



HAL
open science

Signes moteurs et maladies psychotiques : la dextérité manuelle comme marqueur de la progression de la maladie vers la schizophrénie

Quentin Le Boterff

► To cite this version:

Quentin Le Boterff. Signes moteurs et maladies psychotiques : la dextérité manuelle comme marqueur de la progression de la maladie vers la schizophrénie. Psychologie. Université Paris Cité, 2023. Français. NNT : 2023UNIP7170 . tel-04638839

HAL Id: tel-04638839

<https://theses.hal.science/tel-04638839v1>

Submitted on 8 Jul 2024

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 Cité

École doctorale Cerveau, Cognition, Comportement (ED158)

INSERM U1266 Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris

Signes moteurs et maladies psychotiques

La dextérité manuelle comme marqueur de la progression de la maladie vers la schizophrénie

Par Quentin Le Boterff

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Pålvel Lindberg

Présentée et soutenue publiquement

le 15/12/2023

Devant un jury composé de :

- Alain DERVAUX, Université Paris-Saclay, PU-PH, rapporteur
- Thierry POZZO, Université de Bourgogne, PU, rapporteur
- Anne GIERSCH, Université de Strasbourg, DR, examinateur
- Véronique MARCHAND-PAUVERT, Sorbonne Université, DR, examinateur
- Jacqueline FAGARD, Université Paris Cité, DR émérite, représentant d'UPC
- Pålvel LINDBERG, Université Paris Cité, CR, directeur de thèse
- Sylvain HANNETON, Université Paris Cité, MCU, membre invité du jury

Résumé de la thèse

Signes moteurs et maladies psychotiques - La dextérité manuelle comme marqueur de la progression de la maladie vers la schizophrénie

Introduction : La schizophrénie est un trouble psychiatrique qui se caractérise par différents symptômes parmi lesquels des déficits sensorimoteurs et cognitifs. Comme les troubles du spectre autistique, la schizophrénie suit un modèle neurodéveloppemental. La charge neurodéveloppementale impliquant le développement de la maladie peut être mesurée par l'intermédiaire des signes neurologiques mineurs : de subtils déficits en motricités des patients. Le but de ce travail de thèse est de valider la capacité des mesures de la dextérité manuelle à évaluer ces déficits de manière rapide, quantitative, et objective afin d'identifier les patients au stade précoce de la schizophrénie, et de prédire leur évolution. **Méthode :** Nous avons développé un outil d'évaluation de la dextérité manuelle sous la forme d'une application tablette. La fiabilité des mesures et leur validité ont été testées au sein d'un groupe de 88 sujets sains. Dans une seconde étude, 20 patients atteints d'un premier épisode psychotique (FEP), 20 de schizophrénie chronique (SCZ), et 20 de troubles du spectre autistique (ASD) ont été comparés à 20 sujets sains pour tester les capacités de classification des patients de l'outil et pour comparer les mesures de dextérité manuelle à des mesures d'excitabilité et d'inhibition corticale. Dans une troisième étude encore en cours, l'évolution symptomatologique de la sensorimotricité des patients au stade de premier épisode psychotique a été évaluée à 3 mois. **Résultats :** Les mesures de dextérité manuelle obtenues avec l'outil tablette sont des mesures fiables qui permettent de classer efficacement les différents troubles psychiatriques, en particulier les patients FEP qui présentent plus de déficits que les groupes SCZ et ASD. Ce déficit est représenté en particulier dans les tâches de rotation mentale et de taps en rythme de notre évaluation. La même dynamique apparaît dans la mesure neurophysiologique d'inhibition intracorticale. La tâche évaluant le contrôle visuomoteur continu présente cependant un déficit plus élevé chez les patients SCZ que FEP, suggérant que cette mesure est celle qui a le plus de potentiel pour capturer l'évolution symptomatologique des patients. **Conclusion :** L'évaluation de la dextérité manuelle que nous avons développée présente des résultats prometteurs concernant l'identification des patients au stade précoce de la psychose, et semble associée aux capacités d'inhibition intracorticale des patients. Des améliorations de l'outil et des évaluations sur de plus grands échantillons restent cependant nécessaires pour valider les résultats d'identification et, surtout, de prédiction de l'évolution.

Mots-clés : Schizophrénie, Premier Épisode Psychotique, Troubles du Spectre Autistique, Dextérité manuelle, Signes Neurologiques Mineurs, Stimulation Magnétique Transcrânienne.

Abstract

Motor signs and psychotic diseases – Manual dexterity as a predictor of disease's progression toward schizophrenia

Introduction : Schizophrenia is a psychiatric disorder characterized by various symptoms including sensorimotor and cognitive deficits. Like autism spectrum disorders, schizophrenia follows a neurodevelopmental model. The neurodevelopmental burden involved in the development of the disease can be measured through neurological soft signs: subtle deficits in patients' motor skills. The aim of this thesis is to validate the capacity of measures of manual dexterity to measure these deficits in a rapid, quantitative and objective manner in order to identify patients at the early stage of schizophrenia, and to predict their evolution. **Method :** We have developed a manual dexterity assessment tool in the form of a tablet application. First, we studied the validity and the reliability of this tool in a group of 88 healthy subjects. In a second study, 20 patients with first episode psychosis (FEP), 20 with chronic schizophrenia (SCZ), and 20 with autism spectrum disorder (ASD) were compared to 20 healthy subjects to test the ability of the tool to classify patients according to their disorder and to compare measurements of manual dexterity to assessments of cortical excitability and inhibition. In a third study still in progress, the symptomatological evolution of patients at the stage of FEP was evaluated at 3 months. **Results :** The manual dexterity measurements obtained with the tablet tool are reliable measures that can effectively classify the different psychiatric disorders, in particular FEP patients who present more deficits in manual dexterity than the SCZ and ASD groups. Deficits are particularly pronounced in mental rotation and rhythm tapping tasks of our tablet evaluation. Similar differential alterations across patients groups were found in the neurophysiological measurement of intracortical inhibition. The task assessing online motor control, however, presents a higher deficit in SCZ patients than in FEP, suggesting that this measure has the highest potential to capture the symptomatological evolution of patients. **Conclusion :** The newly developed manual dexterity assessment shows promising results regarding the identification of patients in the early stage of psychosis, and appears to be associated with the degree of intracortical inhibition. However, improvements to the tool and evaluations on larger samples remain necessary to validate the results of identification and, above all, prediction of evolution.

Keywords: Schizophrenia, First Episode Psychosis, Autism Spectrum Disorders, Manual dexterity, Neurological Softs Signs, Transcranial Magnetic Stimulation.

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de thèse, Pål Lindberg.

Merci de m'avoir fait confiance, de m'avoir laissé libre de gérer mon temps comme je l'entendais mais toujours en étant présent quand j'avais besoin d'aide, d'avoir discuté avec moi de tant d'hypothèses scientifiques, et surtout de me pousser à devenir un scientifique toujours plus rigoureux et efficace.

Merci également à tous mes collègues et à toutes les personnes que j'ai pu croiser au cours de ces trois années.

Merci à Marc Maier pour ses très nombreux retours sur mes travaux qui ont été d'une grande aide, et pour sa bonne humeur en toute occasion.

Merci au Professeur Marie-Odile Krebs pour le projet PsyCare et pour ces quelques discussions inspirantes sur la schizophrénie.

Merci au Docteur Isabelle Amado pour son temps et ses retours éclairés sur mes travaux.

Merci à Maxime Térémetz de m'avoir accueilli comme un « grand frère de labo » et de m'avoir beaucoup distrait avec des sujets intéressants et des jeux moins intéressants.

Merci à Anaëlle et Elisa pour leurs présences sympathiques et les sujets de discussion légers.

Merci bien sûr à chacun des membres de mon jury de thèse d'avoir accepté d'accorder du temps et de l'attention à ce travail, j'espère que cela vous intéressera.

Merci à Messieurs Alain Derveaux et Thierry Pozzo qui en sont rapporteurs.

Merci à Mesdames Anne Giersch, Véronique Marchand-Pauvert, Jacqueline Fagard, et à Monsieur Sylvain Hanneton. Merci aussi à Monsieur Frédéric Danion qui, avec Madame Anne Giersch, ont constitué mon Comité de Suivi Individuel et ont apporté de riches idées à l'analyse des résultats.

Merci ensuite à ma famille, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui.

Merci à mes parents, à mes grands-parents, d'avoir saisi que je travaillais « sur le cerveau ».

Merci à mes amis pour les instants de détente, et à mon frère, avec qui je partage toutes mes passions, y compris celle de la science.

Merci à Marie, qui est sûrement la personne qui a dû supporter le plus d'anecdotes scientifiques et de « je suis pas sûr, je vais regarder sur Google Scholar » ces dernières années : merci pour ta patience et ton soutien.

Enfin, merci à ces commerçants italiens qui, au début du XVII^{ème} siècle, ont importé le café en Europe. Cette thèse aurait été finie en 8 ans sans eux.

« Ce n'est pas le doute, c'est la certitude qui rend fou. »

Friedrich Nietzsche

Ecce Homo, 1888

Liste des abréviations

ASD : Autism Spectrum Disorder

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale

CAARMS: Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States

CART : Classification And Regression Trees

CBI : Cerebellar Brain Inhibition

FEP : First-Episode Psychosis

FR : Finger Recognition

ISV : Intra Subject Variability

LT : Line Tracking

M1 : Primary motor cortex

MEP : Motor Evoked Potential

MFT : Multi Finger Tapping

NSS : Neurological Soft Signs

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

RhT : Rhythm Tapping

rMT : resting Motor Threshold

ROC : Receiver Operating Characteristic

RT : Reaction Time

SCZ : Schizophrenia

SICI : Short-latency IntraCortical Inhibition

ST : Sequence Tapping

TMS : Transcranial Magnetic Stimulation

Table des matières

Introduction	15
1. La Schizophrénie.....	15
A. Enjeux et symptômes.....	17
B. Le modèle neurodéveloppemental et les maladies associées	23
2. Le contrôle moteur de la main	37
A. Anatomie du cortex moteur primaire à la main	37
B. Le mouvement : de la préparation à l'action	43
C. L'adaptation du mouvement	48
3. Le mouvement et la sensorimotricité dans la psychose.....	53
A. Les Signes Neurologiques Mineurs	54
B. Corrélats neuronaux (IRM et TMS)	57
Objectifs et questions scientifiques	58
Matériels et Méthodes	59
Outil tablette : l'application de dextérité manuelle.....	59
A. Tâches de dextérité manuelle	61
B. Traitement des données	65
Étude 1 : Méthodes spécifiques / la fiabilité et la validité de l'outil chez les sujets sains	66
A. Design de l'étude.....	66
B. Participants	67
Étude 2 : Méthodes spécifiques / la validité de l'outil dans la psychose.....	68
A. Design de l'étude	68
B. Participants	68
C. Évaluations cliniques et neuropsychologiques	70
D. Stimulation magnétique transcrânienne (TMS).....	70
Étude 3 : Méthodes spécifiques / l'évolution des patients psychotiques (en cours).....	74
A. Design de l'étude	74
B. Participants	76
C. Modifications de l'outil tablette	76
Analyses statistiques.....	76
A. Étude 1 : Fiabilité et validité de l'outil	77
B. Étude 2 : Validité en psychiatrie	78
C. Étude 3 : Évolution de la psychose (Résultats préliminaires)	80

Résultats	81
Étude 1 : Résultats sur la fiabilité et la validité de l’outil chez les sujets sains.....	81
A. Fiabilité.....	81
B. Validité.....	83
Étude 2 : Résultats sur la validité de l’outil dans la psychose	86
A. Évaluation clinique des NSS	87
B. Outil tablette	88
C. Résumé des patterns de déficits selon les groupes	94
D. Identification des patients FEP	96
E. Excitabilité et inhibition corticale.....	101
Étude 3 : Résultats préliminaires sur l’évolution des patients psychotiques	103
A. Analyse quantitative des différences de groupes	103
B. Approche qualitative de l’évolution des symptômes.....	104
Discussion	106
Discussion des résultats.....	108
A. Les déficits de dextérité manuelle selon le trouble psychiatrique	108
B. Identification de la psychose par la dextérité manuelle.....	110
Comparaison avec les marqueurs préexistants	110
C. Prédiction de l’évolution de la psychose	111
Hypothèses sur les mécanismes neurophysiologiques	112
A. Physiologie du trouble moteur dans la psychose.....	112
B. Neurophysiologie du déficit GABAergique dans la psychose	116
C. Le continuum Autisme/Schizophrénie.....	118
Limitations	121
Perspectives.....	122
Conclusion.....	123
Approbation du comité d’éthique.....	124
Bibliographie.....	125
Annexe 1 : Participation au congrès.....	152
Annexe 2 : Liste et copie des publications	153

Introduction

1. La Schizophrénie

La schizophrénie est un trouble psychiatrique complexe avec une pathophysiologie débattue depuis la fin du XIX^{ème} siècle. Sa première véritable définition est donnée en 1899 par Emil Kraepelin qui qualifie ce trouble de « démence précoce » dans la sixième édition de son traité. Ayant observé que cette démence se déclarait entre 16 et 22 ans en moyenne, il y associera entre autres le terme d'hébéphrénie (du nom de la déesse grecque de la jeunesse Hébé), introduit par le psychiatre Karl Ludwig Kahlbaum quelques années plus tôt. Kraepelin observe alors déjà une variété de symptômes (nous les aborderons plus bas) qui sont aujourd'hui reconnus comme étant représentatifs de la schizophrénie. Parmi ces symptômes, on retrouve déjà les perturbations motrices, qui vont particulièrement nous intéresser au cours de ce travail de thèse.

