficits comme les patients Pat02 et Pat03, l'utilisation du FFM était difficile voire impossible mais il est logique que des patients ayant de très importants déficits ne puissent pas effectuer les tâches FFM. Ces expérimentations montrent donc que l'utilisation du FFM est faisable chez des patients AVC atteints de déficit de dextérité modéré à léger et qu'un minimum de mouvement et d'activation de la main et des doigts est nécessaire pour son utilisation.

Discussion : Limitations

Concernant l'étude avec les patients AVC, la principale limitation était la taille réduite de nos groupes. En effet certains de nos résultats (comme les corrélations entre les échelles cliniques et les scores FFM) demandent d'être confirmés avec de plus grands échantillons. Ces derniers donneront un plus grand panel de lésions en tailles et en localisations, avec également un panel de déficits plus représentatifs des patients post-AVC. Cependant, même avec notre échantillon réduit, nous avons trouvé des différences de groupes claires ainsi que des profils de dextérité variés. Deux limites méthodologiques du FFM ont pu être identifiées dans cette étude : le *sequential finger tapping* est trop difficile, principalement à cause d'un problème de positionnement et de maintien des doigts sur les pistons et que de la rapidité excessive de la tâche. Ces contraintes ont dû affecter la performance de certaines mesures.

Concernant l'étude avec les patients SCZ d'autres limitations peuvent être identifiées. Tout d'abord même si une partie des analyses montrent que toutes nos mesures affectées de la dextérité ne sont pas expliquées par le traitement, nous n'avons pas un groupe de patients non traités pour servir de groupe contrôle pour les effets du traitement. Ensuite pour la caractérisation des déficits de dextérité chez des patients schizophrènes, le fait que nous n'ayons que des patients stabilisés et qui plus est, en bonne condition (participation à la remédiation cognitive) limite probablement l'importance des déficits que nous avons mesurés. En effet ces patients bien portant ont probablement moins de symptômes moteurs que des patients non stabilisés ou en crise comme le suggère l'évolution des SNM (Whitty et al., 2003). Il serait également intéressant de compléter cette étude par la mesure des composants de la dextérité avec le FFM chez des apparentés sains de patients pour voir s'il existe également de légers déficits moteurs détectables, avec notre méthode, chez ces sujets à l'image des SNM (Mechri et al., 2009).

Discussion : Quantification de la dextérité chez des sujets normaux

Quantifier la dextérité des sujets sains est une étape importante pour pouvoir comparer la capacité manuelle des sujets affectés (par diverses pathologies). En conséquence, nous avons créé pour les deux études (AVC et SCZ) des seuils de « normalité » à partir de nos groupes de témoins. Dans les deux cas, ces groupes témoins étaient assez restreints et ne représentaient pas la population générale dans son ensemble, mais ils avaient l'avantage d'être appariés en âge. En revanche la dextérité peut également être influencée par d'autres facteurs comme l'utilisation des mains dans des tâches de haute précision au quotidien comme c'est le cas dans certains travails (artisans) ou la virtuosité dans certains domaines (sportifs, Kioumourtzoglou et al., 1998 ; musiciens, Furuya et Soechting, 2012). L'enregistrement d'un plus grand nombre de sujets permettrait d'obtenir une meilleure base de données à partir de laquelle nous pourrions calculer des seuils de normalité plus proches et plus représentatifs de la population générale. Par exemple, il a été montré que la dextérité diminuait avec l'âge chez l'adulte (Mathiowetz et al., 1985 ; Lindberg et al., 2009), les sujets de 25 ans n'ayant donc pas les mêmes moyennes et seuils que des sujets de 50 ans ou de 75 ans, il est donc important de la caractériser à ces différents âges de même qu'il serait important de la caractériser dans différents groupes de population comme les musiciens par exemple.

Il est cependant clair que certains aspects des tâches pouvaient poser problèmes aux sujets sains. Ils leur étaient parfois difficile de maintenir les doigts sur les pistons en toute circonstance. Ils devaient souvent lutter contre une levée réflexe de certains doigts en opposition aux mouvements de flexion d'autres doigts. Les témoins, étant plus observants de cette consigne (maintenir les doigts sur les pistons), il est possible que leurs nombres d'appuis involontaires et d'*overflows* soient virtuellement plus élevés que ceux des patients par rapport à leur réel niveau d'indépendance des doigts. Par exemple, les patients SCZ levaient beaucoup plus facilement les doigts et oubliaient parfois la consigne diminuant ainsi le nombre réel de mouvements involontaires enregistrés. Un autre exemple est que les patients AVC pendant les conditions du *single finger tapping* à 2Hz et 3Hz montraient peu d'*overflows* car leurs doigts n'étaient plus sur les pistons.

Discussion : Déficits de dextérité après AVC

Nous avons développé le FFM dans le but de quantifier la dextérité dans un contexte clinique. Cette étude concernant l'AVC a montré que le FFM permet cette quantification et la caractérisation des paramètres clés de la dextérité chez ces patients ayant de forts déficits de dextérité. Les patients que nous avons testés étaient capables d'utiliser le FFM et d'effectuer la majorité des exercices suggérant une faisabilité adaptée de notre bilan de mesure. Dans l'AVC, les lésions qui peuvent être importantes, pouvant perturber l'acheminement de la commande motrice par la voie corticospinale (Zhu et al., 2010) mais aussi la programmation du mouvement (séquence, *timing*) par une réduction de la connectivité dans les réseaux sensorimoteurs (Grefkes et Fink, 2011) affectant ainsi les différents composants de la dextérité. Comme attendu, la performance des patients était affectée dans chacune des quatre tâches visuomotrices : les patients montrent un contrôle de force moins précis que les témoins, un *tapping* des doigts ralenti, plus d'erreurs dans les tâches de multi *finger tapping* et de *sequential finger tapping*. Nous avons aussi constaté que les patients n'étaient pas affectés dans les différents composants de la dextérité de façon égale, permettant d'identifier des atteintes individuelles de la dextérité. Ces résultats vont être discutés plus en détails.

Performances comportementales: différences témoins - AVC

Concernant le *Finger force tracking*, qui requiert un contrôle précis de la force, nous avons montré que les patients hémiplégiques faisaient plus d'erreurs pendant le dosage de force et avaient aussi un temps de relâchement plus long que les témoins, recoupant ainsi avec ce qui avait déjà été montré dans des tâches de contrôle de force de préhension (Lindberg et al., 2012 ; Ye et al., 2014). En revanche avec le FFM, les patients ne montrent pas un niveau de variabilité de force (CV) plus élevé comme le montre Ye et al. (2014). Cependant, nos résultats sont en accord avec ceux de Lindberg et al. (2012) qui montrent un même niveau de CV pour une tâche de contrôle de force de préhension à des niveaux de force absolue similaires chez les patients et les témoins comme c'est le cas dans notre tâche.

Le *sequential finger tapping*, qui nécessite l'apprentissage moteur d'une séquence de mouvements des doigts, était trop difficile pour la plupart des patients. Cependant, quatre patients ont été capables d'effectuer la tâche complète, mais leur performance était significativement diminuée par rapport à celle des témoins. Alors que les témoins amélioraient leur taux de succès dès la première séquence (A) et maintenaient ensuite cette

performance au même niveau pendant les séquences B et C, les patients n'arrivaient à atteindre ce même niveau de performance que plus tardivement, à la troisième séquence (C). Ceci est cohérent avec la capacité d'apprentissage moteur intacte mais ralentie montrée chez des patients après un AVC (Boyd et Winstein, 2003 ; Tyrell et al., 2014).

Le *single finger tapping*, qui nécessite un contrôle du *timing*, révèle une bonne capacité des patients à faire correspondre temporellement leur *tapping* avec une fréquence imposée pour les conditions à 1Hz et 2Hz, mais au contraire qu'ils ont des difficultés à atteindre une fréquence de *tapping* de 3Hz contrairement aux témoins. Ceci suggère des problèmes de vitesse maximale de *tapping* plutôt que de *timing*. Les performances mesurées étaient similaires pour les quatre doigts et sans différences significatives entre eux. Certaines études ont montré des différences de vitesse maximale de *tapping* entre les différents doigts (Aoki et al., 2003), une mesure que nous n'avons pas effectuée dans cette étude. Cependant, du fait que les patients n'étaient pas en mesure d'atteindre la vitesse de 3Hz, nous considérons que leur vitesse maximale de *tapping* (dans leurs quatre doigts) est inférieure à 3Hz. D'autres études ont aussi montré des vitesses maximales de *tapping* diminuées chez des patients AVC mais aussi une régularité du *tapping* altérée (Calautti et al., 2006 ; Shimoyama et al., 1990). Cependant nous n'avons pas trouvé de problèmes de régularité chez nos patients, ceci est peut-être dû à la localisation des lésions dans nos groupes de patients et aux paramètres de *tapping* utilisés par notre tâche.

Pour le *multi-finger tapping*, qui requiert la sélection en direct des doigts, les patients étaient moins précis dans les appuis à effectués pour les conditions à un et à deux doigts, faisant plus d'erreurs d'omission (problèmes de sélection des doigts) et plus d'appuis involontaires (problèmes d'individualisation). Les gradients de voisinage des appuis involontaires que l'on observe chez les témoins sont cohérents avec les degrés connus d'indépendance des mouvements (Lang et Schieber, 2004) et des forces des doigts (Reilly et Hammond, 2000). Les appuis involontaires étaient plus fréquents chez les patients mais suivaient aussi les gradients de distance entre les doigts. Ceci est en accord avec une indépendance des doigts diminuée après un AVC, allant dans le sens d'autres études (Lang et Schieber, 2004 ; Raghavan et al., 2006 ; Lang et Schieber, 2003). En complément de ces précédentes observations basées exclusivement sur des mesures cinématiques, nous montrons ici que l'indépendance des doigts et son altération dans l'AVC est aussi quantifiable avec notre tâche combinant des contraintes cinétique et cinématiques.

L'ensemble de ces résultats montrent que le FFM permet la quantification des paramètres clés de la dextérité manuelle avec un seul et même appareil, en une seule session de mesure d'une

heure. Dans notre étude, nous avons trouvé des déficits dans les différents paramètres clés de la dextérité avec des résultats cohérents avec ceux trouvés dans d'autres études qui étudiaient ces différents paramètres séparément et avec d'autres approches, suggérant ainsi l'intérêt et la pertinence de nos mesures et de notre approche.

Relation avec des mesures (échelles) cliniques

Certaines de nos mesures corrèlent avec des mesures cliniques. Au vue de la taille de notre groupe de patients, ces corrélations doivent être prises avec précaution. Cependant, elles suggèrent que le *single finger tapping* ainsi que le taux de succès au *multi-finger tapping* sont liés au fonctionnement de la main mesuré par l'ARAT, et ce même si l'ARAT montre un clair effet de plafond. Ces deux composants de la dextérité corrèlent également avec la performance au Moberg Pick-Up Test. Ceci met en évidence des paramètres de contrôle communs, en particulier le *timing* (vitesse d'exécution) et la sélectivité des doigts. Ces résultats diffèrent de ceux de Raghavan et al., 2006, qui n'avaient pas trouvé de corrélation entre l'indépendance des doigts mesurée dans leur tâche et leurs scores cliniques. Pour cette première étude, on peut constater que le FFM fournit des mesures corrélant avec les échelles cliniques, qui devront être confirmées avec de plus grands échantillons de patients mais également avec d'autres types de scores cliniques.

Profils individuels de dextérité

Comme le FFM permet la mesure de plusieurs composants clés de la dextérité, il permet également d'obtenir des profils de dextérité affectée de façon individuelle. Ces profils de dextérité varient pour chaque patient et on peut constater que les patients ne sont pas également affectés dans tous les scores FFM. Ceci montre l'intérêt de pouvoir dissocier les quatre composants. Les profils individuels suggèrent que certaines de ces mesures sont indépendantes les unes des autres, même si le taux d'omission et la capacité à augmenter la vitesse de *tapping* corrèlent modérément avec les autres mesures. Ceci reste préliminaire, et de plus complètes analyses statistiques devront être faites sur de plus larges échantillons de sujets. Le profilage des déficits devraient permettre l'identification des composants de la dextérité les plus sévèrement affectés et permettre l'optimisation des protocoles de rééducation de façon individuelle (Thielbar et al., 2014).

L'indépendance des doigts

De notre point de vue, l'indépendance des mouvements des doigts représente un aspect fonctionnel de la dextérité. De toutes nos mesures FFM, quatre scores différents permettent de caractériser l'indépendance des doigts. (i) Le nombre d'appuis involontaires pendant le *single finger tapping* et le *multi-finger tapping*, (ii) le taux de succès à cette même tâche, (iii) le taux d'omission, et (iv) la distribution des appuis involontaires entre les doigts. Ces quatre mesures étaient affectées chez nos patients AVC, reflétant un degré d'individualisation des doigts diminué. Cependant, le *single finger tapping* est moins complexe que le *multi-finger tapping* ; en effet, ce dernier nécessite une sélection instantanée des différents patterns d'effecteurs à activer. Ceci est confirmé par le fait que c'est le nombre d'appuis involontaires pendant le *multi-finger tapping* est le score le plus affecté. Ce déficit dans la sélectivité des effecteurs peut être dû à une activation/excitation non sélective et/ou à l'inhibition insuffisante des doigts (Häger-Ross et Schieber, 2000). La distribution des appuis involontaires donne deux informations supplémentaires sur comment l'indépendance des doigts est affectée chez les patients AVC. Tout d'abord, le doigt le moins indépendant est l'annulaire, reproduisant ainsi les résultats d'études précédentes (Häger-Ross et Schieber, 2000 ; Raghavan et al., 2006). Ensuite, les patients AVC ont un gradient de voisinage similaire à celui retrouvé chez les sujets sains, suggérant que les lésions n'affectent pas ce gradient et ne provoquent pas de déficits spécifiques d'un doigt (dans notre groupe de patients). Actuellement, l'indépendance des doigts n'est pas une mesure typique en clinique. D'anciennes études s'intéressant à l'indépendance des doigts chez des patients AVC mais avec une approche cinématique (Raghavan et al., 2006 ; Lang et Schieber, 2003), ont montré peu ou pas de corrélations entre leurs mesures de l'indépendance des doigts et des échelles cliniques mesurant la fonction de la main. A l'inverse de ces études, nos mesures de l'indépendance des doigts corrèlent avec l'ARAT et le Moberg Pick-Up Test. Ces différences pourraient être dues au fait que nos mesures ont une composante cinétique, que ces n'études n'avaient pas. On peut aussi ajouter que notre approche cinétique, associant une mesure de la force en phase dynamique et en phase isométrique, pour quantifier l'indépendance des doigts, se situe entre une approche cinématique pure (Lang et Schieber, 2003) et une approche cinétique pure (Zatsiorsky et Latash, 2008) et permet ainsi une mesure plus complète de ce composant. Ainsi, on peut penser que l'indépendance des doigts (l'individualisation) ferait une mesure très utile en complément des autres échelles fonctionnelles, et un entraînement spécifique ciblé sur ce composant pourrait être plus efficient dans la récupération post-AVC

qu'une rééducation conventionnelle. C'est en tout cas la direction que prennent certaines équipes qui couplent des retours visuels (Thielbar et al., 2014 ; Kim et al., 2014) et sonores (Villeneuve et al., 2014) avec des exercices d'individualisation des doigts. D'autres équipes utilisent également des robots pour entrainer passivement le mouvement indépendant des doigts (Vanoglio et al., 2016).

Suivi de la dextérité au cours du temps.

Evolution de la dextérité au cours de la récupération

En observant l'évolution des scores FFM du patient Pat01 au cours du temps, on constate que quatre des scores s'améliorent au cours du temps. Deux des scores, le temps de relâchement et la pente d'accélération s'approchent de valeurs proches du seuil de normalité. Ces deux scores suivent la même progression. La capacité à relâcher la force exercée sur les pistons et la vitesse maximale de *tapping* pourraient être liées chez ce patient, en effet les mouvements oscillatoires comme ceux du *tapping* nécessitent de stopper/inhiber la flexion et donc l'augmentation de la vitesse de ce *tapping* dépend de cette même capacité. On voit aussi que le nombre d*'overflows* augmentent à M3 et M6 plutôt que de s'améliorer. Peu d'études se sont ainsi intéressées à l'évolution de l'indépendance des doigts de façon longitudinale chez des patients hémiplégiques, mais, on peut suggérer que le patient ayant commencé avec peu d'activation dans les doigts, ceci est peut-être dû au fait que le patient récupère tout d'abord une forme de tonicité et de capacité d'activation des doigts, ce qui explique l'amélioration des autres scores mais que cette récupération précède celle de la capacité d'individualiser les mouvements des doigts. Le patient pourrait donc activer les doigts pendant les *tapping* (*single* et multi) plus facilement à M3 et à M6 qu'à S1 (main « flasque »), ce qui explique par exemple l'amélioration du taux d'omission, en revanche il active également plus les doigts non requis. On constate qu'à M6, le nombre d'UEFTs s'améliore après s'être aggravé à M3. Cette tâche étant moins rapide que le *single finger tapping*, la récupération de la capacité d'individualiser n'étant pas complète, peut-être permet-elle d'effectuer en partie l'individualisation pour des vitesses de 0.5Hz (*multi-finger tapping*) que pour des vitesses supérieures (1Hz, 2Hz et 3Hz ; *single finger tapping*). Le faible taux d'UEFTs et d'*overflows* à S1 pourrait aussi s'expliquer par les difficultés que rencontre le patient à maintenir les doigts sur les pistons dû à son faible tonus et maintien du membre supérieur. Les scores du patient Pat03 et leurs évolutions suivent les mêmes tendances que ceux du patient Pat01. En revanche, ceux du patient Pat02, bien qu'ils n'aient pas pu être mesurés à S1, ne suivent pas

les mêmes tendances. En effet, entre M3 et M6, les scores du patient Pat02 ne changent pas et restent proches du seuil de normalité comme s'ils avaient atteint un niveau plateau. De plus, le fait que les mesures cliniques atteignent des scores maximaux (FMMS, MPUT ou *tapping*) à M3 et M6 alors que nous trouvons encore des scores FFM affectés chez ces patients illustre bien le manque de précision et d'information de ces échelles sur le déficit réel de dextérité des patients. Enfin, de manière individuelle, le FFM permet d'obtenir un profil de dextérité affecté à un instant donné de la vie du patient mais permet également de mesurer l'évolution de ce profil au cours de la rééducation, donnant ainsi une dimension supplémentaire aux informations que nous sommes capables d'obtenir avec cet appareil.

Corrélats cérébraux

Ces mesures comportementales associées aux mesures TMS et IRM nous renseignent sur les corrélats cérébraux et l'intégrité de ces derniers et l'impact des lésions sur la dextérité. Ces interprétations sont principalement descriptives et ne permettent pas d'élaborer des modèles prédictifs de la récupération ou du déficit. Cependant nous pouvons tout de même distinguer deux types de récupération/déficit entre ces trois patients. Pat01 et Pat03 qui ont le même profil de récupération, avec un déficit important mais permettant tout de même d'accomplir quelques tâches motrices avec la main, puis une amélioration progressive de la dextérité à M3 et M6, ont des lésions plutôt hautes (z=40 et z=20) coupant partiellement le faisceau corticospinal. Ces lésions semblent épargner une partie du faisceau et donc laissent encore passer une partie des fibres du faisceau permettant la transmission de la commande motrice et donc une certaine forme de contrôle de la dextérité. Au cours de la récupération, c'est probablement ces fibres qui sont recrutées pour récupérer une dextérité. La réapparition de PEMs à M3 et M6 chez ces patients semble également aller dans ce sens (Auriat et al., 2015). En revanche pour le patient Pat02, la lésion qui se situe au niveau du pont et qui semble le toucher dans sa totalité à un niveau très bas (z=-30) la voie corticospinale devrait abolir tout mouvement et c'est ce que montre les mesures cliniques et comportementales à S1. L'absence de PEM à S1 va également dans ce sens. Contre toute attente, on constate que ce patient récupère le plus vite et le mieux à M3 et à M6. Après seulement trois mois, il atteint des performances proches des seuils de normalité et récupère des PEMs alors que la voie corticospinale apparaît comme coupée par la lésion. Ceci est peut-être dû au fait que la lésion, même si elle se superpose à la voie corticospinale, ne coupe pas la totalité des fibres du faisceau. Comme nous n'avons pas d'IRM à distance de l'accident vasculaire, nous ne pouvons pas vérifier si la lésion est réellement aussi grande que sur l'IRM faite au moment de

l'hospitalisation du patient. La lésion que nous visualisons sur notre IRM paraît peut-être plus étendue à cause de la normalisation qui a pu déformer ou déplacer légèrement la lésion, et de ce fait le faisceau corticospinal pourrait être moins atteint que prévu. La récupération peut également s'expliquer par le recrutement d'une autre voie comme la voie rubrospinale (Baker et al., 2015) mais nous ne trouvons pas de latence pour les PEMs du côté lésé comparés à ceux du côté non lésé. D'autres explications pourraient être que la lésion ne coupe pas toutes les fibres du faisceau ou alors que le patient recrute une partie des fibres descendant des aires prémotrices, comme le SMA dont l'activité augmente après l'AVC (Rehme et al., 2012), pour remplacer celles coupées par la lésion. Ceci pourrait expliquer le tableau clinique et comportemental, en effet la lésion et l'inflammation initiales provoquent la paralysie en bloquant la transmission de la commande motrice et utilisent les fibres restantes ou en se reconnectant aux fibres du SMA du faisceau. Le cortex moteur permet de nouveau la transmission et donc une récupération assez rapide des fonctions motrices. Ceci est également soutenu par le fait que les structures corticales ne semblent pas touchées par la lésion d'où des scores FFM proches du seuil de normalité dès M3. A l'inverse, les lésions des patients Pat01 et Pat03 étant plus hautes et touchant également des structures corticales, la récupération chez ces patients semble en être ralentie et plus partielle que celle du patient Pat02.
Un dernier point qui semble intéressant de mentionner est le fait que, pour les patients Pat01 et Pat03, l'on ne mesure aucun PEM, alors qu'ils sont en mesure d'exécuter certaines tâches comme le contrôle de force et de l'indépendance des doigts (Pat01 à S1 et Pat03 à S1 et M3), suggère que la présence de PEM en phase subaigüe n'a pas une valeur pronostique si fiable de la récupération que semblent le suggérer certaines études (Escudero et al., 1998 ; Kim et al., 2015 ; Stinear et al., 2012).

Discussion : Altération de dextérité en schizophrénie

L'enjeu de cette étude était d'étudier la dextérité chez des patients schizophrènes à l'aide du FFM afin de tester si ce dernier permettait de détecter des déficits de dextérité dans une pathologie où les symptômes moteurs ne sont pas au cœur du tableau clinique et de voir si ces mesures nous apportent des informations sur la pathologie.

Performances comportementales

Alors que la schizophrénie est principalement considérée comme un trouble cognitif (Mass et al., 2000) dépourvu d'un trouble moteur sévère, nous trouvons des différences de groupes

significatives entre les patients et les témoins pour des scores et ce dans toutes les tâches FFM.

Le contrôle de force

Pour le *finger force tracking* nous avons répliqué une partie des résultats que nous avions trouvé avec la tâche de contrôle de force de préhension chez les patients schizophrènes (Térémetz et al., 2014). Cela signifie que même dans une configuration de tâche de contrôle de force différente, les patients schizophrènes semblent tout de même éprouver plus de difficultés pour doser la force avec le même degré de précision que les témoins. Ceci peut être dû à un problème de contrôle causé par un bruit sensorimoteur qui viendrait perturber la tâche chez les patients schizophrènes comme le suggère certaines études (Nguyen et al., 2016). Une autre explication serait que la tâche, demandant une importante concentration, pourrait être perturbée par des troubles de l'attention connus pour affecter les patients schizophrènes (Mirsky et al., 1995). Enfin ces résultats vont dans le sens des études suggérant un déficit d'intégration sensori-motrice chez ces patients (Nguyen et al., 2016). En revanche, dans cette étude avec le FFM, les patients ne montrent pas de temps de relâchement prolongé comme nous l'avions montré dans notre précédente étude. Ceci pourrait être dû au fait que dans la tâche de *force tracking*, les sujets effectuaient la tâche en isométrique alors qu'avec le FFM la tâche s'effectue en dynamique et non en isométrique. En effet, le relâchement est très différent dans ces deux configurations, puisque avec le Power Grip Manipulandum (capteur de force de préhension), le sujet applique une force en condition statique contre la surface de l'appareil, alors qu'avec le FFM, le sujet applique une force contre un ressort. Lors du relâchement, ce dernier fait remonter le piston et facilite peut-être le retour à la force de repos et diminue donc le temps de relâchement. La position des doigts également peut jouer sur cette mesure. En effet l'utilisation du FFM permet de revenir au niveau de force de repos en effectuant une extension active du doigt. Cette extension active est donc différente du simple relâchement de contraction pendant la préhension ce qui peut expliquer que même si les patients ont une moins bonne inhibition ceci ne se reflète pas dans leur performance avec le FFM pour le *finger force tracking*.

Nous avions montré dans une précédente étude que la performance durant une tâche visuomotrice de contrôle de force de préhension (Térémetz et al., 2014) corrélait avec certains scores cliniques (PANSS). Cette fois-ci avec notre tâche de contrôle de force n'impliquant qu'un doigt nous ne trouvons plus cette corrélation, en revanche nous trouvons une corrélation entre l'erreur de dosage de force et les sous-scores des SNM comme la

coordination motrice ou l'intégration motrice et sensorielle. Il semble cohérent que la performance à une tâche visuomotrice de contrôle de force de haute précision nécessitant l'intégration en temps réel d'informations visuelles, proprioceptives et tactiles puisse-t-être affectée par l'altération de la coordination motrice ou de l'intégration sensorielle. L'erreur de contrôle de force est la seule de nos mesures qui corrèle avec les SNM dans nos scores FFM clés.

L'apprentissage d'une séquence motrice

Pour le *sequential finger tapping*, nous avons vu que les patients étaient moins performants que les témoins pour effectuer, apprendre et restituer une séquence de 5 appuis. La plus grande différence de groupe mesurée dans cette tâche était pour la phase de restitution et concernait donc l'exécution de la séquence une fois mémorisée par les sujets. Ce score de mémorisation reflète à la fois la capacité à effectuer la séquence mais surtout la mémorisation de cette dernière. Le fait que les patients aient pour les phases d'apprentissage (P1 et P2) une performance plus faible que celle des témoins suggère qu'ils ont un problème d'exécution de séquence comme l'ont montré d'autres études dans d'autres types de tâches motrices comme avec une tâche de préhension de précision (Delevoye-Turrel et al., 2003) ou avec une évaluation utilisant les SNM (NES-Q, Kasparek et al., 2012). Cependant ce déficit dans la capacité de séquencer les mouvements des doigts reste léger et n'empêche pas les patients d'atteindre un niveau de réussite similaire à celui des témoins après une phase d'apprentissage plus longue. Le fait aussi que la performance des patients diminue et retourne à un niveau très bas pendant la phase de restitution suggère qu'ils ont un problème d'apprentissage et de mémorisation de la séquence ce qui laisse penser que c'est la partie plus cognitive de la tâche qui limite leur performance plus que le séquençage du mouvement. D'autres études ont déjà montré des déficits d'apprentissage de séquences non motrices chez des patients schizophrènes mais dans le cadre d'apprentissage implicite (Siegert et al., 2008 ; Adini et al., 2015). Plus que révéler un réel déficit d'apprentissage, ils montrent plus un ralentissement de celui-ci. Notre tâche ne mesure pas l'apprentissage implicite puisque il est explicitement demandé aux patients de mémoriser la séquence mais la courbe d'apprentissage au cours des essais successifs suggère également un ralentissement de l'apprentissage de la séquence dans notre tâche pour ces patients. Le fait est que les patients mettent significativement plus de temps pour effectuer la séquence pendant la phase de restitution va également dans le sens de ces travaux (Adini et al., 2015). Le score le plus fortement affecté chez les patients

schizophrènes dans notre étude est le score de mémorisation du *sequential finger tapping*. Il s'agit du seul de nos scores FFM qui corrèle avec l'échelle de la PANSS notamment avec la sous-échelle de la désorganisation. Ceci fait du sens puisque ce score de mémorisation est probablement le plus cognitif des scores FFM. Il semble donc cohérent que des patients ayant un plus fort degré de désorganisation soient également les moins performants pour une tâche d'apprentissage de séquence motrice. La désorganisation peut également limiter la capacité à effectuer une séquence motrice révélant encore une possible relation entre ces deux mesures. Il semble aussi cohérent que la PANSS totale corrèle avec cette mesure puisque l'importance des symptômes peut gêner la performance à cette tâche qui demande peut-être plus de ressources cognitives que les autres. Certaines études ont montré une diminution voire une absence d'apprentissage (pour des tâches de type Serial Reaction Time (SRT)) chez les patients fortement affecté (Adini et al., 2015). Cependant il faut prendre du recul par rapport à ces résultats car la capacité d'apprentissage de séquences motrices testée avec ce type de tâche concerne l'apprentissage implicite alors qu'avec notre approche nous mesurons l'apprentissage explicite d'une séquence motrice. Comme ces études, nous trouvons un apprentissage ralenti et moins efficace et ceci pourrait être dû à la désorganisation des patients comme le suggère nos corrélations.

Le *timing*

Pour le *single finger tapping*, les patients n'ont montré aucune difficulté pour effectuer la tâche. Leur vitesse moyenne de *tapping* était similaire à celle des témoins pour chaque condition. Ceci suggère qu'ils n'ont pas de problème pour exécuter un *tapping* avec les doigts et ce même à une vitesse de 3Hz. La fréquence moyenne de *tapping*, l'intervalle moyen entre les appuis, montrent bien qu'ils suivent correctement et maintiennent bien le rythme demandé et imposé. En revanche le fait que leur variation du temps inter appui (*tap interval)* soit plus importante montre que, même si leur *tapping* semble suivre la vitesse demandée, la variabilité de temps séparant chaque appui est plus grande chez ces patients. Ceci suggère que ces patients ont une forme d'irrégularité dans le *tapping* et donc une plus grande variabilité de *timing* que les témoins. Ces résultats sont cohérents avec d'autres études qui par des tâches de bissection temporelle ont aussi montré que le *timing* n'est pas affecté chez des patients schizophrènes mais que sa variabilité est augmentée (Capa et al., 2014 ; Bolbecker et al., 2014). Ces problèmes de *timing* que nous mesurons grâce à notre tâche pourraient comme le mentionnent Capa et al., 2014 et Bolbecker et al., 2014 être une mesure de l'asynchronie ou

dysmétrie qu'on soupçonne être responsable d'une part de la symptomatologie observée en schizophrénie notamment dans les hallucinations ou la déréalisation. Alors que ces études suggèrent que ce *timing* interne perturbé chez les patients schizophrènes pourrait expliquer la plus part des symptômes cognitifs de la maladie (Brown et al., 2004) nous ne trouvons aucune corrélation entre le *SD tap interval* et les mesures cliniques et neuropsychologiques. Même si cette altération du *timing* est présente chez ces patients, il est possible que nous ne trouvions aucune relation entre ce dernier et les autres mesures du fait qu'il puisse s'agir d'un déficit de fond (Palmer et al., 2009) et que les patients stabilisés qui ont des hauts niveaux cognitif et moteur utilisent des stratégies compensatrice pour maintenir un certain degré d'efficience.

L'indépendance des doigts

Concernant le *multi-finger tapping*, les patients montrent une moins bonne performance pour les configurations à un et deux doigts que les témoins. Dans cette étude les patients ne montrent pas de problèmes pour sélectionner et activer les doigts demandés, avec un index de sélectivité proche de 1. En revanche, leur capacité à individualiser les mouvements des doigts semble plus poser problème avec un index d'individualisation de 0,80. Ceci suggère une indépendance des doigts diminuée chez ces patients. Des problèmes d'indépendance des doigts n'ont pas été rapportés dans la littérature chez des patients atteints de schizophrénie. Cependant comme mentionné plus haut, l'indépendance des doigts peut-être liée à l'inhibition corticale latérale (Sohn et Hallett, 2004) et il a été montré dans d'autres études que cette inhibition latérale pourrait être diminuée chez des patients schizophrènes (mesurée par la *Short latency IntraCortical Inhibition* (SICI) en Stimulation Magnétique Transcranienne (TMS), Bridgman et al., 2016 ; Takahashi et al., 2013 ; Liu et al., 2009) et ce déficit pourrait être dû à une diminution du nombre de récepteur $GABA_A$ chez ces patients. De plus, il a été montré que cette inhibition latérale affectée corrèle chez les patients schizophrènes avec les performances mesurées en mémoire de travail (Bridgman et al., 2016). Nous trouvons justement une corrélation entre notre mesure de l'individualisation des doigts et la mémoire de travail mesurée avec la WAIS-III ce qui conforte à la fois notre hypothèse de lien entre l'inhibition latérale impliquée dans l'indépendance des doigts mais aussi que ce serait cette dernière qui serait affectée chez les patients schizophrènes. Comme évoqué plus haut, nous trouvons une relation entre l'individualisation et la mémoire de travail de la WAIS-III. Ceci est intéressant car cohérent avec des résultats d'autres études (Bridgman et al., 2016) mais il reste difficile de comprendre pourquoi la mémoire de travail entre en jeux dans une tâche de

tapping. Il est vrai que le « *digit span* » utilisé pour mesurer la mémoire de travail s'apparente à une tâche de *tapping*, et nécessite l'activation sélective de certains doigts ainsi que l'inhibition et l'immobilisation des autres doigts. Au-delà de ça, on peut émettre l'idée qu'il faut apprendre et stocker le *mapping* des doigts et des cibles visuelles dans la mémoire de travail et ensuite pour effectuer la tâche, maintenir ce *mapping* et l'utiliser. Ceci expliquerait que les patients avec une meilleure mémoire de travail mesurée avec d'autres tâches soient ceux ayant la meilleure réussite à la tâche et une meilleure indépendance des doigts. Le fait que la performance à cette tâche corrèle également avec l'attention (D2) chez ces patients va également dans ce sens.

Hétérogénéité des profils de dextérité

Les profils de dextérité créés à partir des quatre scores FFM les plus discriminants dans les quatre tâches nous montrent différentes informations. Tout d'abord on constate une certaine hétérogénéité dans la répartition des scores affectés. En effet les scores les plus déviés de la normale sont souvent associés à d'autres scores très affectés, ainsi c'est dans les groupes 2 et 3 où les patients qui ont plus de deux scores affectés sont rassemblés que l'on trouve les plus grandes déviations de dextérité. De plus, ce n'est pas un score en particulier qui est affecté systématiquement chez ces patients fortement affectés. Il n'y a pas de profil spécifique plus représenté qu'un autre. Ces profils seraient donc plus une indication sur le fonctionnement globale de la dextérité chez ces patients. Ce que suggère également ces profils, c'est que si un patient est fortement affecté dans un score FFM, il a de grande chance de l'être également dans d'autres, et inversement, un patient ayant un score FFM dans la normale aura probablement ses autres scores FFM dans la normale. Ces profils de dextérité nous montrent également qu'un certain nombre de patients n'ont pas de scores pathologiques. Ceci peut suggérer que soit il existe différentes populations de patients, avec et sans déficits de dextérité ou bien que ce gradient de dextérité affectée reflète le background neurodéveloppemental des patients ; cependant nous ne trouvons aucune corrélation entre cette sévérité de déficit de dextérité et l'échelle des SNM.

Corrélats neuronaux

Le fait que la dextérité soit globalement affectée et que les profils de dextérité affectée soient hétérogènes chez les patients suggère que ce n'est pas une structure neuronale particulière qui serait atteinte dans la schizophrénie mais suggère plutôt un déficit de la connectivité fonctionnelle entre les différents acteurs de la motricité. Si le *timing* avait été systématiquement affecté chez les patients cela aurait pu suggérer une atteinte cérébelleuse comme le suggère les théories de dysmétrie cognitive (Andreasen et Pierson, 2008) mais il est évident au vu de ces résultats qu'il s'agit d'un ensemble de fonctions altérées et qui ne sont pas nécessairement liées à un *timing* affecté. En revanche, l'augmentation de la variabilité du *timing*, du fait qu'elle se répercute sur des échelles de temps de l'ordre infra-seconde pourrait suggérer l'implication d'un dysfonctionnement de la boucle cerebello-corticale connue pour être impliquée dans la perception de *timing* du même ordre (Lewis et Miall, 2003). De plus, nos mesures de l'individualisation diminuée liée à une mémoire de travail diminuée suggère également comme l'on montré d'autres études (Bridgman et al., 2016 ; Takahashi et al., 2013 ; Sohn et Hallett, 2004) un dysfonctionnement des mécanismes d'inhibition intracorticale. Avec ces résultats, nos mesures suggèrent qu'une partie des déficits moteurs chez les patients schizophrènes pourraient s'expliquer par des dysfonctionnements de connectivités à l'échelle corticale et à l'échelle des aires motrices, allant dans le sens d'une affectation cérébrale globale.

Effets du traitement antipsychotique

La sévérité mesurée avec le FFM (4 scores clés) montre une relation avec le traitement pharmacologique (dose d'antipsychotiques, CPZe). On pourrait penser que ces atteintes motrices pourraient être dues à l'effet délétère sur la motricité que de nombreuses études imputent aux antipsychotiques (Nowak et al., 2006), mais d'autres études ont montré des problèmes moteurs (SNM, saccades occulaires) chez des patients sans traitements (Wolff et O'Driscoll, 1999), sans imprégnation (Peralta et al., 2014), chez des prodromiques (Tamagni et al., 2013) et mêmes chez des apparentés sains (Mechri et al., 2009). D'autres études ont montré que ces déficits chez des patients stabilisés même s'ils sont diminués restent à un niveau supérieur à celui des sujets sains (Whitty et al., 2003). Le traitement antipsychotique ne semble donc pas expliquer en totalité les déficits moteurs que l'on retrouve chez les patients. Même si nous trouvons une relation entre la sévérité du déficit de dextérité et le

traitement antipsychotique, les principales mesures clés du FFM ne corrèlent pas avec le CPZe mis à part l'erreur pendant le *tracking*. Le CPZe, mis en cofacteur pour les corrélations entre la clinique et les scores FFM, n'enlève pas non plus les effets que nous avons trouvés. Dans ces résultats le CPZe et l'erreur pendant le contrôle de force semblent liés comme l'avait montré Nowak et al., 2006, mais nous avions nous aussi montré auparavant que cette erreur était augmentée chez des patients non-traités (Térémetz et al., 2014). Le fait que les patients améliorent l'erreur pendant le *tracking* après la remédiation alors que le traitement ne change pas montre que le CPZe ne peut pas expliquer totalement la performance amoindrie des patients. Le CPZe pourrait aussi indirectement refléter la sévérité de la maladie, un patient ayant un fort traitement aurait aussi un tableau clinique plus sévère, ce qui expliquerait pourquoi les patients avec de forts déficits de dextérité sont aussi ceux avec le plus fort traitement. Il serait tout de même intéressant de faire passer des bilans FFM complets à des patients non traités comme nous l'avions fait auparavant (Térémetz et al., 2014) pour établir directement la contribution potentielle du traitement aux déficits de dextérité que nous mesurons.

Effets des anxiolytiques

Nos analyses ont montré un effet potentiel d'un traitement anxiolytique sur les scores *SD tap interval* et individualisation suggérant que ces scores affectés seraient corrélés à la prise d'une médication anxiolytique. Il faut cependant rester prudent avec ces résultats. Les anxiolytiques sont pour grande partie des agonistes des récepteurs $GABA_A$ et donc des activateurs des voies inhibitrices intra-corticales (Teo et al., 2009 ; Florian et al., 2008). Ces dernières sont comme mentionné plus haut probablement impliquées dans l'individualisation des doigts et un traitement agoniste de ces voies devrait améliorer la performance d'individualisation. Hors c'est l'inverse que l'on observe. Ceci est peut-être dû au fait que les patient nécessitant ce type de traitement sont en réalité déjà avec un déficit d'inhibition intracorticale et que le traitement ne suffit pas à améliorer la performance motrice. Une autre explication pourrait être que même si à l'entrée dans le protocole les patients déclarent prendre des traitements anxiolytiques, ils ne prennent en réalité ces traitements qu'occasionnellement et non quotidiennement. Le déficit mesuré ne serait donc pas l'effet du traitement anxiolytique mais plutôt un reflet d'un déficit en inhibition intracorticale.

Identification de potentiels marqueurs moteurs

Comme mentionné dans le premier chapitre, l'identification de nouveaux biomarqueurs, comme des biomarqueurs moteurs, est un enjeu important de la clinique en psychiatrie, notamment pour identifier plus précocement et spécifiquement les jeunes patients susceptibles de basculer dans la maladie (Millan et al., 2016). L'ensemble des mesures de la dextérité que nous avons effectuées avec le FFM chez des patients schizophrènes nous donnent quelques indications quant à des marqueurs moteurs potentiels pour cette maladie. Notre groupe de patients était exclusivement constitué de patients stabilisés sous traitement avec donc de faibles symptômes. Ceci nous permet de dire que nos mesures de la dextérité reflètent soit les effets du traitement sur les fonctions motrices comme discuté plus haut soit les effets moteurs de la charge neurodéveloppementale de ces patients (Krebs et al., 2000 ; Chan et al., 2010). Actuellement on peut distinguer deux types de marqueurs pour la schizophrénie ; les marqueurs « traits », qui vont rester stables au cours du temps, et les marqueurs « états », qui vont fluctuer avec l'évolution de la maladie. Il a été montré que différents items des SNM correspondent à l'un ou l'une de ces catégories de marqueurs. A première vue, en regardant l'évolution entre T1 (avant la remédiation cognitive) et T2 (après la remédiation cognitive), on constate que deux scores FFM évoluent et s'améliorent au cours du temps : l'erreur pendant le *tracking* et la mémorisation de la séquence. Ces deux scores pourraient être considérés comme des marqueurs « états » de la maladie. En revanche, les scores *SD tap interval* et individualisation ne s'améliorent pas après la remédiation. Ceci pourrait suggérer qu'ils correspondraient plus à des marqueurs « traits » de la maladie. Nous n'avons testé l'évolution au cours du temps que des principaux scores FFM clés mais peut-être que d'autres fluctuent également au cours du temps et par exemple à la suite d'une remédiation. Ce ne sont pour le moment que des suppositions et il serait nécessaire pour confirmer ces résultats d'effectuer des mesures chez des patients à différentes phases de la maladie. Enfin, une fois ces potentiels marqueurs moteurs identifiés, il faudrait ensuite les tester chez des jeunes patients à haut risque et les suivre au cours du temps pour vérifier si l'un de ces marqueurs est présent en phase prodromique et s'il peut servir de prédicteur pour l'évolution ou non du patient vers la maladie.

Il est intéressant de noter que ces différents scores informent différemment sur les composants de la dextérité affectés chez les patients mais également qu'ils donnent différentes informations concernant d'autres aspects de la maladie qu'elles soient cliniques, neurologiques ou cognitives.

Discussion : Comparaison AVC – SCZ

Un des objectifs de cette thèse était d'essayer d'identifier des profils de dextérité typique pour les différentes pathologies étudiées. Aux vues des profils de déficit dans les deux groupes de patients très différents en sévérité et en homogénéité, des comparaisons directes entre les scores des deux groupes n'étaient pas pertinentes.

D'un point de vue faisabilité et utilisation du FFM dans ces deux pathologies, la principale différence entre les deux groupes est que les patients SCZ contrairement aux patients AVC, n'ont pas éprouvé de grandes difficultés pour effectuer les tâches. L'autre principale différence est que même si les patients SCZ ont presque tous pu effectuer la tâche de *sequential finger tapping* contrairement aux patients AVC, c'est tout de même la tâche pour laquelle ils ont la moins bonne performance comparée à celle des témoins. Sur cet exercice, les deux groupes ont montré des difficultés mais pour des raisons différentes. Les patients AVC ont rencontré plus de problèmes de rapidité d'exécution et n'étaient pas en mesure d'effectuer la séquence (Raghavan, 2007) alors que les patients SCZ étaient tout à fait en mesure d'effectuer la séquence mais se confrontaient plus à un problème de mémorisation de cette dernière (Adini et al., 2015). Comme mentionné plus haut, ceci suggère bien que c'est l'aspect cognitif de la tâche qui limite la performance des patients SCZ alors que c'est son aspect moteur complexe qui limite celle des patients AVC.

On retrouve la même opposition dans un autre aspect de la dextérité qui différencie les deux groupes, le *timing*. En effet les patients AVC rencontrent des difficultés pour accélérer leur vitesse de *tapping* mais n'ont pas de problème de régularité (du moins à 1Hz) alors que les patients SCZ ne rencontrent aucun problème dans l'exécution et l'accélération du *tapping* mais on une plus grande irrégularité. Ainsi les deux groupes s'opposent par les patients AVC qui souffrent d'une limitation dans l'exécution motrice (Raghavan, 2007) et par les patients SCZ qui sont plus limités par un aspect cognitif de la tâche (ici une plus grande variabilité du *timing* interne, Bolbecker et al., 2014).

On constate également que les profils de dextérité ont des formes d'hétérogénéités différentes chez les patients AVC et chez les patients SCZ. Nous trouvons un genre de score global de dextérité affectée chez les patients SCZ qui informe plus sur le fond neurologique de la maladie à la manière des SNM, à l'inverse l'hétérogénéité des scores chez les patients AVC,

avec différents niveaux de gravité, va plutôt nous informer sur la spécificité du déficit chez chaque patient, pouvant potentiellement nous donner des informations sur la lésion, les structures touchées et quels aspects les thérapeutes pourraient faire travailler au patient pendant la rééducation.

Deux caractéristiques différentes du FFM sont mises en évidence dans ces deux pathologies. Dans des pathologies où la dextérité est gravement atteinte comme l'AVC, les patients sont capables d'utiliser le FFM, et contrairement à ce qui était attendu, on peut tout de même différencier les sujets entre eux. Peut-être que si nos patients avaient eu des niveaux plus bas de dextérité nous n'aurions trouvé que des profils saturés en scores affectés à l'image de nos patients les plus affectés. Dans une pathologie où la dextérité et le contrôle moteur ne sont pas les symptômes principaux, et dans laquelle la dextérité n'est pas connue comme étant très perturbée, nous trouvons avec seulement une trentaine de patients des aspects affectés de la dextérité dans chacune des 4 tâches FFM. Sans réellement comparer statistiquement les scores pour chaque tâche entre les deux pathologies, ces mesures de la dextérité nous informent différemment. Pour les patients AVC elles complètent le bilan moteur et nous permettent de préciser le déficit individuel de dextérité et chaque score a une importance explicative du déficit. Chez les patients SCZ, même si les profils sont hétérogènes, c'est plus l'ensemble et la globalité des scores dans les quatre tâches qui nous informent sur l'ensemble du déficit de dextérité et sur son importance, et donc plus sur le background neurodéveloppemental, et pouvant éventuellement servir de marqueur de la maladie contrairement à chaque score pris indépendamment.

Partie 5 : Perspectives

Discussion : Utilisation du FFM dans d'autres maladies et dans le vieillissement

Au cours de cette thèse nous nous sommes principalement intéressés à des pathologies affectant la dextérité ayant des origines neurologiques. Cependant comme mentionné dans le premier chapitre, d'autres types de pathologies peuvent affecter la main et la dextérité.

Maladies inflammatoires

Les maladies inflammatoires ou auto-immunes affectent de façon transitoire ou chronique et de manière anatomo-fonctionnelle la main et donc la dextérité. Une de ces maladies est la sclérodermie. C'est une maladie auto-immune, qui s'attaque aux micro-vaisseaux, qui induit des scléroses de la peau, des nerfs, des muscles, des tendons, des articulations et des os, et qui rigidifie la main et limite l'amplitude des mouvements. Tout ceci contribue à diminuer la fonctionnalité de la main et diminue la dextérité chez ces patients. Cette maladie provoque également des douleurs limitant encore l'utilisation de la main. Elle peut servir de modèle en tant que maladie ostéo-articulaire et il est intéressant d'essayer de caractériser les déficits de dextérité chez ces patients. Actuellement, cette maladie est très mal diagnostiquée et une meilleure compréhension des déficits de dextérité pourrait aider à mieux détecter cette pathologie. Il a aussi été montré que des patients atteints de sclérodermie touchant la main bénéficiaient d'une rééducation (Stefanantoni et al., 2016).

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde et d'autres pathologies inflammatoires pourraient aussi être de bons modèles pour étudier l'impact d'atteintes ostéo-articulaires sur la dextérité et ses différents composants. Ces maladies sont extrêmement répandues dans la population vieillissante (70% des maladies de la main ; Longo et al., 2015) et peuvent s'avérer très invalidantes pour de nombreuses tâches du quotidien. Il s'agit d'un enjeu de santé publique important pour les prochaines décennies. Avec le développement de nouvelles solutions

chirurgicales il est important de développer de nouvelles mesures de la dextérité pour le suivi de ces patients mais également des outils pour la rééducation de la main après intervention.

Syndrome du canal carpien

Une autre maladie affectant fréquemment la fonction de la main est le syndrome du canal carpien. Cette inflammation du canal carpien induit une compression du nerf médian et peut provoquer des dysfonctionnements de la dextérité en provoquant des hypoesthésies des doigts, des douleurs et des difficultés à doser la force dans les doigts affectés (Zhang et al., 2013). De plus, le traitement actuel pour cette pathologie reste l'intervention chirurgicale, et il est nécessaire ensuite de rééduquer la main opérée. Il serait donc intéressant d'étudier en quoi le syndrome du canal carpien affecte les composants de la dextérité (par exemple les différences d'indépendance et de dosage de force des doigts affectés et non affectés) et de développer un protocole de rééducation adapté à la main opérée en post opératoire.

Variations liées à l'âge

Il serait aussi très intéressant de pousser les connaissances que nous avons de l'effet de l'âge sur la dextérité que ce soit les effets du vieillissement ou bien l'acquisition des différents composants de la dextérité au cours du développement. Pour étudier ces phénomènes, l'enregistrement de sujets sains de différents âges serait nécessaire. Le bilan tel qu'il est conçu actuellement ne permet pas de différencier des sujets témoins jeunes de sujets âgés sains. Actuellement, les tâches telles qu'elles sont conçues ne sont pas assez difficiles pour forcer les sujets sains à atteindre leurs limites. Il existe un degré d'erreur inhérent à la tâche de *finger force tracking*. A partir d'un certain niveau de performance, on ne peut pas descendre en dessous de ce niveau d'erreur. Certains témoins de 40 ou 50 ans arrivent à ce niveau et certains sujets jeunes non. Pour réussir à les différencier il faut augmenter la difficulté. Par exemple les sujets témoins arrivent presque tous à un niveau de réussite de 95% pour la mémorisation de la séquence. Si nous voulions trouver des différences âgés/jeunes il faudrait par exemple tester avec une séquence plus difficile à exécuter ou plus longue (10 appuis par exemple) ou bien plus rapide (2Hz de *display*) ; ou encore pour la tâche de *finger force tracking* nous pourrions augmenter progressivement la vitesse jusqu'à atteindre une vitesse à laquelle les sujets atteignent un taux maximal d'erreur. La caractérisation de la dextérité aux différents âges dans la population générale permettra de déterminer des niveaux de performance qui pourront servir à détecter plus spécifiquement et précisément les performances sortant de la normale dans la détection de certaines pathologies.

Les mesures de la dextérité et de ses composants pourraient servir à étudier des pathologies touchant le développement psychomoteur des enfants. En effet, des pathologies comme la dysgraphie ou la dyspraxie chez l'enfant peut retarder l'apprentissage et les mécanismes neurologiques du contrôle moteur et de l'apprentissage moteur sous-jacents de ces maladies restent encore à explorer (Nicolson et Fawcett, 2011). Il serait par exemple très intéressant de comparer la dextérité chez de jeunes sujets sains, et la comparer à celle mesurée chez de jeunes patients dysgraphiques ayant ou non une dyspraxie associée afin de mieux caractériser ces deux types de troubles.

En plus de mieux comprendre les effets de l'âge sur la dextérité, la mise en place d'une grande base de données sur les scores FFM dans la population générale permettrait d'utiliser le FFM et la mesure des composants de la dextérité comme examen moteur pour des pathologies neurodégénératives comme la sclérose amyotrophique latérale ou la maladie de Parkinson. En effet les bilans neurologiques actuels ne permettent pas de détecter des perturbations du contrôle moteur au stade infra-clinique lorsque la maladie débute. L'identification de marqueurs moteurs de la dextérité pourrait aider les cliniciens à établir un diagnostic clinique de ces maladies de façon plus précoce et permettrait la mise en place de traitement plus tôt dans le développement de la maladie. De plus des bilans FFM réguliers permettraient également de mesurer l'évolution de la dextérité au cours du temps avec plus de sensibilité que les tests cliniques actuellement utilisés, informant ainsi sur la réponse au traitement et l'évolution de la maladie.

Discussion : Développement du FFM2

L'un des objectifs de cette thèse était de tester l'utilisation du FFM et de tirer de ces expérimentations les observations nécessaires à l'amélioration de notre appareil vers une deuxième version, le FFM2, en tant qu'outil de mesure mais également à terme en tant qu'outil de rééducation. Au cours des expérimentations, nous nous sommes confrontés à des difficultés ergonomiques et conceptuelles dans l'utilisation du FFM, surtout avec les patients AVC. De plus il nous est apparu clairement que certaines fonctionnalités étaient à ajouter à notre appareil. C'est ainsi, à partir de notre retour pendant les expérimentations et des

suggestions des patients et des thérapeutes que nous avons inventorié des modifications à apporter à l'évolution du FFM vers le FFM2 et à notre protocole de mesure.

L'une des principales remarques fut au sujet de l'absence de capteur pouce. En effet même si initialement nous ne nous intéressions qu'aux mouvements des doigts, il est intéressant de mesurer les différents paramètres de contrôle du pouce (par exemple s'il s'agit bien du doigt le plus indépendant (Lang et Schieber, 2004)). Pour répondre à ces questions nous allons ajouter un capteur de force sur le côté de l'appareil. Notre approche de mesure de la dextérité ne se base pas sur des mouvements fonctionnels comme des oppositions de doigts ou des prises d'objets, c'est pourquoi nous faisons le choix de ne pas placer le capteur du pouce en opposition avec les autres doigts pour ainsi mesurer et faire travailler le pouce de façon indépendante. Cette configuration permettra de mesurer la qualité du dosage de force avec le pouce, son indépendance hors de tâches coordonnées avec les autres doigts. Nous pourrons aussi en intégrant le pouce, voir si un travail de rééducation sur le contrôle de force de l'index et du pouce de façon séparé, améliore la fonction de prise de précision ou la vitesse au Moberg pick-up test par exemple.

Une autre contrainte constatée principalement avec les patients AVC, est la position de la main et du FFM. En effet pour nos deux premières études, les sujets avaient pour instruction de poser l'avant-bras sur une table et placer leurs doigts sur les quatre pistons du FFM lui-même posé sur cette table. Ainsi positionné, le sujet travaille avec les doigts étendus et le poignet légèrement en extension. Chez les patients AVC, cette position était difficile à adopter car ils ont une extension du membre supérieur assez faible. De plus, ils éprouvaient beaucoup de difficultés pour maintenir les doigts sur les pistons. Ceci entraînaient pendant les différentes tâches des glissements des doigts et perturbaient l'attention des patients qui devaient souvent quitter l'écran des yeux pour voir et repositionner leurs doigts sur l'appareil. Comme mentionné dans le premier chapitre, les patients utilisaient également des stratégies de compensation lorsqu'ils éprouvaient des difficultés à effectuer certaines tâches. Lors du *single finger tapping* par exemple, il était fréquent que lorsque l'exercice passait à 2Hz ou 3Hz, les patients, plutôt que de continuer le *tapping* avec le mouvement des doigts, se mettaient à utiliser le mouvement du poignet voir du bras. On pouvait retrouver ce type de compensation pour le *finger force tracking* chez les patients qui, ne pouvant pas augmenter la force sur le piston, levaient le bras et utilisaient finalement le bras, l'épaule voir le tronc pour exercer une plus grande force sur le piston. Afin d'éviter ces problèmes de positionnement et de compensation, le FFM2 sera équipé d'un système de fixation à la main et s'utilisera dans

une autre position. Le FFM2 sera placé contre la paume de la main, maintenu par un système d'accroche et les doigts reposeront sur les pistons dans une position de semi-flexion. Cette nouvelle position devrait limiter les crispations et les problèmes de placement des doigts dus à une faible extension. Elle évitera également aux patients de compenser leur manque de force et permettra de mesurer réellement les mouvements et forces exercés uniquement par les doigts. Enfin, le fait que l'appareil soit fixé à la main diminuera les perturbations dues au repositionnement des doigts et de la main et autorisera d'autres positions du bras plus compatibles avec les possibilités de mouvement du patient.

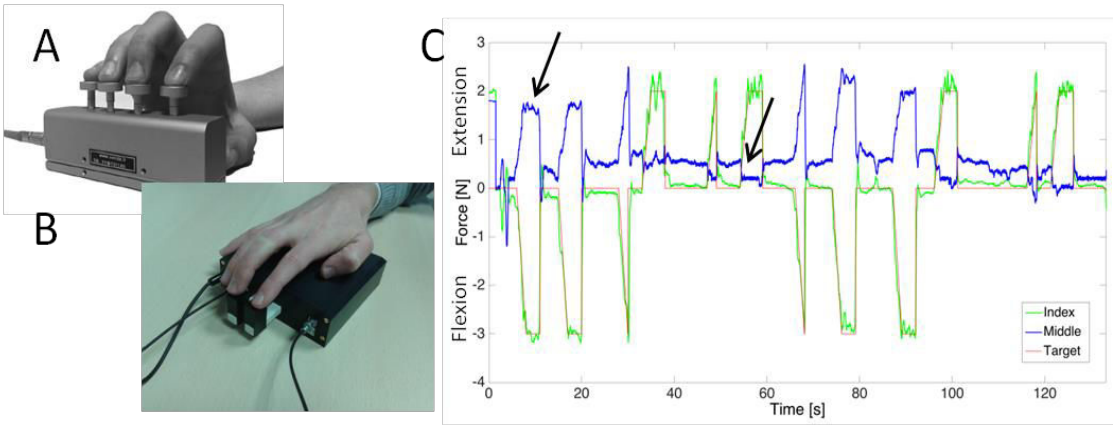

Figure 29: Mesures de l'extension. A) Le FFM actuel pour la mesure des composants clés de la dextérité. B) Appareil possédant deux capteurs de forces mesurant la flexion et l'extension des doigts compatible IRM. C) Exemple d'enregistrement pendant un *finger force tracking* en IRM. La représentation des forces de flexion est en négatif, et en positif pour les forces d'extension. L'index est représenté en vert et le majeur en bleu, la force cible en rouge. On peut voir indiqué par des flèches noires que les forces de flexion de l'index et d'extension du majeur sont couplées pendant les essais (Pearson R>0,95) et à l'inverse lors d'essais en extension de l'index, le majeur n'appuie pas.

Afin de stabiliser les doigts sur les pistons et éviter les phénomènes de glissement les capteurs seront équipés de moyens de fixation des doigts. Ceci donnera plusieurs avantages. Tout d'abord, cela diminuera la distraction qu'occasionne le glissement des doigts pendant les tâches. Ensuite, comme les doigts seront maintenus sur les pistons nous pourrons mesurer de façon plus fiable les mouvements d'*overflows* et d'appuis involontaires. Enfin, ces systèmes d'attache nous permettront d'ajouter une mesure de la force d'extension des doigts. Ainsi, nous serons en mesure de quantifier et de travailler le contrôle de force d'extension dans les doigts, qui est aussi affecté chez les patients AVC, mais également les forces d'extension involontaires de compensation lors de mouvements n'impliquant pas les doigts en question. En effet lors de l'utilisation de l'index, par exemple pendant une tâche de *tracking* de force,

les sujets ont tendance à lever les doigts non actifs, c'est le cas dans cet enregistrement fait à l'aide d'un autre prototype du FFM mesurant la flexion et l'extension de l'index et du majeur (figure 29).

L'association des mesures de l'extension et des mouvements de flexions involontaires (appuis *overflows* et involontaires) permettra d'obtenir une mesure complète de l'indépendance des doigts. Les questions suivantes pourraient être abordées, si nous trouvons les mêmes types de patterns de voisinage entre les doigts, pourra-t-on prédire par exemple que les témoins auront plus d'extensions compensatrices (stratégie d'évitement des appuis involontaires) et les patients moins d'extension et plus d'appuis involontaires ? La performance dans le contrôle de force d'extension est-elle corrélée avec celle de la flexion ? Peu de tâche de la vie quotidienne nécessite ce type de dosage de force, mais il serait intéressant de mesurer la capacité à faire des extensions car cette capacité est souvent lésée après l'AVC (Cauraugh et al., 2000) et serait un potentiel marqueur prédicteur de la récupération (Nijland et al., 2010).

Discussion : Développement d'un appareil de rééducation

Pendant cette thèse nous avons testé et étudié l'utilisation du FFM en tant qu'outil de mesure de la dextérité et de ses composants. Dans le but de développer et tester un appareil pour la rééducation après un AVC nous mettons en place une nouvelle étude. A partir de notre expérience avec le FFM et les patients AVC, nous avons développé une deuxième version du FFM, que nous allons appeler le FFM2. Ce nouvel outil devrait intégrer les modifications citées plus tôt (ajout du pouce, de l'extension) ainsi qu'un système d'enregistrement et d'analyse embarqué pour pouvoir donner en temps réel les scores des patients pour les différentes tâches. Avec ce nouvel appareil, nous développons des protocoles d'entraînement basés sur nos tâches de mesures de la dextérité. Ainsi le FFM2 permettra d'effectuer une mesure et une caractérisation de la dextérité et de ses composants, comme le premier FFM, mais il pourra également servir de station d'entraînement de la dextérité et pourra focaliser l'entraînement sur les composants clés de la dextérité mesurés comme étant les plus affectés. C'est cette association entre la caractérisation précise et l'entraînement ciblé des composants de la dextérité qui est une nouveauté dans le champ de la rééducation actuellement et que d'autres équipes essaient aussi de développer (Taheri et al., 2012).

Le protocole de rééducation sera basé sur nos tâches. Ces tâches pourront être modulées en difficulté pour s'adapter au déficit mesuré chez chaque patient afin d'optimiser l'entraînement. L'augmentation progressive de la difficulté permettra également d'augmenter et de renouveler le challenge pour pousser le patient vers de meilleures performances (Thomson et al., 2014 ; Celinder et Peoples, 2012). De plus l'ajout de scores et d'un suivi de l'évolution des performances du patient aura un aspect motivationnel important dans la rééducation (Van Vliet et Wulf, 2006). L'atteinte d'objectifs à court et long terme et le retour rapide de l'amélioration des performances est connu pour stimuler la motivation lors d'entraînement, même chez des personnes âgées (Molina et al., 2014 ; Skjæret et al., 2016) et nous comptons sur cet aspect pour améliorer d'autant plus la récupération.

L'objectif de cette future étude clinique sera de voir si notre approche de rééducation, par personnalisation du protocole d'entraînement, améliore la récupération par rapport à une approche plus traditionnelle, mais également par rapport à une approche technologique comme la notre mais non ciblée (exemple : Friedman et al., 2014 ou Jang et Jang, 2016).

Discussion : FFM et approches multidimensionnelles

La validation des mesures de dextérité du FFM va désormais permettre de continuer à étudier plus en détails le fonctionnement, l'organisation et les corrélats neuronaux impliqués dans le contrôle de la dextérité et de ces composants. De nombreuses questions et hypothèses se posent pour lesquelles des approches multidimensionnelles intégrant l'utilisation du FFM à d'autres techniques permettront de donner des réponses.

La Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS, Di Lazzaro et al., 2003) a permis dans de nombreuses études de mesurer l'excitabilité corticale du M1 chez des sujets sains, des patients hémiplégiques ou atteints d'autres pathologies. La détection de seuils moteurs ou la mesure de l'inhibition intra-corticale (SICI) ou inter-hémisphérique est également permise par cette technique (Bridgman et al., 2016). Il serait intéressant d'utiliser cette technique pour étudier la relation entre l'excitabilité corticale ou l'inhibition intra-corticale et les différents composants de la dextérité. Par exemple, l'inhibition intra-corticale étant souvent associée à l'indépendance des doigts (Sohn et Hallett, 2004), nos mesures de l'individualisation ou des *overflows* corrèlent-elles avec la mesure du SICI faite chez des sujets sains, ou des patients schizophrènes ? De même, l'excitabilité corticale chez des patients AVC est-elle liée avec la

capacité de produire de la force et de la contrôler ? Une autre technique permise par la TMS est la rTMS (TMS répétitive, Khedr et al., 2005 ; Mansur et al., 2005 ; Takeuchi et al., 2008) qui selon la fréquence de stimulation peut induire une augmentation ou une inhibition de l'excitabilité corticale sur différentes aires corticales. Il serait intéressant de tester comment la stimulation ou l'inhibition de différentes aires sensorimotrices (SMA, PM, M1, cervelet) influence les différents composants de la dextérité. Par exemple, la stimulation du SMA améliore-t-elle l'apprentissage de séquence motrice comme le suggère certaines études (Fregni et al., 2005 ; Fregni et Pascual-Leone, 2006) ? De plus, ces techniques de stimulation peuvent-elles améliorer la récupération après un AVC et si oui quel composant s'améliore en fonction de la zone cérébrale stimulée ou inhibée (Lüdemann-Podubecka et al., 2015 et 2016). L'inhibition du M1 contra lésionnel améliore-t-elle le contrôle de force dans la main hémiplégique ? D'autres techniques de stimulation existent également comme la Stimulation Transcrânienne à Courant Direct (tDCS, Regni et al., 2005 ; Schlaug et al., 2008).

L'imagerie est également un outil puissant pour l'étude des corrélats cérébraux impliqués dans le contrôle de la dextérité (Calautti et al., 2010). L'utilisation d'une version compatible du FFM en IRM fonctionnelle (IRMf) permettrait d'étudier les structures cérébrales activées lors des différentes tâches. Cela permettrait également de voir si l'activation de ces différentes aires corticales est corrélée avec la performance des sujets et des patients. La comparaison des activations pendant les différentes tâches permettrait de mettre en évidence l'activation des structures cérébrales liées à un composant de la dextérité donné ou bien de voir par exemple si le *tapping* utilisant des configurations plus difficiles (majeur + auriculaire) nécessite l'activation d'aires corticales différentes que pour des configurations plus simples (index seul).

L'IRMf au repos nous permettrait également d'étudier les relations entre les réseaux de connectivité fonctionnelle entre les aires motrices et la performance pour les différents composants de la dextérité (James et al., 2009) ou encore les techniques de DTI (Imagerie par Tenseur de Diffusion) nous permettraient de corréler ces performances avec l'intégrité des fibres de substance blanche du faisceau cortico-spinal (Lindberg et al., 2016) ou reliant les différentes aires corticales entre elles.

L'imagerie anatomique permettrait aussi de corréler l'intégrité des différentes structures cérébrales avec les performances pour les différents composants de la dextérité chez des patients AVC (Lo et al., 2010 ; Brandauer et al., 2012). Nous pourrions ainsi évaluer l'effet de la localisation, de la taille de la lésion sur la dextérité. À l'aide de masque et de modèle, nous

pourrions prédire l'intégrité du faisceau corticospinal et la corréler avec nos mesures de la dextérité et aussi avec son évolution. En enregistrant un assez grand nombre de patients et en créant des groupes en fonctions des lésions et de leur taille peut-être pourrions-nous créer des modèles de prédiction des déficits de la dextérité à partir des images IRM. Il serait également possible de hiérarchiser les composants de la dextérité en rapport avec les structures lésées, par exemple si le faisceau corticospinal est préservé à 50% quel composant de la dextérité sera le plus touché ?

L'intégration du FFM à ces différentes techniques devraient permettre d'étendre les connaissances sur la dextérité, ses composants clés et les structures neuronales sous-jacentes dans le contrôle moteur normal et dans la pathologie donnant ainsi de meilleurs outils pour appréhender et prendre en charge en clinique et en rééducation les déficits moteurs de la main.

Bibliographie

1. Achache V, Mazevet D, Iglesias C, Lackmy A, Nielsen JB, Katz R, et al.,. Enhanced spinal excitation from ankle flexors to knee extensors during walking in stroke patients. Clinical Neurophysiology. 2010;121(6):930–938.

2. Adams RJ, Lichter MD, Krepkovich ET, Ellington A, White M, Diamond PT. Assessing upper extremity motor function in practice of virtual activities of daily living. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering. 2015;23(2):287–296.

3. Adini Y, Bonneh YS, Komm S, Deutsch L, Israeli D. The time course and characteristics of procedural learning in schizophrenia patients and healthy individuals. Frontiers in Human Neuroscience. 2015;9:475.

4. Akamatsu N, Nakajima H, Ono M, Miura Y. Increase in acetyl CoA synthetase activity after phenobarbital treatment. Biochemical Pharmacology. 1975;24(18):1725–1727.

5. 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(6):788–792.

6. Andersen RA, Buneo CA. Intentional maps in posterior parietal cortex. Annual Review of Neuroscience. 2002;25:189–220.

7. Andreasen NC, Pierson R. The role of the cerebellum in schizophrenia. Biological Psychiatry. 2008;64(2):81–88.

8. Andrew James G, Lu Z-L, VanMeter JW, Sathian K, Hu XP, Butler AJ. Changes in resting state effective connectivity in the motor network following rehabilitation of upper extremity poststroke paresis. Topics in Stroke Rehabilitation. 2009;16(4):270–281.

9. Aoki T, Francis PR, Kinoshita H. Differences in the abilities of individual fingers during the performance of fast, repetitive tapping movements. Experimental Brain Research. 2003;152(2):270–280.

10. Ashe J, Lungu OV, Basford AT, Lu X. Cortical control of motor sequences. Current Opinion in Neurobiology. 2006;16(2):213–221.

11. 1. Auriat AM, Neva JL, Peters S, Ferris JK, Boyd LA. A review of transcranial magnetic stimulation and multimodal neuroimaging to characterize post-stroke neuroplasticity. Frontiers in Neurology. 2015;6:226.

12. Baker SN, Zaaimi B, Fisher KM, Edgley SA, Soteropoulos DS. Pathways mediating functional recovery. Progress in Brain Research. 2015;218:389–412.

13. Bates ME, Lemay EP. The d2 Test of attention: construct validity and extensions in scoring techniques. Journal of the International Neuropsychological Society. 2004;10(3):392–400.

14. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological). 1995;57(1):289–300.

15. Ben Smaïl D, Kiefer C, Bussel B. Évaluation clinique de la spasticité. Neurochirurgie, 2003;49(2-3):190-198.

16. Bensmail D, Robertson JVG, Fermanian C, Roby-Brami A. Botulinum toxin to treat upper-limb spasticity in hemiparetic patients: analysis of function and kinematics of reaching movements. Neurorehabilitation and Neural Repair. 2010;24(3):273–281.

17. Bigourdan A, Munsch F, Coupé P, Guttmann CR, Sagnier S, Renou P, et al.,. Early fiber number ratio is a surrogate of corticospinal tract integrity and predicts motor recovery after stroke. Stroke. 2016;47(4):1053–1059.

18. 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. Movement Disorders. 2014;29(1):130–134.

19. Boissy P, Bourbonnais D, Carlotti MM, Gravel D, Arsenault BA. Maximal grip force in chronic stroke subjects and its relationship to global upper extremity function. Clinical Rehabilitation. 1999;13(4):354–362.

20. Bolbecker AR, Westfall DR, Howell JM, Lackner RJ, Carroll CA, O'Donnell BF, et al.,. Increased timing variability in schizophrenia and bipolar disorder. PLoS One. 2014;9(5):e97964.

21. Bowden SC, Fowler KS, Bell RC, Whelan G, Clifford CC, Ritter AJ, et al.,. The reliability and internal validity of the Wisconsin Card Sorting Test. Neuropsychological Rehabilitation. 1998;8(3):243–254.

22. Boyd LA, Winstein CJ. Impact of explicit information on implicit motor-sequence learning following middle cerebral artery stroke. Physical Therapy. 2003;83(11):976–989.

23. Brandauer B, Hermsdorfer J, Geissendorfer T, Schoch B, Gizewski ER, Timmann D. Impaired and preserved aspects of independent finger control in patients with cerebellar damage. Journal of Neurophysiology. 2012;107(4):1080–1093.

24. Brickenkamp, R., Oosterveld, P. D2 attention and concentration test. 2007.

25. Bridgman AC, Barr MS, Goodman MS, Chen R, Rajji TK, Daskalakis ZJ, et al.,. Deficits in GABAA receptor function and working memory in non-smokers with schizophrenia. Schizophrenia Research. 2016;171(1–3):125–130.

26. Brorsson S, Nilsdotter A, Thorstensson C, Bremander A. Differences in muscle activity during hand-dexterity tasks between women with arthritis and a healthy reference group. BMC musculoskeletal disorders. 2014;15(1):1.

27. Brown SM, Kieffaber PD, Carroll CA, Vohs JL, Tracy JA, Shekhar A, et al.,. Eyeblink conditioning deficits indicate timing and cerebellar abnormalities in schizophrenia. Brain and Cognition. 2005;58(1):94–108.

28. Calautti C, Jones PS, Persaud N, Guincestre J-Y, Naccarato M, Warburton EA, et al.,. Quantification of index tapping regularity after stroke with tri-axial accelerometry. Brain Research Bulletin. 2006;70(1):1–7.

29. Calautti C, Jones PS, Guincestre J-Y, Naccarato M, Sharma N, Day DJ, et al.,. The neural substrates of impaired finger tapping regularity after stroke. NeuroImage. 2010;50(1):1–6.

30. Capa RL, Duval CZ, Blaison D, Giersch A. Patients with schizophrenia selectively impaired in temporal order judgments. Schizophrenia Research. 2014;156(1):51–55.

31. Catalan MJ, Honda M, Weeks RA, Cohen LG, Hallett M. The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. Brain. 1998;121(2):253–264.

32. Cauraugh J, Light K, Kim S, Thigpen M, Behrman A. Chronic motor dysfunction after stroke recovering wrist and finger extension by electromyography-triggered neuromuscular stimulation. Stroke. 2000;31(6):1360–1364.

33. Celinder D, Peoples H. Stroke patients' experiences with Wii Sports® during inpatient rehabilitation. Scandinavian Journal of Occupational Therapy. 2012;19(5):457–463.

34. Celnik P, Paik N-J, Vandermeeren Y, Dimyan M, Cohen LG. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. Stroke. 2009;40(5):1764–1771.

35. 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. Scientific Reports. 2015;5:11053.

36. Chan RCK, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Wang Y. Neurological Soft Signs in Schizophrenia: A Meta-analysis. Schizophrenia Bulletin. 2010;36(6):1089–1104.

37. Chang WH, Kim Y-H. Robot-assisted therapy in stroke rehabilitation. Journal of Stroke. 2013;15(3):174.

38. Chen H, Lin K, Wu C, Chen C. Rasch validation and predictive validity of the action research arm test in patients receiving stroke rehabilitation. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2012;93(6):1039–1045.

39. Chen H-M, Chen CC, Hsueh I-P, Huang S-L, Hsieh C-L. Test-retest reproducibility and smallest real difference of 5 hand function tests in patients with stroke. Neurorehabilitation and Neural Repair. 2009;23(5):435–440.

40. Cohen YE, Andersen RA. A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. Nature Reviews. Neuroscience. 2002;3(7):553–562.

41. Colebatch JG, Gandevia SC. The distribution of muscular weakness in upper motor neuron lesions affecting the arm. Brain. 1989;112(3):749–763.

42. Colomer C, Baldoví A, Torromé S, Navarro MD, Moliner B, Ferri J, et al.,. Eficacia del sistema Armeo® Spring en la fase crónica del ictus. Estudio en hemiparesias leves-moderadas. Neurología. 2013;28(5):261–267.

43. Cramer SC, Crafton KR. Somatotopy and movement representation sites following cortical stroke. Experimental Brain Research. 2006;168(1–2):25–32.

44. Delevoye-Turrell Y, Giersch A, Danion J-M. Abnormal sequencing of motor actions in patients with schizophrenia: evidence from grip force adjustments during object manipulation. American Journal of Psychiatry. 2003;160(1):134–141.

45. Di Lazzaro V, Oliviero A, Tonali PA, Mazzone P, Insola A, Pilato F, et al.,. Direct demonstration of reduction of the output of the human motor cortex induced by a fatiguing muscle contraction. Experimental Brain Research. 2003;149(4):535–538.

46. Dum R, Strick P. Motor areas in the frontal lobe of the primate. Physiology & Behavior. 2002;77(4–5):677–682.

47. Ehrsson HH, Fagergren A, Jonsson T, Westling G, Johansson RS, Forssberg H. Cortical activity in precision-versus power-grip tasks: an fMRI study. Journal of neurophysiology. 2000;83(1):528–536.

48. Enoka RM. Motor unit recruitment threshold. Journal of Applied Physiology. 2008;105(5):1676.

49. Escudero JV, Sancho J, Bautista D, Escudero M, López-Trigo J. Prognostic value of motor evoked potential obtained by transcranial magnetic brain stimulation in motor function recovery in patients with acute ischemic stroke. Stroke. 1998;29(9):1854–1859.

50. Feng W, Wang J, Chhatbar PY, Doughty C, Landsittel D, Lioutas V-A, et al.,. Corticospinal tract lesion load: An imaging biomarker for stroke motor outcomes. Annals of Neurology. 2015;78(6):860–870.

51. Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, Bussel B, Cazalis F, Pierot L, et al.,. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. Stroke. 2002;33(6):1610–1617.

52. Fitzsimmons J, Kubicki M, Shenton ME. Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia: Current Opinion in Psychiatry. 2013;26(2):172–187.

53. Fleuren JFM, Voerman GE, Erren-Wolters CV, Snoek GJ, Rietman JS, Hermens HJ, et al.,. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2010;81(1):46–52.

54. Folstein MF. The Mini-Mental State Examination. Archives of General Psychiatry. 1983;40(7):812.

55. Franco JG, Valero J, Labad A. Minor physical anomalies and schizophrenia: literature review. Actas Espanolas Psiquiatria. 2010;38(6):365–371.

56. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Bermpohl F, Antal A, Feredoes E, et al.,. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. Experimental Brain Research. 2005;166(1):23–30.

57. Fregni F, Pascual-Leone A. Hand motor recovery after stroke: tuning the orchestra to improve hand motor function. Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology. 2006;19(1):21–33.

58. Friedman N, Chan V, Reinkensmeyer AN, Beroukhim A, Zambrano GJ, Bachman M, et al.,. Retraining and assessing hand movement after stroke using the MusicGlove: comparison with conventional hand therapy and isometric grip training. Journal of neuroengineering and rehabilitation. 2014;11(1):1.

59. Friedman N, Chan V, Zondervan D, Bachman M, Reinkensmeyer DJ. MusicGlove: motivating and quantifying hand movement rehabilitation by using functional grips to play music. Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2011;2359–2363.

60. Friel KM, Barbay S, Frost SB, Plautz EJ, Stowe AM, Dancause N, et al.,. Effects of a Rostral Motor Cortex Lesion on Primary Motor Cortex Hand Representation Topography in Primates. Neurorehabilitation and Neural Repair. 2007;21(1):51–61.

61. Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine. 1975;7(1):13–31.

62. Furuya S, Soechting JF. Speed invariance of independent control of finger movements in pianists. Journal of Neurophysiology. 2012;108(7):2060–2068.

63. Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex. Brain. 1996;119(2):593–609.

64. Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG. The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences. Brain. 1998;121 (9):1695–1709.

65. Ghika J, Ghika-Schmid F, Bogousslasvky J. Parietal motor syndrome: a clinical description in 32 patients in the acute phase of pure parietal strokes studied prospectively. Clinical neurology and neurosurgery. 1998;100(4):271–282.

66. Grefkes C, Fink GR. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches. Brain. 2011;134(5):1264–1276.

67. Grinyagin IV, Biryukova, E. V., Maier, M. A. MA. Kinematic and Dynamic Synergies of Human Precision-Grip Movements. Journal of Neurophysiology. 2005;94(4):2284–2294.

68. Häger-Ross C, Schieber MH. Quantifying the independence of human finger movements: comparisons of digits, hands, and movement frequencies. The Journal of neuroscience. 2000;20(22):8542–8550.

69. Halsband U, Lange RK. Motor learning in man: A review of functional and clinical studies. Journal of Physiology-Paris. 2006;99(4–6):414–424.

70. Heffner RS, Masterton RB. The role of the corticospinal tract in the evolution of human digital dexterity. Brain, Behavior and Evolution. 1983;23(3–4):165–183.

71. Henriksson KM, McNeil TF. Health and development in the first 4 years of life in offspring of women with schizophrenia and affective psychoses: Well-Baby Clinic information. Schizophrenia Research. 2004;70(1):39–48.

72. Hermsdörfer J, Hagl E, Nowak D., Marquardt C. Grip force control during object manipulation in cerebral stroke. Clinical Neurophysiology. 2003;114(5):915–929.

73. Hermsdörfer J, Hagl E, Nowak DA. Deficits of anticipatory grip force control after damage to peripheral and central sensorimotor systems. Human Movement Science. 2004;23(5):643–662.

74. Hermsdörfer J, Marquardt C, Schneider AS, Fürholzer W, Baur B. Significance of finger forces and kinematics during handwriting in writer's cramp. Human Movement Science. 2011;30(4):807–817.