Le nom de schizophrénie ne sera introduit qu'en 1911 par Eugen Bleuler. Ce nouveau nom provenant du grec se focalise sur l'idée de dissociation (*schizo*) de l'esprit (*phren*). Cet aspect s'inscrit directement dans l'héritage de la huitième édition du traité de Kraepelin où ce dernier définit la tendance dissociative, que nous aborderons plus tard, comme le critère central de la maladie.

En 1927, Eugène Minkowski se base sur les travaux de ces deux psychiatres pour aborder la schizophrénie sous l'angle de l'élan vital du philosophe Henri Bergson. Il définit alors le « trouble générateur » de la schizophrénie comme étant la « perte de contact vital avec la réalité ». Cette léthargie parfois similaire à un trouble social est, selon Bleuler, typique de l'autisme. Ainsi, Minkowski développe dans *La Schizophrénie* toute une partie sur l'autisme comme aspect essentiel de la maladie, brouillant ainsi la ligne entre ces deux troubles psychiatriques.

L'on conçoit donc bien ici que de nombreux psychiatres historiques se sont penchés sur les mécanismes sous-jacents de la schizophrénie en raison de sa grande variété de symptômes. En effet, si les exemples cités plus hauts attribuent différentes origines à la schizophrénie, tous s'accordent en revanche sur le fait que les symptômes de la maladie sont interchangeable.

De nos jours, même si les techniques ont grandement évolué et que la schizophrénie est maintenant mieux définie, ces questions restent d'actualité car la catégorisation de la maladie est un premier pas indispensable vers une meilleure prise en charge. Comme l'avait en 2010 Thomas Insel dans son article *Rethinking Schizophrenia*, c'est l'identification précoce de la maladie qui permettra un accès aux soins personnalisés et donc une meilleure prise en charge des patients.

Le défi contemporain à relever concernant la symptomatologie de la schizophrénie est donc l'identification efficace et fiable de sa phase prodromique (i.e. les signes avant-coureurs de la maladie) malgré la diversité des symptômes parmi les patients, et a fortiori malgré sa concordance avec d'autres troubles psychiatriques tels que l'autisme.

Dans cette optique, de nombreuses approches, plus quantitatives, ont pris de l'ampleur depuis le début des années 2000 ; on peut citer le développement des techniques de génétique, d'imagerie, ou encore l'utilisation des signes moteurs. Cependant, malgré les avancées permises par ces techniques, celles-ci sont plus coûteuses et compliquées à mettre en place que l'évaluation par les échelles cliniques, qui reste l'évaluation principale.

L'objectif du travail de thèse présenté ici est de répondre à cette problématique en constituant une évaluation rapide, quantitative, et objective d'une variété de symptômes connus de la schizophrénie, et ce à travers la dextérité manuelle.

Afin d'étayer la pertinence de notre approche, nous commencerons par développer dans cette introduction la symptomatologie de la schizophrénie et son modèle neurodéveloppemental. Nous aborderons ensuite le fonctionnement du mouvement et de sa fine régulation. Enfin, nous associerons ces deux aspects pour mettre en évidence l'intérêt d'étudier plus profondément la sensorimotricité dans la schizophrénie.

A. Enjeux et symptômes

a) Prévalence et coûts

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la schizophrénie touche 24 millions de personnes dans le monde, soit une personne sur 300 (OMS, 2022), avec une incidence 1,8 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes (Kirkbride et al., 2006). En France, 1% de la population générale est atteinte de schizophrénie. En comptant les familles de ces patients, ce sont donc, d'après la fondation Pierre Deniker, 1.5 millions de personnes qui sont confrontées à cette maladie.

En 2013, le coût de la schizophrénie aux États-Unis a été estimé à 155.7 milliards de dollars (Cloutier et al., 2016). Cette somme résulte non seulement de la dépense directe en soin mais également de l'exclusion des patients de la société, qui font face à des difficultés à l'embauche et/ou à la conservation de leur travail.

La schizophrénie est donc une maladie problématique à l'échelle de l'individu comme à celle de la société car, bien que dans le top 15 mondial des causes d'infirmité (Global Burden of Diseases, 2016), elle reste encore incomprise par la population en raison d'un manque d'informations sur ses différents types de symptômes.

b) Les types de symptômes

Les symptômes de la schizophrénie sont classés dans trois catégories : positifs, négatifs, et de désorganisation.

1. Les symptômes positifs

Les symptômes dits « positifs » sont les symptômes de psychose, soit les premiers auxquels on pense quand on parle de schizophrénie. Ils sont appelés ainsi car ils sont absents dans une population saine et apparaissent avec la maladie. Ils peuvent se manifester de plusieurs façons, détaillées ci-dessous.

Les *hallucinations* sont des perceptions en absence de stimuli, perçues et vécues par le patient atteint de schizophrénie. Elles peuvent atteindre tous les sens, mais sont le plus souvent auditives, typiquement avec des voix qui discutent ou commentent les actions du patient.

Les *illusions* (ou *délires schizophréniques*) peuvent se manifester de plusieurs façons, de manière ponctuelle ou continue. Elles consistent en une modification de la réalité par le patient. Le délire le plus répandu est la paranoïa, avec des cas où le patient se sentira espionné ou persécuté. On peut aussi trouver des délires mégalomanes (parfois religieux). Minkowski décrit par exemple en 1922 le cas d'une patiente qui « se dit impératrice de Russie et parle d'aller en Pologne pour sauver la patrie ».

Un *comportement anormal* ; violent, extravagant, agité, impulsif peut aussi apparaître. Enfin, on peut observer des *troubles de la pensée* qui se manifestent entre autres par des discours incohérents et illogiques.

Dans la majorité des cas, les patients sont aussi atteints d'anosognosie, ce qui signifie qu'ils n'ont pas conscience d'être atteints de schizophrénie.

Ces symptômes sont aujourd'hui majoritairement pris en charge par les traitements médicamenteux. Ces médicaments antipsychotiques agissent en bloquant les récepteurs dopaminergiques. La première génération de ces antipsychotiques, apparue au milieu des années 1950 avec la chlorpromazine, provoquait des effets secondaires incapacitants car perturbant la motricité des patients, appelés symptômes extra-pyramidaux. Depuis l'apparition de la clozapine en 1989, le traitement de référence se base sur les antipsychotiques de seconde génération qui sont moins enclin à provoquer ces effets secondaires puisqu'ils sont antagonistes des récepteurs sérotoninergiques plutôt que dopaminergiques (Kane, 1999).

Si ces traitements sont efficaces pour traiter les symptômes positifs de la schizophrénie, ils le sont en revanche moins face aux autres dimensions de la maladie (Krause et al., 2018).

2. Les symptômes négatifs

Les symptômes appelés symptômes « négatifs » sont les symptômes qui correspondent à une perturbation des capacités que le patient avait avant l'apparition de la schizophrénie. Ils englobent *émoussement affectif*, *alogie* (le patient parle peu), *perte de motivation* (le patient peut passer des journées à ne rien faire, négligeant jusqu'à son hygiène personnelle), *apathie* et *retrait social*, ou encore *anhédonie* (incapacité à ressentir de la joie ou du plaisir).

Ces symptômes ne s'améliorent pas ou peu avec les antipsychotiques et sont responsables d'une faible indépendance des patients et de leur mauvaise insertion dans la société, résultant en une hausse du chômage et, dans le pire des cas, amenant au suicide (Hawton et al., 2005).

3. *La désorganisation / Les troubles cognitifs*

La dernière catégorie de symptômes de la schizophrénie est la désorganisation de la pensée à laquelle nous allons associer les *troubles cognitifs*. Nous nous focaliserons en particulier ici sur l'attention, point de départ de la cognition.

Notre cerveau est en permanence soumis à un grand nombre de stimulations, qu'elles soient d'ordre visuel, auditif, olfactif, ou tactile, mais aussi interne si l'on prend en compte la pensée.

L'*attention* est la fonction qui permet de contrôler cet important flux d'information car elle a une fonction de sélection et de facilitation de l'intégration de ces informations. Le cerveau peut alors traiter les informations prioritaires pour pouvoir y répondre efficacement (Posner, 1995).

Cette fonction est perturbée dans la schizophrénie. Le patient atteint de schizophrénie ne pourra pas sélectionner facilement une information et l'intégration de cette information sera perturbée. Par exemple, lors de tâches qui impliquent l'intégration de plusieurs objets, les patients exhibent une hyperfocalisation de l'attention qui se manifestera par une mauvaise rétention pour la majorité d'entre eux (Luck et al., 2019).

Ce déficit attentionnel peut être à l'origine des autres troubles cognitifs connus des patients atteints de schizophrénie comme les troubles de la mémoire et des fonctions exécutives. La mémoire désigne plusieurs fonctions cognitives qui ont toutes pour point commun le stockage des informations traitées. La perturbation de l'attention entraînant une mauvaise intégration des informations, il apparaît alors logique que la mémorisation soit impactée.

Dans notre cas, nous nous intéresserons plus particulièrement à la *mémoire de travail*. Cette mémoire permet le stockage à court terme de l'information pour pouvoir la manipuler et la traiter (Baddeley et al., 2020). La perturbation de cette fonction (Forbes et al., 2009) nous amène au dernier trouble cognitif que nous aborderons ici, à savoir la déficience des fonctions exécutives dans la schizophrénie (Goldman-Rakic, 1999 ; Wobrock et al., 2019).

Les *fonctions exécutives* représentent les diverses capacités de manipulation de l'information pour y répondre. On y trouve entre autres les capacités d'adaptation, de planification, et d'inhibition des informations inutiles (Cristofori et al., 2019). La perturbation des fonctions exécutives, suites à celles de l'attention et de la mémoire de travail, résulte donc en la désorganisation générale des patients atteints de schizophrénie ; ceux-ci n'étant plus capables

de traiter les informations pertinentes et de les manipuler correctement pour y répondre de manière cohérente.

Comme évoqué en préambule, la dissociation est pour Kraepelin le critère central de la schizophrénie. Cette dissociation découle directement de la désorganisation du patient car c'est l'incapacité à traiter les nombreuses informations extérieures qui résulte en un discours incohérent ou des réactions inappropriées (comme des rires dans des situations graves ou des pleurs inattendus).

Ce travail de thèse se focalise sur ces symptômes cognitifs car ils apparaissent plus tôt dans le développement de la schizophrénie (Correll et Schooler, 2020), et sont donc de potentielles cibles pour une identification précoce de la maladie.

c) La prise en charge

Pour identifier les patients atteints de schizophrénie, on utilise des échelles diagnostiques.

La plus utilisée est la 5^{ème} édition du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (*DSM-V : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*). Cette évaluation repose sur plusieurs critères (Tandon et al., 2013). Le premier critère est l'apparition des symptômes caractéristiques que nous avons évoqués plus haut : deux symptômes ou plus (dont au moins des hallucinations, délires, ou discours désorganisé) doivent être présents pendant au moins un mois afin d'être considérés. Les autres critères spécifient les dysfonctionnements sociaux, une persistance des symptômes de 6 mois (si seulement un symptôme du premier critère est présent), l'exclusion de troubles de l'humeur ou de troubles induits par des substances et, pour finir, un historique de troubles du spectre autistique. Nous reviendrons sur ce dernier point plus tard quand nous aborderons le modèle neurodéveloppemental.

La Classification statistique Internationale des Maladies (*ICD-10 : International statistical Classification of Diseases*) peut aussi être utilisée mais reste moins efficaces que la DSM (Cheniaux et al., 2009).

Il existe aussi de nombreuses échelles neuropsychologiques pouvant évaluer les symptômes de la schizophrénie. La plus connue est l'Échelle des Symptômes Positifs et Négatifs (*PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale*), qui score de 7 à 49 les symptômes positifs, négatifs, et généraux (Kay et al., 1987). Il existe aussi des échelles plus générales, comme la Brève Échelle

de Notation Psychiatrique (*BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale* / Ventura et al., 1993), ou plus détaillées, comme les Échelles pour l'Évaluation des Symptômes Positifs et Négatifs (respectivement *SAPS : Scale for the Assessment of Positive Symptoms* et *SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) qui sont chacune constituées de sous-domaines notés de 0 à 5 (Andreasen, 1989).

Une fois le diagnostic posé, la prise en charge commence avec une prescription médicamenteuse (antipsychotiques, anxiolytiques, thymorégulateurs).

Il existe aussi des moyens complémentaires afin d'améliorer la prise en charge comme la thérapie par le discours, l'entraînement à la gestion du stress, ou encore les thérapies comportementales et cognitives. Dans le cadre de la schizophrénie, ces dernières regroupent diverses interventions telles que la psychoéducation, l'entraînement au fonctionnement social, la remédiation cognitive (Franck et al., 2013), ou encore l'intervention de la famille ou de pairs aidants (Turkington et al., 2006). Quand elle est combinée avec la réhabilitation classique (i.e. accompagnement et traitement médicamenteux), la thérapie comportementale et cognitive permet une amélioration du fonctionnement global des patients atteints de schizophrénie (Wykes et al., 2011) ou des sujets à risques (Glenthøj et al., 2017). Ces résultats sont cependant à considérer avec précaution en raison d'un grand nombre d'abandons au cours des études.

La prise en charge précoce

La schizophrénie est une maladie qui se manifeste par une première étape : le premier épisode psychotique (*FEP : First Episode Psychosis*). Ce premier épisode survient en moyenne entre 16 et 25 ans et marque l'apparition des premiers symptômes positifs de la psychose. Il est associé à une grande instabilité de l'intensité de ces symptômes. À ce stade, le patient peut donc entrer en rémission et ne pas transiter vers la schizophrénie, ou bien faire une rechute et être atteint de schizophrénie chronique.

Identifier les patients à ce stade précoce de la maladie permettrait donc une prise en charge optimale et personnalisée pour favoriser une rémission des symptômes.

Ainsi, plusieurs études ont déjà montré l'efficacité d'une prise en charge précoce des patients pour une meilleure récupération. Limiter la durée de psychose non-traitée permet d'aboutir à un meilleur statut clinique (Melle et al., 2004 ; Souaiby et al., 2016), et être sous le seuil de 3 semaines de durée de psychose non-traitée suffit pour observer un meilleur fonctionnement

global des patients (Golay et al., 2016). D'autres études ont montré des effets encore plus bénéfiques lors d'une prise en charge prémorbide, avant le premier épisode psychotique, avec seulement 27% de conversion en psychose sur un suivi de 2 ans (Simon et al., 2013). Les individus en question dans ces études, appelés individus à ultra-haut risque (*UHR*) de psychose, sont cependant déjà en recherche de soins (Yung et al., 2012). Il est également important de noter que la prise en charge précoce permet de limiter les coûts de l'intervention (Aceituno et al., 2019).

La logique voudrait donc qu'une prise en charge encore plus précoce soit idéale pour éviter tout risque de psychose. Pour cela, s'intéresser à la dimension cognitive de la maladie semble être l'option la plus pertinente. En effet, comme évoqué plus haut, les symptômes cognitifs sont les premiers à apparaître dans le cadre du développement de la schizophrénie (Correll et Schooler, 2020 ; Figure 1), ils sont cependant subtils et difficile à identifier à ce stade.

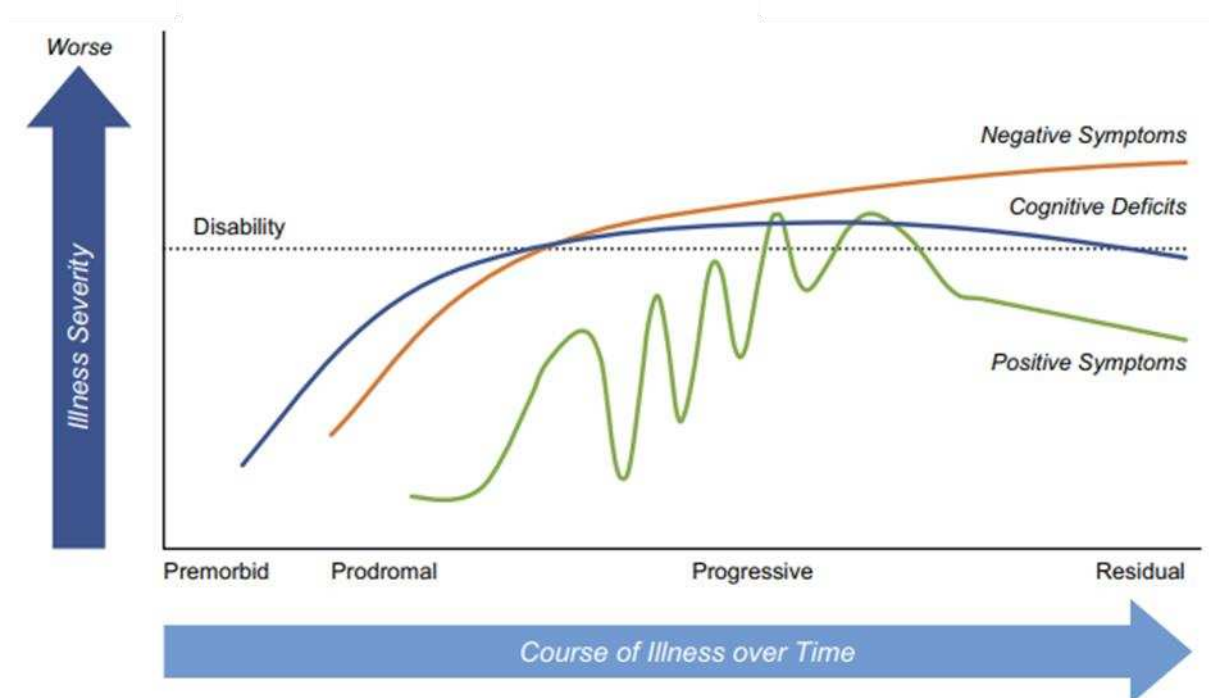


Figure 1 : Ordre d'apparition des symptômes au cours de l'évolution vers la schizophrénie. Adaptée de Correll et Schooler, 2020. Les premiers symptômes qui apparaissent sont les symptômes cognitifs (stade prémorbide), puis les symptômes négatifs apparaissent (stade prodromal), suivi des symptômes positifs qui fluctuent avec la progression de la maladie. Les symptômes cognitifs et négatifs progressent, eux, de manière continue à partir de leur première manifestation.

Identifier les déficits cognitifs communs et évolutifs de tous les patients et développer une mesure quantitative, sensible, et objective de ces déficits paraît donc être l'approche la plus intéressante pour une prise en charge précoce. Afin d'atteindre cet objectif, nous avons orienté notre approche autour du modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie.

B. Le modèle neurodéveloppemental et les maladies associées

Le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie est un modèle largement accepté par la communauté scientifique et qui convient du fait que l'apparition de la maladie est médiée par de nombreux facteurs de risques au cours du développement de l'individu (Owen et al., 2011 ; Rapoport et al., 2012 ; Read et al., 2014). Les premiers facteurs de risques peuvent apparaître avant la naissance et de nombreux autres vont faire leur apparition jusqu'au déclenchement du premier épisode psychotique. Beaucoup de ces facteurs n'ont qu'un impact minime sur le risque de développer une schizophrénie, mais c'est la sommation de tous ces légers impacts qui va amener au dépassement du seuil critique des symptômes.

Ce modèle permet de regrouper de manière cohérente une grande partie de la littérature sur la schizophrénie. Nous allons dans ce chapitre évoquer les grands axes des perturbations qui influent sur le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie.

a) Les facteurs génétiques

La schizophrénie est d'abord associée à des facteurs de risques génétiques. En effet, certaines mutations de gènes ont été reconnues comme étant associées à la schizophrénie. Ainsi, l'étude du génome de près de 37 000 patients atteints de schizophrénie a permis d'identifier 108 loci (position d'un gène sur un chromosome) associés au développement de la maladie (Ripke et al., 2014). Certains loci impliqués sont associés à des fonctions bien connues pour être perturbées dans la schizophrénie telles que la signalisation glutamatergique, nécessaire pour le bon fonctionnement des récepteurs NMDA eux-mêmes impliqués entre autres dans la plasticité

synaptique (Moghaddam et Javitt, 2012), ou telles que les canaux calciques, en particulier impliqués dans la libération de neurotransmetteurs (Nanou et Catterall, 2018).

D'autres loci sont impliqués dans des voies de signalisation régulant la migration, la prolifération, et la différenciation des neurones (Walsh et al., 2008), ou encore la réaction inflammatoire et le développement embryonnaire (Jia et al., 2010). C'est le cas par exemple des gènes codant pour les facteurs de croissance de la famille TGF- β régulant la mise en place du centre de Nieuwkoop, centre nécessaire à l'induction des structures nerveuses (Flanders et al., 1991 ; Rogers et al., 2009).

Ces liens entre génétique et schizophrénie sont appuyés par les études épidémiologiques de la maladie qui démontrent l'héritabilité de la maladie en étudiant en particulier sa prévalence chez les jumeaux monozygotes (Gottesman et Shields, 1976 ; Hilker et al., 2018). En effet, si une personne a un jumeau monozygote atteint de schizophrénie, ou bien est issue de deux parents atteints de schizophrénie, cette personne aura 46% à 48% de risques de développer également la maladie (McDonald et Murphy, 2003), contre un risque de 1% dans la population générale.

L'épigénétique est la modulation de l'activité de transcription du génome en raison de l'exposition à certains facteurs environnementaux. Par exemple, certains facteurs environnementaux vont induire l'inhibition de la transcription de certains gènes par l'intermédiaire de la méthylation de l'ADN, ou activer la transcription d'autres gènes au travers de son acétylation. Ce domaine est de plus en plus étudié dans le cadre de la schizophrénie (Khavari et Cairns, 2020) et permet à la fois d'appuyer l'impact de la génétique dans la maladie et de renforcer l'idée que la majorité des cas ne peuvent être expliqués par cette seule information, mais dépendent également de facteurs environnementaux.

b) Les facteurs environnementaux

En plus des facteurs génétiques, de nombreux facteurs environnementaux ont été établis comme facteurs de risques de la schizophrénie (Millan et al., 2016 ; Davies et al., 2020). Au travers des études et des années, une trentaine de facteurs ont été régulièrement identifiés. Cependant, aucun de ces facteurs ne peut, à lui seul, expliquer la survenue de la maladie (Oliver et al., 2020). Ici, nous nous focaliserons sur trois d'entre eux : l'infection pendant la période prénatale, le traumatisme pendant l'enfance, et l'abus de substance illicites.

Dès la période prénatale, une infection pendant la grossesse est en effet associée à un plus grand risque pour la descendance (Betts et al., 2014). Par exemple, des études épidémiologiques ont montré qu'une infection par la grippe durant la première moitié de la grossesse est associée à trois fois plus de risques de développer une schizophrénie ; ce risque s'élevant à sept fois si l'infection a lieu pendant le premier trimestre de la grossesse (Brown et Derkits, 2010). Ces résultats sont soutenus par les études précliniques ; l'injection du virus de la grippe dans des souris gestantes entraîne la baisse du comportement exploratoire de leurs descendances ainsi qu'un déficit de *prepulse inhibition* lors d'un stimulus acoustique, déficit qui disparaît après l'ajout de Clozapine ou Chlorpromazine (Shi et al., 2003).

De manière plus générale, toute infection entraîne la production de molécules impliqués dans la réaction immunitaire ; les cytokines, qui sont associées à des problèmes de développement neuronal concordant avec la pathophysiologie de la schizophrénie (Marx et al., 2020). En plus des infections, les complications obstétriques, pendant la grossesse ou à l'accouchement, ont aussi été associées à la schizophrénie (Cannon et al., 2002).