75. Hikosaka O, Nakamura K, Sakai K, Nakahara H. Central mechanisms of motor skill learning. Current opinion in neurobiology. 2002;12(2):217–222.

76. Hirjak D, Wolf RC, Stieltjes B, Hauser T, Seidl U, Schröder J, et al.,. Cortical Signature of Neurological Soft Signs in Recent Onset Schizophrenia. Brain Topography. 2014;27(2):296–306.

77. Hobart JC, Cano SJ, Zajicek JP, Thompson AJ. Rating scales as outcome measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and recommendations. The Lancet. Neurology. 2007;6(12):1094–1105.

78. Humberstone M, Sawle GV, Clare S, Hykin J, Coxon R, Bowtell R, et al.,. Functional magnetic resonance imaging of single motor events reveals human presupplementary motor area. Annals of neurology. 1997;42(4):632–637.

79. Iosa M, Morone G, Fusco A, Castagnoli M, Fusco FR, Pratesi L, Paolucci S. Leap motion controlled videogame-based therapy for rehabilitation of elderly patients with subacute stroke: a feasibility pilot study. Topics in Stroke Rehabilitation. 2015;22(4):306-316.80. Ivry RB, Keele SW, Diener HC. Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. Experimental brain research. 1988;73(1):167–180.

81. Ivry RB, Spencer RM, Zelaznik HN, Diedrichsen J. The cerebellum and event timing. Annals of the New York Academy of Sciences. 2002;978:302–317.

82. Jang SH, Jang WH. The effect of a finger training application using a tablet PC in chronic hemiparetic stroke patients. Somatosensory & Motor Research. 2016;1–6.

83. Johansson RS, Flanagan JR. Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks. Nature Reviews. Neuroscience. 2009;10(5):345–359.

84. Kang N, Cauraugh JH. Force control in chronic stroke. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2015;52:38–48.

85. Kasparek 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.

86. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 1987;13(2):261–276.

87. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. Neurology. 2005;65(3):466–468.

88. Kim G-W, Won YH, Park S-H, Seo J-H, Ko M-H. Can motor evoked potentials be an objective parameter to assess extremity function at the acute or subacute stroke stage? Annals of Rehabilitation Medicine. 2015;39(2):253.

89. Kim JS. Delayed onset mixed involuntary movements after thalamic stroke: clinical, radiological and pathophysiological findings. Brain. 2001;124(2):299–309.

90. Kim Y, Kim W-S, Yoon B. The effect of stroke on motor selectivity for force control in single-and multi-finger force production tasks. NeuroRehabilitation. 2014;34(3):429–435.

91. Kioumourtzoglou E, Derri V, Tzetzls G, Theodorakis Y. Cognitive, perceptual, and motor abilities in skilled basketball performance. Perceptual and Motor Skills. 1998;86(3):771–786.

92. Koh C-L, Hsueh I-P, Wang W-C, Sheu C-F, Yu T-Y, Wang C-H, et al.,. Validation of the action research arm test using item response theory in patients after stroke. Journal of Rehabilitation Medicine. 2006;38(6):375–380.

93. Kong L, Bachmann S, Thomann PA, Essig M, Schröder J. Neurological soft signs and gray matter changes: A longitudinal analysis in first-episode schizophrenia. Schizophrenia Research. 2012;134(1):27–32.

94. Kraepelin, E. Centralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie. Vergleichende psychiatrie. 1904;27(15):433–437.

95. Krebs M-O, Gut-Fayand A, Bourdel M-C, Dischamp J, Olié J-P. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. Schizophrenia research. 2000;45(3):245–260.

96. Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJH. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. Stroke. 2003;34(9):2181–2186.

97. Lang CE, Schieber MH. Human finger independence: limitations due to passive mechanical coupling versus active neuromuscular control. Journal of Neurophysiology. 2004;92(5):2802–2810.

98. Lang CE, Wagner JM, Dromerick AW, Edwards DF. Measurement of upper-extremity function early after stroke: properties of the Action Research Arm Test. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2006;87(12):1605–1610.

99. Lang CE. Differential impairment of individuated finger movements in humans after damage to the motor cortex or the corticospinal tract. Journal of Neurophysiology. 2003;90(2):1160–1170.

100. Lang CE. Reduced muscle selectivity during individuated finger movements in humans after damage to the motor cortex or corticospinal tract. Journal of Neurophysiology. 2004;91(4):1722–1733.

101. Laurenson C, Gorwood P, Orsat M, Lhuillier J-P, Le Gall D, Richard-Devantoy S. Cognitive control and schizophrenia: the greatest reliability of the Stroop task. Psychiatry Research. 2015;227(1):10–16.

102. Lemon RN. Descending pathways in motor control. Annual Review of Neuroscience. 2008;31:195–218.

103. Lewis PA, Miall RC. Brain activation patterns during measurement of sub- and supra-second intervals. Neuropsychologia. 2003;41(12):1583–1592.

104. Lindberg P, Ody C, Feydy A, Maier MA. Precision in isometric precision grip force is reduced in middle-aged adults. Experimental Brain Research. 2009;193(2):213–224.

105. 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 Research. 2012;1452:96–107.

106. Liu S-K, Fitzgerald PB, Daigle M, Chen R, Daskalakis ZJ. The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia. Biological Psychiatry. 2009;65(6):503–509.

107. Lo R, Gitelman D, Levy R, Hulvershorn J, Parrish T. Identification of critical areas for motor function recovery in chronic stroke subjects using voxel-based lesion symptom mapping. NeuroImage. 2010;49(1):9–18.

108. Logan FA. Errors in copy typewriting. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance. 1999;25(6):1760–1773.

109. Longo UG, Petrillo S, Denaro V. Current Concepts in the Management of Rheumatoid Hand. International Journal of Rheumatology. 2015;2015:1–5.

110. Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Nowak DA. Inhibition of the contralesional dorsal premotor cortex improves motor function of the affected hand following stroke. European Journal of Neurology. 2016;23(4):823–830.

111. Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Nowak DA. Repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery of the upper limb after stroke. Progress in Brain Research. 2015;218:281–311.

112. Lyle R. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. International Journal of Rehabilitation Research. 1981;4(4):483–492.

113. Madsen AL, Vorstrup S, Rubin P, Larsen JK, Hemmingsen R. Neurological abnormalities in schizophrenic patients: a prospective follow-up study 5 years after first admission. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1999;100(2):119–125.

114. Maier MA, Armand J, Kirkwood PA, Yang H-W, Davis JN, Lemon RN. Differences in the corticospinal projection from primary motor cortex and supplementary motor area to macaque upper limb motoneurons: an anatomical and electrophysiological study. Cerebral Cortex. 2002;12(3):281–296.

115. Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, et al.,. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. Neurology. 2005;64(10):1802–1804.

116. Marquardt TL, Li Z-M. Quantifying digit force vector coordination during precision pinch. Journal of Mechanics in Medicine and Biology. 2013;13(2):1350047.

117. Mass R, Schoemig T, Hitschfeld K, Wall E, Haasen C. Psychopathological syndromes of schizophrenia: evaluation of the dimensional structure of the positive and negative syndrome scale. Schizophrenia bulletin. 2000;26(1):167–177.

118. Mathiowetz V, Volland G, Kashman N, Weber K. Adult norms for the Box and Block Test of manual dexterity. American Journal of Occupational Therapy. 1985;39(6):386–391.

119. Mazevet D. Changes in propriospinally mediated excitation of upper limb motoneurons in stroke patients. Brain. 2003;126(4):988–1000.

120. McGrath JJ, van Os J, Hoyos C, Jones PB, Harvey I, Murray RM. Minor physical anomalies in psychoses: associations with clinical and putative aetiological variables. Schizophrenia Research. 1995;18(1):9–20.

121. Mechri A, Bourdel M-C, Slama H, Gourion D, Gaha L, Krebs M-O. Neurological soft signs in patients with schizophrenia and their unaffected siblings: frequency and correlates in two ethnic and socioeconomic distinct populations. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2009;259(4):218–226.

122. Merchán-Baeza JA, González-Sánchez M, Cuesta-Vargas AI. Reliability in the Parameterization of the Functional Reach Test in Elderly Stroke Patients: A Pilot Study. BioMed Research International. 2014;2014:1–8.

123. Merlo A, Longhi M, Giannotti E, Prati P, Giacobbi M, Ruscelli E, et al.,. Upper limb evaluation with robotic exoskeleton. Normative values for indices of accuracy, speed and smoothness. NeuroRehabilitation. 2013;33(4):523–530.

124. Meyer S, De Bruyn N, Lafosse C, Van Dijk M, Michielsen M, Thijs L, et al.,. Somatosensory impairments in the upper limb poststroke: distribution and association with motor function and visuospatial neglect. Neurorehabilitation and Neural Repair. 2016;30(8):731-742.

125. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al.,. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. Nature Reviews Drug Discovery. 2016;15(7):485–515.

126. Mirsky AF, Yardley SL, Jones BP, Walsh D, Kendler KS. Analysis of the attention deficit in schizophrenia: a study of patients and their relatives in Ireland. Journal of Psychiatric Research. 1995;29(1):23–42.

127. Molina KI, Ricci NA, de Moraes SA, Perracini MR. Virtual reality using games for improving physical functioning in older adults: a systematic review. Journal of neuroengineering and rehabilitation. 2014;11(1):1.

128. Mossuto-Agatiello L, Puccetti G, Castellano AE. “Rubral” tremor after thalamic haemorrhage. Journal of neurology. 1993;241(1):27–30.

129. Müller-Dahlhaus JFM, Liu Y, Ziemann U. Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex - a pharmacological TMS study: Inhibitory circuits and their interactions in human motor cortex. The Journal of Physiology. 2008;586(2):495–514.

130. Napier JR. The prehensile movements of the human hand. The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume. 1956;38–(4):902–913.

131. Nguyen J, Majmudar U, Papathomas TV, Silverstein SM, Torres EB. Schizophrenia: The micro-movements perspective. Neuropsychologia. 2016;85:310–326.

132. Nichelli P, Alway D, Grafman J. Perceptual timing in cerebellar degeneration. Neuropsychologia. 1996;34(9):863–871.

133. Nicolson RI, Fawcett AJ. Dyslexia, dysgraphia, procedural learning and the cerebellum. Cortex. 2011;47(1):117–127.

134. Nijland RHM, Van Wegen EEH, Harmeling-Van Der Wel BC, Kwakkel G. Presence of finger extension and shoulder abduction within 72 hours after stroke predicts functional recovery: early prediction of functional outcome after stroke: The EPOS cohort study. Stroke. 2010;41(4):745–750.

135. Nordin N, Xie SQ, Wünsche B. Assessment of movement quality in robot-assisted upper limb rehabilitation after stroke: a review. Journal of neuroengineering and rehabilitation. 2014;11(1):1.

136. Nowak DA, Connemann BJ, Alan M, Spitzer M. Sensorimotor dysfunction of grasping in schizophrenia: a side effect of antipsychotic treatment? Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2006;77(5):650–657.

137. Nowak DA, Hermsdörfer J. Grip force behavior during object manipulation in neurological disorders: Toward an objective evaluation of manual performance deficits: grip force during object manipulation. Movement Disorders. 2005;20(1):11–25.

138. Nudo RJ. Recovery after brain injury: mechanisms and principles. Frontiers in Human Neuroscience. 2013;7:887.

139. Palmer BW, Dawes SE, Heaton RK. What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? Neuropsychology Review. 2009;19(3):365–384.

140. Pandyan AD, Vuadens P, van Wijck FM, Stark S, Johnson GR, Barnes MP. Are we underestimating the clinical efficacy of botulinum toxin (type A)? Quantifying changes in spasticity, strength and upper limb function after injections of Botox to the elbow flexors in a unilateral stroke population. Clinical Rehabilitation. 2002;16(6):654–660.

141. Park J, Jo HJ, Lewis MM, Huang X, Latash ML. Effects of Parkinson's disease on optimization and structure of variance in multi-finger tasks. Experimental Brain Research. 2013;231(1):51–63.

142. Parker VM, Wade DT, Langton Hewer R. Loss of arm function after stroke: measurement, frequency, and recovery. International Rehabilitation Medicine. 1986;8(2):69–73.

143. Patel MR, Bassini L. A comparison of five tests for determining hand sensibility. Journal of Reconstructive Microsurgery. 1999;15(7):523–526.

144. Paulignan Y, Jeannerod M, MacKenzie C, Marteniuk R. Selective perturbation of visual input during prehension movements: 2. The effects of changing object size. Experimental Brain Research. 1991;87(2):407-420.

145. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. Brain. 1937;60(4):389–443.

146. Peralta V, Moreno-Izco L, Sanchez-Torres A, Garcia de Jalon E, Campos MS, Cuesta MJ. Characterization of the deficit syndrome in drug-naive schizophrenia patients: the role of spontaneous movement disorders and neurological soft signs. Schizophrenia Bulletin. 2014;40(1):214–224.

147. Piquard A, Derouesné C, Lacomblez L, Siéroff E. Planning and activities of daily living in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Psychologie & Neuropsychiatrie Du Vieillissement. 2004;2(2):147–156.

148. Raghavan P, Petra E, Krakauer JW, Gordon AM. Patterns of impairment in digit independence after subcortical stroke. Journal of Neurophysiology. 2006;95(1):369–378.

149. Raghavan P, Krakauer JW, Gordon AM. Impaired anticipatory control of fingertip forces in patients with a pure motor or sensorimotor lacunar syndrome. Brain. 2006;129(6):1415–1425.

150. Raghavan P. The nature of hand motor impairment after stroke and its treatment. Current treatment options in cardiovascular medicine. 2007;9(3):221–228.

151. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. Molecular Psychiatry. 2012;17(12):1228–1238.

152. Rehme AK, Eickhoff SB, Rottschy C, Fink GR, Grefkes C. Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. Neuroimage. 2012;59(3):2771–2782.

153. Reilly KT, Hammond GR. Independence of force production by digits of the human hand. Neuroscience Letters. 2000;290(1):53–56.

154. Richardson AG, Attiah MA, Berman JI, Chen HI, Liu X, Zhang M, et al.,. The effects of acute cortical somatosensory deafferentation on grip force control. Cortex. 2016;74:1–8.

155. Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. Annual Review of Neuroscience. 2004;27:169–192.

156. Robertson JVG, Roby-Brami A. The trunk as a part of the kinematic chain for reaching movements in healthy subjects and hemiparetic patients. Brain Research. 2011;1382:137–146.

157. Roby-Brami A, Feydy A, Combeaud M, Biryukova EV, Bussel B, Levin MF. Motor compensation and recovery for reaching in stroke patients. Acta neurologica scandinavica. 2003;107(5):369–381.

158. Roff JD, Fultz JM. Childhood antecedents of schizophrenia: developmental sequencing and specificity of problem behavior. Psychological Reports. 2003;92(3):793–803.

159. Rosso IM, Bearden CE, Hollister JM, Gasperoni TL, Sanchez LE, Hadley T, et al.,. Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. Schizophrenia Bulletin. 2000;26(2):367–378.

160. Sale P, Lombardi V, Franceschini M. Hand robotics rehabilitation: feasibility and preliminary results of a robotic treatment in patients with hemiparesis. Stroke Research and Treatment. 2012;2012:1–5.

161. Santello M, Baud-Bovy G, Jörntell H. Neural bases of hand synergies. Frontiers in Computational Neuroscience. 2013;7:23.

162. 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(5):e0154792.

163. Schaechter JD, Perdue KL, Wang R. Structural damage to the corticospinal tract correlates with bilateral sensorimotor cortex reorganization in stroke patients. Neuroimage. 2008;39(3):1370–1382.

164. Schieber MH. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. Journal of neurophysiology. 2001;86(5):2125–2143.

165. Schlaug G, Renga V, Nair D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. Archives of Neurology. 2008;65(12):1571–1576.

166. Schneider AS, Baur B, Fürholzer W, Jasper I, Marquardt C, Hermsdörfer J. Writing kinematics and pen forces in Writer's Cramp: Effects of task and clinical subtype. Clinical Neurophysiology. 2010;121(11):1898–907.

167. Schröder J, Essig M, Baudendistel K, Jahn T, Gerdsen I, Stockert A, et al.,. Motor dysfunction and sensorimotor cortex activation changes in schizophrenia: A study with functional magnetic resonance imaging. Neuroimage. 1999;9(1):81–87.

168. Schröder J, Wenz F, Schad LR, Baudendistel K, Knopp MV. Sensorimotor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia. A study with functional magnetic resonance imaging. The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science. 1995;167(2):197–201.

169. Shimoyama I, Ninchoji T, Uemura K. The finger-tapping test: a quantitative analysis. Archives of neurology. 1990;47(6):681–684.

170. Shinohara M, Scholz JP, Zatsiorsky VM, Latash ML. Finger interaction during accurate multi-finger force production tasks in young and elderly persons. Experimental Brain Research. 2004;156(3):282–292.

171. Siegert RJ, Weatherall M, Bell EM. Is implicit sequence learning impaired in schizophrenia? A meta-analysis. Brain and Cognition. 2008;67(3):351–359.

172. Simon HA. The functional equivalence of problem solving skills. Cognitive Psychology. 1975;7(2):268–288.

173. Simplicio J, Schwenzer K, Maenpa F. Kinetics of cyanate and imidazole binding to hemin in micelles. Journal of the American Chemical Society. 1975;97(25):7319–7326.

174. Simpson GM, Angus JWS. A rating scale for extrapyramidal side effects. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1970;45(212):11–19.

175. Skjæret N, Nawaz A, Morat T, Schoene D, Helbostad JL, Vereijken B. Exercise and rehabilitation delivered through exergames in older adults: An integrative review of

technologies, safety and efficacy. International Journal of Medical Informatics. 2016;85(1):1–16.

176. Sohn Y, Hallett M. Surround inhibition in human motor system. Experimental Brain Research. 2004;158(4):397-404.

177. Stefanantoni K, Sciarra I, Iannace N, Vasile M, Caucci M, Sili Scavalli A, et al.,. Occupational therapy integrated with a self-administered stretching program on systemic sclerosis patients with hand involvement. Clinical and Experimental Rheumatology. 2016;100(5):157-161.

178. Stinear CM, Barber PA, Petoe M, Anwar S, Byblow WD. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. Brain. 2012;135(8):2527–2535.

179. Suwanwela NC, Leelacheavasit N. Isolated corpus callosal infarction secondary to pericallosal artery disease presenting as alien hand syndrome. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2002;72(4):533–536.

180. Taheri H, Rowe JB, Gardner D, Chan V, Reinkensmeyer DJ, Wolbrecht ET. Robot-assisted Guitar Hero for finger rehabilitation after stroke. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2012:3911–3917.

181. Taheri H, Rowe JB, Gardner D, Chan V, Gray K, Bower C, et al.,. Design and preliminary evaluation of the finger rehabilitation robot: controlling challenge and quantifying finger individuation during musical computer game play. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. 2014;11(1):10.

182. Takahashi S, Ukai S, Kose A, Hashimoto T, Iwatani J, Okumura M, et al.,. Reduction of cortical GABAergic inhibition correlates with working memory impairment in recent onset schizophrenia. Schizophrenia Research. 2013;146(1–3):238–243.

183. Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K. Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. Journal of Rehabilitation Medicine. 2008;40(4):298–303.

184. Tamagni C, Studerus E, Gschwandtner U, Aston J, Borgwardt S, Riecher-Rössler A. Are neurological soft signs pre-existing markers in individuals with an at-risk mental state for psychosis? Psychiatry Research. 2013;210(2):427–431.

185. Taylor MJ, Heaton RK. Sensitivity and specificity of WAIS-III/WMS-III demographically corrected factor scores in neuropsychological assessment. Journal of the International Neuropsychological Society. 2001;7(7):867–874.

186. Teo JTH, Terranova C, Swayne O, Greenwood RJ, Rothwell JC. Differing effects of intracortical circuits on plasticity. Experimental Brain Research. 2009;193(4):555–563.

187. 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(11):e111853.

188. Thielbar KO, Lord TJ, Fischer HC, Lazzaro EC, Barth KC, Stoykov ME, et al.,. Training finger individuation with a mechatronic-virtual reality system leads to improved fine motor control post-stroke. Journal of neuroengineering and rehabilitation. 2014;11(1):1.

189. Thomson K, Pollock A, Bugge C, Brady M. Commercial gaming devices for stroke upper limb rehabilitation: A systematic review: Systematic review. International Journal of Stroke. 2014;9(4):479–488.

190. Timmann D, Watts S, Hore J. Failure of cerebellar patients to time finger opening precisely causes ball high-low inaccuracy in overarm throws. Journal of neurophysiology. 1999;82(1):103–114.

191. Trenerry MR, Crosson B, DeBoe J, Leber WR. Stroop neuropsychological screening test. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.; 1989.

192. Tyrell CM, Helm E, Reisman DS. Learning the spatial features of a locomotor task is slowed after stroke. Journal of Neurophysiology. 2014;112(2):480–489.

193. Van de Kamp C, Zaal FT. Prehension is really reaching and grasping. Experimental Brain Research. 2007;182(1):27-34.

194. Van der Lee JH, De Groot V, Beckerman H, Wagenaar RC, Lankhorst GJ, Bouter LM. The intra- and interrater reliability of the action research arm test: a practical test of upper extremity function in patients with stroke. Archives of Physical Medecine and Rehabilitation. 2001;82(1):14–9.

195. Vanoglio F, Bernocchi P, Mulè C, Garofali F, Mora C, Taveggia G, et al.,. Feasibility and efficacy of a robotic device for hand rehabilitation in hemiplegic stroke patients: A randomized pilot controlled study. Clinical Rehabilitation. 2016.

196. Van Vliet PM, Wulf G. Extrinsic feedback for motor learning after stroke: What is the evidence? Disability and Rehabilitation. 2006;28(13–14):831–840.

197. Veerbeek JM, van Wegen E, van Peppen R, van der Wees PJ, Hendriks E, Rietberg M, et al.,. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(2):e87987.

198. Villeneuve M, Penhune V, Lamontagne A. A piano training program to improve manual dexterity and upper extremity function in chronic stroke survivors. Frontiers in Human Neuroscience. 2014;8:662.

199. Volpe BT, Lynch D, Rykman-Berland A, Ferraro M, Galgano M, Hogan N, et al.,. Intensive sensorimotor arm training mediated by therapist or robot improves hemiparesis in patients with chronic stroke. Neurorehabilitation and Neural Repair. 2008;22(3):305–310.

200. Wechsler, D. Manual for the Wechsler adult intelligence scale-III. 1997.

201. Weilke F, Spiegel S, Boecker H, von Einsiedel HG, Conrad B, Schwaiger M, et al.,. Time-resolved fMRI of activation patterns in M1 and SMA during complex voluntary movement. Journal of neurophysiology. 2001;85(5):1858–1863.

202. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: A meta-analysis. Schizophrenia Research. 2007;89(1–3):72–85.

203. Weinberger DR. Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. Archives of General Psychiatry. 1987;44(7):660.

204. 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. Psychological Medecine. 2003;33(8):1479–1484.

205. Wolff AL, O'Driscoll GA. Motor deficits and schizophrenia: the evidence from neuroleptic-naïve patients and populations at risk. Journal of Psychiatry & Neuroscience. 1999;24(4):304–314.

206. Wolpert DM, Ghahramani Z. Computational principles of movement neuroscience. Nature neuroscience. 2000;3:1212–1217.

207. Ye Y, Ma L, Yan T, Liu H, Wei X, Song R. Kinetic measurements of hand motor impairments after mild to moderate stroke using grip control tasks. Journal of neuroengineering and rehabilitation. 2014;11(1):1.

208. Zaal FT, Bongers RM. Movements of individual digits in bimanual prehension are coupled into a grasping component. PLoS One. 2014;9(5):e97790.

209. Zatsiorsky VM, Gao F, Latash ML. Prehension synergies: effects of object geometry and prescribed torques. Experimental Brain Research. 2003;148(1):77-87.

210. Zatsiorsky VM, Gregory RW, Latash ML. Force and torque production in static multifinger prehension: biomechanics and control. I. Biomechanics. Biological Cybernetics. 2002;87(1):50–57.

211. Zatsiorsky VM, Latash ML. Multifinger Prehension: An Overview. Journal of Motor Behavior. 2008;40(5):446–476.

212. Zatsiorsky VM, Li ZM, Latash ML. Enslaving effects in multi-finger force production. Experimental Brain Research. 2000;131(2):187–195.

213. Zhang J, Chopp M. Cell-based therapy for ischemic stroke. Expert Opinion on Biological Therapy. 2013;13(9):1229–1240.

214. Zhang W, Johnston JA, Ross MA, Sanniec K, Gleason EA, Dueck AC, et al.,. Effects of carpal tunnel syndrome on dexterous manipulation are grip type-dependent. PLoS One. 2013;8(1):e53751.

215. Zhu LL, Lindenberg R, Alexander MP, Schlaug G. Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. Stroke. 2010;41(5):910–915.

Annexes 1

Articles publiés dans des journaux à comité de lecture :

JP Bleton*, M Teremetz*, M Vidailhet, S Mesure, M A. Maier, P Lindberg. Impaired force control in writer's cramp showing a bilateral deficit in sensorimotor integration. Movment Disorders, 2014 Jan;29(1):130-4. (*co-premiers auteurs)

M Teremetz, I Amado, N Bendjemaa, MO Krebs, PG Lindberg, MA Maier. Deficient grip force control in schizophrenia: behavioral and modeling evidence for altered motor inhibition and motor noise. PLoS One. 2014 Nov 4;9(11):e111853

M Térémetz, F Colle, S Hamdoun, MA Maier, PG Lindberg. A novel method for the quantification of key components of manual dexterity after stroke. J Neuroeng Rehabil. 2015 Aug 2;12:64.

L. Santisteban, M. Térémetz, J.-P. Bleton, J.-C. Baron, M. A. Maier, and P. G. Lindberg, Upper Limb Outcome Measures Used in Stroke Rehabilitation Studies: A Systematic Literature Review. PLoS One, vol. 11, no. 5, p. e0154792, 2016.

Articles pas en relation avec la thèse:

M. Brunstein, M. Teremetz, K. Hérault, C. Tourain, and M. Oheim, Eliminating unwanted far-field excitation in objective-type TIRF. Part I. identifying sources of nonevanescent excitation light, Biophys. J., vol. 106, no. 5, pp. 1020–1032, Mar. 2014.

PG Lindberg, M Térémetz, S Charron, O Kebir, A Saby, N Bendjemaa, S Lion, B Crépon, R Gaillard, C Oppenheim, MO Krebs, I Amado. Altered cortical processing of motor inhibition in schizophrenia. Cortex. 2016;85:1-12.

Interventions lors de congrès:

Présentations orales:

Communication orale courte sur l'article PloS one lors de « l'INC Day: Neurodevelopmental disorders » le 4 Décembre 2014

Communication orale pour le symposium "New Technology to promote motor recovery in patients with central paresis" à la Swedish Society of Rehabilitation Medicine Conference Stockholm le 20 Mai 2015

Posters:

M Brunstein, M Teremetz, C Tourain et M Oheim. Glare and scattering as sources of unwanted non-evanescent excitation light in objective-type TIRF microscopy. Poster congrès ELMI, Leuven, 2012.

M Teremetz, I Amado, JP Bleton, R Gaillard, MA Maier, MO Krebs, P Lindberg. Bimanual coordination of grip force in schizophrenia. Abstract Congress on Schizophrenia Research, Orlando, 2013.

JP Bleton, M Teremetz, M Vidailhet, S Mesure, M A. Maier, P Lindberg. Impaired force control in writer's cramp showing a bilateral deficit in sensorimotor integration. Poster congrès treatment of dystonia, Hanovre, 2013 (**Prix du meilleur poster**).

M Teremetz, C Malherbe, MO Krebs, C Oppenheim, P Lindberg, I Amado. Deficient cortical activity during motor inhibition in schizophrenia. Congrès Progress in Motor Control, Montréal, 2013.

M Teremetz, C Malherbe, MO Krebs, R Gaillard, N Bendjemaa, C Oppenheim, P Lindberg, I Amado. Anomalie de l'activité corticale pendant l'inhibition motrice dans la schizophrénie : étude en IRMf. Congrès de l'Encéphale, Paris, 2014

M Térémetz, F Colle, S Hamdoun, M Maier, P Lindberg . The Finger Force Manipulandum: a novel device for measurement of manual dexterity after stroke. Congrès Progress in Motor Control, Budapest, Juillet 2015 (**Prix du meilleur poster**)

M Térémetz, M Croca, L Brenugat-Herné, C Alexandre, M-O Krebs, R Gaillard, MA Maier, PG Lindberg, I Amado. Increased timing variability during a finger tapping task: a sensorimotor marker of cerebellum dysfunction in patients with schizophrenia. Journée du Cervelet, Paris, nov 2015.

Autres:

Brevet (EP153055752.6.) déposé dans 28 pays sur la méthode de mesure et de calcul d'un profil multidimensionnel de la dextérité, Marc Maier, Pavel Lindberg, Maxime Térémetz.

Annexes 2

Copies des publications internationales à comité de lecture:

Santisteban L, Térémetz M, Bleton JP, Baron JC, Maier MA, Lindberg PG. Upper Limb Outcome Measures Used in Stroke Rehabilitation Studies: A Systematic Literature Review. PLoS One. 2016 May 6;11(5):e0154792.

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 Aug 2;12:64.

Teremetz M, Amado I, Bendjemaa N, Krebs MO, Lindberg PG, Maier MA. Deficient grip force control in schizophrenia: behavioral and modeling evidence for altered motor inhibition and motor noise. PLoS One. 2014 Nov 4;9(11):e111853.

Bleton JP, 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.

PLOS | ONE

RESEARCH ARTICLE

Upper Limb Outcome Measures Used in Stroke Rehabilitation Studies: A Systematic Literature Review

Leire Santisteban[1], Maxime Térémetz[2], Jean-Pierre Bleton[3,4], Jean-Claude Baron[4], Marc A. Maier[2,5], Påvel G. Lindberg[2,4]*

1 Service de Médecine Physique et de Réadaptation, Université Paris Descartes, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France, **2** FR3636 CNRS, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, **3** Unité James Parkinson, service de Neurologie, Fondation OPH Rothschild, Paris, France, **4** Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Inserm U894, Paris, France, **5** Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

* pavel.lindberg@inserm.fr

CrossMark
click for updates

OPEN ACCESS

Citation: Santisteban L, Térémetz M, Bleton J-P, Baron J-C, Maier MA, Lindberg PG (2016) Upper Limb Outcome Measures Used in Stroke Rehabilitation Studies: A Systematic Literature Review. PLoS ONE 11(5): e0154792. doi:10.1371/journal.pone.0154792

Editor: François Tremblay, University of Ottawa, CANADA

Received: December 18, 2015

Accepted: April 19, 2016

Published: May 6, 2016

Copyright: © 2016 Santisteban et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, 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 and its Supporting Information files.

Funding: These authors have no support or funding to report.

Competing Interests: PGL owns shares in Aggero MedTech AB, a company commercializing a measurement instrument for spasticity. MAM and PGL have patented a method for measurement of manual dexterity (EP2659835A1). This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

Abstract

Background

Establishing which upper limb outcome measures are most commonly used in stroke studies may help in improving consensus among scientists and clinicians.

Objective

In this study we aimed to identify the most commonly used upper limb outcome measures in intervention studies after stroke and to describe domains covered according to ICF, how measures are combined, and how their use varies geographically and over time.

Methods

Pubmed, CinHAL, and PeDRO databases were searched for upper limb intervention studies in stroke according to PRISMA guidelines and477 studies were included.

Results

In studies 48different outcome measures were found. Only 15 of these outcome measures were used in more than 5% of the studies. The Fugl-Meyer Test (FMT)was the most commonly used measure (in 36% of studies). Commonly used measures covered ICF domains of body function and activity to varying extents. Most studies (72%) combined multiple outcome measures: the FMT was often combined with the Motor Activity Log (MAL), the Wolf Motor Function Test and the Action Research Arm Test, but infrequently combined with the Motor Assessment Scale or the Nine Hole Peg Test. Key components of manual dexterity such as selective finger movements were rarely measured. Frequency of use increased over a twelve-year period for the FMT and for assessments of kinematics, whereas other measures, such as the MAL and the Jebsen Taylor Hand Test showed decreased use over time. Use varied largely between countries showing low international consensus.

Conclusions

The results showed a large diversity of outcome measures used across studies. However, a growing number of studies used the FMT, a neurological test with good psychometric properties. For thorough assessment the FMT needs to be combined with functional measures. These findings illustrate the need for strategies to build international consensus on appropriate outcome measures for upper limb function after stroke.

Introduction

Stroke is a main cause of physical disability in adults [1]. Stroke survivors can suffer several neurologic impairments and up to 85% of them experience some degree of paresis of the upper limb [2]. Moreover, about 50% of stroke survivors show impaired upper limb and hand function in the chronic phase [3, 4]. This impairment often causes limitations in activities of daily living and may decrease the quality of life [5]. Although many studies have investigated the efficacy of various rehabilitation interventions, how best to improve upper limb function after stroke remains an important challenge.

Measurement of upper limb function is central for improving clinical practice and for evaluating efficacy of rehabilitation interventions. For the individual stroke patient, selection of an appropriate outcome measure can improve diagnosis and quantification of symptoms, aid planning and follow-up of rehabilitation interventions, and improve communication between clinicians [6]. Across patients, a standardized approach in the selection of outcome measures can lead to more efficient rehabilitation for the patient group and to greater insights into the clinical condition. However, many valid and reliable outcome measures for the upper limb exist and measures are often combined in order to gain a more complete picture of functioning [7–9]. Clinical practice guidelines for rehabilitation after stroke recommend use of outcome measures with good psychometric properties [10]. However, recommendations for which measures to use are not provided. Other guidelines recommended to select outcome measures that are appropriate to the interventions being studied and that are feasible in terms of time taken to administer and training of personnel [10]. Other practice guidelines suggest applying commonly used outcome measures with good psychometric properties, such as the Fugl-Meyer Test, the Action Research Arm Test, the Box and Block test, the Chedoke Arm and Hand Inventory, the Nine Hole Peg Test or the Wolf Motor Function Test [11]. A recent overview of systematic reviews on upper limb outcome measures showed good measurement quality for these same measures [7]. However, despite these guidelines studies performed still use a wide range of different outcome measures [12]. Most likely measures are selected depending on goals of study, severity of hemiplegia, whether patients are in acute or chronic phase, and preferences of the investigator [12, 13]. Nonetheless, investigators are generally aware of the weaknesses (and sometimes flaws) of each outcome measure, e.g., the presence of floor and ceiling effects [14] along with practical feasibility constraints (time taken and ease of administration) and develop study protocols around the limitations of existing outcome measures.

However, homogenous use of outcome measures is critical for across study comparison of the efficacy of different upper limb rehabilitation techniques. Representative meta-analyses require comparable, if not identical outcome measures. Yet, similar use of measures critically depends on whether scientists and clinicians agree on most appropriate measures. Some degree of consensus is expected, given that clinicians and scientists involved in designing studies are experts in the field. Guidelines and systematic reviews may contribute in forming consensus,

but use of outcome measures in clinical studies still varies. A first step toward a more homogenous use of outcome measure requires anassessment of current use across performed studies. In this systematic review we aimed (i) to provide an overview of upper limb outcome measures used in interventional stroke studies and their frequency of use, (ii) to describe the different ICF domains covered by each measure, and (iii) to explore common patterns of use in terms of which measures are combined, and (iv) to examine whether their frequency of use is changing over time and whether use of measures varies between countries. The scope of this article does not include an overview of the psychometric properties of outcome measures since this has been reviewed recently [7, 15, 16]. We also limited this review to stroke and did not include other pathologies such as cerebral palsy where similar outcome measures are used [8].

Methods

Search strategy and selection criteria

A systematic literature search according to PRISMA guidelines [17] was performed from Pubmed, CinHal and PeDRO databases (S1 Text). The search keywords used were"Stroke", AND "hand function", OR"finger function", OR "arm function", OR "upper extremity function". We limited the search to studies on human adults, written in English and published between December 2004 and August 2015. In total, 2183abstracts were identified and screened by four reviewers (LS, MT, JPB, PL). Only studies reporting on upper limb interventions were included. Non-interventional studies, such as cross-sectional studies or studies presenting new methods of assessment, were excluded. Duplicates, literature reviews and meta-analyses were also excluded. The included studies were not assessed for scientific quality. Full articles were reviewed when relevant information was lacking in the abstract (143 full articles checked). If inclusion was uncertain the study was discussed among reviewers and a final consensual decision was made whether to include or not. A total of477studies met criteria for inclusion and were reviewed for outcome measures (S1 Appendix). The selection steps are summarized in the flow-chart (Fig 1).

Data analysis

All outcome measures used to assess the effects of upper limb interventions were recorded for each included study. Many studies applied instrumental measures such as electromyography, imaging, and transcranial magnetic stimulation and these measures were also recorded since these measures are becoming more common and more often integrated into clinical studies. Most studies combined upper limb outcome measures with other general measures (e.g., measures of stroke severity or disability). However, since these latter measures were not specific to upper limb function we did not include them in the analysis. For further analysis, various measures describing one given motor component were grouped. Force control (FC) measures included measures of power grip, pinch grip, release of force and force time integrals. Passive and active assessment of upper limb range of motion was also grouped into one variable (ROM). Similarly, the Ashworth scale and the modified Ashworth scales were grouped into one variable (Ashworth). In addition, the year of publication and the country where the study was performed were also recorded. The frequency of use of each outcome measure was then calculated as percent (%) across the studies included (n = 477).

Since many different outcome measures were identified, a second, more detailed analysis was undertaken for measures present in more than 5% of the studies. The items of each identified (or grouped) outcome measure were analyzed according to the International Classification of Functioning, Disability and Health framework (ICF) [18] by use of established linking rules [19]. Measures were categorized as mainly consisting of items relevant to (i) Body function and body structure, or (ii) Activity level. In addition, a further category was designated, (iii)

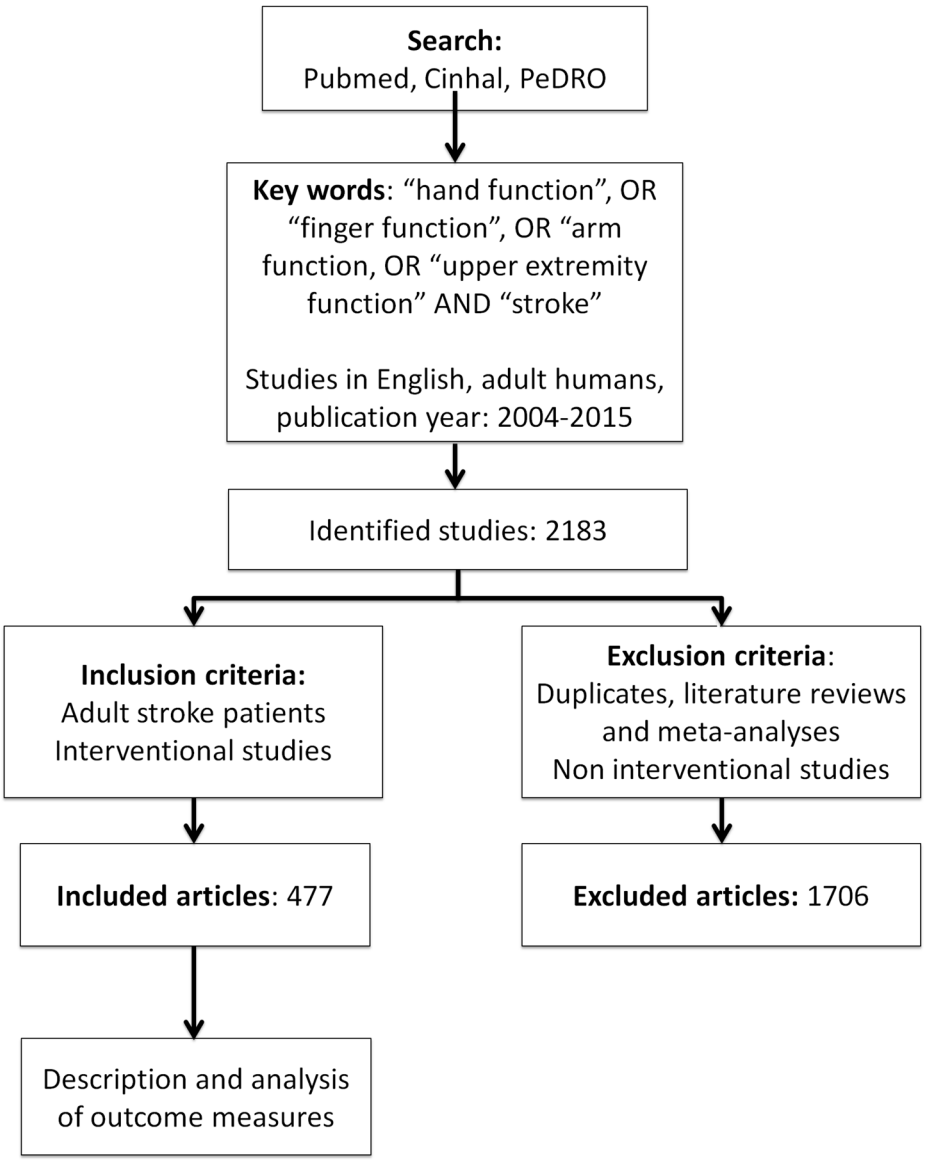

Fig 1. Flow-chart illustrating search strategy and number of studies selected.

doi:10.1371/journal.pone.0154792.g001

Advanced methods, which consisted of methods mostly used in research and not yet commonly applied in clinical routine. If several upper limb outcome measures were used within a given study, we noted the frequency of combination between measures (i.e., how often measures were combined). Potential trends of use over time (2004–2014) were analyzed using the non-parametric Mann-Kendall Test. Finally, we also studied geographical trends by comparing frequency of use across different countries.