Si un problème à l'accouchement peut déjà être considéré comme un premier traumatisme, de nombreuses études se sont intéressées au lien entre le traumatisme pendant l'enfance et l'apparition de psychose. Bien que le traumatisme ne soit pas spécifique à la schizophrénie, il entraîne des symptômes très similaires à ceux retrouvés dans la maladie, tels que des déficits de la mémoire de travail, de l'attention, de la cognition sociale, ou encore des baisses de volume cérébral (Popovic et al. 2019).

Le harcèlement scolaire autour de 10 ans, en particulier s'il est chronique ou sévère, est associé à un risque deux fois plus important de développer une psychose (Schreier et al., 2009). Sur 2000 patients psychotiques au travers de plusieurs études, 26% déclarent avoir été victimes d'abus sexuels pendant l'enfance, 39% d'abus physiques, et 34% d'abus émotionnels (Bonoldi et al., 2013). Ces traumatismes pendant l'enfance sont non seulement associés à une consommation régulière de cannabis plus élevée (Bassir Nia et al., 2023), mais ont aussi un effet potentiateur sur la hausse du risque de psychose induite par cette consommation (Harley et al., 2009 ; Kiburi et al., 2021).

En effet, la consommation de cannabis est le facteur de risque le plus important dans le développement de la schizophrénie, et ce risque est amplifié à la fois par les traumatismes pendant l'enfance et par le facteur génétique, mais aussi par l'âge de la première consommation, la récurrence de cette consommation, et la consommation d'autres substances illicites (Kiburi et al., 2021).

La consommation de cannabis a depuis longtemps été associée à la schizophrénie. Une étude suédoise ayant suivi sur 15 ans près de 46 000 personnes a démontré que le risque de développer une schizophrénie était six fois supérieur pour les grands consommateurs de cannabis, résultat persistant même en prenant en compte le facteur social et les comorbidités (Andréasson et al., 1987). Ces résultats ont également été observés pour des consommations moins intenses (Marconi et al., 2016), et l'âge de première consommation a été mis en évidence comme facteur aggravant : une première consommation à 15 ans étant plus risquée qu'à 18 ans (Arseneault et al., 2002).

La mise en commun des différentes revues publiées sur le sujet permet de conclure que le risque de développer une schizophrénie évolue selon un effet dose-dépendant de la consommation de cannabis, tout comme le risque de rechutes (Hasan et al., 2020).

Cet impact du cannabis peut s'expliquer par ses différents effets au niveau cellulaire. Le Δ -9-tétrahydrocannabinol, ou THC, est la substance active principale du cannabis. Il se fixe sur les récepteurs endocannabinoïdes cérébraux, en particulier les CB1-R, avec un effet agoniste et une perturbation du rétrocontrôle négatif. Cela entraîne de nombreux effets délétères même dès le tout début du développement ; le THC étant capable de passer la barrière placentaire (Martínez-Peña et al., 2021).

Les récepteurs endocannabinoïdes sont impliqués dans le développement cérébral par de nombreuses voies métaboliques, par la structure cytosquelettique des neurones (Roland et al., 2014), ainsi que par la prolifération, la migration, et la différenciation de leurs progéniteurs (Harkanny et al., 2008 ; Renard et al., 2016). Au-delà de ces effets neurodéveloppementaux, une altération des endocannabinoïdes induit des perturbations au niveau des neurotransmetteurs, en particulier les systèmes GABAergique (inhibiteur) et glutamatergique (excitateur) au niveau cortical (Rubino et Parolaro, 2016). De part toutes les perturbations qu'elle induit, la consommation de cannabis est donc un facteur de risque majeur durant les grandes phases de plasticité cérébrales que sont l'enfance et l'adolescence (Krebs et al., 2020).

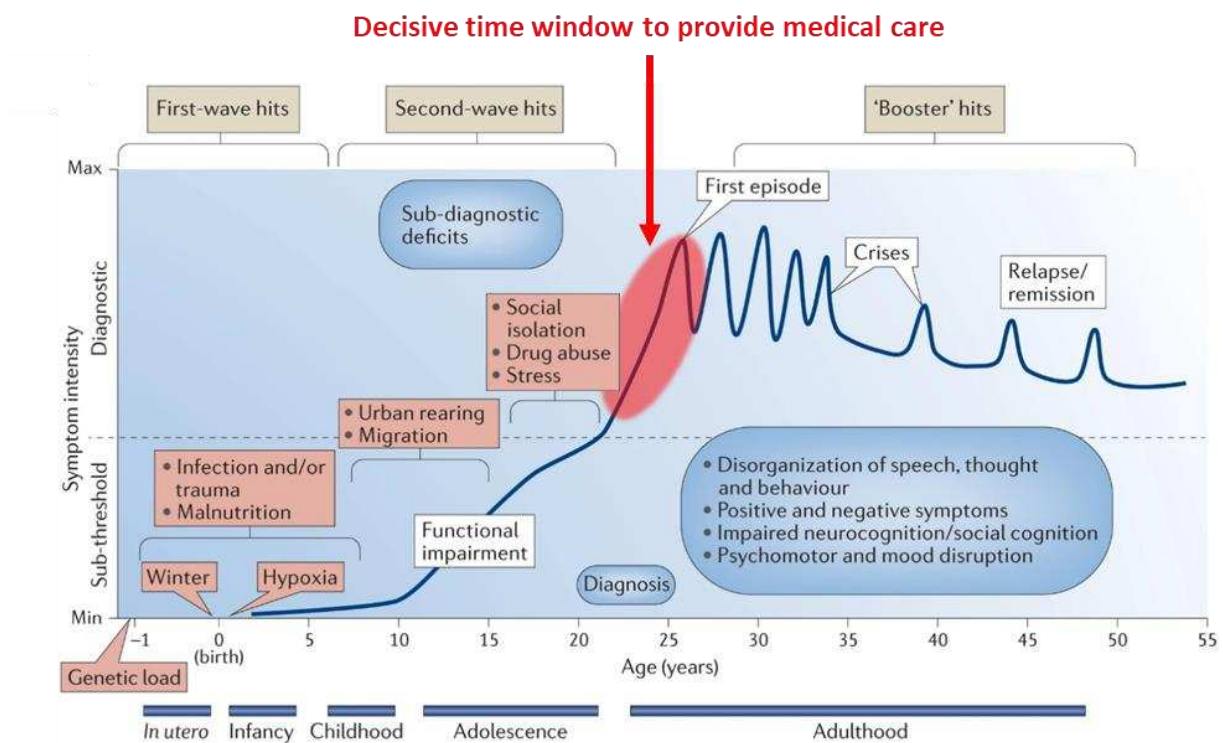


Figure 2 : Modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie. *Adaptée de Millan et al., 2016.* L'intensité des symptômes augmente avec la charge neurodéveloppementale. Une fois le seuil critique de symptômes atteint, le patient subit un premier épisode psychotique. Cette période est la période critique durant laquelle apporter des soins adaptés au patient pourra limiter la transition vers la schizophrénie chronique, et favoriser une rémission.

Si la schizophrénie apparaît donc avec la manifestation des premiers symptômes psychotiques, la conjugaison des facteurs génétiques et des nombreux facteurs environnementaux impliquent la présence d'une charge neurodéveloppementale même avant les premiers signes avant-coureurs de la maladie (Figure 2) ; entraînant alors un développement perturbé du cerveau.

c) Les phases de développement cérébral et leurs perturbations

Dans le cadre du développement cérébral sain, il existe deux grandes phases de plasticité cérébrale : l'enfance et l'adolescence.

Le développement de neurones, axones, dendrites, et synapses est abondant, et même excessif, pendant les premières années de la vie. La densité synaptique maximale est atteinte dès la première année de vie. Cela permet d'ajuster les capacités cérébrales de l'enfant comme c'est le cas par exemple pour les enfants atteints d'amblyopie qui peuvent récupérer le déficit simplement en cachant l'œil non-atteint (Huttenlocher, 1984).

La densité synaptique et de matière grise est encore élevée aux alentours de 10 ans puis diminue en raison du *pruning* des synapses excitatrices à l'adolescence. Ensuite, à partir de 15 ans, ces densités augmentent à nouveau car les synapses inhibitrices se mettent en place dans le cerveau (Paus et al., 2008). Ce processus se termine vers 25 ans, en s'achevant par la maturation du cortex préfrontal.

Dans le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie, la charge neurodéveloppementale entraîne des perturbations de ces phases de plasticité cérébrale (Weinberger, 1987). Plusieurs études longitudinales sur de grands échantillons de populations vont dans le sens de ce modèle en mettant en évidence que les patients atteints de schizophrénie présentent dès l'enfance un retard de développement cognitif par rapport aux sujets sains (Woodberry et al., 2008 ; Reichenberg et al., 2010 ; Sørensen et al., 2010).

Au-delà de ces études comportementales, de nombreux travaux alimentent le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie en se focalisant sur les différentes échelles du cerveau : de l'anatomie cérébrale aux caractéristiques cellulaires et moléculaires.

1. *Au niveau anatomique*

Appuyant ce modèle neurodéveloppemental, les études d'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) anatomique ont permis d'observer une diminution générale du volume cortical plus importante chez les jeunes patients atteints de schizophrénie par rapport à des contrôles de même âge (Rapoport et al., 1999 ; Gotgay et al., 2004) (Figure 3). De manière plus spécifique, d'autres études d'imagerie structurale ont mis en évidence des réductions du volume cortical en particulier aux niveaux frontal, temporal, et pariétal (Pantelis et al., 2005 ; Woods et al., 2005 ; Iftimovici et al., 2022) et de certaines structures comme l'hippocampe (Nelson et al., 1998), le thalamus (Pergola et al., 2015), ou encore le cervelet (Andreasen et Pierson, 2008). Mais c'est surtout sur le cortex frontal (Hulshoff Pol et al., 2002 ; Mubarik et Tohid, 2016) que la littérature est la plus abondante.

En effet, l'utilisation de techniques mettant en avant la connectivité entre les zones du cerveau a permis de mieux comprendre les perturbations du cortex frontal et de la relation qu'il entretient avec les autres structures cérébrales des patients.

C'est en particulier au niveau du cortex dorsolatéral préfrontal (*DLPFC : DorsoLateral PreFrontal Cortex*) que l'activité cérébrale est dérégulée dans la schizophrénie. Cette partie du cerveau a principalement la charge du bon fonctionnement du système attentionnel, de la mémoire de travail, et des fonctions exécutives (Goldman-Rakic, 1995) ; soit trois fonctions connues pour être perturbées chez les patients atteints de schizophrénie, comme évoqué précédemment. La perturbation du DLPFC est donc à considérer comme l'origine des troubles cognitifs des patients (Bunney et Bunney, 2000).

Cette perturbation du DLPFC a en premier lieu été observée comme une baisse d'activité présente au repos, mais plus importante durant une tâche cognitive (Weinberger et al., 1986). Cependant, avec l'apparition de techniques telles que l'IRMf (IRM fonctionnelle), on a pu démontrer que, durant une tâche cognitive, les patients atteints de schizophrénie ou d'un premier épisode psychotique présentent en fait une activité plus forte au niveau du DLPFC, mais une connectivité plus faible de ce dernier avec les autres zones du cerveau (Mitchell et al., 2001 ; Potkin et al., 2008 ; Woodward et al., 2009 ; Hoptman et al., 2010). Dans tous les cas, les patients réussissaient moins bien les exercices cognitifs que les sujets sains.

En IRMf au repos (*resting state connectivity*), on a observé une altération de la connectivité thalamocorticale, se caractérisant par une baisse de la connectivité entre le cortex préfrontal et le thalamus, et une hausse de la connectivité entre les aires sensorimotrices et le thalamus. Ces perturbations sont retrouvées de manière consistante chez les patients atteints de schizophrénie chronique, mais aussi chez les patients au stade de premier épisode psychotique et même chez les individus à haut risque (Giraldo-Chica et Woodward, 2017).

La matière blanche, c'est-à-dire les dendrites et axones sans les corps cellulaires des neurones, se développe grandement à l'adolescence, en particulier par l'épaississement des axones et la hausse de quantité de myéline (Peters et Karlsgodt, 2015).

En IRM, la technique d'imagerie par tenseur de diffusion (*DTI : Diffusion Tensor Imaging*) permet de caractériser les faisceaux de matière blanche. Cette mesure a démontré des déficits en matière blanche et en myéline chez les patients atteints de schizophrénie et les patients atteint de leur première épisode psychotique (Davis et al., 2003 ; Peters et al., 2010), chez les patients UHR (Jacobson et al., 2010), et même chez les sujets à risque uniquement génétique (Hoptman et al., 2008). Ces résultats, bien qu'ils nécessitent confirmation, vont dans la direction d'une évolution progressive du déficit en matière blanche au cours de la maladie (Peters et al., 2008).

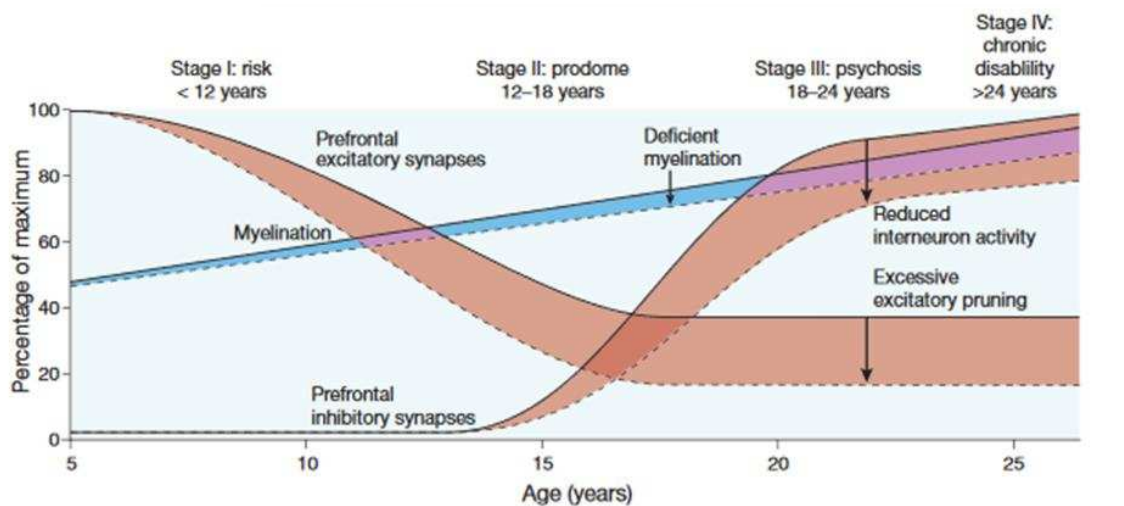


Figure 3 : Évolution du nombre de synapses excitatrices et inhibitrices et de leur myélinisation au cours du développement sain et schizophrène. Adaptée de Insel, 2010. Le nombre de synapses préfrontales excitatrices diminue entre 5 et 15 ans, et plus encore chez les patients atteints de schizophrénie. Le nombre de synapses inhibitrice (ou interneurons) augmentent de 15 à 25 ans, mais dans une moindre mesure chez les patients atteints de schizophrénies. La myélinisation augmente de 5 à 25 ans, mais dans une moindre mesure chez les patients atteints de schizophrénie.

2. Au niveau cellulaire

Au fil des années, plusieurs perturbations de signalisations cellulaires ont été mises en évidence dans la schizophrénie.

Signalisations Dopamine et Sérotonine

L'hypothèse dopaminergique dans la schizophrénie commence par la découverte empirique de l'effet de la chlorpromazine sur la maladie. On identifiera ensuite l'effet des récepteurs dopaminergiques D₂ dans les années 1960 et l'action inhibitrice de la chlorpromazine sur ces récepteurs. En parallèle, on observe que les amphétamines, qui augmentent la signalisation dopaminergique, induisent des symptômes psychotiques. Cela est confirmé par les études sur modèle animal, au sein desquels la surexpression de dopamine au niveau striatal induit des symptômes analogues à la schizophrénie. (McCutcheon et al., 2020).

L'effet de la sérotonine dans le cadre de la schizophrénie a quant à lui été étudié en raison des effets similaires à la schizophrénie déclenchés par le LSD, agoniste des récepteurs sérotoninergiques. La modulation de ces récepteurs a un effet sur l'activité dopaminergique, et il semble donc que ce soit cet effet qui soit à la source des symptômes induits par le LSD, ou encore le MDMA (Remington, 2008). Cette action de modulation de l'activité dopaminergique est également retrouvée au niveau des interneurons GABAergiques de la substance noire (Yamamoto et al., 1995).

Signalisations Glutamate et GABA

À la suite de l'apparition de la Phéncyclidine (PCP) en 1960 et de l'observation qu'elle induisait chez les singes des comportements similaires à la schizophrénie, l'hypothèse glutamatergique naît en 1980 quand on découvre que le PCP a un effet antagoniste sur les récepteurs NMDA (Javitt, 2012). L'inhibition de ces récepteurs, qui sont des récepteurs glutamatergiques, a été démontrée comme induisant des symptômes similaires à ceux de la schizophrénie, à la fois dans des modèles animaux et humains (Jentsch et Roth, 1999 ; Neill et al., 2010).

Le GABA (ou acide γ -aminobutyrique) est le neurotransmetteur inhibiteur principal du cerveau et est également très étudié dans la schizophrénie (Wassef et al., 2003 ; Bolneo et al., 2022), la perturbation de l'activité des interneurons étant un élément clé dans la pathophysiologie de la maladie (Nakazawa et al., 2012). On a observé sur des cerveaux post-mortem de patients atteints de schizophrénies des déficits en ARNm et protéines GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase*), protéine qui, comme son nom l'indique, permet la décarboxylation du glutamate pour le métaboliser en GABA (Guidotti et al., 2000) (Figure 4). Ce déficit est distribué de manière générale dans le cerveau des patients (Thompson et al., 2009).

Deux isoformes de GAD existent : la GAD₆₅ et la GAD₆₇. Dans le cas de la schizophrénie, c'est la GAD₆₇ qui est déficitaire. Cet isoforme est distribué de manière globale dans les neurones (Soghomonian et Martin, 1998) et est impliqué dans la connectivité cérébello-corticale (Miwa et al., 2022). Pour confirmer ces résultats, la création d'un modèle de souris mutante exprimant moins de GAD a permis d'observer des symptômes similaires à ceux de la schizophrénie, comme un déficit de *prepulse inhibition* ou de mémoire sociale (Fujihara et al., 2015).

Les études comportementales humaines appuient également l'hypothèse de perturbation GABAergique. En effet les patients atteints de schizophrénie présentent moins de réflexe de clignement des yeux que des sujets sains en présence d'un stimulus auditif aversif (Braff et al., 2001). Cette diminution de *prepulse inhibition* est symptomatique d'un problème d'intégration sensorimotrice (son => clignement) médiée par une dérégulation des GABA_a (Yeomans et al., 2010).

La perturbation du système GABA_a, par l'intermédiaire de la désynchronisation qu'elle induit dans le DLPFC, semble aussi être à la source des déficits en mémoire de travail observés dans la schizophrénie (Lewis et al., 2005).

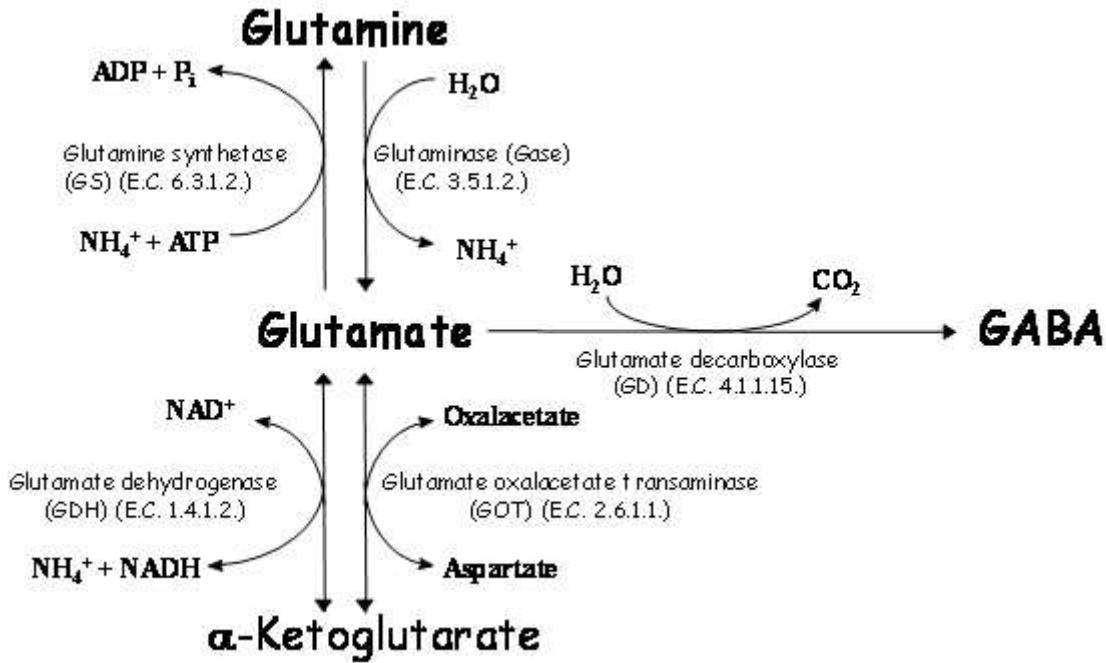


Figure 4 : Métabolisme du glutamate. *Adaptée de Centelles, 2016.* Le glutamate est métabolisé à partir de l' α -kétoglutarate. Il établit ensuite un équilibre de métabolisation en glutamine et en GABA par les intermédiaires respectifs de la glutamine synthase/glutaminase et la glutamate décarboxylase.

Dans le cas des patients UHR, on observe, comme pour les patients atteints de schizophrénies, moins de glutamate et un ratio glutamine/glutamate plus élevé (Bustillo et al., 2014 ; Madeira et al., 2018). En revanche, contrairement aux patients atteints de schizophrénie, les patients UHR ne présentent pas de déficit en GABA (Wenneberg et al., 2020).

Au vu de ces informations on peut faire l'hypothèse que le déficit original de la maladie est une trop forte métabolisation du glutamate en glutamine. À partir d'un certain seuil, la baisse de concentration du glutamate serait compensée par l'inhibition de GAD, résultant en un déficit soudain de GABA. Ce déficit en GABA marquerait alors la transition du patient UHR et l'apparition du premier épisode psychotique. Nous reviendrons sur cette hypothèse en discussion.

La balance excitation-inhibition médiée par le glutamate et le GABA, cruciale pour un bon neurodéveloppement, est également très étudiée dans toute la littérature abordant la neurophysiologie de la schizophrénie.

3. *Au niveau neurophysiologique*

L'utilisation de l'EEG (ÉlectroEncéphaloGramme) a permis de mettre en évidence une désynchronisation générale des ondes cérébrales au cours du développement des patients atteints de schizophrénie, supportant l'hypothèse d'une perturbation liée aux interneurones GABAergiques (Uhlhaas et Singer, 2010), qui permettent une bonne régulation de ces oscillations (Wang et Buzsáki, 1996 ; Sohal et al., 2009).

En couplant stimulation magnétique transcrânienne (*TMS : Transcranial Magnetic Stimulation*) et enregistrement EEG, il a été démontré que la facilitation (système glutamatergique) comme l'inhibition (système GABAergique) de l'excitabilité corticale sont perturbées dans le DLPFC des patients atteints de schizophrénies par rapport à des sujets sains (Noda et al., 2017), et que ces perturbations sont associées aux déficits de mémoire de travail (Rogasch et al., 2015). Aussi, la même méthodologie a permis de mettre en évidence que les modulations des activités du DLPFC et du cortex moteur primaire sont associées (Cash et al., 2017). La TMS, même uniquement au niveau moteur, semble donc pouvoir servir de mesure des activités glutamatergique et GABAergique générales.

De nombreuses études se sont intéressées à cette technique dans le cadre de la schizophrénie. La balance excitabilité-inhibition a ainsi été démontrée comme étant perturbée chez les patients ayant expérimenté un premier épisode psychotique, et ce même en absence de traitement antipsychotique (Eichhammer et al., 2004).

L'inhibition intracorticale a aussi été démontrée comme étant plus faible chez les patients atteints de schizophrénie chronique par rapport aux sujets sains (Tang et al., 2014 ; Carment et al., 2019), et encore plus si les patients n'étaient pas médicamenteux (Daskalakis et al., 2002 ; Térémets et al., 2014). En revanche, les patients UHR ne présentent pas de perturbation de l'inhibition intracorticale (Tang et al., 2014). On peut même, chez les patients en début de psychose, prédire la sévérité des symptômes à 6 mois en mesurant par EEG les oscillations de M1 induites par une stimulation TMS (Donati et al., 2021).

d) Lien entre la schizophrénie et les troubles du spectre autistique.