Results

Outcome measures: frequency of use

A total of 477 studies were reviewed, in which a wide variety of outcome measures were identified. Interventions varied: 63% of studies used an active training paradigm (e.g., movement

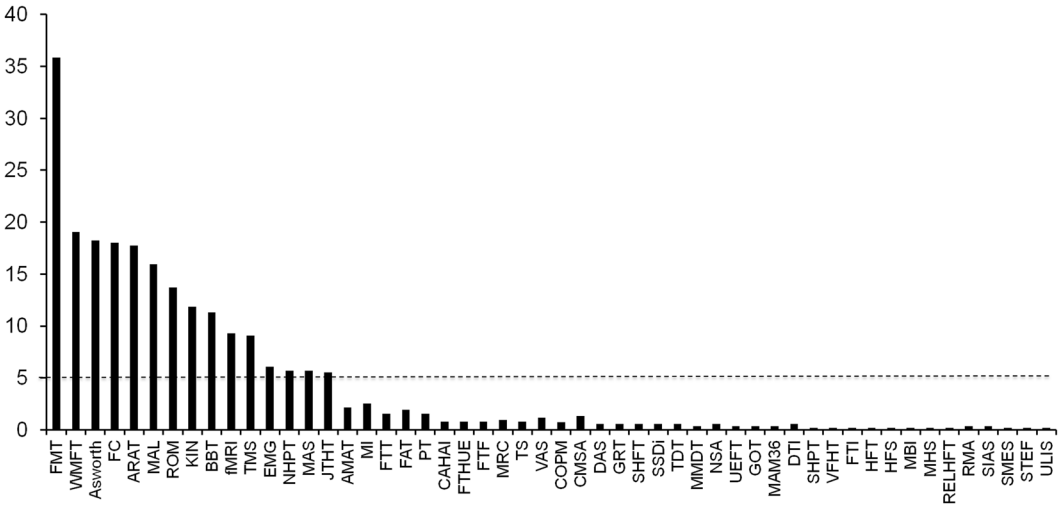

Fig 2. Frequency of use of different upper limb outcome measures (in % of studies). Frequency of use varies widely, between 36% and 1%. Only 15 measures were used in more than 5% of studies (dotted line). The 48 outcome measures are in alphabetic order: AMAT = Arm Motor Ability Test, ARAT = Action Research Arm Test, Ashworth = Ashworth scale, BBT = Box and Blocks Test, CAHAI = Chedoke Arm Hand Inventory, CMSA = Chedoke McMaster Stroke Assessment, COPM = Canadian Occupational Performance Measure, DAS = Disability Assessment Scale, DTI = Diffusion Tensor Imaging, EMG = Electromyography, FAT = Frenchay Arm Test, FC = Force Control, fMRI = Functional Magnetic Resonance Imaging, FMT = Fugl-Meyer Test, FTHUE = Functional Test for the Hemiplegic Upper Extremity, FTT = Finger Tapping Test, GOT = Grating Orientation Task, GRT = Grasp Release Test, HFS = Hand Function Survey, HFT = Hand Function Test, JTHT = Jebsen Taylor Hand Test, KIN = Kinematics, MAL = Motor Activity Log, MAM36 = Manual Ability Measurement 36, MAS = Motor Assessment Scale, MHS = Mini Hand Score, MI = Motricity Index, MMDT = Minnesota Manual Dexterity Test, NHPT = Nine Hole Peg Test, NSA = Nottingham Sensory Assessment, PT = Pegboard Test, RELHFT = Rehabilitation Engineering Laboratory Hand Function Test, RMA = Rivermead Motor Assessment, ROM = Range of Movement, SHFT = Shollerman Hand Function Test, SHPT = Sixteen Hole Peg Test, SIAS = Stroke Impairment Assessment Set, SMES = Sodring Motor Evaluation Scale, SSDI = Standardized Somatosensory Deficit Index, STEF = Simple Test for Hand Function, TDT = Tactile Discrimination Test, TMS = Transcranial Magnetic Stimulation, TS = Tardieu Scale, UEFT = Upper Extremity Function Test, ULIS = Upper Limb Impairment Scale, VAS = Visual Analogue Scale, VFHT = Von-Frey Hair Test, WMFT = Wolf Motor Function Test.

doi:10.1371/journal.pone.0154792.g002

repetitions, strength training, use of robots), 24% of studies used a cognitive or sensory approach to enhance movement recovery (e.g., virtual reality games, mirror therapy, motor imagery), 25% combined approaches with conventional upper limb training, 11% of studies used pharmacological intervention (e.g., fluoxetine or botulinum toxin injection) and 10% of studies used neurostimulation (e.g., repetitive TMS or transcranial direct current stimulation). Fig 2 shows the distribution of the 48 identified measures in terms of frequency of use (% studies). Only the 15 most common measures were used in more than 5% of the studies. The most commonly used measure was the Fugl-Meyer test for the upper limb, reported in 36% of the studies. Fig 3 categorizes these15 top measures according to ICF or advanced methods. Four out of these 15 measures evaluated (entirely or predominantly) the ICF Body Structure/Body Function level (Fig 3A): the Fugl-Meyer Test (FMT), the Ashworth or modified Ashworth scale, tests concerning force control (FC) and ROM. Of these measures the Fugl-Meyer Test (FMT) was the most commonly used, almost twice as much as the others.

Seven of the 15 outcome measures concerned predominantly theICF Activity level. These were (Fig 3B): Wolf Motor Function Test (WMFT), Action Research Arm Test (ARAT), Motor Activity Log (MAL), and Box and Blocks Test (BBT), each of these present in about 10% of studies, followed by JebsenTaylor Hand Function Test (JTHFT), Nine Hole Peg Test (NHPT), and Motor Assessment Scale (MAS).

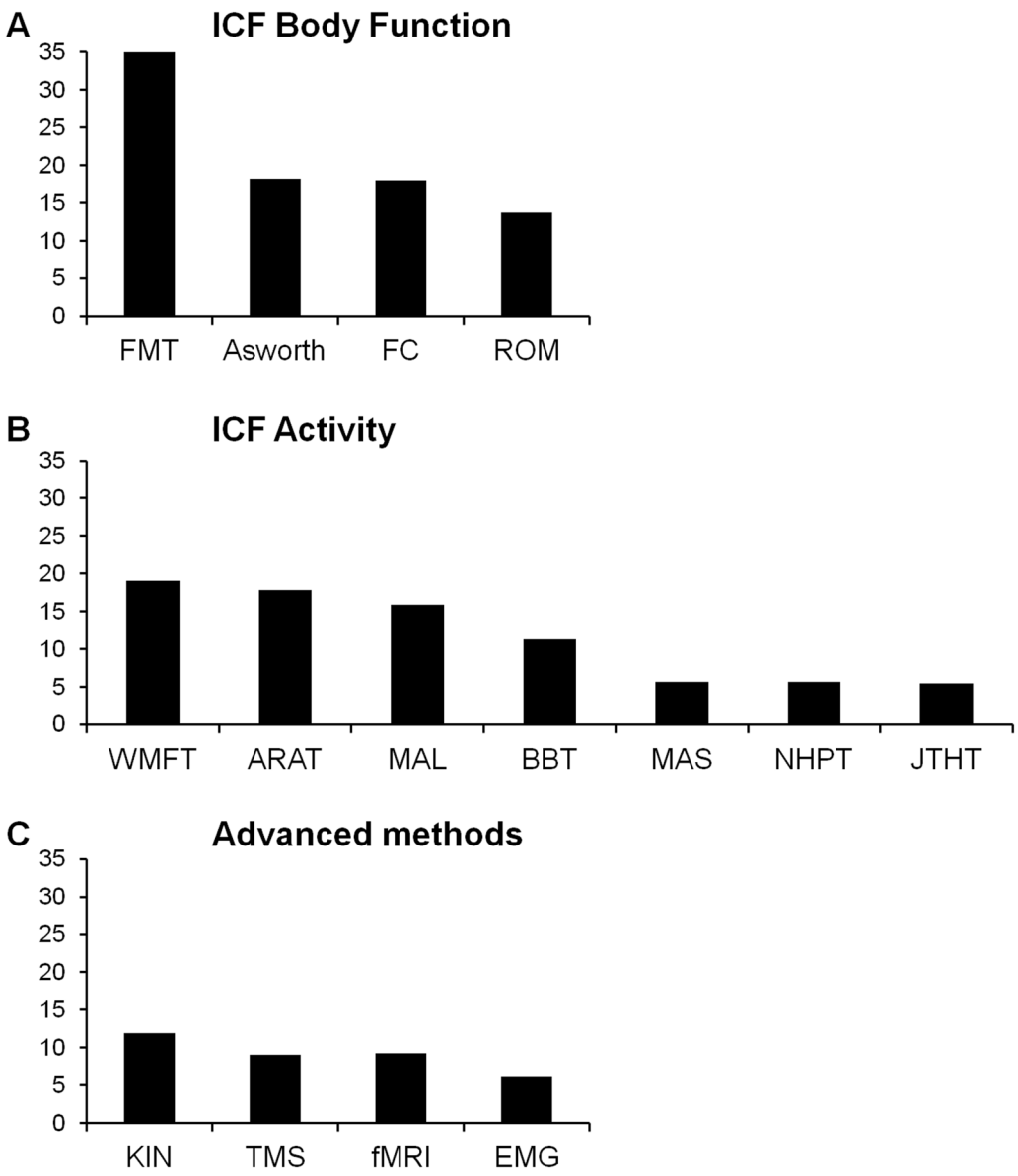

Fig 3. Frequency of use (%) of outcome measures according to ICF domains (A, B) and advanced methods (C). Abbreviations as in Fig 2.

doi:10.1371/journal.pone.0154792.g003

The remaining four of the 15 top measures were categorized as advanced methods. These include Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), electromyography (EMG), functional MRI (fMRI) and Kinematics(KIN) (Fig 3C).

Categorization of measure items according to ICF

Among the most commonly used measures (>5% of studies) some measures contained items that covered both ICF domains differently (Table 1). For example, the Fugl-Meyer Test (FMT) represents a mix, with most items (87%) related to the ICF Body Function/Body Structure domain (ICF B7, Musculoskeletal and Movement Related Functions), and some items (13%) related to the ICF Activity domain (D4, Mobility = 13%). In contrast, the Action Research Arm

Table 1. Outcome measures in relation to ICF domains.

(%)	FMT	Ash-worth	FC	ROM	WMFT	MAL	ARAT	BBT	JTHT	MAS	NHPT
D4. Mobility	13.3	0	0	0	50	26.9	84.2	100	100	44.4	100
D5. Self care	0	0	0	0	0	50	0	0	0	0	0
D6. Domestic life	0	0	0	0	0	32.1	0	0	0	0	0
B7.Movement functions	86.6	100	100	100	50	0	15.8	0	0	55.6	0

ICF activity domains included: D4. Mobility, D5. Self care, D6. Domestic life.ICF body function/body structure domains included: B7. Musculoskeletal and movement related functions. ARAT = Action Research Arm Test, Ashworth = Ashworth scale, BBT = Box and Blocks Test, FC = Force Control, FMT = Fugl-Meyer Test, JTHT = Jebsen Taylor Hand Test, MAL = Motor Activity Log, MAS = Motor Assessment Scale, NHPT = Nine Hole Peg Test, ROM = Range of Movement, WMFT = Wolf Motor Function Test.

doi:10.1371/journal.pone.0154792.t001

Test (ARAT)contains predominantly ICF Activity items (84%). Still other tests show a balanced distribution between the two ICF domains, such as the Wolf Motor Function Test (WMFT) and the Motor Assessment Scale (MAS). The Motor Activity Log (MAL) was the only one to include items on domestic activities (D6).

Use of several outcome measures

In the majority (72%) of the studies, more than one upper limb outcome measure was used. Thirty-one percent of all studies combined two complementary measures and 25% combined three measures. Few studies used more than three measures, i.e. four or five were used by 11% and 4% of the studies, respectively. The particular combination of measures within studies (curved link) and the frequency of occurrence of particular combinations across studies (line thickness of the link) are shown in Fig 4. Combined use of the Motor Activity Log (MAL)and the Wolf Motor Function Test (WMFT)occurred most frequently. Similarly frequent was the association of the Fugl-Meyer Test (FMT) with the Action Research Arm Test (ARAT). Fig 4 also shows that many of the more frequent associations concern combinations between the two ICF domains. The Fugl-Meyer Test (FMT), related to the ICF Body Function/Body Structure level, was commonly combined with the measures related to ICF Activity level, such as the Motor Activity Log (MAL), the Wolf Motor Function Test (WMFT) and the Action Research Arm Test (ARAT). In contrast, certain measures were infrequently combined, e.g., the Fugl-Meyer Test (FMT) with either the Motor Assessment Scale (MAS) or the Nine Hole Peg Test (NHPT). Among the 'advanced methods', Kinematics (KIN) was most often combined with the Fugl-Meyer Test (FMT).

Change over time

We used the Mann-Kendall test to statistically assess if there was a monotonic upward or downward trend in the frequency of use of the outcome measures over time. The Fugl-Meyer Test (FMT) showed an increasing trend of use across this twelve year period, with use in 30% of studies in 2004–2009 and 41% in 2010–2015 (Fig 5). There was also a trend for increased use of kinematics during this period (from 8% to 15%). The opposite tendency, a decrease in use, was found for the Motor Activity Log and the Jebsen Taylor Hand Test (MAL, from 21% to 13%; JTHT, from 8% to 4%, Fig 5).

Geographical patterns of use

The use of particular upper limb outcome measures may vary geographically. This was investigated for the 10 countries that published most of the included studies. The number of studies

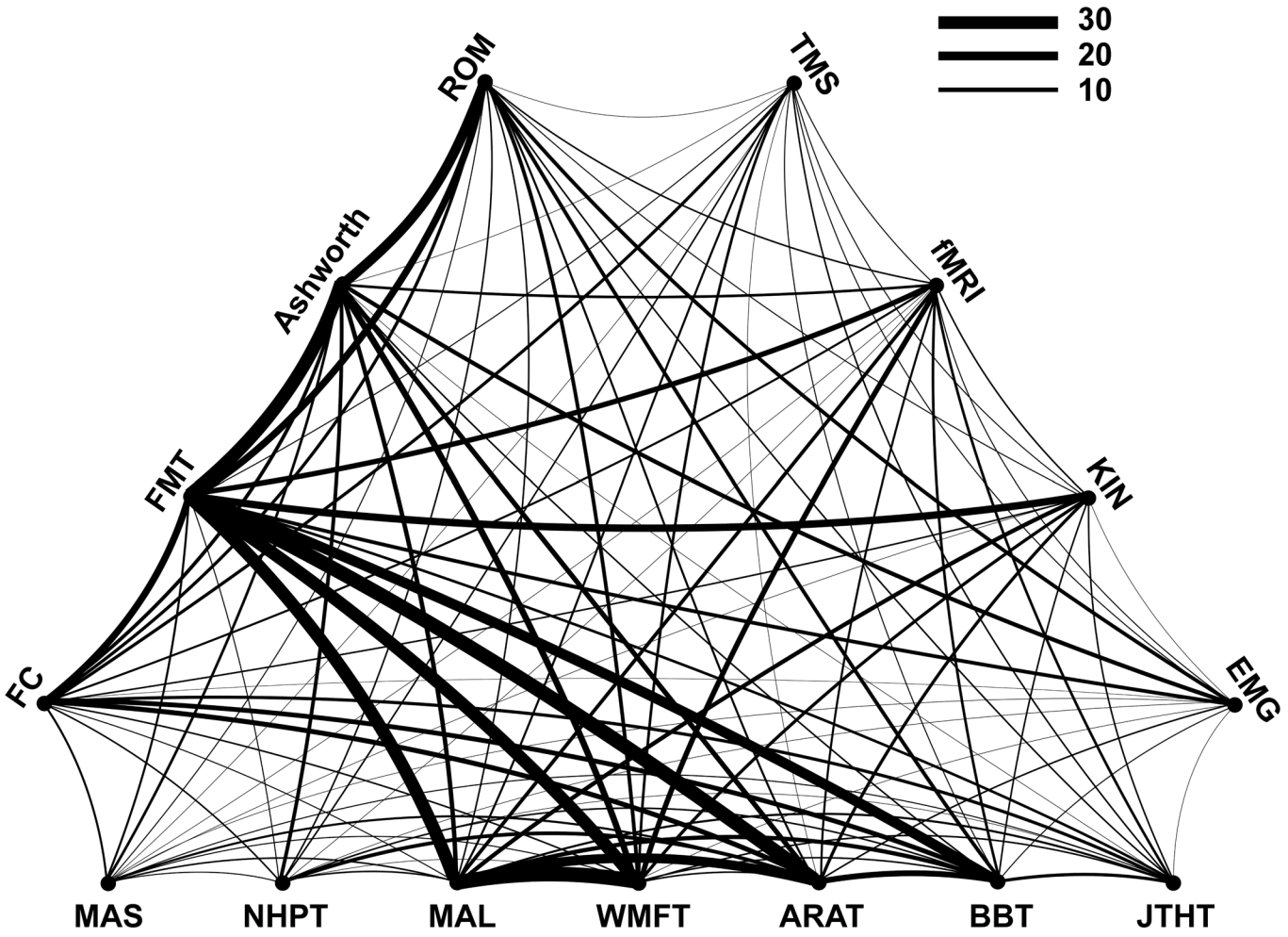

Fig 4. Combination of outcome measures. Measures related to the ICF Activity level are listed on the horizontal, those related to ICF Body function are shown on the left-top side, and those qualified as 'Advanced methods' are shown on the right-top side of the triangle. A curved link (line) between two different measures indicates their combined use within a study. The thickness of the curved line represents the frequency of occurrence across studies of a given combination.

doi:10.1371/journal.pone.0154792.g004

in these countries was: USA n = 169, Germany n = 37, Japan n = 35, UK n = 23, Italy n = 22, Taiwan n = 21, Netherlands n = 21, Republic of Korea n = 20, Australia n = 18, and Canada n = 17. The Fugl-Meyer Test (FMT) was the most used measure in studies from Canada (53%), Italy (50%), Japan (57%), Netherlands (57%) and USA (37%). Furthermore, the Fugl-Meyer Test (FMT) had the most homogenous pattern of use across the 10 countries and was among the top three measures in eight of these countries (Fig 6). Nonetheless, the Fugl-Meyer Test (FMT) was infrequently used in studies from the UK (17%) and Australia (11%). Other measures, such as Ashworth, Motor Activity Log (MAL) and Action Research Arm Test (ARAT), showed greater variation across countries with a less homogenous pattern of use (Fig 5). Studies from the UK used mostly the Action Research Arm Test (ARAT) (56%), Force Control (FC) (22%) and Range of Movement (ROM) (17%) measures, whereas studies from Australia used predominantly (44%) the Motor Assessment Scale (MAS), Range of motion measures (ROM, 28%) and the Action Research Arm Test (ARAT, 22%). Use of 'Advanced methods' appeared in the top three frequencies in the Republic of Korea (fMRI in 25% of studies), Japan (TMS in 20% of studies), and Germany (TMS in 24% of studies).

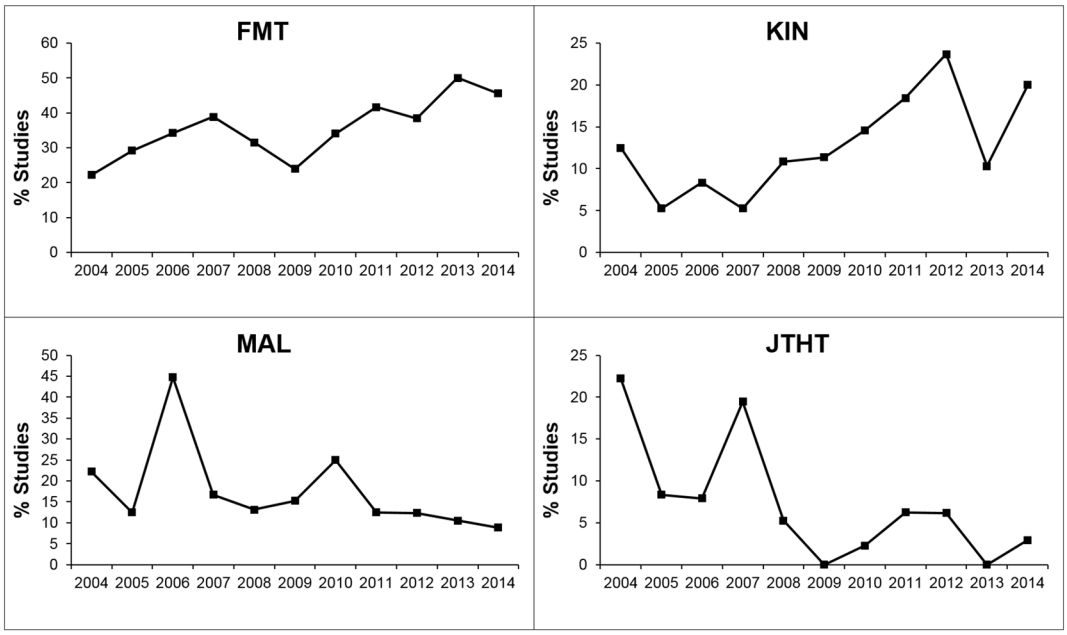

Fig 5. Increasing and decreasing frequency of use of outcome measures. The FMT and KIN both showed significantly increasing trends of use according to Mann-Kendall test (P<0.05, two-tailed). The MAL and the JTHT showed decreasing trends of use (P<0.05, two-tailed).

doi:10.1371/journal.pone.0154792.g005

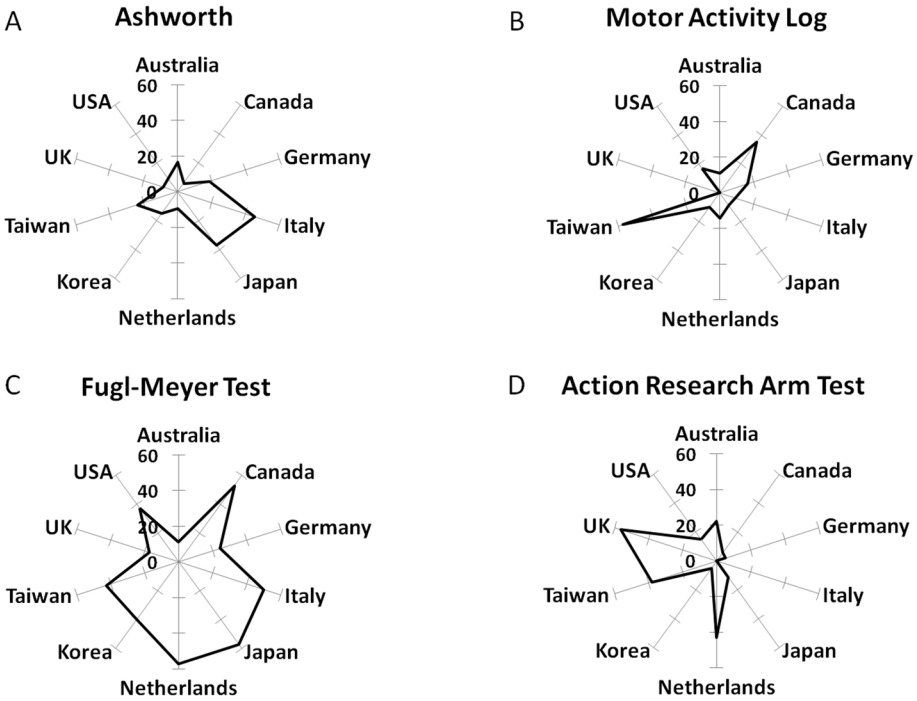

Fig 6. Frequency of use in the ten countries with most publications. Distributions (in % use) shown for Ashworth, Motor Activity Log (MAL), Fugl-Meyer Test (FMT) and Action Research Arm Test (ARAT). Frequency of use of particular measures across countries varied greatly and was not homogenous. The Fugl-Meyer Test (FMT, Fig 5C) has high rates of use in most countries, except in Australia and UK, where the Action Research Arm Test (ARAT, Fig 5D) was used more often.

doi:10.1371/journal.pone.0154792.g006

Discussion

This review showed a large diversity of upper limb outcome measures used in intervention studies after stroke. This likely reflects differing priorities among scientists and clinicians when selecting outcome measures with choices influenced by several factors, such as level of residual voluntary motor capacity in the patient population, measurement properties of outcome measures (e.g., sensitivity and objectivity), feasibility for the study (time, personnel), and personal preferences. However, this study did reveal certain trends and patterns of use. The most frequently used measure was the Fugl-Meyer Test (FMT) and the findings showed how different measures were combined, how their use changed over time, and how their use differed between countries.

The Fugl-Meyer Test: the most used outcome measure

The FMT was the most frequently used outcome measure, applied in 36% of the studies. This confirms previous reports that the FMT is the most commonly used measure when assessing upper limb function in stroke[9]. The FMT was developed in the 1970's for measurement of sensorimotor impairments after stroke [20] based on the assumption that recovery after stroke follows a determined sequence. There is an upper and lower limb section covering reflexes, sensory and motor functions, balance, coordination and range of motion [21]. The upper limb section is often used separately in stroke studies describing upper limb function. The FMT mostly measures Body Functions and Body Structures according to ICF (Table 1). In the surveyed studies, the FMT was most often combined with the MAL, the WMFT and the ARAT. The MAL is a self-reporting assessment on how patients feel about their use of the affected upper limb in activities of daily living, thus this measure informs on the transfer of rehabilitation outcomes into everyday life. The ARAT measures hand and finger function in grasping and the WMFT, which includes timed, functional ability and strength parts, provides a description of upper limb function in the complementary ICF Activity domain. Given the varying degrees of severity and the heterogeneity of symptoms across patients, the combination of outcome measures is required for optimal description of upper limb status.

Advantages of the FMT include its feasibility (clinical application), validity and reliability [7, 22]. The minimally clinically important difference ranges from about 4–7 points, depending on sub-scale [23]. The psychometric properties of the FMT are sufficiently convincing that expert panels recommend use of this measure in clinical studies [15]. The good measurement properties and widespread knowledge of this measure likely explain why the FMT is the most commonly used measure. We found an increasing trend of use over time, with more recent studies using the FMT compared to studies performed 6–12 years ago. This suggests a growing consensus that this measure is appropriate for studies in stroke. Interestingly, the ARAT was also used frequently in certain countries (UK, Australia, Netherlands). The ARAT developed in the 1980s [24] has good psychometric properties [25]. A possible reason of the choice of this measure in clinical studies is that it is a quick and easy measure to use that informs about grasping abilities and some fine finger manipulation tasks.

Outcome measure selection varied across countries. Over 40% of studies from Canada, Italy, Japan, Netherlands, Republic of Korea and Taiwan included the FMT whereas only 17% of studies from the UK or 11% of studies from Australia included the FMT. Studies performed in these latter countries included other scales more often (such as ARAT and MAS). Interestingly, it was not the case that countries close by geographically or with the same language chose the same measures, e.g., differences in Ashworth use between Japan and Republic of Korea or differences in FMT use between USA and UK (Fig 6). Whether these different preferences constitute a geographical variation in opinions on how best to measure upper limb function warrants further study.

ICF and upper limb function: match or mismatch?

A high degree of manual dexterity represents a hallmark of human (and primate) upper limb function. Upper arm control, such as in reach, i.e., transporting the hand to the object, is a prerequisite for dexterity and this emphasizes the need to combine evaluation of proximal arm control with the assessment of distal manual dexterity [26]. Coordinated hand and finger movements and versatile use, comprising functional opposites such as strength vs. precision, synergistic vs. individuated finger movements, or stability (e.g. grasp) vs. flexibility (e.g. object manipulation), are central features of manual dexterity. It is therefore unlikely that a single score may i) adequately assess the degree of dexterity which is multi-dimensional, and ii) differentiate between key elements of dexterity, whether in healthy subjects or after stroke. This is likely one of the reasons why there is currently no operational and widely accepted clinical definition of manual dexterity [27–29]. Knowledge is also lacking on how impaired dexterity affects activities of daily living. Nonetheless, some multidimensional aspects of dexterity are indirectly reflected by the combined use of outcome measures (in most of the studies, 72%) encompassing ICF body function as well as ICF activity items. This remains, however, an implicit and non quantitative approach to a differential description of key elements of dexterous upper limb function. A conceptually and operationally coherent characterization of manual dexterity and its key components may represent a critical future step not just for therapeutic intervention, but also for understanding of its neuronal underpinning [30, 31]. Another prerequisite for dexterous control is intact sensory function. However, only few studies used a specific measure of sensory function: only 0.6% of studies used the Nottingham Sensory Assessment. Nevertheless, some tests include a sensory assessment, e.g., in the FMT light touch and position sense is evaluated. The lack of specific tests for sensory or visual aspects is a major shortcoming across studies and recent findings show their importance for the recovery of upper limb function after stroke [32].

Need for quantitative objective measures

The results of this study show limited and diverse use of many outcome measures (33 of the 48 different measures were used in less than 5% of studies, Fig 2). Many of these concern observer-based ordinal scales with questionable measurement properties. Nonetheless, even often-used measures have their limitations: these concern the psychometric properties (validity, reliability, objectivity and sensitivity) as well as the feasibility (cost-effectiveness, ease of administration, relevance for target population and for clinical and scientific question). For example, the measurement properties of the Ashworth scale are problematic: it is not considered a good measure of spasticity since the test is not objective, lacks a velocity component, and results in both false positives and false negatives, even in experienced raters [33]. The FMT, ARAT and MAS are ordinal scales where ceiling and floor effects are present [14, 34]. Timed grasping performance tests, such as the Box and Blocks Test (BBT) and Nine Hole Peg Test (NHPT), usually offer better reliability in mild-to-moderately than in severely affected stroke patients, and may suffer from poor sensitivity to change [35]. Similarly, the Wolf Motor Function Test (WMFT) and the Jebsen Taylor Hand Function Test (JTHFT), which are not affected by ceiling effects, are more suitable for patients with mild-to-moderate deficits [14]. More quantitative measures, such as Force control (FC) and Range of Motion (ROM), only inform on one aspect of the ICF body function domain and thus need to be combined with other measures for a broader evaluation of upper limb function. Finally, some measures are widely used in their country of origin but less so internationally, e.g., the Motor Assessment Scale (MAS) is highly used in Australia but not elsewhere.

Given these shortcomings, investigators generally select the most appropriate measures for the population studied and combine outcome measures. Investigators also increasingly opt for more quantitative upper limb measurement methods incorporating accelerometers and force sensors, which are becoming more frequent in stroke rehabilitation [36, 37]. In line with this observation we found an increasing trend for use of kinematic measures over time. Detailed movement and force analysis can offer insights into upper limb movement control in stroke and provide measures with enhanced sensitivity [38–40]. Given their higher sensitivity, kinematic and force control measurements can also provide more fine-grained measurement of sensorimotor changes in the upper limb. For example, using quantitative force control measures a recent study detected subtle upper limb impairments in patients with cervical spondylosis with mild or even absent neurological signs on conventional clinical testing [41]. Similarly, in patients with stroke, another study also detected impaired control of individual finger movements despite normal ARAT scores [42]. Quantitative assessments can also enhance diagnostic accuracy, for example, a new method of spasticity measurement detected a dose-dependent reduction of hand spasticity after injection of Botulinum toxin which remained undetected with conventional Ashworth rating scale [43]. New technology can also improve ecological validity, e.g., accelerometers can be used to monitor spontaneous use of the hand in the home environment which does not always correspond well with outcome measures [44]. Other studies have validated the clinical interest of these and other measures, for example by showing that some kinematic measures, such as reach movement time and smoothness during object lifting, are responsive to upper limb recovery after stroke [45] and more sensitive to change compared to conventional outcome measures [46]. Our results show a growing trend for the use of novel technology to improve the objective assessment of upper limb function after stroke [47, 48]. About 20% of the intervention studies in this review used assistive robots to train but also to measure upper limb function. Use of robots for measurement is promising since they offer more quantitative, objective and reliable measures than classical outcome measures. Robots may also allow measurement of aspects of sensory-motor integration difficult to assess clinically, such as visuospatial neglect or position sense [49, 50]. In addition, electrophysiological measures may be useful, especially given the importance of the corticospinal tract for recovery of manual dexterity [30, 51]. TMS measures, indicative of corticospinal integrity, can be meaningful for prediction of outcome and allow a better matching of severity across patients in clinical studies [52, 53]. However, a disadvantage with TMS and other advanced techniques (such as imaging) is that they are not readily feasible in typical rehabilitation settings since they require specialized equipment and particular skills for analysis and interpretation. Nonetheless, this is a growing field and future research aims at providing quantitative easy-to-use clinically applicable alternatives. Meanwhile clinical research studies could use standardized "core sets" of clinical tests, but further work is needed to identify and validate such core measures of upper limb function [14].

Limitations

In this review we only included intervention studies. Data from longitudinal studies or from cross-sectional studies was not included. We limited inclusion to intervention studies in order to capture measures that clinicians and scientists consider appropriate to follow changes in upper limb recovery over time. Inclusion was also limited to studies from 2004 and after, with the goal of obtaining an up-to-date account of how upper limb function is currently measured in stroke studies.

We did not collect data about certain stroke-related factors that may have influenced the selection of outcome measures. Severity of paresis and time since stroke were not consistently

reported. The terms acute, sub-acute and chronic were not included either, since they did not refer to consistent time windows across studies. We did not extract the type of setting, whether medical or research facility, since this information was not always available. Finally, we did not analyze whether the type of intervention influenced outcome measures selected.

Conclusions

An increasing number of clinicians and scientists choose the Fugl-Meyer Test in post-stroke intervention studies to follow changes in upper limb function. Measurement of upper limb function after stroke is advancing and is more standardized than in earlier reports [54]. Furthermore, this study also provides evidence for the increased use of new technology, such as measures of movement kinematics. Although some National stroke care guidelines give recommendations on which outcome measures to use, consensus across countries is less established. International consensus could improve by establishing expert panels from different countries to decide on the most appropriate measures of upper limb function in stroke. This in turn would improve comparison across studies and feasibility of meta-analyses.

Supporting Information

S1 Appendix. Reference list of included studies.
(PDF)

S1 Text. PRISMA checklist.
(PDF)

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: LS MT MAM JPB JCB PGL. Performed the experiments: LS MT JPB PGL. Analyzed the data: MT MAM JPB JCB PGL. Wrote the paper: LS PGL.

References

1. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G (2011) Stroke rehabilitation. Lancet 377: 1693–1702. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60325-5 PMID: 21571152
2. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS (1999) Stroke. Neurologic and functional recovery the Copenhagen Stroke Study. Phys Med Rehabil Clin N Am 10: 887–906. PMID: 10573714
3. Parker VM, Wade DT, Langton Hewer R (1986) Loss of arm function after stroke: measurement, frequency, and recovery. Int Rehabil Med 8: 69–73. PMID: 3804600
4. Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJH (2003) Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. Stroke 34: 2181–2186. doi: 10.1161/01.STR.0000087172.16305.CD PMID: 12907818
5. Nichols-Larsen DS, Clark PC, Zeringue A, Greenspan A, Blanton S (2005) Factors influencing stroke survivors' quality of life during subacute recovery. Stroke 36: 1480–1484. doi: 10.1161/01.STR.0000170706.13595.4f PMID: 15947263
6. Sullivan JE, Crowner BE, Kluding PM, Nichols D, Rose DK, Yoshida R, et al. (2013) Outcome measures for individuals with stroke: process and recommendations from the American Physical Therapy Association neurology section task force. PhysTher 93: 1383–1396. doi: 10.2522/ptj.20120492
7. Alt Murphy M, Resteghini C, Feys P, Lamers I (2015) An overview of systematic reviews on upper extremity outcome measures after stroke. BMC Neurol 15: 29. doi: 10.1186/s12883-015-0292-6 PMID: 25880033
8. Lemmens RJM, Timmermans AAA, Janssen-Potten YJM, Smeets RJEM, Seelen HAM (2012) Valid and reliable instruments for arm-hand assessment at ICF activity level in persons with hemiplegia: a systematic review. BMC Neurol 12: 21. doi: 10.1186/1471-2377-12-21 PMID: 22498041

9. Velstra I-M, Ballert CS, Cieza A (2011) A systematic literature review of outcome measures for upper extremity function using the international classification of functioning, disability, and health as reference. PM R 3: 846–860. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.03.014 PMID: 21944302
10. Royal College of Physicians. *National Clinical Guidelines for Stroke*. 4th edition, London. 2012 Available: https://www.rcplondon.ac.uk/file/1299/download?token=mcyQFjEq
11. Stroke rehabilitation In: Canadian best practice recommendations for stroke care Clinical Practice Guidelines. In: Guideline Central [Internet]. [cited 15 Dec 2015). Available: https://www.guidelinecentral.com/summaries/stroke-rehabilitation-in-canadian-best-practice-recommendations-for-stroke-care/#h2_scope
12. Sivan M, O'Connor RJ, Makower S, Levesley M, Bhakta B (2011) Systematic review of outcome measures used in the evaluation of robot-assisted upper limb exercise in stroke. J Rehabil Med 43: 181–189. doi: 10.2340/16501977-0674 PMID: 21305232
13. Jette DU, Halbert J, Iverson C, Miceli E, Shah P (2009) Use of standardized outcome measures in physical therapist practice: perceptions and applications. PhysTher 89: 125–135. doi: 10.2522/ptj.20080234
14. Thompson-Butel AG, Lin G, Shiner CT, McNulty PA (2015) Comparison of three tools to measure improvements in upper-limb function with poststroke therapy. Neurorehabil Neural Repair 29(4):341–8. doi: 10.1177/1545968314547766 PMID: 25209302
15. Bushnell C, Bettger JP, Cockroft KM, Cramer SC, Edelen MO, Hanley D, et al. (2015) Chronic Stroke Outcome Measures for Motor Function Intervention Trials: Expert Panel Recommendations. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 8: S163–169. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002098 PMID: 26515205
16. Causby R, Reed L, McDonnell M, Hillier S (2014) Use of objective psychomotor tests in health professionals. Percept Mot Skills 118: 765–804. doi: 10.2466/25.27.PMS.118k27w2 PMID: 25068745
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group (2008) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med 151: 264–269
18. WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). In: WHO [Internet]. [cited 15 Dec 2015]. Available: http://www.who.int/classifications/icf/en/
19. Cieza A, Geyh S, Chatterji S, Kostanjsek N, Ustün B, Stucki G (2005) ICF linking rules: an update based on lessons learned. J Rehabil Med 37: 212–218. doi: 10.1080/16501970510040263 PMID: 16024476
20. Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S (1975) The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. Scand J Rehabil Med 7: 13–31. PMID: 1135616
21. Duncan PW, Propst M, Nelson SG (1983) Reliability of the Fugl-Meyer assessment of sensorimotor recovery following cerebrovascular accident. Phys Ther 63: 1606–1610. PMID: 6622535
22. Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE (2002) The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. Neurorehabil Neural Repair 16: 232–240. PMID: 12234086
23. Page SJ, Levine P, Hade E (2012) Psychometric properties and administration of the wrist/hand subscales of the Fugl-Meyer Assessment in minimally impaired upper extremity hemiparesis in stroke. Arch Phys Med Rehabil. 93: 2373–2376.e5. doi: 10.1016/j.apmr.2012.06.017 PMID: 22759831
24. Lyle RC (1981) A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. Int J Rehabil Res 4: 483–492. PMID: 7333761
25. Hsieh CL, Hsueh IP, Chiang FM, Lin PH (1998) Inter-rater reliability and validity of the action research arm test in stroke patients. Age Ageing 27: 107–113. PMID: 16296669
26. Mandon L, Boudarham J, Robertson J, Bensmail D, Roche N, Roby-Brami A (2016) Faster Reaching in Chronic Spastic Stroke Patients Comes at the Expense of Arm-Trunk Coordination. Neurorehabil Neural Repair 30(3):209–20. doi: 10.1177/1545968315591704 PMID: 26089311
27. Backman C, Cork S, Gibson D, Parsons J (1992) Assessment of Hand Function: The Relationship between Pegboard Dexterity and Applied Dexterity. Can J OccupTher 208–213
28. Yancosek KE, Howell D (2009) A narrative review of dexterity assessments. J Hand Ther 22: 258–269; quiz 270. doi: 10.1016/j.jht.2008.11.004 PMID: 19217254
29. Schmidlin E, Kaeser M, Gindrat A-D, Savidan J, Chatagny P, Badoud S, et al. (2011) Behavioral assessment of manual dexterity in non-human primates. J Vis Exp doi: 10.3791/3258
30. Lemon RN (2008) Descending pathways in motor control. Annu Rev Neurosci 31: 195–218. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125547 PMID: 18558853
31. Isa T, Kinoshita M, Nishimura Y (2013) Role of Direct vs. Indirect Pathways from the Motor Cortex to Spinal Motoneurons in the Control of Hand Dexterity. Front Neurol 4: 191. doi: 10.3389/fneur.2013.00191 PMID: 24312077

32. Meyer S, De Bruyn N, Lafosse C, Van Dijk M, Michielsen M, Thijs L, et al. (2015) Somatosensory Impairments in the Upper Limb Poststroke: Distribution and Association With Motor Function and Visuospatial Neglect. Neurorehabil Neural Repair pii: 1545968315624779. [Epub ahead of print] PMID: 26719352

33. Pennati GV, Plantin J, Borg J, Lindberg P (2016) Normative NeuroFlexor data for detection of spasticity after stroke: a cross-sectional study. J Neuroeng Rehabil 2016 Mar 18; 13(1):30.