Un enjeu clinique majeur dans l'identification de la schizophrénie est la spécificité de cette identification. En effet, la frontière peut parfois être floue entre la schizophrénie et les troubles du spectre autistique, qui partagent tous deux des pathophysiologies très similaires. Ce rapprochement entre les troubles existe depuis les premières catégorisations de la schizophrénie par Bleuler et Minkowski, comme évoqués en préambule.

Les patients atteints de troubles du spectre autistique peuvent donc développer des symptômes proches de la schizophrénie. L'apparition de symptômes positifs est possible, mais ce sont surtout les symptômes négatifs qui définissent la pathophysiologie des troubles autistiques (Jutla et al., 2022 / Figure 5). Les déficits cognitifs sont quant à eux très variables, avec certains patients considérés « à haut fonctionnement ».

Au niveau des neurotransmetteurs, on observe des similarités : les patients atteints de troubles du spectre autistique présentent en effet un déficit de signalisation GABAergique (Gaetz et al., 2014 ; Bolneo et al., 2022). Par exemple, les interneurons GABAergique à parvalbumine sont associés à la schizophrénie et à l'autisme (Ruden et al., 2021).

La similarité de ces deux maladies se reflète également dans le modèle neurodéveloppemental : si nous l'avons abordé dans le cadre de la schizophrénie, il est aussi très courant dans les troubles du spectre autistique (Rapoport et al., 2012). Ainsi, la littérature sur le sujet avance que les troubles du spectre autistique ont également une origine génétique, et que certaines des mutations génétiques à risques sont communes entre la schizophrénie et l'autisme (Guilmatre et al., 2009 ; Doherty et Owen, 2014). L'environnement prénatal est également un facteur de risque commun aux deux maladies (Doi et al., 2022). Moins d'études se focalisent sur les facteurs de risques qui apparaissent plus tard étant donné que les troubles du spectre autistique apparaissent le plus souvent à l'enfance, et non à l'adolescence ou chez le jeune adulte comme la schizophrénie.

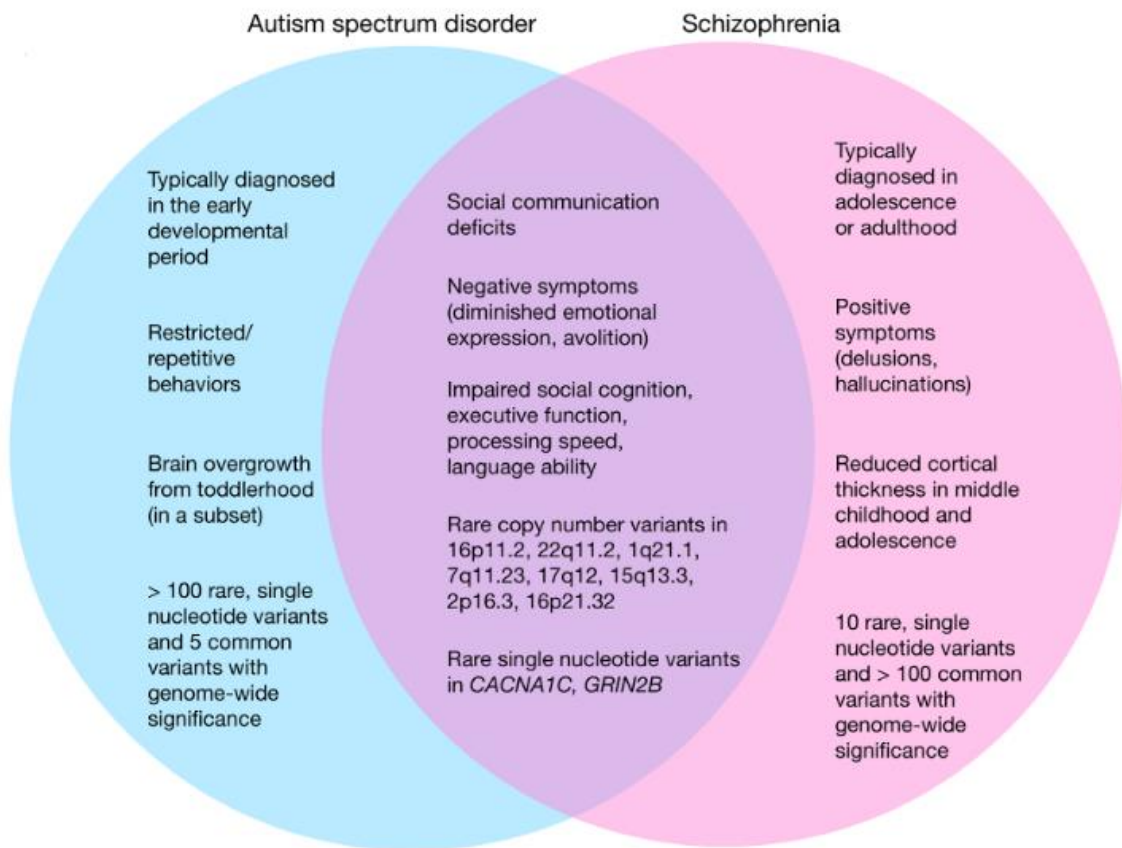


Figure 5 : Points communs et différences entre les troubles du spectre autistique et la schizophrénie. *Jutla et al., 2022.* Les deux maladies partagent des symptômes négatifs et cognitifs similaires, ainsi que des facteurs de risques génétiques similaires. Les différences sont dans l'âge de déclenchement de la maladie, les autres types de symptômes (comme les symptômes positifs), les répartitions d'épaisseurs corticales, et la variabilité des modifications génétiques.

La grande similarité entre schizophrénie et troubles du spectre autistique est un frein non négligeable à l'identification spécifique des patients au stade de prodrome de la schizophrénie, qui n'ont donc pas encore expérimenté de symptômes positifs.

La clé pour différencier les deux troubles pourrait donc être l'atteinte cognitive différentielle entre les maladies, ce qui nécessite une mesure quantitative et fiable telle que l'évaluation de la sensorimotricité fine.

2. Le contrôle moteur de la main

On attribue à Emmanuel Kant la phrase « La main est la fenêtre ouverte de l'esprit » car il a souvent défini la main comme effecteur de l'esprit de l'homme. Cette citation s'applique également au niveau neurophysiologique. En effet, la dextérité manuelle représente la catégorie de mouvement sur laquelle l'être humain a le plus de contrôle (De Luca et al., 1982). Elle est en effet bien plus précise que les limites de la vision ; on peut prendre l'exemple du chirurgien qui peut effectuer des mouvements de grande précision de l'ordre de 150 à 200 μm (Charles et Williams, 1989).

Cette complexité s'explique à la fois par la forte interaction anatomique entre le cerveau et la main et par la régulation cérébrale fine de tous ses mouvements.

A. Anatomie du cortex moteur primaire à la main

a) Le cortex moteur primaire

En 1950, l'importance cérébrale de la main est mise en évidence avec la naissance de l'homonculus (Penfield et Rasmussen, 1950). Cet être dysmorphique (Figure 6-A) représente la somatotopie du cortex sensorimoteur, soit l'espace cérébral alloué à chaque partie du corps (Figure 6-B), et donc la finesse de son contrôle sensorimoteur. Dans notre cas, nous nous concentrerons sur l'homonculus moteur (bien que le sensoriel soit très similaire).

Ainsi, on peut par exemple observer que la partie allouée au visage est très représentée au niveau du cortex moteur, ce qui permet une bonne communication. Mais c'est bien sûr la main, partie du corps permettant d'interagir avec tout son environnement, qui prend le plus d'espace cortical.

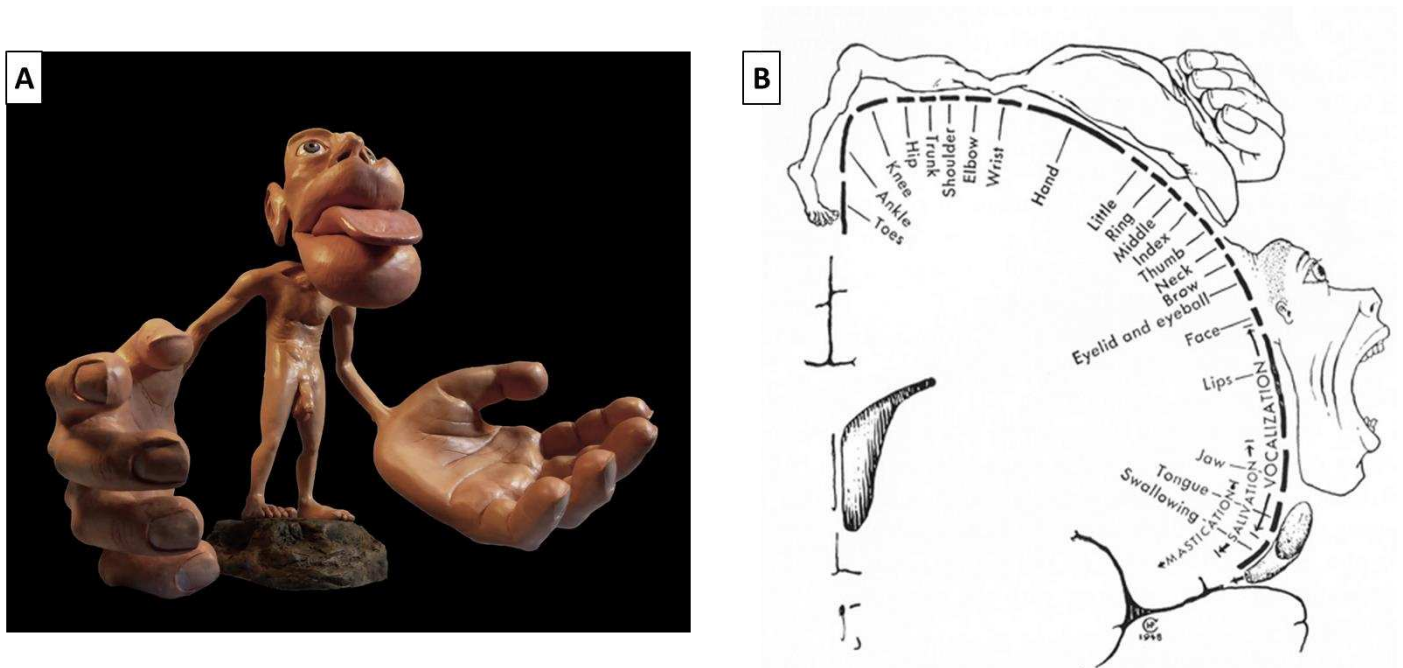


Figure 6 : Représentation corticale de la main. (A) Représentation de l'homonculus sensoriel de Penfield et Rasmussen. (B) Schéma de la représentation des membres et du visage au niveau du cortex moteur primaire.

Cette représentation motrice se trouve dans le cortex moteur primaire (M1), aire cérébrale située dans le lobe frontal, antérieure à la scissure de Rolando (ou sillon central, Figure 7). Antérieur au cortex moteur primaire, on trouve le cortex prémoteur (dont nous détaillerons la fonction plus bas). Le cortex sensoriel se situe dans le lobe pariétal, postérieur à la scissure de Rolando, et est donc très connecté au cortex moteur primaire.

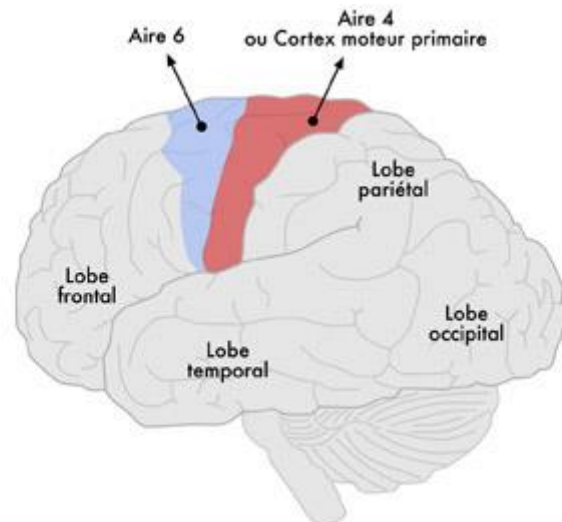


Figure 7 : Positions du cortex prémoteur (aire 6 sur le schéma) et du cortex moteur primaire (aire 4 sur le schéma).

b) Le tractus corticospinal

Le tractus corticospinal (Figure 8) est la structure qui permet la connexion des aires motrices au système neural musculaire. Il est constitué des axones en provenance du cortex qui projettent dans la moelle épinière. Pour cela, il passe par plusieurs structures sous-corticales telles que la capsule interne, le mésencéphale et la medulla oblongata (ou bulbe rachidien). Au passage entre la medulla oblongata et la moelle épinière, il opère une décussation : c'est-à-dire que les axones de la voie pyramidale (mouvement volontaire) traversent le plan médian. Ainsi, une lésion du cortex moteur primaire gauche résultera en une perte de motricité de la main droite, et cette motricité pourra être en partie récupérée en utilisant le cortex moteur primaire droit (Turton et al., 1996).

Nous nous concentrerons dans ce travail de thèse sur ce tractus corticospinal qui est responsable des mouvements volontaires, mais il existe aussi des structures d'origines sous-corticales impliquées majoritairement dans les mouvements involontaires. On trouve parmi elles les faisceaux réticulospinaux (impliqués dans la gestion de la gravité), le faisceau rubrospinal (impliqué dans la régulation motrice du membre supérieur), le faisceau vestibulospinal (impliqué dans l'équilibre), et le faisceau colliculospinal (impliqué dans les mouvements réflexes de la tête et du cou).

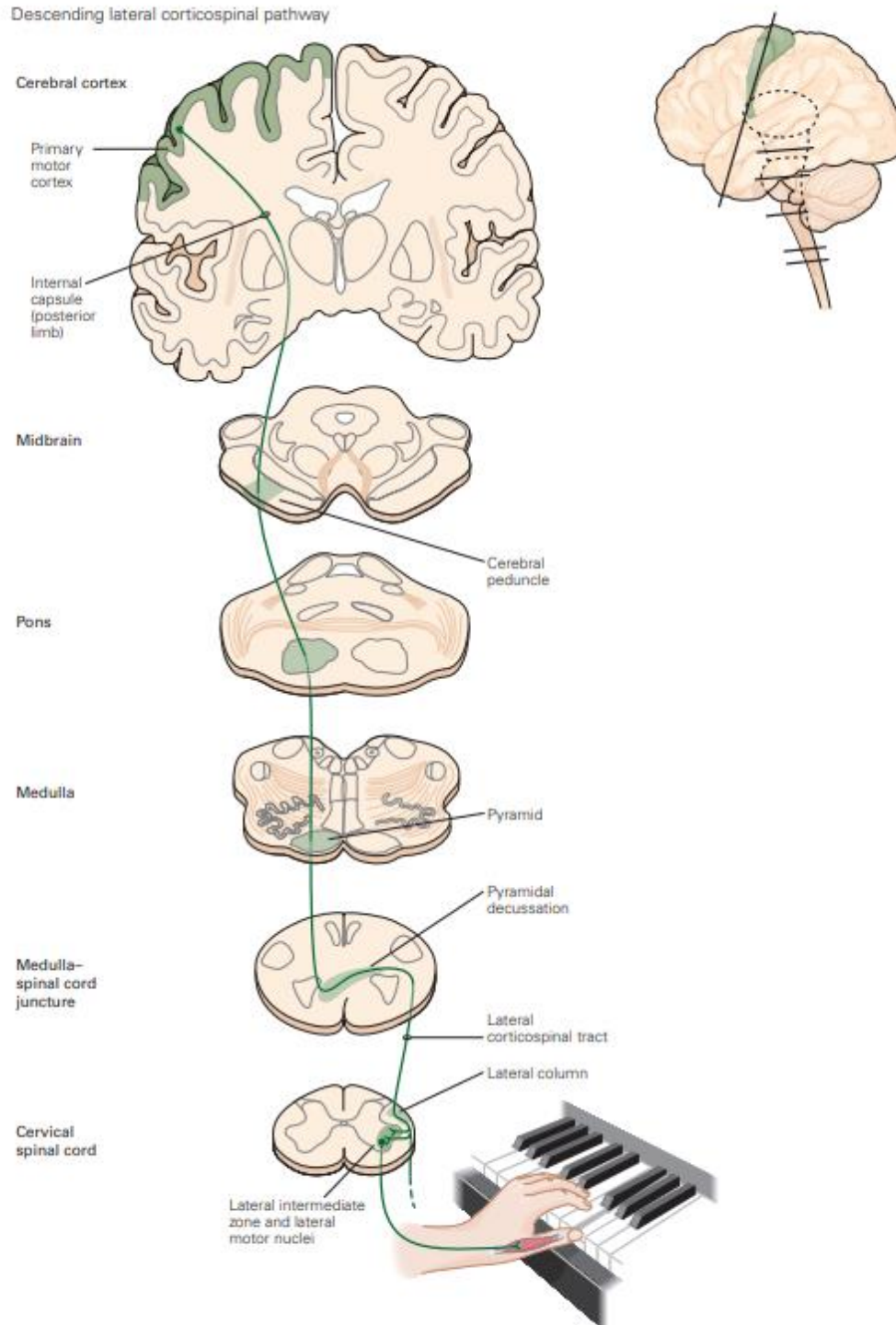


Figure 8 : Chemin du tractus corticospinal latéral. *Kandel et al.,2013.* Le tractus corticospinal commence dans le cortex moteur puis descend par la capsule interne, le mésencéphale, le pont du cerveau, la medulla oblongata, et, après décussation, finit dans la moëlle épinière.

c) L'innervation de la main

Quand la partie latérale du tractus corticospinal, dédiée aux membres, arrive au niveau des vertèbres cervicales C4, C5, C6, C7 et C8 et de la vertèbre thoracique T1, les projections nerveuses forment des synapses avec les interneurons de la moelle épinière et avec les motoneurons α . On passe alors du système nerveux central (SNC) au système nerveux périphérique (SNP) dont font partie ces motoneurons, qui vont innover (pour les activer) les muscles impliqués dans le mouvement de la main.

Coté sensoriel, trois nerfs vont ainsi innover les différents muscles de la main : le nerf médian, le nerf radial, et le nerf ulnaire (Figure 9).

- Le nerf médian innove la face palmaire du pouce, de l'index, du majeur, et de l'annulaire.
- Le nerf radial innove la face dorsale du pouce, de l'index, du majeur, et de l'annulaire.
- Le nerf ulnaire innove à la fois les faces palmaire et dorsales de l'annulaire et de l'auriculaire.

Ces relations entre les innervations sont intéressantes pour mesurer la subtilité des activations des doigts. En raison de la divergence de la commande corticale sur plusieurs groupes de motoneurons (et donc plusieurs muscles), mais aussi des partages des tendons entre les muscles, il est en effet très difficile d'activer le majeur et l'auriculaire sans activer l'annulaire.

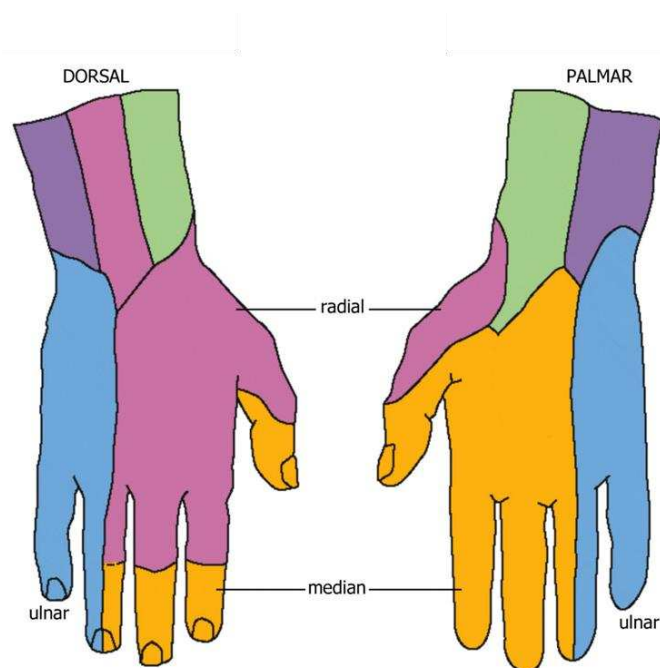


Figure 9 : Innervations des différents doigts. *Adaptée de Netter, 2011.* Le pouce, l'index, le majeur et l'annulaire sont innervées par le nerf médian. Le nerf radial innerve la partie dorsale de ces doigts. Le nerf ulnaire innerve l'annulaire et l'auriculaire.

Toute cette organisation fonctionnelle du système moteur, développée par les expériences de lésions chez le macaque (Lawrence et Kuypers, 1968), a permis de mettre en évidence la forte commande corticale de la main. La motricité fine a donc bien le potentiel pour être une porte d'entrée non-invasive vers le cerveau (Porter et Lemon, 1993). Cela nécessite cependant une bonne compréhension du fonctionnement du mouvement.

B. Le mouvement : de la préparation à l'action

a) L'intégration de l'information

La première étape avant d'effectuer un mouvement volontaire est de le préparer. Il faut pour cela intégrer les différents aspects du but de ce mouvement. Par exemple, si l'on veut saisir un objet, il faudra savoir quelle est la forme de cet objet et sa position dans l'espace péripersonnel (Milner et Goodale, 1992 ; Milner et Goodale, 2006).

Deux voies au sein du cerveau permettent l'intégration de ces flux d'informations (Ungerleider et Mishkin, 1982 ; Jakobson et Goodale, 1994 / Figure 10) :

- Le flux ventral passe par le cortex inférotemporal et compare l'information visuelle avec la représentation interne (Eskandar et al., 1992). Il est donc considéré comme le flux permettant d'intégrer des caractéristiques comme, par exemple, la forme de la cible.
- Le flux dorsal passe par le cortex pariétal postérieur et le cortex prémoteur, et est donc impliqué dans la production du mouvement (Fridman et al., 2006). Contrairement à celles du flux ventral, les cellules du flux dorsal ne s'activent que lorsqu'il y a une interaction avec le stimulus visuel (Andersen, 1987). Elles permettent une mise à jour continue des caractéristiques spatiales de la cible par rapport à l'espace péripersonnel (Saito et al., 1986 ; Newsome, Wurtz, Komatsu, 1988).

Ces deux voies ont aussi une fonction de contrôle de l'attention (Corbetta et Shulman, 2002), la voie dorsale étant impliquée dans le contrôle volontaire de l'attention (*Top-Down processing*) et la voie ventrale dans son contrôle involontaire en réponse à des stimuli extérieurs (*Bottom-Up processing*).

Le système frontopariétal permet de combiner les informations provenant de ces deux voies, qui sont donc interconnectées (Milner et Goodale, 2006). Elles ont cependant des origines et trajectoires corticales différentes. En particulier, le cortex préfrontal est impliqué dans ces deux voies d'intégration de l'information : Le gyrus frontal inférieur (*Inferior Frontal Gyrus*) reçoit des afférences de ces deux flux, et le gyrus frontal supérieur (*SFG : Superior Frontal Gyrus*), qui, avec le gyrus frontal moyen (*MFG : Middle Frontal Gyrus*) correspond au DLPFC (Petrides et Pandya, 1999), reçoit des informations du flux dorsal uniquement (Cisek et Kalaska, 2010 ; Takahashi et al., 2013).