34. Lin JH, Hsu MJ, Sheu CF, Wu TS, Lin RT, Chen CH, et al. (2009) Psychometric comparisons of 4 measures for assessing upper-extremity function in people with stroke. Phys Ther 89(8):840–50. doi: 10.2522/ptj.20080285 PMID: 19556333

35. Chen HM, Chen CC, Hsueh IP, Huang SL, Hsieh CL (2009) Test-retest reproducibility and smallest real difference of 5 hand function tests in patients with stroke. Neurorehabil Neural Repair 23(5):435–40. doi: 10.1177/1545968308331146 PMID: 19261767

36. Noorkõiv M, Rodgers H, Price CI (2014) Accelerometer measurement of upper extremity movement after stroke: a systematic review of clinical studies. J Neuroeng Rehabil 11: 144. doi: 10.1186/1743-0003-11-144 PMID: 25297823

37. Nordin N, Xie SQ, Wünsche B (2014) Assessment of movement quality in robot- assisted upper limb rehabilitation after stroke: a review. J Neuroeng Rehabil 11: 137. doi: 10.1186/1743-0003-11-137 PMID: 25217124

38. Cirstea MC, Levin MF (2000) Compensatory strategies for reaching in stroke. Brain 123 (Pt 5): 940–953. PMID: 10775539

39. Roby-Brami A, Jacobs S, Bennis N, Levin MF (2003) Hand orientation for grasping and arm joint rotation patterns in healthy subjects and hemiparetic stroke patients. Brain Res 969: 217–229. PMID: 12676382

40. Lindberg PG, Roche N, Robertson J, Roby-Brami A, Bussel B, Maier MA.(2012) Affected and unaffected quantitative aspects of grip force control in hemiparetic patients after stroke. Brain Res 1452: 96–107. doi: 10.1016/j.brainres.2012.03.007 PMID: 22464180

41. Lindberg PG, Sanchez K, Ozcan F, Rannou F, Poiraudeau S, Feydy A, et al. (2015) Correlation of force control with regional spinal DTI in patients with cervical spondylosis without signs of spinal cord injury on conventional MRI. Eur Radiol doi: 10.1007/s00330-015-3876-z

42. Térémetz M, Colle F, Hamdoun S, Maier MA, Lindberg PG (2015) A novel method for the quantification of key components of manual dexterity after stroke. J NeuroengRehabil 12: 64. doi: 10.1186/s12984-015-0054-0

43. Gäverth J, Eliasson A-C, Kullander K, Borg J, Lindberg PG, Forssberg H (2014) Sensitivity of the NeuroFlexor method to measure change in spasticity after treatment with botulinum toxin A in wrist and finger muscles. J Rehabil Med 46: 629–634. doi: 10.2340/16501977-1824 PMID: 24850135

44. Rand D, Eng JJ (2015) Predicting daily use of the affected upper extremity 1 year after stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 24(2):274–83. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.039 PMID: 25533758

45. Alt Murphy M, Willén C, Sunnerhagen KS (2013) Responsiveness of upper extremity kinematic measures and clinical improvement during the first three months after stroke. Neurorehabil Neural Repair 27: 844–853. doi: 10.1177/1545968313491008 PMID: 23764883

46. Bensmail D, Robertson J, Fermanian C, Roby-Brami A (2010) Botulinum toxin to treat upper-limb spasticity in hemiparetic patients: grasp strategies and kinematics of reach-to-grasp movements. Neurorehabil Neural Repair 24(2):141–51. doi: 10.1177/1545968309347683 PMID: 19786722

47. de los Reyes-Guzmán A, Dimbwadyo-Terrer I, Trincado-Alonso F, Monasterio-Huelin F, Torricelli D, Gil-Agudo A (2014) Quantitative assessment based on kinematic measures of functional impairments during upper extremity movements: A review. Clin Biomech (Bristol, Avon) 29: 719–727. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2014.06.013

48. Ellis MD, Sukal T, DeMott T, Dewald JPA (2008) Augmenting clinical evaluation of hemiparetic arm movement with a laboratory-based quantitative measurement of kinematics as a function of limb loading. Neurorehabil Neural Repair 22: 321–329. doi: 10.1177/1545968307313509 PMID: 18326888

49. Tyryshkin K, Coderre AM, Glasgow JI, Herter TM, Bagg SD, Dukelow SP, et al. (2014) A robotic object hitting task to quantify sensorimotor impairments in participants with stroke. J Neuroeng Rehabil 11:47. doi: 10.1186/1743-0003-11-47 PMID: 24693877

50. Dukelow SP, Herter TM, Moore KD, Demers MJ, Glasgow JI, Bagg SD, et al. (2010) Quantitative assessment of limb position sense following stroke. Neurorehabil Neural Repair 24(2):178–87. doi: 10.1177/1545968309345267 PMID: 19794134

51. Lindberg PG, Skejø PHB, Rounis E, Nagy Z, Schmitz C, Wernegren H, et al. (2007) Wallerian degeneration of the corticofugal tracts in chronic stroke: a pilot study relating diffusion tensor imaging,

transcranial magnetic stimulation, and hand function. Neurorehabil Neural Repair 21: 551–560. doi: 10.1177/1545968307301886 PMID: 17507645

52. Auriat AM, Neva JL, Peters S, Ferris JK, Boyd LA (2015) A Review of Transcranial Magnetic Stimulation and Multimodal Neuroimaging to Characterize Post-Stroke Neuroplasticity. Front Neurol 6: 226. doi: 10.3389/fneur.2015.00226 PMID: 26579069

53. Stinear CM, Barber PA, Petoe M, Anwar S, Byblow WD (2012) The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. Brain 135: 2527–2535. doi: 10.1093/brain/aws146 PMID: 22689909

54. Duncan PW, Jorgensen HS, Wade DT (2000) Outcome measures in acute stroke trials: a systematic review and some recommendations to improve practice. Stroke 31: 1429–1438. PMID: 10835468

Térémetz et al. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation (2015) 12:64
DOI 10.1186/s12984-015-0054-0

JNER JOURNAL OF NEUROENGINEERING AND REHABILITATION

RESEARCH Open Access

A novel method for the quantification of key components of manual dexterity after stroke

Maxime Térémetz[1*], Florence Colle[2,3], Sonia Hamdoun[2], Marc A. Maier[1,4] and Påvel G. Lindberg[1,3]

Abstract

Background: A high degree of manual dexterity is a central feature of the human upper limb. A rich interplay of sensory and motor components in the hand and fingers allows for independent control of fingers in terms of timing, kinematics and force. Stroke often leads to impaired hand function and decreased manual dexterity, limiting activities of daily living and impacting quality of life. Clinically, there is a lack of quantitative multi-dimensional measures of manual dexterity. We therefore developed the Finger Force Manipulandum (FFM), which allows quantification of key components of manual dexterity. The purpose of this study was (i) to test the feasibility of using the FFM to measure key components of manual dexterity in hemiparetic stroke patients, (ii) to compare differences in dexterity components between stroke patients and controls, and (iii) to describe individual profiles of dexterity components in stroke patients.

Methods: 10 stroke patients with mild-to-moderate hemiparesis and 10 healthy subjects were recruited. Clinical measures of hand function included the Action Research Arm Test and the Moberg Pick-Up Test. Four FFM tasks were used: (1) Finger Force Tracking to measure force control, (2) Sequential Finger Tapping to measure the ability to perform motor sequences, (3) Single Finger Tapping to measure timing effects, and (4) Multi-Finger Tapping to measure the ability to selectively move fingers in specified combinations (independence of finger movements).

Results: Most stroke patients could perform the tracking task, as well as the single and multi-finger tapping tasks. However, only four patients performed the sequence task. Patients showed less accurate force control, reduced tapping rate, and reduced independence of finger movements compared to controls. Unwanted (erroneous) finger taps and overflow to non-tapping fingers were increased in patients. Dexterity components were not systematically related among each other, resulting in individually different profiles of deficient dexterity. Some of the FFM measures correlated with clinical scores.

Conclusions: Quantifying some of the key components of manual dexterity with the FFM is feasible in moderately affected hemiparetic patients. The FFM can detect group differences and individual profiles of deficient dexterity. The FFM is a promising tool for the measurement of key components of manual dexterity after stroke and could allow improved targeting of motor rehabilitation.

Keywords: Stroke, Hand, Finger, Dexterity, Force, Finger tapping, Independence of finger movements

* Correspondence: mteremetz@gmail.com
[1]FR3636 CNRS, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 75006 Paris, France
Full list of author information is available at the end of the article

BioMed Central

© 2015 Térémetz et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Manual dexterity can be considered as the ability to perform accurate and coordinated hand and finger movements, such as fine control in grasping and manipulating small objects. Across species, manual dexterity is most evolved in humans [1]. This high degree of manual dexterity is made possible by specializations in hand morphology (skeletal, muscular) and neural control (corticospinal tract) [2]. Together these specializations allow for purposeful goal- and object-oriented manual control. There is, however, no consensus on how dexterity should be operationally defined and quantified. Although historically an 'index of dexterity' was developed (mainly for phylogenetic considerations [3]), it has become clear that behavioral dexterity cannot be defined by a single variable. Consequently, several studies have outlined key components of manual dexterity in terms of motor control: (i) Control of force, such as the capacity to control the force in each finger [4], in precision grip [5], in power grip [6, 7] and during grasp-and-lift tasks [8], (ii) Finger independence, i.e. the capacity to move the fingers independently of each other [9, 10]. (iii) Timing aspects, illustrated by the capacity to synchronize finger movements [11] and (iv) Motor sequence performance, i.e., activation of different fingers in a temporal sequence [12, 13]. However, a simultaneous description of such components is lacking in patients with neurological upper limb impairments.

Stroke is the first cause of acquired handicap in adults and about 50 % of stroke survivors have impaired upper limb and hand function in the chronic phase [14, 15], which impacts strongly on activities of daily living and on independence. Most of the above outlined dexterity components have been studied in stroke patients: (i) In terms of force control: post-stroke upper limb weakness is prevalent [14, 16, 17] and a decrease of accuracy in force control has also been reported (power grip [18]; precision grip: [19]; grasp-and-lift tasks: [20, 21]). (ii) Studies have also shown decreased independence of finger movements and increased motor overflow after stroke [22, 23]. (iii) Timing is also impaired after stroke: repetitive finger movements are slowed down and regularity is decreased [24–26]. (iv) Execution of sequential finger movements can also be compromised in stroke [27]. Therefore, manual dexterity can be impaired by decreased control of force, lower independence of finger movements, slowed timing or deficient finger sequencing.

In spite of evidence of impaired components of dexterity, clinical practice in terms of diagnosis and treatment of manual dexterity relies essentially on 'functional' measures and scales. Although largely applied, some of these scales are subjective, show questionable validity and reliability [28, 29] and some have high measurement error [30]. This may hamper detection and evaluation of motor deficits and affect evaluation of spontaneous or treatment-specific recovery [31, 32]. Most critically: usually these methods assess only one of the components of dexterity. It remains therefore unclear to what degree each of these components is affected in hemiparetic patients with impaired hand function.

In this study, we aimed at quantifying key components of manual dexterity and to describe how these components are affected after stroke. To this purpose we developed a new device (the Finger Force Manipulandum, FFM) designed to quantitatively assess several key components of dexterity. The objectives of the study were (i) to test the feasibility of using the FFM to assess manual dexterity components in stroke patients with impaired upper limb function, (ii) to investigate differences between stroke patients and healthy subjects, and (iii) to describe individual profiles of key components of manual dexterity in stroke patients.

Methods

Subjects

Ten adult stroke patients were recruited at the Rehabilitation clinic at Sainte-Anne Hospital, Paris. All patients suffered from a single ischemic or hemorrhagic stroke and were at least 2 weeks post-stroke at the time of their participation to the study. Included patients had varying degrees of hemiplegia affecting the upper limb and the hand. Exclusion criteria comprised severe loss of sensation of the affected limb, other neurological conditions and cognitive dysfunction that would interfere with the understanding of the experiment, such as visual deficits or severe neglect. Ten healthy control subjects, comparable in age, were also recruited. Table 1 lists the demographic and clinical details. The procedures of the study complied with the Declaration of Helsinki, and subjects provided informed consent.

Clinical measures

The Arm Research Action Test (ARAT), a clinical test for grasp, grip, pinch and gross movement in the hemiparetic hand, was used as a global measure of hand function [33, 34]. The Moberg pick-up test was used as a clinical assessment of grip function in each hand. Time taken to place all 12 objects into the box was recorded. The time taken reflects the degree of precision grip function (>18 s is considered pathological in this age span) [35]. A Semmes-Weinstein mono-filament test with three calibers (2 g, 0.4 g and 0.07 g) was used to measure the tactile sensitivity of finger tips in each hand [36]. Maximal grip force (in Kg) in each hand was recorded (best of two trials) with a hydraulic Jamar dynamometer (http://www.lafayetteevaluation.com). Proprioception was tested by assessing the subjects' capacity to detect and match passive finger displacement in one hand while keeping the

Table 1 Clinical measures

Participant Patients	Age	Gender	Lesion location	Hemi-paretic side	Etio-logy	Time since lesion (days)	ARAT (max = 57)	Max. grip force (kg) affected\non-affected	% max. grip force (%)	Moberg Pick-Up Test (s) affected\ non-affected	Mono-filaments (g) affected\non-affected
1	76	F	Right precentral gyrus and right lenticular nucleus	left	H	36	57	12\16	75	16\12	0.4\0.4
2	49	M	Left parieto-occipital cortex, intra-ventricular and corpus callosum	right	H	120	57	42\39	100	25\13	0.4\0.07
3	25	M	Right temporo-parietal cortex	left	H	330	32	15/44	34	60\13	0.07\0.07
4	68	F	Left fronto-parietal cortex	right	I	19	57	11/15	73	19\14	0.07\0.4
5	46	M	Right sylvian and subdural hematoma	left	I	165	51	12/26	46	50\30	0.4\0.4
6	68	M	Left sylvian	right	I	315	40	18/37	49	60\22	0.07\0.4
7	40	M	Left thalamus	right	H	75	40	6/43	14	51\21	0.07\0.4
8	64	M	Left pons	right	I	40	57	38/30	100	32\24	0.4\0.4
9	50	F	Left precentral cortex and left semi-oval center	right	I	210	56	19/24	79	13\12	0.4\0.4
10	65	M	Left pons	right	I	180	57	17/39	43	26\17	0.4\0.4
Patients	55.1 (±15.7)	3 F/7M				149 (±112)	50.4 (±9.4)	31.3 (±10.7)	61.3 (±28.5)	35.2 (±18.3)	0.33 (±0.14)
Mean (±SD)								\19.0 (±11.7)		\17.8 (±6.2)	\0.27 (±0.18)
Controls Mean (±SD)	52.9 (±17.4)	4 F/6 M						35.1 (±11.4)		14.3 (±1.9)	0.14 (±0.14)

For each stroke patient is indicated: age, gender, lesion location, hemiparetic side, etiology (type of stroke: H = hemorrhagic; I = ischemic), time since lesion (days), total ARAT (Action Research Arm Test) score, MVC grip force in kg in the hemiparetic and non-affected hand, % MVC in the hemiparetic hand compared to the non-paretic hand, performance of the Moberg pick-up Test (time in s) for both hands, % of proprioception, and tactile sensibility (Semmes-Weinstein mono-filament test) for both hands. Bottom two lines: mean and standard deviation in stroke patients and control subjects

eyes shut and rated as intact, impaired or absent. All measures were also obtained in control subjects, except the ARAT.

Finger Force Manipulandum (FFM)

Together with Sensix (www.sensix.fr) we developed the Finger Force Manipulandum (FFM) in order to quantify key components of manual dexterity in stroke (and other) patients. The FFM is equipped with four pistons positioned under the tip of the index, middle, ring and little finger, each coupled to an individual strain gauge force sensor (Fig. 1). The height of the pistons can be adjusted but in this study we used a constant piston height of 15 mm across all subjects. Pistons have a contact surface of 15 mm diameter and are 20 mm apart. With increasing force the pistons move against a spring load over a range of 10 mm. The end of this dynamic (non- static) range is reached with 1N. Above 1N, forces are controlled isometrically. Thus each sensor measures force along the piston axis exerted from each finger independently. The precision of the sensor is <0.01N, with a range of 0–9N. Force data of each finger was sampled to a CED 1401 (with 10 kHz sampling rate/digit) connected to a computer running Spike 2v6 (Cambridge Electronic Design, www.ced.co.uk) software. Custom-written CED scripts provided real-time visual display of digit forces and target instructions or target forces.

FFM tasks

Four separate tasks (i-iv) were developed in order to quantify different components of manual dexterity. The finger force tracking task was developed in order to measure the capacity to generate and control fingertip forces [18]. The sequential finger tapping task was developed in order to assess the ability to learn and recall finger movement sequences [37]. The single finger tapping task is a timing task designed to test the capacity to perform repetitive tapping with and without auditory cues [9]. The multi-finger tapping task was designed to test the independence of finger movements in one-finger configurations [22, 38] and two-finger configurations. Each of the four tasks comprised different conditions in order to evaluate performance across varying forces, tapping frequencies, and fingers. In all tasks the subject was first required to place the fingers on the pistons and was instructed to maintain the fingers on the pistons throughout the tasks. Every subject was able to use the FFM with the forearm supported on the table and the shoulder was in a relaxed slightly flexed position. To ensure a comfortable position some subjects used a silicone wrist support during the tasks.

Fig. 1 The Finger Force Manipulandum (FFM). Index, middle, ring and little finger each apply forces on a spring-loaded piston. Two types of tasks were implemented: continuous force tracking and finger tapping. Forces applied by each finger were recorded via a CED interface (not shown) and used for real-time visual feedback and for performance analysis

(i) The *Finger Force-Tracking* task is a visuo-motor task of finger force control. By varying the force on the piston with the finger, the subject controlled a cursor on a computer screen (Fig. 2a). The subject was instructed to follow the target force as closely as possible with the cursor. The target force (a line) passed from right to left over the screen, presenting successive trials. Each trial consisted of a ramp phase (a linear increase of force over a 1.5 s period), a hold phase (a stable force for 4 s) and a release phase (an instantaneous return to the resting force level, 0N) followed by a resting phase (2 s). Trials were repeated 24 times, distributed in four blocks of 6 trials, two blocks with a target force of 1N and two with a target force of 2N. These low absolute forces were chosen since dexterous action usually employs low forces at which key sensory events occur [39]. In this study, patients performed the finger force-tracking task separately with the index and the middle finger of their hemiparetic hand and controls performed the task with their index and middle finger of their right hand. Task duration was 3 min 20 s/digit.

(ii) The *Sequential finger tapping* task is a 5-tap finger sequence involving the four digits. The visual display consisted of 4 columns (representing the 4 digits), whose height varied in real-time as a function of exerted finger force (feedback). In addition, a target column (cue) adjacent to each feedback column indicated the piston to be pressed (Fig. 2b). The subject was instructed to press the indicated piston as soon as the target appeared. The 5 successive targets of a given sequence appeared at a rate of 1 Hz. Each sequence was repeated 10 times with visual cues (learning phase) and then repeated 5 times from memory, i.e. without cues, and as quickly as possible (recall phase). Force feedback was always present. Subjects were instructed to match the tap force approximately to target of 2N (same for the other tapping tasks). In this protocol, the subjects performed three previously unknown motor sequences: they first learned and then repeated the sequence (A) 2-5-3-4-2 (2 = index; 5 = little); then the sequence (B) 4-3-5-2-4 and finally the sequence

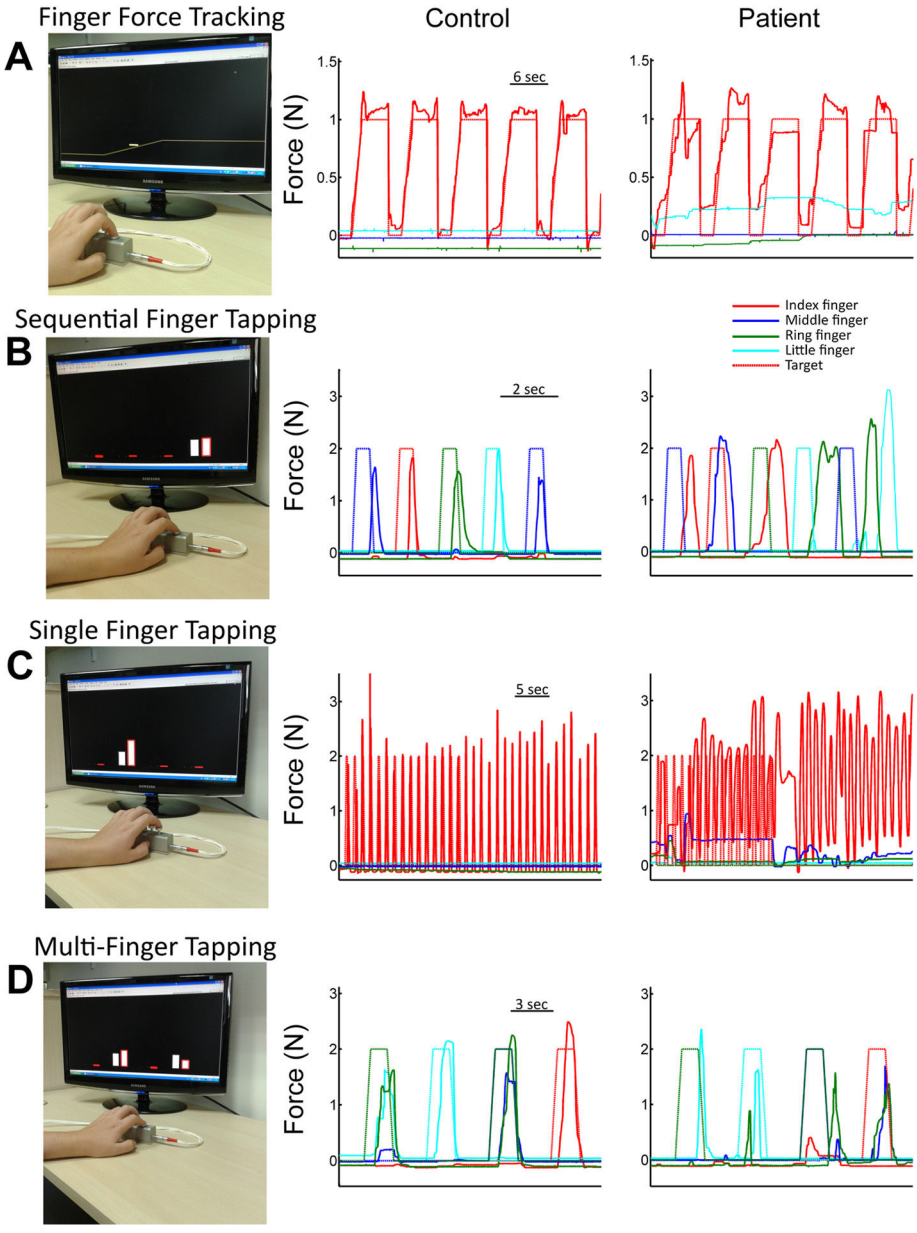

Fig. 2 The four FFM tasks. **a**-**d**: Left panels: Setup with FFM and screen providing visuo-motor feedback. Right panels: Example recordings of finger force traces. Index finger: red, middle: blue, ring: green, little: turquoise. The target for each finger is shown as a line of the same color (trapezoid form in **a**, **b**, **d**). Left column: control subject. Right column: stroke patient. **a** *Finger force tracking*. Screen: The yellow line represents the target force and the cursor (here close to the ramp) represents the instantaneous force exerted by the index finger. The subject has to match the vertical cursor position with the target force. Right panels: tracking examples of five successive trials. Note: the patient's tracking force trace is more irregular, does not return to baseline between trials and the little finger (turquoise) applies unwanted force (motor overflow). **b** *Sequential finger tapping*: Screen: the height of 4 red vertical bars represents the force exerted by each finger. Next to each finger feedback the target bar (white), here only visible for the index finger. Successively appearing target bars indicate the 5-tap finger sequence (e.g., digit 3-2-4-5-3). Right panels: correct tapping sequence for the control subject, erroneous sequence in the patient. **c** *Single finger tapping*: Screen: ring finger is indicated as tapping finger (white bar). Visual feedback was only provided for the tapping finger (red bar). Right: index finger 1Hz condition with (15 s) and without (20s) tapping cue. Less finger taps, incomplete return to baseline and unwanted movements of other fingers are noticeable in the patient. **d**) *Multi-finger tapping*: Screen: two-finger target tap (index and ring finger, white bars) and corresponding two-finger user tap (red bars). Right: four subsequent trials, each with a different finger combination (ring-little; little; middle-ring; index). The patient clearly has more difficulties

(C) 3-2-4-5-3. A single sequence (trial) of 5 taps lasted 5 s and the duration for all 15 trials was 2 min 20 s.

(iii) The *Single finger tapping* task consisted of repetitive tapping with one finger with or without an auditory cue. The visual display was similar to that in task (ii) and indicated which finger to tap but did not provide any timing cue. Three tapping rates were tested: 1, 2 and 3Hz (similar to [9]). After the cued tapping period (15 taps) the subject was required to continue tapping for a similar period, without cue but at the same rate. The subject started at 1 Hz with the index finger, followed by the middle (Fig. 2c), ring and little finger. This protocol was repeated at 2 Hz and then at 3 Hz. The total duration of this task was 4 min.

(iv) The *Multi-finger tapping* task consisted of simultaneous tapping with different finger configurations in response to visual instructions. The visual display was similar to that in task (ii) and (iii). Subjects were instructed to reproduce 11 different finger tap configurations following the visual cue (Fig. 2d). The 11 different configurations consisted of 4 one-finger taps (separate tap of index, middle, ring or little finger), 6 two-finger configurations (simultaneous index-middle, index-ring, index-little, middle-ring, middle-little or ring-little finger taps), and one four-finger tap. All configurations were performed twice resulting in a total of 32 (4 × 8) one-finger taps, 30 (6 × 5) two-finger taps and 2 four-finger taps. Performance measures were calculated for one and two-finger configurations. Four finger taps were not analyzed. The order of the configurations was pseudo-randomized with equal number of transitions between one and two-finger taps. The entire task with its 64 trials lasted 4 min and 40 s.

Data analysis

Task performance was analyzed using Matlab (v7.5, The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). The four force signals were first down-sampled to 100 Hz for the analysis.

Finger force tracking: all performance measures were calculated trial-by-trial (N = 24). Tracking error was calculated as the root-mean-square error (RMSE) between the actual applied force and the target force. The error was separately extracted during the ramp and the hold phase. The time of the force onset in response to the target ramp and the time of the release onset at the end of the hold phase were calculated as threshold crossings of dF/dt. The release duration was computed as the time taken to reduce the force from 75 to 25 % of the target force [18]. The coefficient of variation (CV) of force (i.e. SD/mean across time bins) was calculated during the hold phase and averaged across trials. Mean force during the hold was calculated as the average force across 3 s excluding the first and last 500 ms of the hold phase. Mean baseline force was calculated as the average force during the resting phase between each trial from 1500 ms to 500 ms before the ramp onset.

For the *three tapping* tasks the finger taps were identified in a similar way. Starting from the force trace each tap was identified as a discrete event according to threshold (>0.5N) allowing identification of target and the applied force peaks (retained as taps). The time location and amplitude of each tap were then recorded. Subsequently, the following task-specific performance variables were obtained:

In the *Sequential finger tapping* task we computed the number of user taps trial-by-trial, i.e. for each 5-tap target sequence. By comparing the user taps to the target sequence, each trial was then labeled as correct or incorrect. In case of an incorrect sequence the number of missing or additional unwanted taps was recorded, as well as the number of consecutive correct taps within parts of the sequence. Furthermore, performance was calculated across trials, by computing the number of correct trials and the number of error taps for each finger. These measures were obtained for the learning and the recall phase, respectively.

In the *single finger tapping* task the lead-finger (target finger) and the non-lead-fingers were identified in each condition (finger and 1, 2 or 3 Hz). For the lead-finger the number of taps, the tap amplitude, and the interval between consecutive taps were calculated for each condition. Unwanted taps were identified in the non-lead-fingers and labeled as overflow taps (non-lead-finger tap at the same time as a lead-finger tap) or as unwanted finger taps (non-lead-finger tap in the absence of a lead-finger tap). To estimate the capability to adapt the tapping rate to the target frequency of the cue we calculated the slope of the tapping rate across the 1 Hz, 2 Hz and 3 Hz conditions. A slope = 1 indicates correct tapping rate, a slope < 1 slower execution.

In the *multi-finger tapping* task each tap, in response to a displayed finger configuration, was identified as correct or incorrect (success rate), i.e. identical to or different from the required target taps. Errors, in each finger, were categorized as missing taps (omissions, omission rate), or as unwanted extra-finger-taps (one or several) (similar to errors reported in keyboard typing [40]). Across trials the number of errors was evaluated as a function of the target (one- or two-) finger configuration.

Finally, in order to obtain individual profiles of components of manual dexterity, we plotted each patient's performance in the six most discriminatory variables (showing group differences) and compared it to the performance range observed in the control group. Values beyond the control group's mean + 2SD in a given measure were considered indicative of pathological performance.

Statistical analysis

Descriptive statistics are shown as mean ± SD. Student's *T*-test was used to test for group differences in single-

level variables. Differences in the measures obtained from the four tasks described above were tested using repeated measures ANOVAs. (i) Force tracking: independent variables (error, timing, etc.) were studied with ANOVA including one between-group factor GROUP (patients, controls), and three within-subject levels: FINGER (index, middle), FORCE (1N, 2N), PHASE (Ramp, Hold). (ii) Sequential finger tapping: independent variables (success rate, number of correct taps) were studied with ANOVA including one between-group factor GROUP (patients, controls), and two within-subject levels: SEQUENCE (sequence A, B, C), PHASE (learning and recall phase). (iii) Single finger tapping: independent variables (tapping rate, number of overflow taps, etc.) were studied with ANOVA including one between-group factor GROUP (patients, controls), and three within-subject levels: FREQUENCY (1, 2, 3 Hz), FINGER (index, middle, ring, little) and PHASE (with auditory cue, without auditory cue). (iv) Multi-finger tapping: independent variables (success rate, number of unwanted extra finger taps, etc.) were studied with ANOVA including one between-group factor GROUP (patients, controls). Post-hoc tests were performed using Fisher LSD Test. Spearman's rank order correlation was used to investigate correlations between performance measures and clinical scores. Jamar and Moberg Pick up scores were presented as % of non-hemiparetic hand scores for correlation tests. Pearson's correlation was used to test for relations between different performance measures. The level of significance was set to $p < 0.05$.

Results

Clinical assessment of hand and finger function

In stroke patients maximal power grip force in the paretic hand was significantly reduced to a mean of 19 kg compared to 35 kg in controls ($P = 0.005$). According to the ARAT, none of the patients were severely impaired (score < 5), five patients had moderately impaired hand function (51 < score < 57), and five scored the maximal 57 points [41]. However, three of these latter patients had reduced maximal grip force and four were slower in the pick-up test with the affected hand (Table 1). Sensory thresholds in the fingers were also significantly decreased in stroke patients (Table 1; $P = 2 \times 10^{-10}$) but only patient 3 had impaired proprioception.

Task feasibility

All ten patients were able to accomplish the force tracking task and the single finger tapping tasks, and nine patients completed the multi finger tapping task. However, only four patients achieved the sequential tapping task since the rate of the target cue presentation (1 Hz) during the learning phase was too high. The main issues affecting feasibility were: maintaining all four fingers on the pistons and the sequential tapping task being too fast (Table 2).

Force tracking

Patients and controls applied the same amount of force during the hold phase in 1N (controls: 0.98N ± 0.2; patients: 1.1N ± 0.2; $P = 0.24$) and 2N conditions (controls: 1.9N ± 0.4; patients: 2.0N ± 0.2; $P = 0.36$). This task revealed dramatic differences in the precision of force control: stroke patients showed increased tracking error (0.31N ± 0.1) compared to controls (0.13N ± 0.06). This difference was highly significant (GROUP effect: $F = 21.18$; $P = 0.0002$; Fig. 3a) and was apparent during both the ramp and hold phases, and at both force levels ($P = 0.01$). Performance was equally impaired when using the index or the middle finger. Furthermore, time taken to release force at the end of the hold period (Fig. 3b) was significantly prolonged (about six times longer) in stroke patients (702 ms ± 557) compared to controls (123 ms ± 84) (GROUP effect: $F = 5.03$; $P = 0.014$). Patients also showed difficulty in not applying force (relaxing) with the lead-finger during the baseline (i.e. between trials, see Fig. 2a). The mean baseline force (Fig. 3c) was significantly different and about four times higher in patients (0.28N ± 0.21) compared to controls (0.07N ± 0.09; GROUP effect: $F = 4.10$; $P = 0.028$).

Some measures did not reveal any significant difference between groups: this was the case for the timing of the force onset (prior to the ramp) and for the release onset (at the end of the hold phase). Also the CV of tracking force was similar in the two groups.

Sequential finger tapping

The sequential finger tapping task turned out to be difficult for some patients. Control subjects achieved an average success rate of 0.66 ± 0.2, measured across all trials of the two conditions (learning and recall phases) and across the three different sequences (A, B, C). The four patients that accomplished this task reached a significantly lower success rate of 0.23 ± 0.28 (Fig. 4a, GROUP effect: $F = 8.21$; $P = 0.017$). Both groups showed similar performance in the first half of sequence A (Fig. 4b). During the learning phase (i.e. the cued condition), controls improved their performance by passing from a mean number of 2.7 (/5) correct taps to 4.2 (/5) between the first half and the second half of the learning phase for sequence A ($P = 4 \times 10^{-6}$; Fig. 4b). Controls showed maintained performance without obvious learning for the subsequent sequences B and C. In the patients significant improvement of performance between the first and the second half of the learning phase was only seen during the last sequence (sequence C): they passed from 2.5 (/5) correct taps to 3.4 (/5) ($P = 0.02$; Fig. 4b). In patients, no improvement was apparent during the first two sequences A and B. No significant group differences were found in the second halves of each sequence (Fig. 4b) nor in the recall phases.

Table 2 FFM ergonomic and task feasibility in hemiparetic patients

Patients	Ergonomic difficulties with the FFM device			Task feasibility				Problem encountered
	Arm posture	Finger position	Interaction with computer	Finger force tracking	Sequential finger tapping	Single finger tapping	Multi-finger tapping	
1	no	Maintaining little finger on piston (short little finger)	Difficulties to interact with the computer feedback	yes	no	yes	no	Too fast and difficult (sequence) Failed to use computer feedback (sequence and tapping)
2	no	no	no	yes	yes	yes	yes	/
3	Maintaining wrist extension (flexor spasticity)	Fingers slide on pistons (flexor spasticity)	no	yes	no	yes	yes	Too fast and difficult (sequence)
4	no	Maintaining little finger on piston (short little finger)	no	yes	no	yes	yes	Too fast and difficult (sequence)
5	no	no	Difficulties to interact with the computer feedback	yes	no	yes	yes	Too fast and difficult (sequence) Failed to use computer feedback (sequence)
6	Maintaining wrist extension (weak extensor)	Maintaining fingers on pistons (adductor spasticity)	no	yes	no	yes	yes	Too fast and difficult (sequence)
7	no	Maintaining little finger on piston (contracture of little finger)	no	yes	no	yes	yes	Too fast and difficult (sequence)
8	no	Maintaining fingers on pistons (repositioning)	no	yes	yes	yes	yes	/
9	no	no	no	yes	yes	yes	yes	/
10	no	no	no	yes	yes	yes	yes	/
Feasibility	8/10	4/10	8/10	10/10	4/10	10/10	9/10	/

Indicated are for each patient: qualitative observations in terms of ergonomic feasibility and task feasibility

Single finger tapping

We measured the average single finger tapping rate, cumulated over the cued and the non-cued condition (Fig. 5a). Controls were able to follow the imposed tapping rate, with a mean rate of 1.06 Hz ± 0.06, 1.98 Hz ± 0.13 and 3.17 Hz ± 0.47 for the 1, 2 and 3 Hz condition, respectively. The tapping rate was impaired in patients, with a reduced tapping rate of 2.31Hz ± 0.69 at the 3 Hz condition compared to controls (GROUPxFREQUENCY effect: $F = 9.30$; $P < 0.001$; post-hoc GROUP effect at 3 Hz: $P < 0.001$; but not at 1 or 2 Hz). Thus, patients had a decreased slope of tapping rate (1-3Hz) in all four fingers, with a grand average across fingers of 0.53 ± 0.36 compared to controls (1.05 ± 0.24; $T = -11.2$; $P = 2 \times 10^{-9}$).

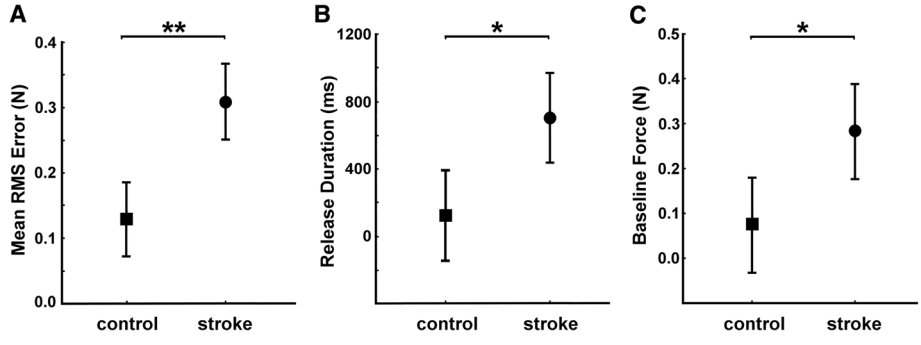

Fig. 3 Finger force tracking. Group comparison between control subjects (square) and stroke patients (circle). **a**) Mean RMSE for index finger tracking (±95 % confidence interval) for ramp and hold phase combined. **b**) Mean release duration for trials at 1N and 2N with the index finger. **c**) Mean baseline force between trials. Asterisks indicate (here and in the following Figures) significant differences between the two groups, with * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$

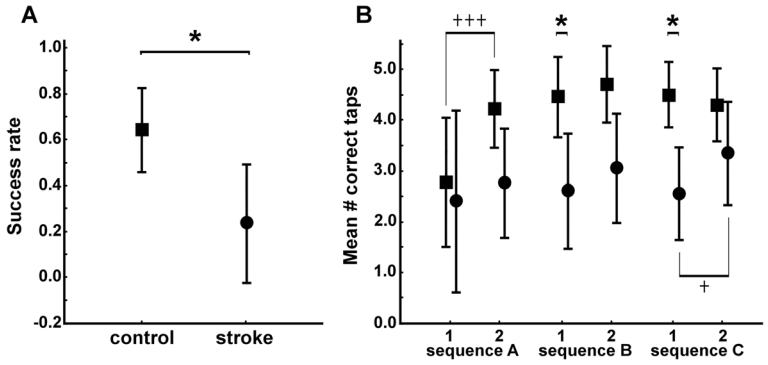

Fig. 4 Sequential finger tapping. Group comparison between control subjects (square) and stroke patients (circle). **a** Mean success rate across all trials (learning and recall, sequence A, B and C) of the sequential finger tapping task. A success rate of 1 indicates perfect performance. **b** Mean number of correct taps (max = 5) for the first half ('1') and the second half ('2') of the learning phase of for each sequence (A, B and C). Note: patients and controls had similar numbers of correct taps at the first half of sequence A, controls subsequently increased their performance significantly (+++). In controls, learning during sequence A improved initial performance in subsequent sequences B and C: they had significantly more correct taps at the first halves of the sequences B and C (B: P = 0.04; C: P = 0.03) compared to patients. Significant differences between and within groups are indicated

There was no difference in tapping rate between the cued and non-cued condition and no difference between fingers. No significant difference between groups was found in the tapping regularity, i.e., for the mean tap interval.

Unwanted finger taps occurred rarely during single finger tapping, i.e. a tap of a non-lead finger in the absence of a lead-finger tap. Per condition (Frequency/Finger: 35 taps) this occurred on average 0.8 times (0.8 taps/35) in controls, but significantly more often (1.4 taps/35) in patients (Fig. 5b, GROUP effect: F = 6.60; P = 0.021).

In patients the single finger tapping task also produced substantial unwanted motor overflow to fingers not involved in the task (i.e., non-lead finger taps concomitant with lead-finger taps). Patients showed significantly more overflow taps than controls (Fig. 5c, GROUP effect: F = 12.16; P = 0.003). At 1Hz patients made on average 10 extra overflow taps per condition (frequency/finger: for a total of 35 required taps) compared to a single overflow tap in controls. In both groups overflow taps were least frequent when the index or little finger acted as lead finger.

Multi-finger tapping task

We first computed the average success rate across single- and two-finger combinations. Patients with a mean success rate of 0.3 ± 0.2 were less accurate compared to control subjects with a mean success rate of 0.9 ± 0.1 (Fig. 6a, GROUP effect: $P = 4 \times 10^{-10}$). This group difference was present in both one- and two-finger combinations ($P = 3 \times 10^{-7}$ and $P = 1 \times 10^{-7}$, respectively).

For one-finger taps, a FINGER × GROUP interaction was found (Fig. 6b, FINGER × GROUP effect: F = 5.90; P = 0.002). Posthoc testing showed significantly lower success rate in all four fingers in patients compared to controls with the ring finger most affected (with a success rate close to 0.1 for patients compared to 0.9 for

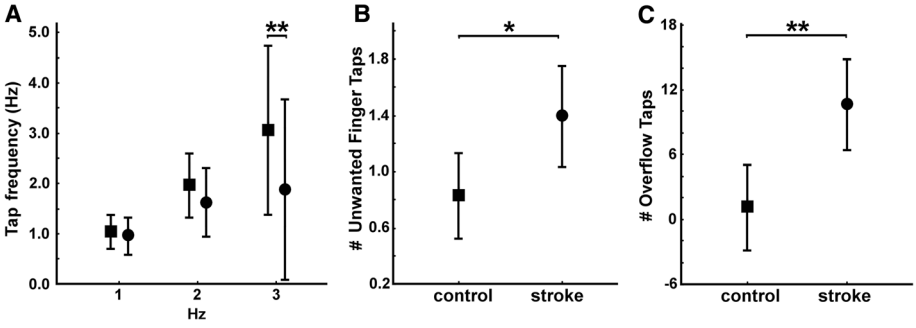

Fig. 5 Single finger tapping. Group comparison between control subjects (square) and stroke patients (circle). **a** Mean tapping rate across all tested digits at 1 Hz, 2 Hz and 3 Hz. **b** Mean number of unwanted extra-finger-taps during each condition. **c** Mean number of non-wanted overflow taps across all conditions

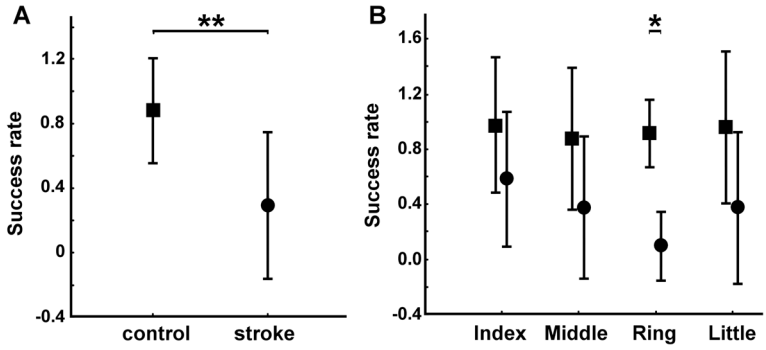

Fig. 6 Multi-finger tapping. Group comparison between control subjects (square) and stroke patients (circle). **a** Mean success rate for each finger during one- and two-finger taps. **b** Mean success rate for each combination of finger(s) to activate (one or two fingers)

controls; $P = 2 \times 10^{-9}$). For each failed one- or two-finger trial, we computed two types of errors: the omission rate and the number of unwanted extra-finger-taps. The omission rate was significantly greater in patients (0.2 ± 0.17) compared to controls (0.01 ± 0.01; GROUP effect: F = 12.24; P = 0.003). For one-finger conditions, a FINGER × GROUP interaction was found (FINGER × GROUP effect: F = 3.38; P = 0.03). Posthoc testing showed significantly higher omission rate in the ring and the little fingers in patients (with an omission rate close to 0.2 and 0.4 for patients compared to 0.01 for controls; P = 0.03 and $P = 3 \times 10^{-5}$). Summed across trials and fingers, unwanted extra-finger-taps were more frequent in patients (54 ± 24.1) than in controls (7.9 ± 6.9; T = 5.52; P = 0.0003).

The distribution of unwanted extra-finger-taps across fingers is shown in Fig. 7 for both one- and two-finger combinations. Each line in the Table shows the occurrence of unwanted extra-finger-taps as a function of finger combination. For every target combination, patients produced more error in other fingers than control subjects. In the least successful one-finger combination (the ring finger target tap) patients erroneously activated also the middle finger in more than sixty percent of the trials, while this was the case in less than ten percent in controls (Fig. 7). Note that the index and little finger also made errors in this condition, but less frequently (in about 35 %) than the middle finger. This same error pattern across fingers (i.e. middle finger error > index or little finger error) was also present in control subjects, but in an attenuated form. More generally, the pattern of unwanted extra-finger-taps formed a 'neighborhood' gradient, such that digits anatomically far from the target (lead) digit produced less error taps than those closer to (or immediate neighbors of) the target digit. This also held for the '2–3' and '4–5' two-finger combinations. Two-finger combination taps of non-adjacent digits ('2–4', '2–5', '3–5'), showed, in absence of a distance gradient, a balanced error distribution. Similar but attenuated 'across' finger error patterns were also observed for the control subjects.

Individual dexterity profiles

Individual profiles were investigated in six measures found to differ significantly between groups. From the tracking task we studied error and release duration. From the single-finger tapping task, slope of tapping rate and number of overflow taps were retained. And from the multi-finger tapping task, omission rate and frequency of unwanted extra-finger-taps were assessed. Although significant group differences were found in several dexterity components, not all measures were pathological in all patients (above mean + 2SD threshold). For example, only 6 (of 10) patients showed pathological tracking error (Fig. 8a). Furthermore, only 3 patients (P03, P05, P06) showed pathological scores in all 6 measures. Thus, the presence of a pathological score in one variable did not always coincide with the presence of pathological scores in other measures. Neither did absence of one pathological score indicate absence in all other scores. The most common profile (in 4 patients) was a combination of five affected dexterity components: release duration, tracking error, number of overflow taps, omission rate and unwanted extra-finger-taps. These five components were increased compared to control thresholds.

Relations and correlations with clinical measures

Individual dexterity profiles in patients (as described above) were not completely coherent with clinical scores. Among the five patients with a maximal ARAT score (P01, P02, P04, P08, P10), and therefore considered as having normal grip and gross-motor hand function, all were affected in at least one of the six measures. Four different profiles were observed: P04 had pathological scores in all six FFM measures. P10 had pathological scores in three measures: two in the multi-finger

		Stroke patients				Controls			
		Index	Middle	Ring	Little	Index	Middle	Ring	Little
one-finger tap (target digit)	Index	X	33% ±34	24% ±31	10% ±8	X	1% ±4	0%	0%
	Middle	42% ±27	X	28% ±25	9% ±12	4% ±8	X	8%±12	1% ±4
	Ring	35% ±29	65% ±32	X	36% ±36	0%	6% ±9	X	3% ±8
	Little	18% ±21	27% ±31	33% ±31	X	0%	0%	4% ±8	X
two-finger taps (target digit)	Index-Middle	X	X	38% ±38	10% ±14	X	X	2% ±6	0%
	Index-Ring	X	47% ±35	X	40% ±33	X	18% ±22	X	8% ±14
	Index-Little	X	38% ±41	44% ±28	X	X	2% ±6	8% ±19	X
	Middle-Ring	53% ±35	X	X	29% ±28	4% ±13	X	X	0%
	Middle-Little	44% ±30	X	58% ±38	X	16% ±30	X	48% ±37	X
	Ring-Little	31% ±30	62% ±38	X	X	0%	10% ±14	X	X

=0%
<20%
<40%
<60%
≥60%

Fig. 7 Finger tap errors as a function of target tap combination. Each line shows the occurrence of error taps during multi finger tapping. Error occurrence is given for each finger in % (mean ± SD) of target taps in the relevant condition for patients (left) and in control subjects (right). Example: in 10 % of all one-finger target taps with the index finger (target digit 2), patients also tapped erroneously with the little finger (digit 5). The first four lines describe each one-finger target tap condition, the following six lines every two-finger target tap combination. "Xs" indicate coincidence of target finger(s) and correct tap finger(s). Color scale indicates the level of error: white = no error (0 %), red > 60 % errors

tapping task and one in the single finger tapping task (high number of overflow taps). P02 and P08 had pathological scores for two scores of the multi-finger tapping task, but not in the other tasks. Finally, P01 had pathological performance in the two measures of the force tracking task only.

We tested for correlations between the obtained performance measures in the FFM tasks and the ARAT or the Moberg pick-up test scores. Single finger tapping 1-3Hz slope appeared to be correlated with the ARAT score (Fig. 9a, R = 0.88; P = 0.0003) and with %Pick Up scores (Fig. 9b, R = 0.77; P = 0.004). The higher the slope during the single finger tapping task, the better were their ARAT or Pick Up scores. Multi-finger tapping success rate also appeared to be correlated with the ARAT score (Fig. 9c, R = 0.73; P = 0.03) and with %Pick Up (Fig. 9d, R = 0.77; P = 0.02). Again, a higher success rate in the multi-finger tapping task was found in patients with higher ARAT or %Pick Up scores. For the Finger force tracking task we did not find any correlations between performance variables and clinical measures. We also tested the interrelations between the 6 measures used for the description of the dexterity profiles and we found four significant correlations among the 15 comparisons (Table 3). The strongest correlation was between 1-3Hz slope and the unwanted extra-finger-taps (1F) ($R^2 = 0.55$).

Discussion

We developed a novel device to quantify manual dexterity in a clinical context. This study shows that this device (the 'FFM') allows for the quantification of key control variables of manual dexterity in healthy subjects and in stroke patients. The patients tested in this study were able to use the FFM and performed most of the tasks suggesting adequate feasibility of the new method. Performance was impaired in all four visuo-motor tasks: patients showed less accurate force control, slowed finger tapping rate, more error in finger selection and in sequential finger tapping. We also found that patients were not equally affected across different components of manual dexterity which suggests the presence of individual dexterity profiles. These findings will be discussed in turn below.

Feasibility

Healthy subjects had no problems performing the tasks and our mild-to-moderately affected hemiparetic patients were able to accomplish three out of the four visuo-motor tasks. However, the sequential finger tapping task proved difficult for stroke patients, presumably due to an inadequate (too high) task velocity. In terms of ergonomics, patients sometimes encountered problems in maintaining their fingers on the pistons, mostly for the little finger. This led some patients to look at their fingers, rather than at the screen, in order to replace them on the pistons. This problem could in part be due to decreased tactile sensitivity, shown by the Semmes-Weinstein test. The FFM allowed identification of decreased performance in at least one dexterity component in all patients (Fig. 8). Even in patients with maximal ARAT scores (N = 5) and in patients with normal Moberg Pick-up times (<18 s, N = 2) the FFM revealed deficient manual dexterity components, coherent with Lang et al. [42]. Although preliminary, given the small sample size, this suggests that the FFM may be more sensitive than other clinical measures in detecting underlying impairments important for dexterity in patients after stroke.

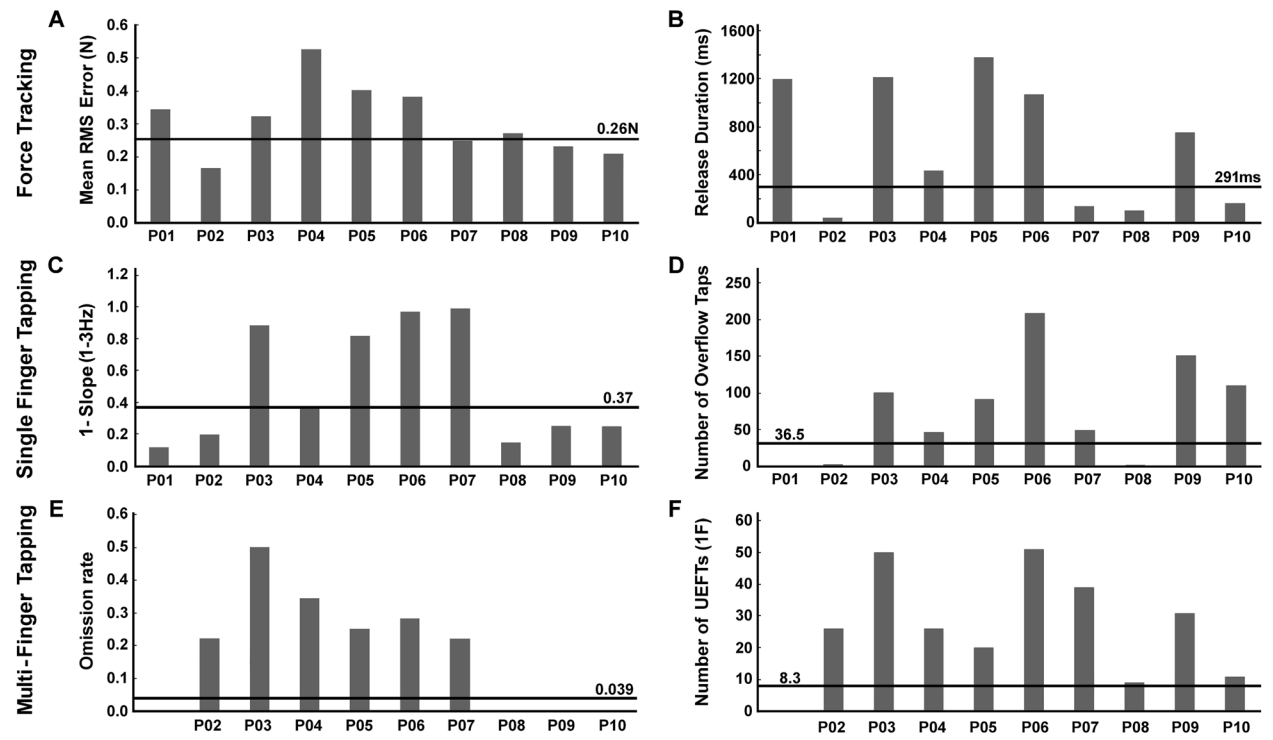

Fig. 8 Individual dexterity profiles. **a**-**b** Force tracking, C-D) Single finger tapping, **e**-**f**) Multi-finger tapping. **a** Index finger force tracking: mean error score for each stroke patient (P01-P10). The 'normality threshold' (control average + 2SD) is indicated by a horizontal line (and its corresponding value). Individual scores > threshold were considered pathological. **b** Index finger force tracking: mean release duration. **c** Single finger tapping rate: 1 minus the slope 1-3Hz value for the index finger for each patient. **d** Single finger tapping: number of overflow taps during the 1Hz condition. **e** Multi-finger tapping: omission rate across all trials. **f** Multi-finger tapping: number of unwanted extra-finger-taps (UEFTs) for one-finger combination trials. Patient P01 did not perform this task

Task performance: group differences between healthy subjects and hemiparetic patients

For the *tracking* task, which requires control of force, we found increased finger tracking error and longer release duration in patients, consistent with previous reports on power grip force control [18, 43]. Patients did not show higher force variability (CV of force) as previously reported [43]. However, this agrees with findings that did not show increased CV when stroke patients performed power grip force tracking at similar absolute forces as the controls [18].

The *sequential finger tapping* task, which requires motor learning of sequential digit selection, was too difficult for most patients. However, four patients were able to complete the task, but their performance was reduced compared to controls. While controls improved their success rate during the first sequence (sequence A) patients improved later in sequence C (Fig. 4b). This is consistent with studies showing intact but slowed motor learning capacity after stroke [27, 44].

The *single finger tapping* task, which requires explicit control of timing, revealed good temporal matching in patients for the 1 Hz and 2 Hz target frequencies, but a reduced tapping rate for the 3 Hz condition compared to controls. The performances measured were similar in all four fingers with no significant difference across fingers. Other studies have shown differences in maximal tapping rate between fingers [45], a measure we did not assess. Nonetheless, we assume that some patients had maximal tapping rate below 3 Hz since unable to follow this target rate. Other studies have also shown a decreased maximal finger tapping rate (and decreased regularity) in stroke patients [24, 26]. However, we did not find a decreased tapping regularity in patients: this could be due to differences in lesion localizations and tapping parameters used.

During *multi-finger tapping*, which requires on-line digit selection, patients were less accurate during one-finger or two-finger target taps (made more omissions and unwanted extra-finger- taps). The observed 'neighborhood' gradient of unwanted extra-finger-taps in control subjects is consistent with the known degree of independence of finger movements [46] and finger forces [47]. Unwanted extra-finger-taps were more frequent in patients and also followed the distance gradient. Again this shows decreased finger independence after

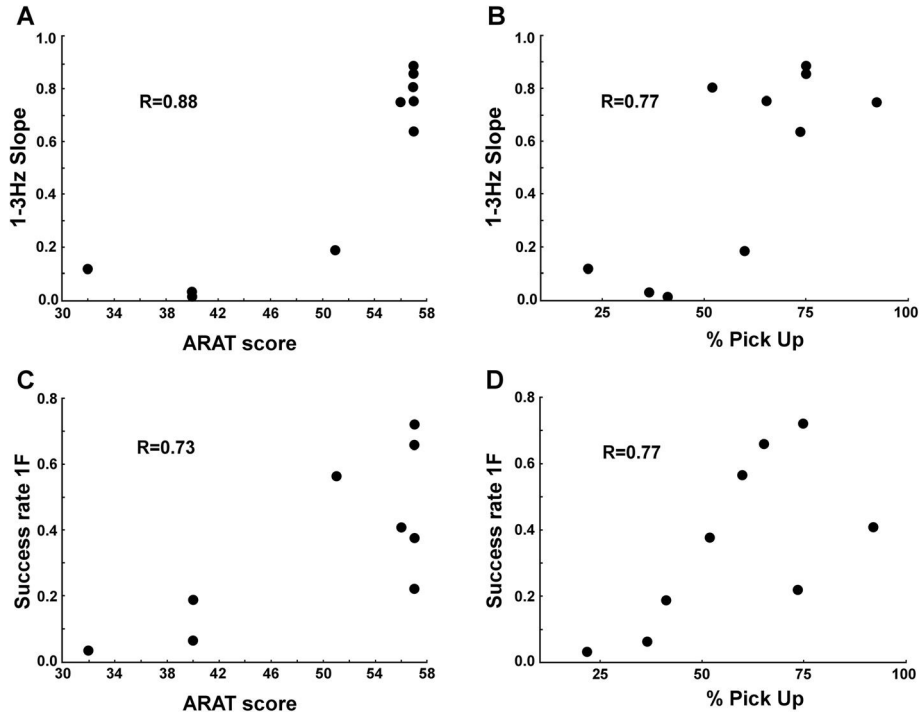

Fig. 9 Correlations with clinical scores. **a**-**b** FFM single finger tapping (N = 10): **a** Correlation between 1-3Hz slope and the ARAT scores. **b** Correlation between 1-3Hz slope and the Moberg pick-up scores. **c**-**d** FFM multi-finger tapping (N = 9). **c** Correlation between success rate and the ARAT scores. **d** Correlation between success rate and the Moberg pick-up scores

stroke, consistent with previous reports [10, 22, 48]. Complementary to these previous observations based on purely kinematic measures, we show here that finger independence and its impairment in stroke also occurs in a task combining kinetic and kinematic constraints.

Together these findings show that the FFM allows quantification of different key parameters of manual dexterity with one and the same apparatus in a single one-hour session. The observed impairments of these key parameters in stroke patients with mild-to-moderate hemiparesis were partly consistent with previous reports, which confirms the relevance of these measures.

Clinical correlations

Some of our measures correlated with clinical scales. Although these correlations need to be taken with caution (due to limited group size), they suggest that single finger tapping rate as well success rate in multi-finger tapping relate to hand functioning according to the ARAT, even though the ARAT showed a ceiling effect. These same two dexterity components also correlated with the Moberg pick-up score. This might point to common underlying control parameters, in particular timing (speed of execution) and digit selection (contrary to Raghavan et al. [22], who did not find any correlations between finger independence indices and clinical scores). The FFM thus pro-

Table 3 Pearson correlation coefficients (R^2) between dexterity component scores

		Finger force tracking		Single finger tapping		Multi-finger tapping	
		Total error	RD	1-slope (1–3Hz)	OF 1 Hz	Omission rate	UEFT 1F
Finger force tracking	Total error						
	RD	0.38					
Single finger tapping	1-slope (1–3 Hz)	0.28	0.19				
	OF 1 Hz	0.10	0.11	0.27			
Multi-finger tapping	Omission rate	*0.49*	0.14	*0.47*	0.04		
	UEFT 1F	0.21	0.24	0.55	0.27	*0.47*	

Total error: finger force tracking error; RD: release duration; OF 1 Hz: number of overflow taps in 1Hz condition; UEFT 1F: number of unwanted extra-finger-taps during one-finger conditions. Italic correlation coefficients: significant at $p < 0.05$

vides some measures that correlate with clinical scales, which, however, needs to be confirmed in a larger sample size and with a larger variety of clinical scores.

Individual dexterity profiles

Since the FFM allows for assessment of several different key control parameters it also provides the potential for obtaining individual profiles of impaired dexterity. The dexterity profiles varied in the patient group (Fig. 8) and patients were not equally affected in the various measures. For example, patient 09 had difficulty in releasing force, produced overflow and error taps, but showed similar accuracy in force tracking and tapping speed compared to controls. This patient therefore had difficulties in stopping and inhibiting movements in other fingers and would likely benefit from targeted training of these components.

The individual profiles (in Fig. 8) suggest that some of the measures are independent of each other, even if the omission rate and the capacity to increase the tapping rate moderately correlated to other measures (Table 3). This, however, will need further statistical elaboration in larger samples. Profiling of impairment should allow extraction of the most severely affected component(s) of dexterity and should permit individual optimization of rehabilitation protocols [49].

Independence of finger movements and dexterity

In our view, independence of finger movements represents one functional aspect of dexterity. Four different FFM measures allow for characterization of the degree of finger independence. (i) The number of unwanted taps during single finger tapping, and during multi finger tapping, (ii) the success rate, (iii) the omission rate, and (iv) the distribution of unwanted extra-finger-movements. These four measures were impaired in our stroke patients, reflecting a reduced degree of finger individuation. However, single finger tapping is less complex than multi finger tapping: the latter requires various patterns of instantaneous effector selection. Indeed, the number of unwanted extra-finger-movements during multi-finger tapping was the most affected measure. This deficit in effector selection might be due to non-selective excitation and/or insufficient inhibition [9].

The distribution of unwanted extra-finger-taps (in single and two-finger taps) provided two additional insights into how independent finger movements are affected after stroke (Fig. 7). First, the ring finger was the least independent finger, replicating results from previous studies [9, 22]. Second, stroke patients had a similar 'neighborhood' gradient as control subjects, suggesting that stroke lesions do not affect this gradient and do not provoke finger-specific deficits (in this stroke group).

Independence of finger movements is not typically a clinical index. Previous studies on independence of finger movements in hemiparetic patients [22, 48], all based on kinematics measures, found small or no correlations with clinical hand function scales. Nevertheless, our measures of finger individuation correlated with the ARAT and the Moberg scores. This difference may relate to the fact that all our measures had a kinetic (force) component. Hence, finger individuation might usefully complement other functional scales, and its specific training may provide more efficient recovery than conventional rehabilitation [49].

Limitations

The main limitation of our study concerns the group size: some findings (e.g., correlations between FFM measures and clinical scores) need to be confirmed with a larger sample that represents a broader range of lesion size and localization, as well as a more representative range of functional impairment. Nevertheless, even in this restricted sample we found clear-cut group differences and individually diverse dexterity profiles. Two methodological limits of the FFM were identified in the present study: the sequential tapping task was too difficult, due in part to lack of adjustable piston positioning, difficulty in maintaining the finger tips on the contact surface, and task velocity. These constraints may have affected certain performance measures. These issues will be addressed by simplifying the sequence task and by redesign of the FFM device.

Conclusions

We developed a novel device, the FFM, to quantify key components of manual dexterity in a clinical setting. Use of the device, together with four visuo-motor tasks, was feasible in a group of hemiparetic stroke patients. On the group level, patients were significantly impaired in all four visuo-motor tasks compared to healthy control subjects. Patients showed less accurate finger force control, slowed finger tapping rate, more error in finger selection and in sequential finger tapping. Moreover, the four tasks allowed for individual profiling of post-stroke impairment in dexterity. This suggests that this new device provides a more complete and more sensitive assessment of manual dexterity than previous devices or clinical scores.

Competing interests

The FFM device is patented by MAM, PL, and by Sensix, Poitiers (Patent ref: EP2659835 A1). Commercial rights owned by Sensix.

Authors' contributions

MT carried out the behavioral experiments, contributed to data and statistical analysis, and drafted the manuscript. FC and SH carried out patient recruitment and contributed to clinical assessment. MAM participated in the design of the study, undertook task programming and edited the manuscript. PL participated in the design of the study, contributed to statistical analysis and edited the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements
We thank Julie Paquereau and Leire Santisteban at the Service de Médecine Physique et de Réadaptation de l'Hôpital Sainte-Anne, for their help in the recruitment and in the clinical assessment. This work was in part supported by the CNRS (Centre national de la recherche scientifique) and by Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale).

Author details
[1]FR3636 CNRS, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 75006 Paris, France. [2]Service de Médecine Physique et de Réadaptation, Université Paris Descartes, Hôpital Sainte-Anne, 75014 Paris, France. [3]Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Inserm U894, 75014 Paris, France. [4]Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75013 Paris, France.

Received: 7 April 2015 Accepted: 13 July 2015
Published online: 02 August 2015

References

1. Heffner RS, Masterton RB. The role of the corticospinal tract in the evolution of human digital dexterity. Brain Behav Evol. 1983;23(3–4):165–83.
2. Lemon RN. Descending pathways in motor control. Annu Rev Neurosci. 2008;31:195–218.
3. Napier JR. Prehensility and opposability in the hands of primates. Symp Zool Soc London. 1961;5:115–32.
4. Zatsiorsky VM, Latash ML. Multifinger prehension: an overview. J Mot Behav. 2008;40(5):446–76.
5. Maier MA, Hepp-Reymond MC. EMG activation patterns during force production in precision grip. I. Contribution of 15 finger muscles to isometric force. Exp Brain Res. 1995;103(1):108–22.
6. Renner CI, Bungert-Kahl P, Hummelsheim H. Change of strength and rate of rise of tension relate to functional arm recovery after stroke. Arch Phys Med Rehabil. 2009;90(9):1548–56.
7. Ehrsson HH, Fagergren A, Jonsson T, Westling G, Johansson RS, Forssberg H. Cortical activity in precision- versus power-grip tasks: an fMRI study. J Neurophysiol. 2000;83(1):528–36.
8. Nowak DA, Glasauer S, Hermsdörfer J. Force control in object manipulation–a model for the study of sensorimotor control strategies. Neurosci Biobehav Rev. 2013;37(8):1578–86.
9. Häger-Ross C, Schieber MH. Quantifying the independence of human finger movements: comparisons of digits, hands, and movement frequencies. J Neurosci. 2000;20(22):8542–50.
10. 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(4):1722–33.
11. Repp BH, Su YH. Sensorimotor synchronization: a review of recent research (2006–2012). Psychon Bull Rev. 2013;20(3):403–52.
12. Andres FG, Gerloff C. Coherence of sequential movements and motor learning. J Clin Neurophysiol. 1999;16(6):520–7.
13. Catalan MJ, Honda M, Weeks RA, Cohen LG, Hallett M. The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. Brain. 1998;121(Pt 2):253–64.
14. Parker VM, Wade DT, Langton Hewer R. Loss of arm function after stroke: measurement, frequency, and recovery. Int Rehabil Med. 1986;8(2):69–73.
15. Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. Stroke. 2003;34(9):2181–6.
16. Colebatch JG, Gandevia SC. The distribution of muscular weakness in upper motor neuron lesions affecting the arm. Brain. 1989;112(Pt 3):749–63.
17. Boissy P, Bourbonnais D, Carlotti MM, Gravel D, Arsenault BA. Maximal grip force in chronic stroke subjects and its relationship to global upper extremity function. Clin Rehabil. 1999;13(4):354–62.
18. 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.
19. Hermsdörfer J, Hagl E, Nowak DA, Marquardt C. Grip force control during object manipulation in cerebral stroke. Clin Neurophysiol. 2003;114(5):915–29.
20. Hermsdörfer J, Hagl E, Nowak DA. Deficits of anticipatory grip force control after damage to peripheral and central sensorimotor systems. Hum Mov Sci. 2004;23(5):643–62.
21. Raghavan P, Krakauer JW, Gordon AM. Impaired anticipatory control of fingertip forces in patients with a pure motor or sensorimotor lacunar syndrome. Brain. 2006;129(Pt 6):1415–25.
22. Raghavan P, Petra E, Krakauer JW, Gordon AM. Patterns of impairment in digit independence after subcortical stroke. J Neurophysiol. 2006;95(1):369–78.
23. Kim Y, Kim WS, Yoon B. The effect of stroke on motor selectivity for force control in single- and multi-finger force production tasks. NeuroRehabilitation. 2014;34(3):429–35.
24. Calautti C, Jones PS, Persaud N, Guincestre JY, Naccarato M, Warburton EA, et al. Quantification of index tapping regularity after stroke with tri-axial accelerometry. Brain Res Bull. 2006;70(1):1–7.
25. Calautti C, Jones PS, Guincestre JY, Naccarato M, Sharma N, Day DJ, et al. The neural substrates of impaired finger tapping regularity after stroke. Neuroimage. 2010;50(1):1–6.
26. Shimoyama I, Ninchoji T, Uemura K. The finger-tapping test. A quantitative analysis. Arch Neurol. 1990;47(6):681–4.
27. Boyd LA, Winstein CJ. Impact of explicit information on implicit motor-sequence learning following middle cerebral artery stroke. PhysTher. 2003;83(11):976–89.
28. Hobart JC, Cano SJ, Zajicek JP, Thompson AJ. Rating scales as outcome measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and recommendations. Lancet Neurol. 2007;6(12):1094–105.
29. Fleuren JF, Voerman GE, Erren-Wolters CV, Snoek GJ, Rietman JS, Hermens HJ, et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81(1):46–52.
30. Chen HM, Chen CC, Hsueh IP, Huang SL, Hsieh CL. Test-retest reproducibility and smallest real difference of 5 hand function tests in patients with stroke. Neurorehabil Neural Repair. 2009;23(5):435–40.
31. Pandyan AD, Vuadens P, van Wijck FM, Stark S, Johnson GR, Barnes MP. Are we underestimating the clinical efficacy of botulinum toxin (type A)? Quantifying changes in spasticity, strength and upper limb function after injections of Botox to the elbow flexors in a unilateral stroke population. Clin Rehabil. 2002;16(6):654–60.
32. Nowak DA, Hermsdörfer J. Grip force behavior during object manipulation in neurological disorders: toward an objective evaluation of manual performance deficits. Mov Disord. 2005;20(1):11–25.
33. Van der Lee JH, De Groot V, Beckerman H, Wagenaar RC, Lankhorst GJ, Bouter LM. The intra- and inter rater reliability of the action research arm test: a practical test of upper extremity function in patients with stroke. Arch Phys Med Rehabil. 2001;82(1):14–9.
34. Chen HF, Lin KC, Wu CY, Chen CL. Rasch validation and predictive validity of the action research arm test in patients receiving stroke rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil. 2012;93(6):1039–45.
35. 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(6):788–92.
36. Patel MR, Bassini L. A comparison of five tests for determining hand sensibility. J Reconstr Microsurg. 1999;15(7):523–6.
37. Celnik P, Paik NJ, Vandermeeren Y, Dimyan M, Cohen LG. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. Stroke. 2009;40(5):1764–71.
38. Zatsiorsky VM, Li ZM, Latash ML. Enslaving effects in multi-finger force production. Exp Brain Res. 2000;131(2):187–95.
39. Johansson RS, Flanagan JR. Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks. Nat Rev Neurosci. 2009;10(5):345–59.
40. Logan FA. Errors in copy typewriting. J Exp Psychol Hum Percept Perform. 1999;25(6):1760–73.
41. Koh CL, Hsueh IP, Wang WC, Sheu CF, Yu TY, Wang CH, et al. Validation of the action research arm test using item response theory in patients after stroke. J Rehabil Med. 2006;38(6):375–80.
42. Lang CE, Wagner JM, Dromerick AW, Edwards DF. Measurement of upper-extremity function early after stroke: properties of the action research arm test. Arch Phys Med Rehabil. 2006;87(12):1605–10.
43. Ye Y, Ma L, Yan T, Liu H, Wei X, Song R. Kinetic measurements of hand motor impairments after mild to moderate stroke using grip control tasks. J Neuroeng Rehabil. 2014;11:84.
44. Tyrell CM, Helm E, Reisman DS. Learning the spatial features of a locomotor task is slowed after stroke. J Neurophysiol. 2014;112(2):480–9.

45. Aoki T, Francis PR, Kinoshita H. Differences in the abilities of individual fingers during the performance of fast, repetitive tapping movements. Exp Brain Res. 2003;152(2):270–80.
46. Lang CE, Schieber MH. Human finger independence: limitations due to passive mechanical coupling versus active neuromuscular control. J Neurophysiol. 2004;92(5):2802–10.
47. Reilly KT, Hammond GR. Independence of force production by digits of the human hand. Neurosci Lett. 2000;290(1):53–6.
48. Lang CE, Schieber MH. Differential impairment of individuated finger movements in humans after damage to the motor cortex or the corticospinal tract. J Neurophysiol. 2003;90(2):1160–70.
49. Thielbar KO, Lord TJ, Fischer HC, Lazzaro EC, Barth KC, Stoykov ME, et al. Training finger individuation with a mechatronic-virtual reality system leads to improved fine motor control post-stroke. J Neuroeng Rehabil. 2014;11:171.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- **Convenient online submission**
- **Thorough peer review**
- **No space constraints or color figure charges**
- **Immediate publication on acceptance**
- **Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar**
- **Research which is freely available for redistribution**

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

BioMed Central

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS | ONE

Deficient Grip Force Control in Schizophrenia: Behavioral and Modeling Evidence for Altered Motor Inhibition and Motor Noise

Maxime Teremetz[1], Isabelle Amado[2,3], Narjes Bendjemaa[2,3], Marie-Odile Krebs[2,3], Pavel G. Lindberg[1], Marc A. Maier[1,4]*

1 Université Paris Descartes, FR3636 CNRS, Sorbonne Paris Cité, 75006, Paris, France, **2** SHU, Université Paris Descartes, Hôpital Sainte-Anne, 75014, Paris, France, **3** INSERM U894; Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, GDR3557, Psychiatrie, 75014, Paris, France, **4** Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75012, Paris, France

Abstract

Whether upper limb sensorimotor control is affected in schizophrenia and how underlying pathological mechanisms may potentially intervene in these deficits is still being debated. We tested voluntary force control in schizophrenia patients and used a computational model in order to elucidate potential cerebral mechanisms underlying sensorimotor deficits in schizophrenia. A visuomotor grip force-tracking task was performed by 17 medicated and 6 non-medicated patients with schizophrenia (DSM-IV) and by 15 healthy controls. Target forces in the ramp-hold-and-release paradigm were set to 5N and to 10% maximal voluntary grip force. Force trajectory was analyzed by performance measures and Principal Component Analysis (PCA). A computational model incorporating neural control signals was used to replicate the empirically observed motor behavior and to explore underlying neural mechanisms. Grip task performance was significantly lower in medicated and non-medicated schizophrenia patients compared to controls. Three behavioral variables were significantly higher in both patient groups: tracking error (by 50%), coefficient of variation of force (by 57%) and duration of force release (up by 37%). Behavioral performance did not differ between patient groups. Computational simulation successfully replicated these findings and predicted that decreased motor inhibition, together with an increased signal-dependent motor noise, are sufficient to explain the observed motor deficits in patients. PCA also suggested altered motor inhibition as a key factor differentiating patients from control subjects: the principal component representing inhibition correlated with clinical severity. These findings show that schizophrenia affects voluntary sensorimotor control of the hand independent of medication, and suggest that reduced motor inhibition and increased signal-dependent motor noise likely reflect key pathological mechanisms of the sensorimotor deficit.

Citation: Teremetz M, Amado I, Bendjemaa N, Krebs M-O, Lindberg PG, et al. (2014) Deficient Grip Force Control in Schizophrenia: Behavioral and Modeling Evidence for Altered Motor Inhibition and Motor Noise. PLoS ONE 9(11): e111853. doi:10.1371/journal.pone.0111853

Editor: Kelvin E. Jones, University of Alberta, Canada

Received August 13, 2014; **Accepted** October 8, 2014; **Published** November 4, 2014

Copyright: © 2014 Teremetz et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability: The authors confirm that all data underlying the findings are fully available without restriction. All relevant data are within the paper.

Funding: MMT was supported by a PhD fellowship (CIFRE #2013/0226) from the French national agency for research and technology (ANRT) and Sensix (Poitiers, France). This project was in part funded by the French national research agency (grant # ANR-08-MNPS-004), by Fondation Pierre Deniker, by the European Research Area Net (ERA-NET Neuron 2010) and by Fondation de France. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* Email: marc.maier@parisdescartes.fr

Introduction

Since the very first description of schizophrenia, motor deficits had been noted [1,2], in particular in gait and voluntary upper limb movements, but even today, there is no consensus on the form, the specificity and the cause of motor disturbances in schizophrenia (reviews: [3–6]). For skilled upper limb movements, anticipatory planning of action sequences was incriminated [7–9], i.e. the cognitive aspects of actions [10,11], rather than motor control per se (but see [12]).

We investigated visuomotor grip force control, a key element of manual dexterity and a quintessential property of the sensorimotor system. It was reported that the grip/load force relation during object grasp was not affected in schizophrenia patients [7] or, if so, was in part a side effect of anti-psychotic medication [13]. Nonetheless, clinical tests and scales indicate that manual control is affected in schizophrenia [14–17]. Motor signs (assessed by neurological soft signs, NSS) have often been found in patients ([18–21]. There is little doubt that manual control is affected on a qualitative level, but it would be advantageous if quantifiable evidence of such a deficit were available.

Furthermore, it has been put forward that cortical inhibition is deficient in schizophrenia (review: [22]), including inhibition in the upper limb motor system [23]. For motor control, inhibition of muscle contraction is functionally as important as muscular excitation: it has been shown that cortical inhibition in healthy subjects, probed by transcranial magnetic stimulation (TMS) measuring short-interval intracortical inhibition (SICI), is regulated during grip force control, and varies inversely with force [24–25]. On the other hand it is less clear how inhibition might be affected in schizophrenia. It has been shown that patients with schizophrenia have morphological changes in cortical inhibitory interneurons mediated by γ-aminobutyric acid (GABA) [26].

Several studies have found reduced motor cortical SICI in medicated and non-medicated patients with schizophrenia [23,27,28], consistent with this finding.

Our goal was twofold: (i) to provide a systematic and quantitative description of a potential upper limb motor deficit in schizophrenia, (ii) to establish whether motor inhibition, probed behaviorally and computationally, is affected in schizophrenia. To this aim we used a visuomotor paradigm involving increase, maintenance and decrease of grip force, a task where modulation of motor inhibition is critical [24]. Furthermore, using a computational approach by modeling sensorimotor integration of visual, tactile and inhibitory signals for the control of force, we explored whether deficient motor inhibition might (on its own or not) explain the empirically observed deficits. We present a model based on the key assumption that only the signal gains differ between patients and controls, and no other sensorimotor mechanism.

Materials and Methods

Participants

Patients and control subjects were recruited from SHU-Sainte-Anne and tested in the Centre d'Evaluation et de Recherche Clinique (CERC). Three groups were included: (i) Seventeen stabilized patients (5 females, 12 males, mean age 30.0±8.4 (SD) years) that met DSM-IV-TR diagnostic criteria for schizophrenia. All were on stable atypical anti-psychotic medication for >3 months prior to the study. Concomitant medication: only stable doses of antidepressants were permitted. This group is subsequently referred to as 'medicated patients'. (ii) Six non-medicated patients (for >6 months prior to the study) that also met DSM-IV-TR criteria for schizophrenia (2 females, 4 males, mean age 32.3±6.8 years). This group is subsequently referred to as 'non-medicated patients'. (iii) Fifteen healthy control subjects (7 females, 8 males among the hospital staff, mean age 29.5±10.5 years). Control subjects, screened by a standardized interview, had no previous history of neurological or psychiatric illness, no familial psychiatric history and no particular dexterous skills. Demographic and clinical details for each patient and group are given in Table 1. Subjects provided informed and written consent. The study received approval by the Paris-Cochin Ethical committee and complied with the Declaration of Helsinki.

Visuomotor force-tracking task

A visuomotor power grip force-tracking task previously described [29] was used to assess the accuracy of force control (Fig. 1A). Grip force was recorded at 1 kHz using strain gauge force sensors linked to a CED 1401 running Spike2. The task consisted of a series of visually displayed ramp-hold-and-release target force trajectories to be followed as closely as possible with a cursor (moving vertically as a linear function of grip force), while the target force trajectory scrolled continuously over the screen from right to left. Upcoming force was thus predictable. For both low and high force conditions, the pre-ramp (inter-trial) period lasted 3 s, the ramp period 2 s, and the hold period 4 s, after which the target force dropped instantaneously to baseline (0N). Force-tracking was performed once with the right and once with the left hand (pseudo-randomized across subjects). While tracking with one hand, the other (resting) hand remained passive but still gripped a manipulandum, so that unwanted motor overflow could be quantified. Each task condition consisted of 16 trials. Condition_1: low absolute force level (5N). Condition_2: higher relative force level (10% maximal voluntary grip force, MVC). Trials were grouped by force level in blocks of four trials, and four blocks were performed at each force level (total of 32 trials). Subjects were instructed to minimize the distance (error) between the applied and the target force and to release force immediately at the end of the hold phase. All subjects were familiarized with the task before testing.

The following single-trial performance measures were computed [29] based on the 100 Hz down-sampled force signal:

i) **Relative error (dimensionless).** Total error over time (area) between the applied force and the target force trajectory normalized to the target force level. Note: an identical total error at two different force levels will lead, due to normalization, to a smaller relative error at the higher level (c.f. [30]).

ii) **Variability.** Coefficient of variation (CV) of force (i.e., SD/mean). The CV expresses variability relative to the mean force level.

iii) **Release duration (ms).** Time taken to abruptly reduce the grip force from 75% to 25% of the target force.

iv) **Release onset (ms).** Time of initial force reduction, quantified as the time when the slope (dF/dt) first crossed a negative threshold, i.e., dF/dt<-6N/s.

v) **Force onset (ms).** The time when the slope (dF/dt) of the applied force crossed a positive threshold, i.e., dF/dt> 0.2*max (dF/dt). Expressed with respect to target ramp onset.

vi) **Motor overflow (N).** Mean force of the resting hand for three separate 1 s periods (during baseline, ramp and hold) relative to those of the tracking hand.

Data analysis and statistics

Force data were analyzed using Matlab v7 (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). Statistical analysis was performed using Statistica 10 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). Relative error was analyzed using a general linear model repeated measures ANOVA with one GROUP factor (medicated/non-medicated/controls) and three within-subject factors: PHASE (ramp/hold), HAND (dominant/non-dominant) and FORCE (5N/10%). CV, release duration, and release onset were analyzed in the same way. Post-hoc Fisher LSD tests were applied for significant differences. The level of significance was set to $p \leq 0.05$.

Principal Component Analysis (PCA) may identify underlying control strategies, e.g., for human grasp kinematics [31]. We performed a PCA on the mean force with the aim to split the time-varying force profile into PCs and to check whether these were different for the three groups. This PCA was performed across all subjects in order to compare groups with respect to their common PCs (Fig. 2). We used the nonlinear iterative partial least squares (NIPALS) method on the average force trace for each subject. The PCA data consisted of a 900×38 matrix (900 force samples representing 9 s of the trial- and condition-averaged force trace, times 38 subjects). PC factor scores were compared in an ANOVA with one GROUP factor. In addition, a separate PCA for the control subjects (900×15) and for the patients (900×23) was performed for a more qualitative comparison between groups (Fig. 3). We use the term 'qualitative' since there is no mathematical guarantee that the resulting PCs in each group are co-linear and ordered identically (in terms of explained variance) due to the difference in the underlying covariance matrix of each group.

Relations between force tracking variables were investigated using Pearson's correlation, and relations between force tracking

Table 1. Clinical and demographic details.

Medicated patients	Gender	Age (years)	Treatment duration (years)	Treatment (CE mg/day)	PANSS total	PANSS pos score	PANSS neg score	Moberg left/right (s)	MVC grip force left/right (kg)
1	M	33	4	133	63	7	22	13/14	42/45
2	F	45	10	1875	47	7	19	20/21	26/28
3	F	21	0.2	150	50	7	13	17/16	28/31
4	M	20	0.3	3750	48	8	12	18/18	41/43
5	M	39	2	500	41	7	12	13/15	44/44
6	F	26	1	470	49	9	10	18/16	29/32
7	M	40	3	400	55	7	20	18/18	46/43
8	M	37	5	200	42	7	12	17/17	55/54
9	F	24	0.2	400	83	9	26	12/12	22/24
10	M	19	0.2	300	50	7	22	15/19	39/39
11	M	44	3	583	74	17	23	20/23	50/49
12	M	30	10	330	42	7	14	18/21	40/38
13	M	33	0.5	1000	63	8	21	22/17	36/34
14	M	35	0.2	133	42	9	10	12/13	44/43
15	F	24	1	400	43	12	12	17/17	35/33
16	M	23	1	1650	45	14	11	15/15	48/57
17	M	34	4	200	71	10	21	19/15	25/25
Mean SD	12M,5F	31.0±8.4	3.2±3.4	709±867	53.4±12.8	8.9±2.9	16.5±5.4	16.7/16.9±3.0/2.9	38.2/38.9±9.6/9.6
Non-medicated patients									
1	M	36	na	na	53	13	12	14/16	40/48
2	F	42	na	na	67	14	13	12/12	27/27
3	M	30	na	na	45	10	9	12/12	45/49
4	M	25	na	*	47	13	9	19/15	32/39
5	F	25	na	na	68	14	13	18/17	34/29
6	M	36	na	na	63	7	15	13/13	51/52
Mean SD	4M, 2F	32.3±6.8	na	na	57.2±10.2	11.8±2.8	11.8±2.4	14.7/14.2±3.1/2.1	38.2/40.7±8.9/10.7
Control subjects									
Mean SD	8M,7F	29.5±10.5	na	na	na	na	na	12.9/12.6±2.0/2.0	40.1/41.7±11.2/10.9

Gender, age, duration of ongoing treatment, dose of antipsychotic treatment in chlorpromazine equivalent (CE), PANSS [32], PANSS positive score, PANSS negative score, Moberg pick up test rating (left and right hand), MVC grip force in kg (left and right hand) assessed with the Jamar hand dynamometer. Note that 40 kg corresponds to 392 N. * under antidepressants.

doi:10.1371/journal.pone.0111853.t001

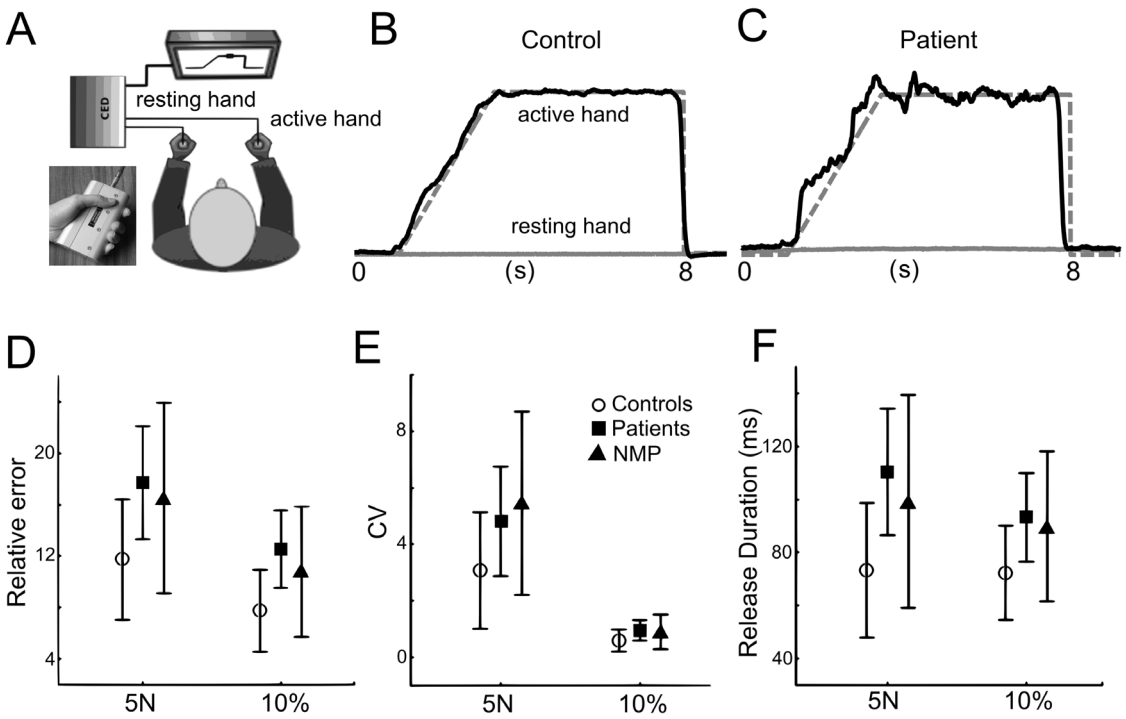

Figure 1. Task and behavioral results. Visuomotor grip force tracking. **A**. Setup for visual grip force tracking. The subject holds a grip force manipulandum in each hand and performs the task with the tracking hand, while holding the other manipulandum with the resting hand. Inset: Power grip manipulandum (www.sensix.com). **B**. Single-trial grip force-tracking example for a control subject at the 5N level. **C**. Corresponding example for a medicated patient. Gray stippled line: target force trajectory; black solid line: actual grip force of the tracking hand. Gray continuous line: force of the resting hand. Note larger deviation from the target in the patient compared to the control subject. **D**. Relative error (mean ±SD over the ramp and hold period) for the three groups: control subjects, medicated patients, and non-medicated patients (NMP). **E**. CV of force (mean ±SD over the ramp and hold period) for the three groups. Note that relative error and CV were higher for the low force condition (5N) since both measures are relative to target force level (c.f.[28]). **F**. Release duration (mean ±SD) for the three groups. Significant differences were found between controls and both groups of patients (see Results) in all three variables. No difference was found in force tracking variables between medicated and non-medicated patients.
doi:10.1371/journal.pone.0111853.g001

variables and symptom severity (PANSS score [32]) were investigated using Spearman rank correlations (R_S). A Bonferroni correction for multiple comparisons was applied.

Computational model of sensorimotor integration

A simple computational model of sensorimotor integration was implemented under Simulink (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). The goal was to replicate empirical (behavioral) differences between the patient and the control group and to explain these differences in terms of the underlying neural control signals used in the model. This model (Fig. 4) considered three types of time-varying input signals to be integrated and to form a motor command: (i) visual information on the ramp-hold-and-release target force trajectory, (ii) inhibition modulated as a function of target force, and (iii) tactile/proprioceptive feedback. Each input signal had its own gain: V_Gain, I_Gain and TP_Gain, respectively. This motor command then entered a negative feedback-loop where the grip force (the model output) was dynamically regulated as a function of the error between the motor command and the actual grip force. Signal-dependent noise was added to the grip force. The following assumptions have been implemented:

Neural input signals

- Visual input: a time-varying form according to the empirically used target force trajectory.
- Inhibitory input: a time-varying form shown in Fig. 4 and consistent with empirical observations [24,25]. Inhibition decreases with increasing force [24], remains constant during hold, and there is a phasic increases at the moment of force release [25]. White noise was added to the visual and inhibitory signals.
- Tactile/proprioceptive input: a feedback (downscaled copy) of the time-varying grip force, consistent with tactile and proprioceptive afferents [33], as well as with cells in somatosensory cortex [34], that have been shown to increase their firing with force.
- Gains on input signals: visual gain (V_Gain), inhibitory gain (I_Gain) and gain of tactile/proprioceptive input (TP_Gain). These add up to unity.

Sensorimotor integration

- Motor command: the sum of the visual, inhibitory and tactile/proprioceptive input. For the motor command to scale as a function of the target force, the sum of the gains of the three input signals needs to add up to unity.

Output signal

- Grip force: is controlled by a negative feedback loop that integrates the error, i.e. the difference between actual grip

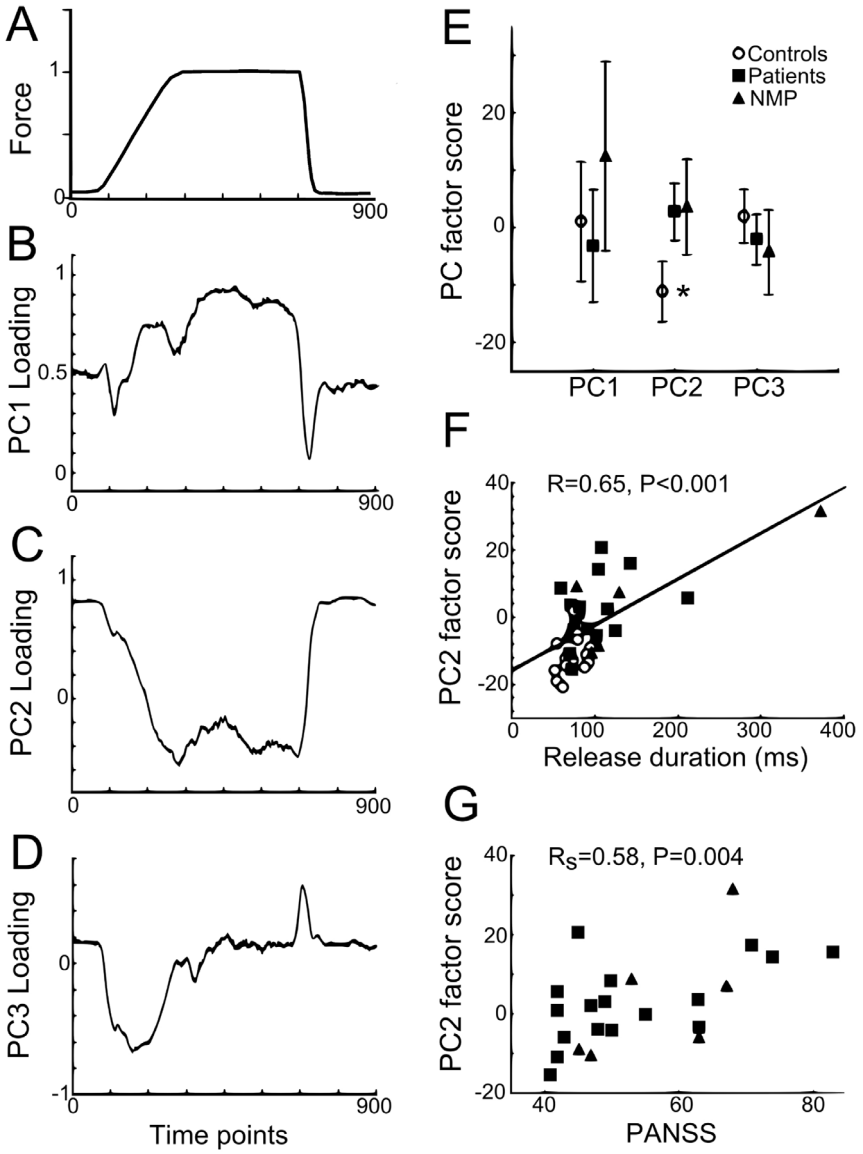

Figure 2. PCA of force tracking traces across subjects. A. Average force trace over all conditions and subjects (N = 38). **B–D**. PC loading as a function of time for PC1, PC2 and PC3, respectively. **B**. Loading profile similar to force profile for PC1, positive and increasing scores during ramp, more stable and strongest positive scores during hold. **C**. Inverse loading profile compared to force for PC2. **D**. Strongest loading during force transitions (ramp and release) for PC3. **E**. Average factor score (±SD) for PC1, PC2 and PC3 for control subjects vs medicated patients, and non-medicated patients (NMP). Significant difference between controls and both groups of patients only found for PC2 (more negative scores for controls: asterisk). **F**. Positive correlation between PC2 factor score and release duration for control subjects and patients. Correlation remained significant with exclusion of outlier subject ($p = 0.003$). No correlation was found between PC2 factor score and relative error or CV ($p > 0.5$). **G**. Positive rank correlation between PC2 factor scores and PANSS scores in patients.
doi:10.1371/journal.pone.0111853.g002

force and the motor command. Linearly increasing signal-dependent noise (SDN) was added to the grip force (in line with [35]).

Simulation

- General assumption: patients differ from control subjects in terms of altered gains, i.e. there is no alteration in the mechanism of sensorimotor integration or in the temporal characteristics of the input signals. If so, altered gains should be sufficient to simulate the empirically observed behavioral differences between patients and controls.
- Simulation procedure: twenty runs (each trial with different, pseudo-randomized seeds for the noise) were computed for each condition. Performance measures were calculated per trial and averaged across trials for a given condition (as for the empirical data).
- Assumptions on gains: V_Gain was arbitrarily set to 0.5 and constant for all conditions. For control subjects I_Gain was set to 0.2, corresponding to 20% of inhibitory cortical cells and synapses [36], and therefore TP_Gain was 0.3.
- Tunable parameters: SDN_Gain for control subjects. SDN_Gain and I_Gain (TP_Gain) for patients. All other parameters remained constant for all conditions.

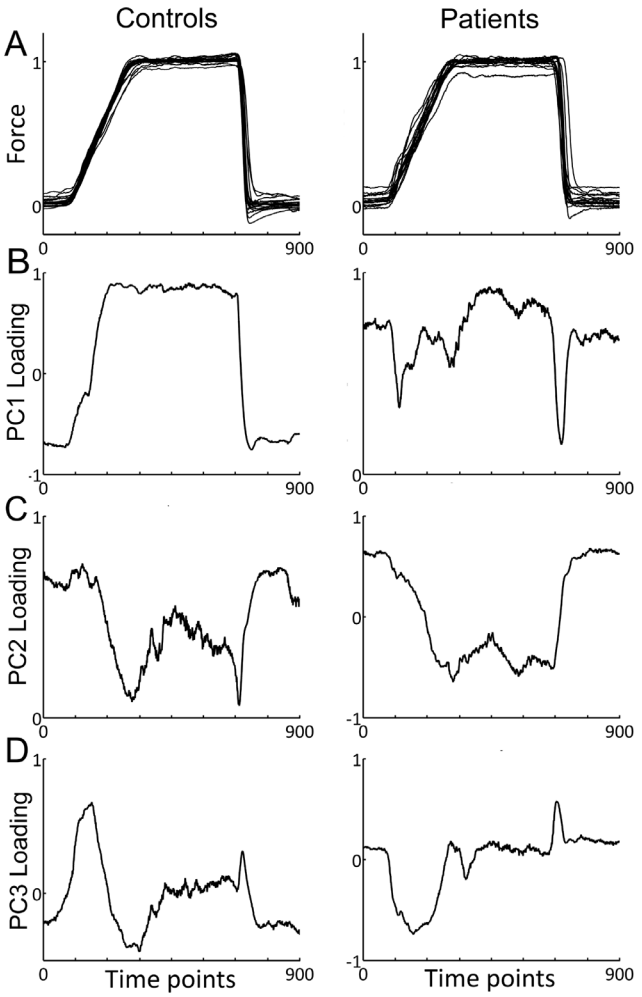

Figure 3. Separate PCA of force tracking traces for control subjects and patients. A. Average force trace for each control subject (left) and each patient (medicated and non-medicated patients pooled, right). Note higher variations of baseline force in patients. **B–D**. PC loading as a function of time for PC1, PC2 and PC3, respectively. **B**. PC1 loading as a function of time for controls (left) and patients (right). Strong resemblance to force trace present in controls, less so in patients. **C**. PC2 loading as a function of time for controls (left) and patients (right). Resemblance to the inverse force profile in both groups. **D**. PC3 loading as a function of time for controls (left) and patients (right). Strongest loading during force transitions (ramp and release) for both groups.
doi:10.1371/journal.pone.0111853.g003

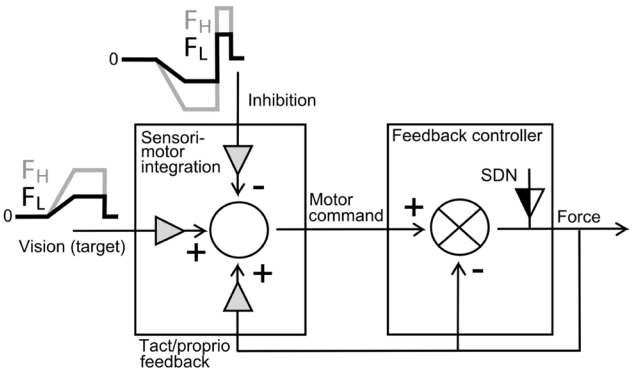

Figure 4. Block-scheme of the computational model of sensorimotor integration for grip force tracking. Three input signals are integrated to form a motor command: (i) visual information on the ramp-hold-and-release target force trajectory for two different force levels (F_L, F_H for low and high force, respectively), (ii) inhibition modulated as a function of target force (stronger modulation for high force F_H, weaker modulation for low force F_L condition), and (iii) tactile/proprioceptive feedback (a function of force). Each input signal has a gain (gray triangle): the sum of these gains needs to be = 1. Grip force (the model output) is regulated by a negative feedback-controller as a function of the error between the motor command and the actual grip force. Signal-dependent noise (SDN), with an adjustable gain (black-and-white triangle) is added to the grip force. The goal is to simulate empirically observed behavioral differences between patients and control subjects. Main assumption: a change in gains is sufficient to explain the behavioral difference.
doi:10.1371/journal.pone.0111853.g004

Results

Clinical and functional assessment

Medicated patients, non-medicated patients and controls did not differ in age, gender, tactile sensitivity (Semmes-Weinstein test) or MVC grip strength (Table 1). Medicated patients had greater negative PANSS score ($p = 0.004$) than non-medicated patients, but did not differ in the other scores (Table 1). Both medicated and non-medicated patients took longer time to complete the functional dexterity (Moberg pick-up) task, but only medicated patients differed significantly ($p<0.01$) (Table 1).

Sensorimotor force tracking performance

All subjects completed the tracking task successfully (Fig. 1B, C), in the 5N condition (low target force), as well as in the 10% MVC condition (high target force, i.e. 38±9N in patients, 40±10N in controls). Target force in the 10% MVC condition was therefore about 8 times higher than in the 5N condition. Compared to healthy control subjects, medicated and non-medicated patients showed a decreased accuracy of visuomotor grip force control. All three performance measures were affected: relative error during ramp and hold (Fig. 1D), CV of force (Fig. 1E), and release duration (Fig. 1F). The ANOVA showed a significant effect of GROUP for relative error ($F(2,35) = 10.7$, $p<0.001$, $\eta^2_p = 0.379$), with both groups of patients producing ~50% more error than controls. Post-hoc comparisons showed differences between medicated patients and controls ($p<0.001$) and between non-medicated patients and controls ($p = 0.02$). Release duration also differed significantly according to GROUP ($F(2,35) = 4.7$, $p = 0.01$, $\eta^2_p = 0.21$) and was ~35% longer in patients. Post-hoc comparisons showed differences between controls and medicated patients ($p = 0.005$), but not between non-medicated patients and controls ($p = 0.11$). Force variability (CV) was also increased in both groups of patients (GROUP: $F(2,35) = 4.7$, $p = 0.01$, $\eta^2_p = 0.21$), by ~50%. Post-hoc comparisons showed differences between controls and medicated ($p = 0.01$) and non-medicated ($p = 0.01$) patients. There was no difference between medicated and non-medicated patients in error, release duration or CV (post-hoc error: $p = 0.35$; release duration: $p = 0.58$; CV: $p = 0.58$).

Error and release duration were similar in dominant and non-dominant hands, i.e. no effect of HAND ($p>0.05$), whereas, CV was higher in the dominant hand ($F(1,35) = 11.5$, $p = 0.002$, $\eta^2_p = 0.25$). Posthoc tests showed that this difference in CV between hands was present in the three groups, and only at the 5N level ($p<0.05$).

ANOVA showed a significant FORCE effect on relative error ($F(1,35) = 52.1$; $p<0.001$; $\eta^2_p = 0.60$) and CV ($F(1,35) = 141.6$; $p<0.001$; $\eta^2_p = 0.80$), and a smaller effect on release duration ($F(1,35) = 4.6$; $p = 0.04$; $\eta^2_p = 0.12$). For all three groups post-hoc

comparisons revealed higher relative error (Fig. 1D) and a higher CV (Fig. 1E) at 5N compared to 10% MVC. No interaction was found between FORCE*GROUP. Mean error (across hands) correlated with mean release duration ($r = 0.50$, $p = 0.001$) and mean CV ($r = 0.51$, $p = 0.003$). Timing of force onsets and offsets were similar in all three groups ($p > 0.2$).

Motor overflow to the resting hand was not visibly increased in patients (Fig. 1B, C) and no GROUP difference was found ($F(2,35) = 0.6$; $p = 0.58$; $\eta^2_p = 0.03$).

Principal Component Analysis of force tracking across subjects

The PCA identified 19 PCs. The first three PCs explained a total of 83% of the variation in the force trace (PC1 explained 44%, PC2 31%, PC3 8%). The remaining 16 PCs explained less than 5% each. Fig. 2A shows the grand average force trace across all subjects and Fig. 2B–D show the corresponding *loading* scores for the first three PCs. The loading represents the information shared by (correlation between) a given PC and the time-varying force data. Qualitatively, the time-varying PC1 loading resembled the target force trajectory (Fig. 2B), the envelope of the PC2 loading resembled the inverse of the force trajectory (Fig. 2C), whereas the shape of the PC3 loading resembled the inverse of the first derivative of force (Fig. 2D). The *factor* scores represent the distance of each subject's data to the origin of each PC: a significant GROUP effect was found for PC2 scores ($F(2,35) = 9.1$; $p < 0.001$; $\eta^2_p = 0.34$), with PC2 factor scores being lower in controls compared to both medicated ($p = 0.006$) and non-medicated patients ($p = 0.03$) (asterisk in Fig. 2E). No group difference was found in PC1 or PC3 factor scores.

Separate principal component analysis of force tracking for controls and patients

For a more qualitative comparison we also performed a separate PCA for the two groups. For control subjects ($N = 15$) the first three PCs explained a total variance of 85% (PC1 explained 55%, PC2 24%, PC3 6%). Similarly for the patients ($N = 23$), the first three PCs explained a total variance of 84% (PC1 explained 52%, PC2 23%, PC3 9%). Figure 3A shows the average force trace for each subject, for controls (left) and for patients (right). Except for somewhat more variability during the baseline, there was no obvious difference between controls and patients. However, the loading profiles of the first three PCs showed qualitative differences (Fig. 3B–D). The PC1 loading profile of the controls was comparable to the force trace, which was not obvious for the patients. Nonetheless, the PC1 loading across all subjects (Fig. 2B) represented (on first approximation) the average of the two separate PC1 loadings. The PC2 loadings were qualitatively similar between the two groups (Fig. 3C) and similar to the profile across all subjects (Fig. 2C). The PC3 loadings were highest during the force transitions, for controls as well as for patients (Fig. 3D), as was the case for the PCA across subjects.

Relation between force tracking, PCA and clinical scales

For the PCA across subjects, a positive correlation was found between PC2 factor score and release duration across all subjects (Fig. 2F), but not for PC1 or PC3. Relative error also correlated positively with PC2 ($R = 0.58$, $p < 0.001$) and negatively with PC3 ($R = -0.66$, $p < 0.001$). Furthermore, in patients a positive correlation was observed between PC2 factor scores and the total PANSS scores (Fig. 2G) and with positive, negative and general sub-scores. No other significant correlations were obtained between clinical scales and force tracking data.

Model predictions

Simulation procedure. We modeled low-force trials and 8-times larger high-force trials, corresponding to the empirical difference between the 5N and 10% MVC condition. Three performance measures were calculated similar to the empirical data: relative error as well as CV during the hold period, and release duration.

Fitting procedure. At the group level (Table 2), SDN_Gain was first set such that the ratio of relative error (and of CV) between low and high force conditions was as close as possible to the empirical observed ratios. This was done separately for the grand average of controls and of patients. Second, I_Gain (and therefore TP_Gain) was set such that release duration was as close as possible to empirical values, again done separately for the grand average of controls and of patients (Table 2). In addition, for comparison at the individual level (Fig. 5B) this fitting procedure was applied subject-by-subject.

Results. Figure 5A shows simulated single-trial force-tracking for controls (left) and for patients (right). Optimal group gain-settings for controls were: SDN_Gain $= 0.016$, I_Gain $= 0.2$, TP_Gain $= 0.3$. With these settings relative error and CV decreased in the high force condition, whereas release duration remained unchanged, as was shown empirically (Table 2, c.f. Fig. 1D–F). For patients optimal group settings were: SDN_Gain $= 0.028$, I_Gain $= 0.12$, TP_Gain $= 0.38$. With these conjoint settings (larger SDN_gain, smaller I_Gain) the model performance showed increased relative error, CV and release duration in both low and high force conditions compared to controls, consistent with our empirical data (Table 2, c.f. Fig. 1D–F). These gain differences between controls and patients are also illustrated in Fig. 5C, F (stippled lines).

Systematic variation of these two critical gains showed that increased SDN in the motor output produces more error (and higher CV, not shown), but does not affect release duration (Fig. 5C, D). In contrast, reduced inhibition generates longer release duration, but has little or no effect on tracking error (Fig. 5D, F) or CV (not shown).

Fitting I_Gain and SDN_Gain to each subject's performance and plotting the gain space revealed that I_Gain was significantly and negatively correlated to SDN_Gain (Fig. 5B). This held across all subjects ($r = -0.53$, $p < 0.001$), as well as within the patient group ($r = -0.42$, $p < 0.05$). Again, patients tended to have lower I_Gains and higher SDN_Gains, in spite of substantial overlap. Furthermore, across subjects I_Gain also correlated significantly ($r = -0.54$, $p < 0.001$) with the PC2 factor scores of the PCA.

Discussion

We found that schizophrenia patients (medicated and non-medicated) had significant deficits in visuomotor grip force-tracking: patients showed less accuracy in force modulation (higher tracking error), increased force variability (higher CV) and prolonged stopping of grip force (longer release duration). Nonetheless, all subjects achieved task completion. These significant motor deficits were also present in non-medicated patients, although sample size was small. This suggests that atypical antipsychotics cannot account for the observed alterations. This finding, however, needs confirmation in a larger sample (note on feasibility: pharmacological treatment was initiated without delay when clinically indicated). The relatively low PANNS scores of the non-medicated patients indicate that they had not yet relapsed and were thus comparable to medicated patients.

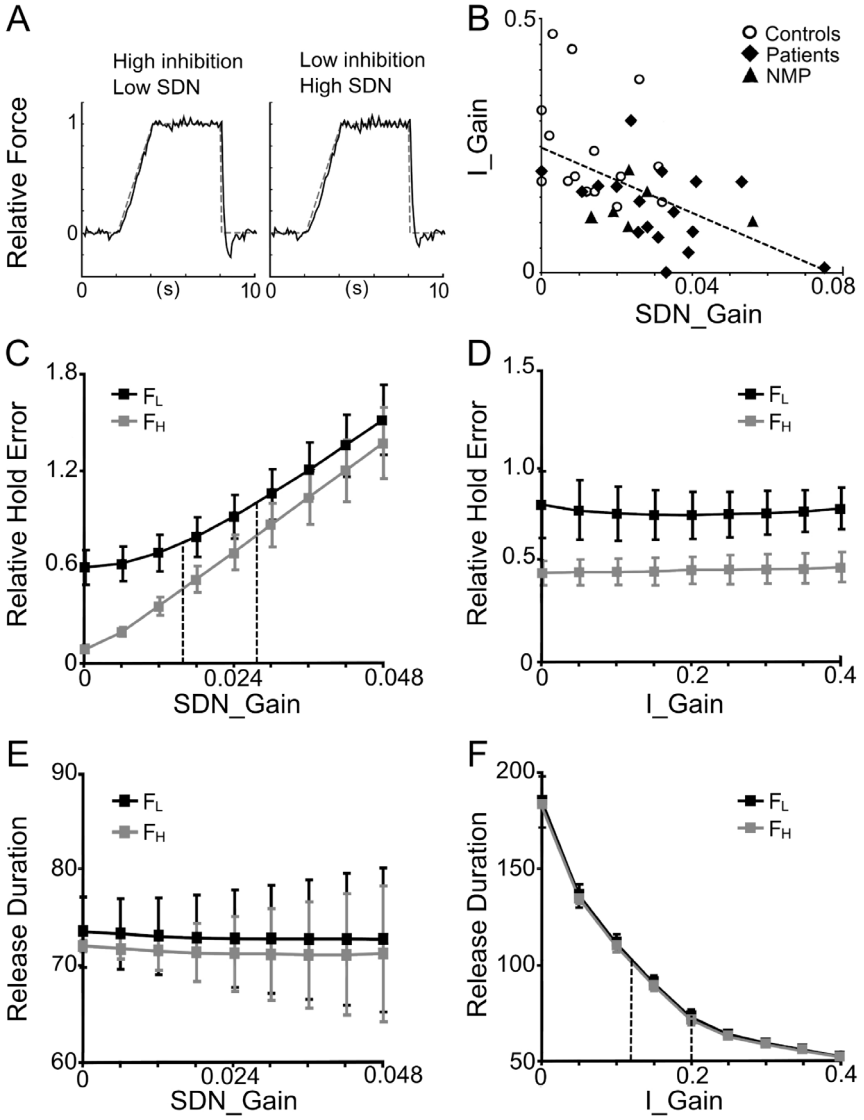

Figure 5. Model data: functional consequences of gain changes. A. Single trial runs with identical seed for a simulated average control subject (left) and an average schizophrenia patient (right) at the low force level. **C–F**. Performance measures as a function of gains. Twenty runs with pseudo-randomized initial seeds were computed for each condition. Performance measures (mean ± SD) were calculated similar to the empirical data. Black: low force condition (F_L), gray: high force condition (F_H). **C, E**. Influence of SDN-gain on relative error (C) and on release duration (E). Increasing SDN-gains provides higher relative error (and higher CV, not shown), but has no effect on release duration. In C, stippled vertical lines indicate the average SDN_gain for controls (0.016) and patients (0.028). **D, F**. Impact of inhibition-gain on relative error (D), and on release duration (F). Increasing inhibitory gain has little effect on relative error (and CV, not shown), but decreases the release duration. In F, stippled vertical lines indicate the average I_Gain for controls (0.2) and patients (0.12). Note that, for a given gain, error and CV are always higher for the low force compared to the high force condition (c.f. Fig. 1C, D). **B**. Relation between I_Gain and SDN_Gain after fitting the gains to each subject's performance. There is a significant negative correlation (regression line stippled), across the whole population [controls, medicated patients, and non-medicated patients (NMP)], with patients tending to have lower I_Gains and higher SDN_Gains. Note: this resembles the correlation found empirically between mean error and release duration (see Results).
doi:10.1371/journal.pone.0111853.g005

Model predictions on neural mechanisms

The potential mechanisms underlying the three observed tracking deficits have been investigated by a computational model which successfully replicated the behavioral characteristics of control subjects and of schizophrenia patients. The model suggests that reduced motor inhibition as well as increased SDN in the motor output account for these deficits: neither inhibition on its own, nor SDN explained the three empirically observed deficits (error, CV, release duration), but the combination of the two did. These two clear-cut model-predictions require empirical verification. Furthermore, I_Gain and SDN_Gain were correlated: this suggests that decreased motor inhibition may cause increased SDN. These results need to be understood within the four key-assumptions (constraints) of the model:

(i) *Inhibition* was not constant, but varied as a function of force. Its time-varying form is consistent with empirical data: it was shown that short-latency intracortical inhibition (SICI) decreases with increasing grip force [24] and increases with muscle relaxation [25]. This increase with

Table 2. Comparison between model and empirical performance in grip force tracking.

		Model data		Empirical data	
		Low force	**High force**	**Low force (5N)**	**High force 10% MVC**
Relative hold error	Controls	0.75 (ref)	62%	9.8 (ref)	61%
	SCZ	134%	106%	145%	108%
CV hold	Controls	0.03 (ref)	62%	0.028 (ref)	57%
	SCZ	133%	106%	129%	89%
Release duration	Controls	73 ms (ref)	98%	73 ms (ref)	99%
	SCZ	140%	138%	143%	127%

Relative error during the hold period (Relative hold error), Coefficient of variation of force during the hold period (CV hold), release duration for controls and for patients (SCZ). For each variable, the 'low force, control subject' data was taken as reference (ref) and the comparative values of the three other conditions expressed as %reference. Note that the large difference between the relative hold error (the reference values of the controls) between the model and empirical data is arbitrary, since the modeled force is dimensionless. This is the reason for the percentage-based comparison.

doi:10.1371/journal.pone.0111853.t002

relaxation was modeled as a phasic inhibition during release: in the absence of this signal, variations of I_Gain did no longer affect release duration. Furthermore, this inhibitory profile is akin to decreased firing with increasing grip force found in subpopulations of primary motor (M1) and sensorimotor (S1) neurons in the non-human primate [34,37]. In schizophrenia, several studies have found reduced SICI in medicated and non-medicated patients [23,27,28], in accordance with our modeling results.

(ii) *SDN* was added to the motor output (force) and white noise to visual and inhibitory signals, consistent with noise being present in all stages of sensorimotor control [38], including sensory [39] and signal-dependent motor noise [40]. Reduced signal-to-noise ratio in cortical processing has been highlighted in previous computational models of schizophrenia [41,42] and is in line with less focused cortical processing observed in schizophrenia [43–45].

(iii) *Multimodal* sensory (visual and tactile/propriocptive) signals were summed to form the motor command. The interaction of tactile/proprioceptive [33] and visual cues [46] for grasp and force control has been extensively studied. Although the mathematical form of the integration remains unknown, there is no doubt that multi-modal interaction occurs at the cortical level (reviews: [47,48]).

(iv) *Signal gains*: we assumed that patients with schizophrenia differed in gains, but not in other terms. This seems justified since patients with schizophrenia had no problems with task completion and no deficits in tactile or visual perception. Adding different time-varying signals for different groups would have lead to self-fulfilling results. A lower inhibitory gain in patients is compatible with patients being different from controls in terms of weaker modulation, but not in terms of absence of motor inhibition. Many studies showed an inhibition deficit in oculomotor [49] and manual tasks [50]: in particular, Badcock *et al*. [51] concluded, in line with our results, that patients had a deficit in modulating inhibition during movement execution.

PCA and motor inhibition

If PCs extracted from behavioral data reflect underlying control strategies (e.g. [31]), then our PCA across subjects would suggest altered neural control strategies in schizophrenia patients. The time-varying loading scores of each PC represented a distinct envelope: resembling the target force trajectory (PC1), its inverse (PC2) and its inverted derivative (PC3). Interestingly, PC loading profiles resembled cortical single cell activity: many M1 cells ([34,37]), qualitatively similar to PC1 loading, increased their firing during ramp-and-hold precision grip force control, whereas some cells were activated with changes in force (as PC3), and some decreased firing as force increased (as PC2).

Remarkably, the PC2 scores, which we interpreted as an inhibition, were significantly different in patients compared to control subjects, but not between patient groups. These PCA results are thus entirely coherent with the predictions from the computational model: both suggest a task-related deficiency (weaker modulation) of motor inhibition in schizophrenia similar to that found in the oculomotor system [49,58].

Separate PCA for the control group and for patients showed qualitative differences in the time-varying loading scores: this was obvious for PC1, whereas the loadings for PC2, which potentially reflect the time-course of inhibition, showed only marginal differences. This suggests that not the time-varying profile, but the gain (reflected by the PC factor score) varies among control subjects and patients, consistent with the model-prediction.

Furthermore, PC2 factor scores correlated positively with the empirically observed release duration, as well as with the PANSS symptom score. This suggests that the PC2 component may be a marker of reduced inhibition and may be indicative of more generalized pathological mechanisms, in line with other studies indicating that inhibition is linked to disease severity [59,60].

Interpretational limits of the model

The interpretational limits of the computational model depend on both the incorporated and the non-incorporated constraints. The rational of the model was not to provide a novel theory of motor control but to quantify the motor consequences of gain changes in the interaction of sensory and motor signals. The model is compatible with most control theories, since its basic element is the feedback loop [52]. We will examine three limits: the exclusion of other explaining factors, neural topology and clinical specificity. (i) The model does not exclude other factors that may account for schizophrenia-specific deficits. In particular, the substantial overlap in gain values between schizophrenia patients and controls (Fig. 5B) suggests that additional factors intervene in schizophrenia-specific sensorimotor integration deficits. Nonetheless, the model-based result that reduced inhibition and increased SDN both produce motor deficits are two clear-cut predictions, which

require further empirical verification. Moreover, the model also shows that these two factors are not completely independent suggesting that decreased inhibition may cause increased SDN. (ii) Since the model did not include any topological (structural) constraints, it does not strictu senso predict that the motor cortex is the neural structure which produces the modeled (and behaviorally observed) deficits. Therefore, an implication of the basal ganglia in force control [53] and/or the cerebellum [54] cannot be excluded. Nonetheless, we think that altered inhibition in the cortical motor areas is likely the cause of the observed motor deficit, as M1 is not only the main locus for motor execution, but also for stopping a motor action [55]. However, this needs further empirical verification. In accordance with our assumption, terminating a motor task has been shown to rely on inhibition within M1 [56,25], and reduced inhibition within M1 correlates with increased disease severity in schizophrenia [28]. (iii) Whether the observed motor deficits and their computational explanation are specific to schizophrenia remains debatable. The computational results, including deficient cortical inhibition and altered motor noise as potential mechanisms, do not imply any specificity. Whether quantitatively similar behavioral deficits occur in other patient groups (e.g. Parkinson disease [57]) needs further investigation.

Conclusions

There is no reason to suppose that the sensorimotor system is exempt from the hypothesized neuro-developmental disorder underlying schizophrenia [61]. Consistent with this, our study shows clear, quantitative visuomotor grip force control deficits, independent of medication. The three affected performance measures may form a behavioral marker of schizophrenia. Our computational model as well as the PCA suggest that reduced modulation of inhibition and increased signal-dependent motor noise likely reflect the neuropathological mechanisms of the observed sensorimotor deficit in schizophrenia.

Acknowledgments

The authors would like to thank all participants and the staff of the Centre d'Evaluation et de Recherche Clinique (CERC) and of the Service Hospital-Universitaire (SHU) Sainte-Anne.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: IA MOK PL MAM. Performed the experiments: MT NB. Analyzed the data: MT PL. Contributed reagents/materials/analysis tools: MAM. Wrote the paper: MAM.

References

1. Bleuler E (1911) Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig, Germany: Deuticke, (Trans. J. Zinkin), Zinkin J, editor. New York, NY: International Universities Press; 1950.
2. Kraepelin E (1919) Dementia praecox and paraphrenia. (Translated by Barclay RM; edited by Robertson GM). New York: Robert E Krieger, 1971.
3. Manschreck TC, Maher BA, Rucklos ME, Vereen DR (1982) Disturbed voluntary motor activity in schizophrenic disorder. Psychol Med 12: 73–84.
4. Heinrichs DW, Buchanan RW (1988) Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. Am J Psychiatry 145: 11–18.
5. Wolff AL, O'Driscoll GA (1999) Motor deficits and schizophrenia: the evidence from neuroleptic-naïve patients and populations at risk. J Psychiatry Neurosci 24(4): 304–14.
6. Putzhammer A, Klein HE (2006) Quantitative analysis of motor disturbances in schizophrenic patients. Dialogues Clin Neurosci 8(1): 123–30.
7. Delevoye-Turrell Y, Giersch A, Danion JM (2002) A deficit in the adjustment of grip force responses in schizophrenia. Neuroreport 13(12): 1537–9.
8. Delevoye-Turrell Y, Giersch A, Danion JM (2003) Abnormal sequencing of motor actions in patients with schizophrenia: evidence from grip force adjustments during object manipulation. Am J Psychiatry 160(1): 134–41.
9. Grootens KP, Vermeeren L, Jan Verkes R, Buitelaar JK, Bernard G, et al. (2009) Psychomotor planning is deficient in recent-onset schizophrenia. Schizophrenia Research 107: 294–302.
10. Delevoye-Turrell Y, Giersch A, Wing AM, Danion JM (2007) Motor fluency deficits in the sequencing of actions in schizophrenia. J Abnorm Psychol 116(1): 56–64.
11. Giersch A, Wilquin H, Capa RL, Delevoye-Turrell YN (2013) Combined visual and motor disorganization in patients with schizophrenia. Front Psychol 4: 620.
12. Rosen AJ, Lockhart JJ, Gants ES, Westergaard CK (1991) Maintenance of grip-induced muscle tension: a behavioral marker of schizophrenia. J Abnorm Psychol 100(4): 583–93.
13. Nowak DA, Connemann BJ, Alan M, Spitzer M (2006) Sensorimotor dysfunction of grasping in schizophrenia: a side effect of antipsychotic treatment? J Neurol Neurosurg Psychiatry 77(5): 650–7.
14. Lehoux C, Everett J, Laplante L, Emond C, Trépanier J, et al. (2003) Fine motor dexterity is correlated to social functioning in schizophrenia. Schizophr Res 62(3): 269–73.
15. Manschreck TC, Maher BA, Candela SF (2004) Earlier age of first diagnosis in schizophrenia is related to impaired motor control. Schizophr Bull 30(2): 351–60.
16. Midorikawa A, Hashimoto R, Noguchi H (2008) Impairment of motor dexterity in schizophrenia assessed by a novel finger movement test. Psychiatry Res 159(3): 281–9.
17. Lafargue G, Franck N, Sirigu A (2006) Sense of motor effort in patients with schizophrenia. Cortex 42: 711–719.
18. Krebs M-O, Gut-Fayand A, Bourdel M-C, Dischamp J, Olie J-P (2000) Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. Schizophr Res 45: 245–260.
19. Bombin I, Arango C, Buchanan RW (2005) Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. Schizophr Bull 31(4): 962–77.
20. Chan RC, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Wang Y (2010) Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Bull 36(6): 1089–104.
21. Le Seac'h A, Picard H, Gorsane MA, Vidal PP, Amado I, et al. (2012) A step toward an objective quantification of subtle neurological signs in schizophrenia. Psychiatry Res 198(2): 230–4.
22. Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN, Zanjani A, Fitzgerald PB, et al. (2013) A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. Clin Neurophysiol 124(7): 1309–20.
23. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, et al. (2002) Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. Arch Gen Psychiatry 59: 347–354.
24. Rantalainen T, Weier A, Leung M, Brandner C, Spittle M, et al. (2013) Short-interval intracortical inhibition is not affected by varying visual feedback in an isometric task in biceps brachii muscle. Front Hum Neurosci 7: 68.
25. Motawar B, Hur P, Stinear J, Seo NJ (2012) Contribution of intracortical inhibition in voluntary muscle relaxation. Exp Brain Res 221(3): 299–308.
26. Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL (1991) Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. Arch Gen Psychiatry 48(11): 996–1001.
27. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Moller B, Fountain SI, et al. (2008) Increased cortical inhibition in persons with schizophrenia treated with clozapine. J Psychopharmacol 22(2): 203–9.
28. Liu SK, Fitzgerald PB, Daigle M, Chen R, Daskalakis ZJ (2009) The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia. Biol Psychiatry 65(6): 503–9.
29. Bleton JP, Teremetz M, Vidailhet M, Mesure S, Maier MA, et al. (2014) Impaired force control in writer's cramp showing a bilateral deficit in sensorimotor integration. Mov Disord 29(1): 130–134.
30. Lindberg P, Ody C, Feydy A, Maier MA (2009) Precision in isometric precision grip force is reduced in middle-aged adults. Exp Brain Res 193(2): 213–24.
31. Santello M, Flanders M, Soechting JF (2002) Patterns of hand motion during grasping and the influence of sensory guidance. J Neurosci 22(4): 426–1435
32. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 13(2): 261–76.
33. Johansson RS, Flanagan JR (2009) Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks. Nat Rev Neurosci 10(5): 345–59.
34. Wannier TM, Maier MA, Hepp-Reymond MC (1991) Contrasting properties of monkey somatosensory and motor cortex neurons activated during the control of force in precision grip. J Neurophysiol 65(3): 572–89.
35. Harris CM, Wolpert DM (1998) Signal-dependent noise determines motor planning. Nature 394(6695): 780–4.
36. Binzegger T, Douglas RJ, Martin KA (2004) A quantitative map of the circuit of cat primary visual cortex. J Neurosci 24(39): 8441–53.
37. Maier MA, Bennett KM, Hepp-Reymond MC, Lemon RN (1993) Contribution of the monkey corticomotoneuronal system to the control of force in precision grip. J Neurophysiol 69(3): 772–85.
38. Faisal AA, Selen LP, Wolpert DM (2008) Noise in the nervous system. Nat Rev Neurosci 9(4): 292–303.
39. Churchland MM, Afshar A, Shenoy KV (2006) A central source of movement variability. Neuron 52(6): 1085–96.

40. Jones KE, Hamilton AF, Wolpert DM (2002) Sources of signal-dependent noise during isometric force production. J Neurophysiol 88(3): 1533–44.
41. Spitzer M (1997) A cognitive neuroscience view of schizophrenic thought disorder. Schizophr Bull 23(1): 29–50.
42. Rolls ET, Deco G (2011) A computational neuroscience approach to schizophrenia and its onset. Neurosci Biobehav Rev 35(8): 1644–53.
43. Fornito A, Zalesky A, Pantelis C, Bullmore ET (2012) Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. Neuroimage 62(4): 2296–314.
44. Frantseva M, Cui J, Farzan F, Chinta LV, Perez Velazquez JL, et al. (2014) Disrupted Cortical Conductivity in Schizophrenia: TMS-EEG Study. Cereb Cortex 24(1): 211–21.
45. Uhlhaas PJ (2013) Dysconnectivity, large-scale networks and neuronal dynamics in schizophrenia. Curr Opin Neurobiol 23(2): 283–90.
46. Flanagan JR, Bowman MC, Johansson RS (2006) Control strategies in object manipulation tasks. Curr Opin Neurobiol 16(6): 650–9
47. Rizzolatti G, Luppino G (2001) The cortical motor system. Neuron 31(6): 889–901.
48. Davare M, Kraskov A, Rothwell JC, Lemon RN (2011) Interactions between areas of the cortical grasping network. Curr Opin Neurobiol 21(4): 565–70.
49. Krebs MO, Bourdel MC, Cherif ZR, Bouhours P, Lôo H, et al. (2010) Deficit of inhibition motor control in untreated patients with schizophrenia: further support from visually guided saccade paradigms. Psychiatry Res 179(3): 279–84.
50. Lipszyc J, Schahar R (2010) Inhibitory control and psychopathology: A meta-analysis of studies using the stop signal task. J Intl Neuropsychol Soc 16: 1064–1076.
51. Badcock JC, Michie PT, Johnson L, Combrinck J (2002) Acts of control in schizophrenia: Dissociating the components of inhibition. Psychol Medicine 32: 287–297.
52. Scott SH (2008) Inconvenient truths about neural processing in primary motor cortex. J Physiol. 2008 Mar 1; 586(5): 1217–24.
53. Prodoehl J, Corcos DM, Vaillancourt DE (2009) Basal ganglia mechanisms underlying precision grip force control. Neurosci Biobehav Rev 33(6): 900–8.
54. Manto M, Bower JM, Conforto AB, Delgado-García JM, da Guarda SN, et al. (2012) Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control–the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. Cerebellum 11(2): 457–87.
55. Stinear CM, Coxon JP, Byblow WD (2009) Primary motor cortex and movement prevention: where Stop meets Go. Neurosci Biobehav Rev 33(5): 662–73.
56. Coxon JP, Stinear CM, Byblow WD (2006) Intracortical inhibition during volitional inhibition of prepared action. J Neurophysiol 95(6): 3371–83.
57. Neely KA, Planetta PJ, Prodoehl J, Corcos DM, Comella CL, et al. (2013). Force control deficits in individuals with Parkinson's disease, multiple systems atrophy, and progressive supranuclear palsy. PLoS One 8(3): e58403.
58. Raemaekers M, Jansma JM, Cahn W, Van der Geest JN, van der Linden JA, et al. (2002) Neuronal substrate of the saccadic inhibition deficit in schizophrenia investigated with 3-dimensional event-related functional magnetic resonance imaging. Arch Gen Psychiatry 59(4): 313–20.
59. Clark LK, Warman D, Lysaker PH (2010) The relationships between schizophrenia symptom dimensions and executive functioning components. Schizophr Res 124(1–3): 169–75.
60. Donohoe G, Corvin A, Robertson IH (2006) Evidence that specific executive functions predict symptom variance among schizophrenia patients with a predominantly negative symptom profile. Cogn Neuropsychiatry 11(1): 13–32.
61. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N (2012) Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. Mol Psychiatry 17(12): 1228–38.

9. Shapiro AK, Shapiro E. Controlled study of pimozide vs. placebo in Tourette's syndrome. J Am Acad Child Psychiatry 1984;23:161-173.
10. Golden GS. Tardive dyskinesia in Tourette syndrome. Pediatr Neurol 1985;1:192-194.
11. Silva RR, Magee HJ, Friedhoff AJ. Persistent tardive dyskinesia and other neuroleptic-related dyskinesias in Tourette's disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 1993;3:137-144.
12. Borison RL, Ang L, Hamilton WJ, Diamond BI, Davis JM. Treatment approaches in Gilles de la Tourette syndrome. Brain Res Bull 1983;11:205-208.
13. Singer HS, Gammon K, Quaskey S. Haloperidol, fluphenazine and clonidine in Tourette syndrome: controversies in treatment. Pediatr Neurosci 1985;12:71-74.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders TE, Revised* (DSM-III-R). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
15. Group TTSCS. Definitions and classification of tic disorders. The Tourette Syndrome Classification Study Group. Arch Neurol 1993; 50:1013-1016.
16. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Fluphenazine and multifocal tic disorders. Arch Neurol 1984;41:271-272.
17. Levinson DF, Simpson GM, Lo ES, et al. Fluphenazine plasma levels, dosage, efficacy, and side effects. Am J Psychiatry 1995;152: 765-771.
18. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull. 2010;36:71-93.
19. Burke RE, Kang UJ, Jankovic J, Miller LG, Fahn S. Tardive akathisia: an analysis of clinical features and response to open therapeutic trials. Mov Disord 1989;4:157-175.
20. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. The tardive syndromes: phenomenology, concepts on pathophysiology and treatment, and other neuroleptic-induced syndromes. In: *Principles and Practice of Movement Disorders (Second Edition)*. Edinburgh: W.B. Saunders; 2011:415-446.
21. Stacy M, Cardoso F, Jankovic J. Tardive stereotypy and other movement disorders in tardive dyskinesias. Neurology 1993;43: 937-941.
22. Kane JM, Woerner M, Borenstein M, Wegner J, Lieberman J. Integrating incidence and prevalence of tardive dyskinesia. Psychopharmacol Bull 1986;22:254-258.
23. Oosthuizen PP, Emsley RA, Maritz JS, Turner JA, Keyter N. Incidence of tardive dyskinesia in first-episode psychosis patients treated with low-dose haloperidol. J Clin Psychiatry 2003;64: 1075-1080.
24. Muller-Vahl KR, Krueger D. Does Tourette syndrome prevent tardive dyskinesia? Mov Disord 2011;26:2442-2443.
25. Singh SK, Jankovic J. Tardive dystonia in patients with Tourette's syndrome. Mov Disord 1988;3:274-280.
26. Kane JM, Smith JM. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. Arch Gen Psychiatry 1982;39:473-481.
27. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. Tremor Other Hyperkinet Mov 2013;3. Available at: http://tremorjournal.org/article/view/161.
28. Mejia NI, Jankovic J. Tardive dyskinesia and withdrawal emergent syndrome in children. Expert Rev Neurother 2010;10:893-901.
29. Spina E, Sturiale V, Valvo S, et al. Prevalence of acute dystonic reactions associated with neuroleptic treatment with and without anticholinergic prophylaxis. Int Clin Psychopharmacol 1993;8:21-24.
30. Ayd FJ, Jr. Neuroleptics and extrapyramidal reactions in psychiatric patients. Rev Can Biol 1961;20:451-459.
31. Swett C, Jr. Drug-induced dystonia. Am J Psychiatry. 1975;132: 532-534.
32. Rupniak NM, Jenner P, Marsden CD. Acute dystonia induced by neuroleptic drugs. Psychopharmacology (Berl) 1986;88:403-419.
33. Matar HE, Almerie MQ. Oral fluphenazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD006352.
34. Pena MS, Yaltho TC, Jankovic J. Tardive dyskinesia and other movement disorders secondary to aripiprazole. Mov Disord 2011; 26:147-152.

Impaired Force Control in Writer's Cramp Showing a Bilateral Deficit in Sensorimotor Integration

Jean-Pierre Bleton, PT,[1,2†] Maxime Teremetz, MSc,[3†] Marie Vidailhet, MD,[4,5] Serge Mesure, PhD,[2] Marc A. Maier, PhD[3,6] and Påvel G. Lindberg, PhD[3*]

[1]INSERM U894, Université Paris Descartes, Service de Neurologie, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France [2]CNRS UMR 7287, Aix-Marseille Université, Marseille, France [3]CNRS UMR 8194, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France [4]INSERM UMR S 975/CNRS UMR 7225/Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (CRICM), Paris, France [5]UPMC Université Pierre et Marie Curie, and AP-HP, Department of Neurology, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France [6]Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

ABSTRACT

Background: Abnormal cortical processing of sensory inputs has been found bilaterally in writer's cramp (WC). This study tested the hypothesis that patients with WC have an impaired ability to adjust grip forces according to visual and somatosensory cues in both hands.

Methods: A unimanual visuomotor force-tracking task and a bimanual sense of effort force-matching task were performed by WC patients and healthy controls.

Results: In visuomotor tracking, WC patients showed increased error, greater variability, and longer release duration than controls. In the force-matching task, patients underestimated, whereas controls overestimated, the force applied in the other hand. Visuomotor tracking and force matching were equally impaired in both the symptomatic and nonsymptomatic hand in WC patients.

Conclusions: This study provides evidence of bilaterally impaired grip-force control in WC, when using visual or sense of effort cues. This suggests a generalized subclinical deficit in sensorimotor integration in WC. © 2013 International Parkinson and Movement Disorder Society

Key Words: writer's cramp; force control; basal ganglia; sensorimotor feedback

***Correspondence to:** Dr. Påvel Lindberg, CESEM—CNRS UMR 8194, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 45 rue des Saints Pères, 75270 Paris, France; pavel.lindberg@cch.aphp.fr

†These authors contributed equally to this work.

Relevant conflicts of interest/financial disclosures: Nothing to report. Full financial disclosures and author roles may be found in the online version of this article.

Received: 29 April 2013; **Revised:** 11 July 2013; **Accepted:** 10 September 2013

Published online 10 October 2013 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.25690

TABLE 1. Patient characteristics

Patient characteristics															
										Grip MVC (N)		Sensibility Test (g)		Pick-up Test (sec)	
Patient	Gender	Age (Years)	Dom Hand	Diagnosis	Symptom Duration (Years)	Pattern of Dystonic Postures During Writing	Mirror Movements	BFM	WST (Letters/min)	Dom	Nondom	Dom	Nondom	Dom	Nondom
1	M	52	R	DC	7	Forearm, F3	Yes	1	92	47	40	0.07	0.07	17	17
2	F	66	R	DC	10	Forearm, wrist	No	1	52	30	26	0.40	0.40	16	14
3	F	46	R	DC	20	F2	Yes	0	165	34	30	0.07	0.07	12	11
4	F	19	R	SC	4	Shoulder, forearm, F1, 2, 3, 4, 5	Yes	1	81	34	34	0.07	0.07	13	12
5	M	32	R	DC	8	Forearm, wrist, F1	No	2	68	46	40	0.07	0.07	15	17
6	F	80	R	SC	4	F2	No	1	120	20	18	0.40	0.40	16	17
7	F	34	R	DC	3	Wrist, F1, 2, 3, 4, 5	Yes	1	107	26	32	0.07	0.07	10	10
8	M	51	R	DC	21	Wrist, F1, 2	No	3	60	50	54	0.07	0.07	35	18
9	M	40	R	SC	20	Forearm, F2	No	1	100	46	46	0.40	0.40	15	16
10	M	42	R	SC	22	F1–F2	Yes	1	161	60	43	0.07	0.07	15	23
11	F	41	R	DC	19	Wrist, F1, 2, 3, 4, 5	Yes	1	104	30	28	0.07	0.07	13	13
12	M	53	L	SC	5	Forearm, wrist	Yes	2	160	52	50	0.40	0.40	15	20
13	F	52	R	SC	7	Wrist, F1	Yes	1	141	30	27	0.40	0.40	15	14
14	F	48	R	DC	12	F1, 3	No	2	120	33	31	0.07	0.07	10	10
15	F	52	R	SC	1	Wrist, F1, 2, 3, 4, 5	Yes	2	99	26	22	0.07	0.07	11	12

Writer's cramp was classified as simple writer's cramp (SC, only handwriting affected) or dystonic writer's cramp (DC, one or more manual tasks affected in activities other than writing). Localization of abnormal dystonic patterns were assessed when repeatedly writing the same 30-letter sentence according to the handwriting subscore of the Burke-Fahn-Marsden (BFM) dystonia disability scale (0 = normal, 1 = slight difficulty but legible, 2 = almost illegible, 3 = illegible, 4 = unable to grasp and hold pen). The presence of mirror movements in the dominant hand at rest was clinically assessed while writing with the nondominant hand. The one-minute Writing Speed Test (WST) was used to measure speed of writing. Maximal grip force (grip MVC) was measured in each hand. The sensibility test (Semmes-Weinstein Monofilaments) was used to measure tactile sensibility, with 0.07 indicating greatest sensibility. The Moberg Pick-up Test was used to measure dexterity.
Abbreviations: M, male; F, female; Dom, dominant hand; Nondom, nondominant hand; R, right; L, left; F1, thumb; F2, index finger; F3, middle finger; F4, ring finger; F5, little finger.

Writer's cramp (WC) is a task-specific form of dystonia with abnormal movements and postures of the hand during writing.[1] Grip-force control is important for hand writing, and one hypothesis in WC is that there is a disruption in the underlying cortical sensorimotor network, including the premotor and parietal areas.[2,3] In WC, grip-force control is affected in the symptomatic hand.[4,5] We tested the hypothesis that grip-force adjustments according to visual and somatosensory (sense of effort) information would be affected in WC in both the symptomatic and asymptomatic hand, suggesting a general deficit in sensorimotor integration.

Patients and Methods

Participants

Fifteen patients (9 females and 6 males; mean age: 47.4 ± 14.3 years; mean disease duration: 10.9 ± 7.2 years) affected by WC in the dominant hand (14 right-handed and one left-handed) were included. Six patients were affected by simple WC, the remaining by dystonic cramp (DC; clinical details: see Table 1). Dystonic patterns during writing were primarily found in the index finger and thumb. No involuntary movements were present during the force-tracking task or at rest in either hand. None of the patients received botulinum toxin injections for at least 6 months before the study. Patients were compared to a group of 15 healthy control subjects (mean age: 44.9 ± 19.5 years). The procedures of the study complied with the Declaration of Helsinki, and subjects provided informed consent.

Visuomotor and Matching (Sense of Effort) Tasks

Grip force was recorded using strain gauge-force sensors, and a visuomotor force-tracking task previously described was used (Fig. 1A).[6] A series of ramp hold-and-release target-force trajectories with two target-force levels were used: a low absolute level at 5 N and a higher relative level at 10% maximal voluntary contraction (MVC). Force tracking was performed in two configurations: (1) *unimanual tracking*: one hand performed the task with visual feedback (a cursor that moved vertically as a linear function of grip force) and (2) *bimanual force matching*: the task was performed with the two hands simultaneously, but visual feedback was provided for only one hand. Thus, the tracking hand (with visual feedback) performed as in the unimanual task, whereas the other (matching) hand was supposed to simultaneously produce the same force, but without visual feedback. Each configuration was performed twice, with feedback from the right and alternatively from the left hand. Task conditions (with 32 trails each) were randomized among subjects.

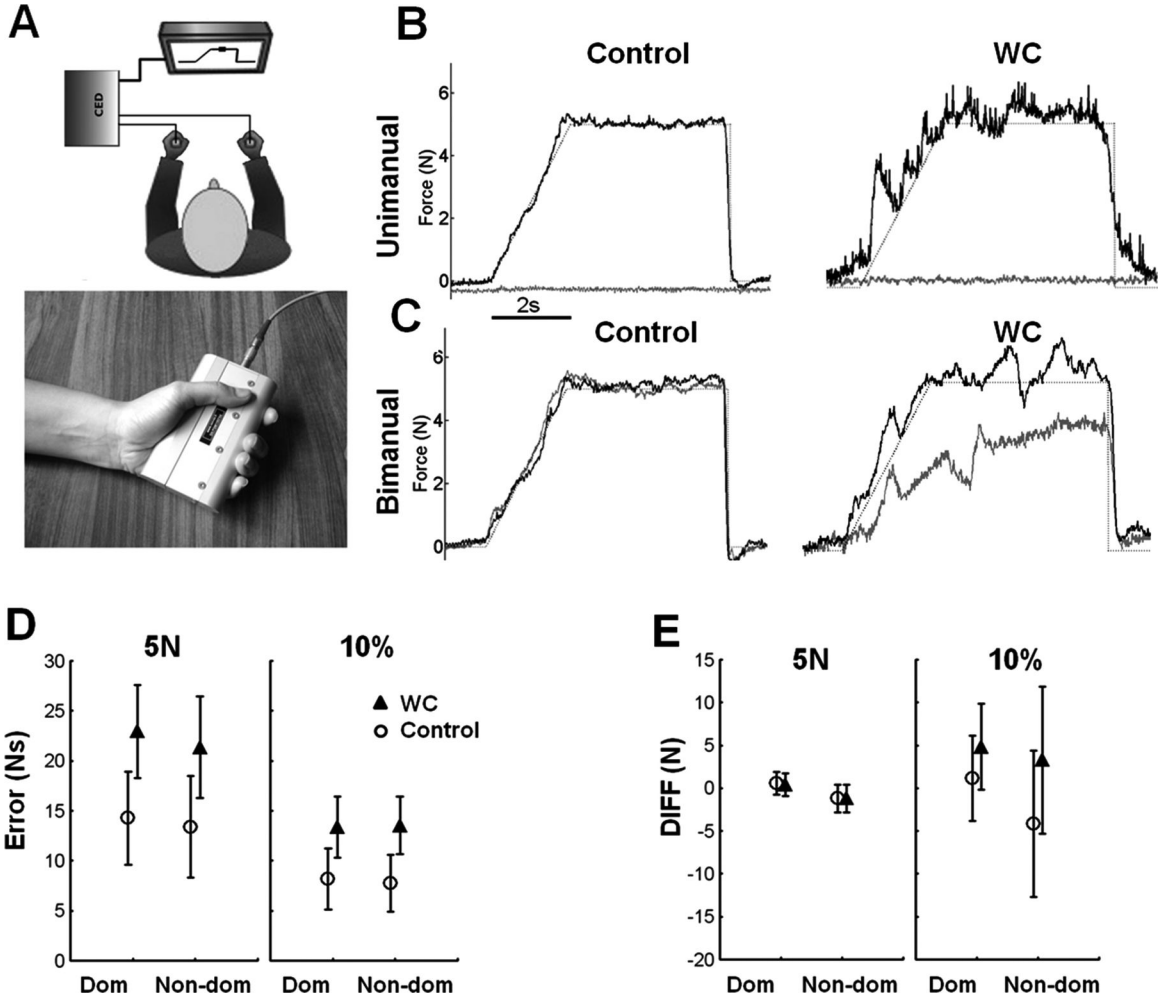

FIG. 1. Visuomotor force control and force-matching results. (**A**) Positioning of subject with grip-force manipulandum in each hand in front of visual target displayed on computer screen. Force transducer output was amplified and sampled by a CED Micro1401 (Cambridge Electronic Design Limited, Cambridge, UK). Power Grip Manipulandum is shown below (www.sensix.com). (**B**) Unimanual force tracking. The subject performed the task with one hand (with visual feedback), whereas the other hand maintained the manipulandum at rest (no feedback). Single-trial grip-force tracking examples shown in a control subject and in a patient at the 5-N level. Gray dotted line: target force trajectory; black solid line: force of the tracking hand with visual feedback; gray solid line: force of the hand without visual feedback. Note larger error in the patient, compared to the control subject. (**C**) Bimanual force matching. The subject performed the task with one hand (with visual feedback) and matched the force simultaneously with the other hand (no visual feedback). A single-trial example showing similar forces produced in both hands in the control subject, whereas the patient produces less force in the matching hand. (**D**) Mean error during tracking (± 95% confidence interval [CI]). Patients (filled triangles) show significantly higher tracking error in the dominant (affected) as well as in the nondominant hand, compared to control subjects (open circles). (**E**) The matching force difference (DIFF, mean ± 95% CI) in control subjects (open circles) and patients (filled triangles) at 5-N and 10% force levels in the dominant and nondominant hand. Patients showed an increased DIFF in both hands at the 10% level, but not at 5 N.

Performance measures for each trial were arranged as follows:

1. Relative error (Ns): the total error (the absolute sum of positive error above and negative error below target) between the applied force and the target force trajectory, normalized to the target force level.
2. Variability: the coefficient of variation (CV) of force (i.e., standard deviation/mean). The CV expresses variability relative to the mean force level and is often used in studies of force variability.[6]
3. Release duration (ms): Subjects were instructed to release force completely and immediately at the end of the hold phase. The time taken to abruptly reduce the grip force (from 75% to 25% of the target force) was calculated. The release onset (i.e., time of initial force reduction) was also quantified as the time when the slope (dF/dt) first crossed a negative threshold.[6]
4. Force-matching difference (N): the accuracy of force matching during the hold phase (DIFF). DIFF = the mean force of the tracking hand (with visual feedback) minus the mean force exerted in the matching hand (without visual feedback).

Data Analysis and Statistics

Force data were analyzed using Matlab v7 (The MathWorks, Inc., Natick, MA). Relative error was analyzed using a general linear model repeated

measures Analysis of variance (ANOVA) with one GROUP factor and three within-subject factors: PHASE (ramp or hold); HAND (dominant or nondominant);and FORCE (5 N or 10%). CV, release duration, release onset, and DIFF were analyzed similarly without PHASE factor. Post-hoc tests were applied to significant differences. Relative error was visibly reduced on the second trial, compared with the first, and this effect was compared between groups (ANOVA with additional TRIAL effect). Statistical analysis was performed using Statistica 10 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK), and the level of significance was set to $P \leq 0.05$.

Results

Clinical Characteristics

No difference was found between groups in sensory function, dexterity, MVC, age, laterality, and gender ($P > 0.2$; Table 1).

Visuomotor Grip-Force Control

Relative Error

All subjects completed the task successfully (examples, Fig. 1). Grand average error (across ramp and hold phases and across both force levels) was higher in patients than in control subjects ($F(1,28) = 12.48$; $P = 0.002$;, Fig. 1B). Error was greatest during the ramp ($F(1,28) = 40.6$; $P < 0.001$), and error was force-level dependent: 33% greater error was found at low target forces (5 N), compared with the higher 10% level ($F(1,28) = 38.33$; $P < 0.001$). This effect was stronger in patients, compared to controls (GROUP*FORCE: $F(1,28) = 5.2$; $P = 0.03$). Patients thus showed greatest increase in error at the low force level. No difference in error was found between the dominant and nondominant hand in control subjects. Surprisingly, this was also the case in WC patients ($F(1,28) = 1.2$; $P = 0.28$). All subjects showed greater accuracy on the second trial, compared with the first, with an average error decrease of 10% ($F(1,17) = 15.7$; $P = 0.001$), with no difference between groups (GROUP*TRIAL: $F(1,17) = 0.3$; $P = 0.58$).

Variability

Grand average CV was approximately 50% higher in patients than in control subjects ($F(1,28) = 7.66$; $P = 0.01$). CV was higher in the dominant than in the nondominant hand ($F(1,28) = 15.80$; $P < 0.001$). This asymmetry was similar in patients and control subjects. CV was four times higher at the low force level ($F(1,28) = 85.78$; $P < 0.001$), and this effect was stronger in patients (GROUP*FORCE: $F(1,28) = 6.05$; $P = 0.02$).

Release Duration

Time taken to release the grip force was longer in patients (grand average: 109 ms) than in control subjects (84 ms; $F(1,28) = 3.96$; $P = 0.05$). This effect was magnified in patients at the 5-N level (GROUP*-FORCE: $F(1,28) = 7.33$; $P = 0.001$). No difference in release duration was found between the dominant and nondominant hand in both groups ($F(1,28) = 0.2$; $P = 0.67$). No group difference was found in time of onset of grip release ($P > 0.15$).

Matching (Sense of Effort) Task

Figure 1C shows examples of the bimanual matching task. In control subjects, the grand average force difference (DIFF) between the tracking hand with visual feedback and the matching hand without feedback was negative (-1.45 ± 1.29 N). Thus, control subjects produced more force in the matching hand, compared with the tracking hand. In patients, the reverse was observed with a positive grand average DIFF (1.32 ± 2.62 N). This group difference was highly significant ($F(1,28) = 13.55$; $P < 0.001$). No difference was found between dominant and nondominant hands ($F(1,28) = 2.1$; $P = 0.16$), and no interaction was found between GROUP*HAND ($F(1,28) = 0.06$; $P = 0.8$). A GROUP*FORCE interaction was found ($F(1,28) = 14.9$; $P < 0.001$) showing that patients differed from control subjects at the 10% force level only (Fig. 1D). Thus, a force of 38 N (mean 10% level in patients) was perceived by a WC patient as 36.5 N, compared to 44 N in controls. Patients with the highest DIFF 10% also showed greatest error during unimanual force tracking ($R = 0.64$; $P = 0.01$).

All force-control parameters were similarly affected in patients with simple or dystonic WC and with or without mirror dystonia ($P > 0.2$). No significant correlations were found between force-control measures and clinical scales.

Discussion

We found deficient grip-force control in both the symptomatic and nonsymptomatic hand in WC patients. Grip-force parameters changed as a function of sensory feedback, suggesting that inaccurate grip-force scaling is a manifestation of impaired sensorimotor integration.[7] During unimanual force tracking, relying on visual input, all three performance measures (error, CV, and release duration) were similarly affected in both hands. Visuomotor deficits were greater at the low force level, compatible with reduced cortical inhibition at low force levels.[8] During the bimanual force-matching task, relying on tactile and proprioceptive inputs, we also found a bilateral deficiency in WC. WC patients systematically underestimated their force at 10% grip MVC, contrary to the overestimation observed in control subjects. A likely mechanism is disturbed integration of muscle afferents (important for sense of effort perception) in the corticostriatal loop.[9] This is coherent with an underestimation of force matching in healthy subjects

when the muscle tendon is vibrated[10] and preliminary findings of impaired integration of force feedback in other types of dystonia.[11] Improving force matching in WC may be beneficial, as suggested by a study on proprioceptive training in musician's dystonia.[12] The correlation between accuracy during unimanual force tracking and bimanual force matching suggests a multimodal deficiency of sensorimotor integration. We cannot rule out abnormal transcallosal communication as a cause of impaired force matching, although we found no motor overflow to the resting hand during unimanual tracking ($P = 0.5$, results not shown).[13] Both groups improved equally across trials, suggesting that WC patients could predict force output on repeated trials. Thus, we did not detect deficits in movement prediction that may be specific to writing tasks.[14] The lack of correlation of our findings to the clinical characteristics of writer's cramp may be the result of our nonwriting task. The subclinical and generalized nature of the deficit in sensorimotor integration may indicate a vulnerability trait for the development of WC.[15,16]

Our findings are coherent with bilateral changes in sensory pathways[17-19] and in premotor-parietal activation patterns in WC.[3,20] Indeed, frontoparietal activation plays an important role in grip tasks, and altered grip-force scaling in either hand can be induced by "virtual lesions" of the posterior parietal cortex using transcranial magnetic stimulation.[21] Therefore, we hypothesize that altered activity in frontoparietal sensorimotor areas may be involved in abnormal grip-force control.

In conclusion, this study provides evidence of a similar bilateral sensorimotor impairment in grip-force control in WC patients. The tasks used may prove useful in exploring new endophenotypes in dystonia and for the development of targeted training approaches. ■

References

1. Lin PT, Hallett M. The pathophysiology of focal hand dystonia. J Hand Ther 2009;22:109-113.
2. Haller S, Chapuis D, Gassert R, Burdet E, Klarhöfer M. Supplementary motor area and anterior intraparietal area integrate fine-graded timing and force control during precision grip. Eur J Neurosci 2009;30:2401-2406.
3. Delnooz CC, Helmich RC, Toni I, van de Warrenburg BP. Reduced parietal connectivity with a premotor writing area in writer's cramp. Mov Disord 2012;27:1425-1431.
4. Odergren T, Iwasaki N, Borg J, Forssberg H. Impaired sensorymotor integration during grasping in writer's cramp. Brain 1996; 119:569-583.
5. Nowak DA, Rosenkranz K, Topka H, Rothwell J. Disturbances of grip force behaviour in focal hand dystonia: evidence for a generalised impairment of sensory-motor integration? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:953-959.
6. Lindberg P, Ody C, Feydy A, Maier MA. Precision in isometric precision grip force is reduced in middle-aged adults. Exp Brain Res 2009;193:213-224.
7. Johansson RS. Sensory input and control of grip. Novartis Found Symp 1998;218:45-59.
8. 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;107:1513-1518.
9. Lafargue G, D'Amico A, Thobois S, Broussolle E, Sirigu A. The ability to assess muscular force in asymmetrical Parkinson's disease. Cortex 2008;44:82-89.
10. Cafarelli E, Kostka CE. Effect of vibration on static force sensation in man. Exp Neurol 1981;74:331-340.
11. Mugge W, van der Helm FC, Schouten AC. Integration of sensory force feedback is disturbed in CRPS-related dystonia. PLoS One 2013;8:e60293.
12. Rosenkranz K, Butler K, Williamon A, Rothwell JC. Regaining motor control in musician's dystonia by restoring sensorimotor organization. J Neurosci 2009;29:14627-14636.
13. Nelson AJ, Hoque T, Gunraj C, Ni Z, Chen R. Impaired interhemispheric inhibition in writer's cramp. Neurology 2010;75:441-447.
14. Avanzino L, Martino D, Martino I, et al. Temporal expectation in focal hand dystonia. Brain 2013;136:444-454.
15. Molloy FM, Carr TD, Zeuner KE, Dambrosia JM, Hallett M. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. Brain 2003;126:2175-2182.
16. Konczak J, Abbruzzese G. Focal dystonia in musicians: linking motor symptoms to somatosensory dysfunction. Front Hum Neurosci 2013;7:297.
17. Meunier S, Garnero L, Ducorps A, et al. Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. Ann Neurol 2001;50:521-527.
18. Delmaire C, Vidailhet M, Elbaz A, et al. Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. Neurology 2007;69:376-380.
19. Delmaire C, Vidailhet M, Wassermann D, et al. Diffusion abnormalities in the primary sensorimotor pathways in writer's cramp. Arch Neurol 2009;66:502-508.
20. Moore RD, Gallea C, Horovitz SG, Hallett M. Individuated finger control in focal hand dystonia: an fMRI study. Neuroimage 2012; 61:823-831.
21. Davare M, Rothwell JC, Lemon RN. Causal connectivity between the human anterior intraparietal area and premotor cortex during grasp. Curr Biol 2010;20:176-181.

Gray Matter Atrophy and Freezing of Gait in Parkinson's Disease: Is the Evidence Black-on-White?

Talia Herman, MscPT,[1,2] Keren Rosenberg-Katz, PhD,[1,3] Yael Jacob, MSc,[1,3] Nir Giladi, MD[1,4,6] and Jeffrey M. Hausdorff, PhD[1,4,5,7]*

[1]Movement Disorders Unit, Department of Neurology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; [2]The Dr. Miriam and Sheldon G. Adelson Graduate School of Medicine, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; [3]Functional Brain Center, Wohl Institute for Advanced Imaging, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; [4]Sagol School of Neuroscience, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; [5]Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; [6]Department of Neurology, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; [7]Department of Physical Therapy, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

ABSTRACT

Objectives: The pathophysiology underlying freezing of gait (FOG) in Parkinson's disease (PD) is poorly understood. We tested whether gray matter (GM) atrophy contributes to FOG in PD.