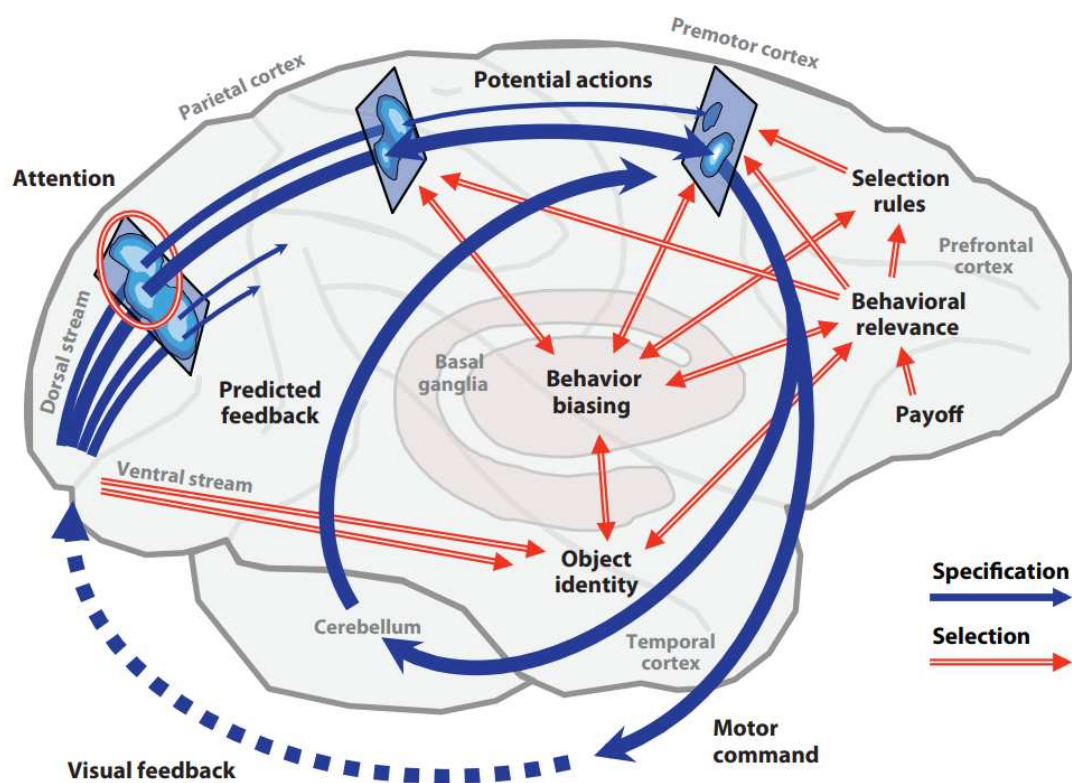


Figure 10 : Trajectoires des flux ventraux et dorsaux dans le cerveau. Cisek et Kalaska, 2010. Le schéma représente les trajectoires et interactions des flux ventraux et dorsaux dans le cadre de la génération d'un mouvement. Les flèches bleues représentent le flux dorsal qui dirige l'attention, intègre les informations spatiales, et prépare le mouvement. Les flèches rouges représentent le flux ventral qui perçoit les informations, intègre les caractéristiques de l'objet, et permet la sélection du mouvement le plus efficace. Tout cela correspond au contrôle *feedforward* tandis que la boucle entre cortex prémoteur et cervelet correspond au contrôle *feedback*. La flèche bleue en pointillé entre le cortex prémoteur et le cortex occipital correspond quant à elle à la *copie d'efférence* (pour plus de détails, voir partie 2-B-b).

Comme évoqué plus haut, le DLPFC est une aire cérébrale reconnue comme étant perturbée dans la schizophrénie. On peut donc s'intéresser aux problèmes que posera une mauvaise intégration de l'information sensorimotrice chez les patients.

Le modèle Bayésien du cerveau (Figure 11) permet d'avoir une bonne approche de ces problèmes. Ce modèle conçoit le cerveau comme un outil probabiliste : les informations perçues permettent de faire une prédiction de ce à quoi elles correspondent (Vilares et Kording, 2011). Par exemple, la perception visuelle permet la prédiction statistique de la longueur et de la hauteur d'un objet, mais elle doit pour cela utiliser des informations complémentaires telles que

la source lumineuse ou encore l'orientation du sujet par rapport à cet objet (Howe et Purves, 2002). L'addition de l'information haptique (i.e. du toucher) permet également d'augmenter la fiabilité de ces prédictions (Ernst et Banks, 2002).

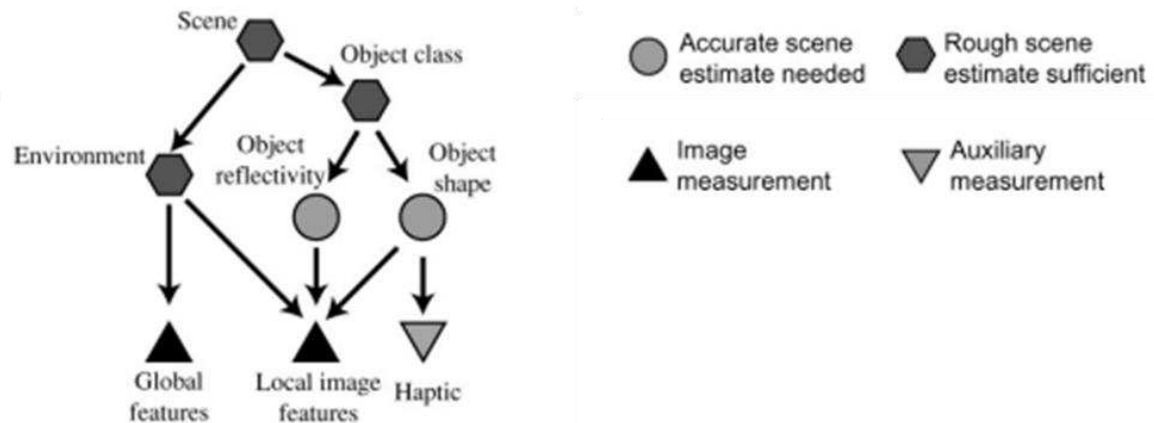


Figure 11 : La perception des informations selon le modèle Bayésien du cerveau. *Adaptée de Kersten et al., 2004.* La perception générale d'une scène permet de percevoir l'environnement et le type d'objet qui la compose. On peut préciser la perception en se focalisant sur les détails de l'objet comme la manière dont il reflète la lumière ou bien sa forme. Ainsi, les informations sur l'environnement permettent de percevoir les propriétés générales de l'image perçue, mais aussi des propriétés spécifiques de cette image quand couplées aux informations précises relatives aux objets. Cette image perçue peut encore être précisée par l'ajout au modèle de l'information haptique.

Afin d'éviter la surcharge d'informations, un échantillonnage Bayésien est effectué pour sélectionner la prédiction la plus probable, qui sera celle perçue par le sujet, et inhiber les autres. Cela peut être mis en évidence par l'utilisation de stimulations ambiguës (Moreno-Bote et al., 2011). Cependant, ce processus est plus compliqué pour les patients atteints de schizophrénie qui présentent un déficit d'inhibition cognitive (Beech et al., 1989) pouvant par exemple être observé en mesurant les saccades oculaires (Reuter et al., 2005 ; Carment et al., 2019). La perturbation de la capacité computationnelle du cerveau schizophrène pourra être à l'origine d'un déficit de la fonction de prédiction (Figure 12), et donc de fonctionnement, des patients (Fuchs, 2007), mais aussi d'une baisse de l'efficacité du contrôle moteur qui requiert une excellente estimation du monde extérieur (Gharamani et al., 1997).

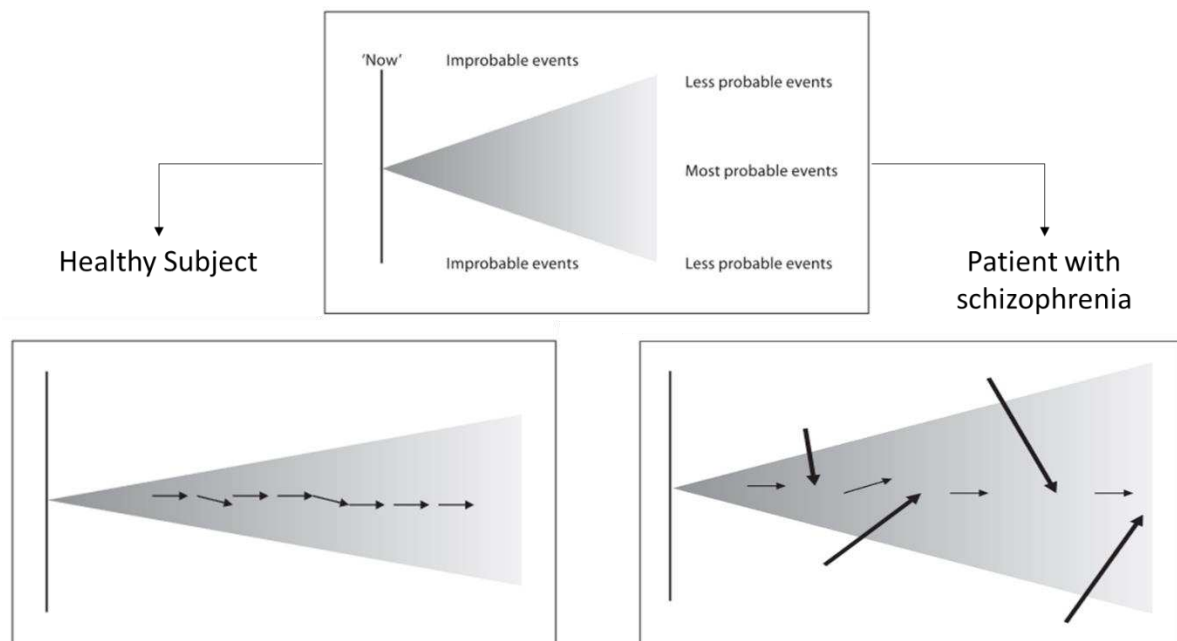


Figure 12 : Modèle des intrusions dans le train de pensées des patients atteints de schizophrénie. Adaptée de Fuchs, 2007. À partir d'un instant donné, le sujet sain (panel de gauche) pourra sélectionner et utiliser les informations qui l'entoure pour faire la prédiction la plus probable. Le patient atteint de schizophrénie (panel de droite) ne pourra pas opérer une sélection optimale des informations. Des informations inadéquates vont alors perturber le flux d'informations intégrées, ce qui résultera en une prédiction moins efficace.

b) La génération du mouvement

Nous nous concentrerons ici plus spécifiquement sur la voie dorsale en raison de son implication dans les mouvements précis visuomoteurs, comme ceux du membre supérieur. Cette implication est médiée par des projections du cortex pariétal postérieur vers les noyaux du pont, eux-mêmes liés au cervelet (Glickstein et May, 1982). Le cortex pariétal postérieur présente par ailleurs de nombreuses connexions avec les cortex prémoteur, préfrontal, et moteur (Cavada et Goldman-Rakic, 1989 ; Goldman-Rakic, 2007 ; Breveglieri et al., 2021), tous trois impliqués dans la mise en place du mouvement.

En effet, une fois les informations nécessaires au mouvement intégrées, ces autres aires cérébrales peuvent intervenir et produire la réponse motrice appropriée.

Ce processus repose sur l'utilisation des trois aires (Seitz et al., 2000), adjacentes dans le cortex frontal (Figure 13), et se déroule donc en trois temps :

- Le cortex préfrontal planifie l'action.
- Le cortex prémoteur organise le mouvement en fonction de cette action.
- Le cortex moteur primaire exécute le mouvement (contrôle les activations musculaires).

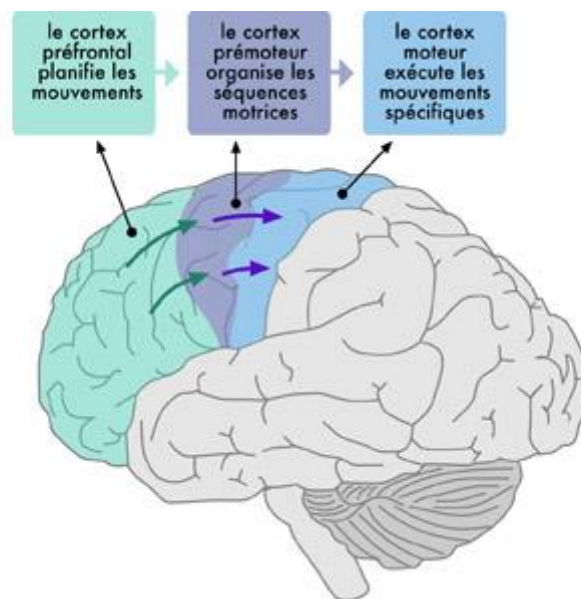


Figure 13 : Commande corticale nécessaire au mouvement. L'action choisie est générée au niveau du cortex préfrontal, organisée au niveau du cortex prémoteur, et exécutée au niveau du cortex moteur primaire.

En opposition à cette approche hiérarchique, d'autres théories abordent le concept de couplage entre action et perception (Feldman, 2009). Ce concept repose sur le stockage d'une action de référence à partir de laquelle le mouvement peut s'adapter, mettant ainsi la cognition et l'action au même niveau (Pozzo et al., 2006). On retrouve également ce couplage dans l'intégration du langage en observant des réponses des aires motrices à l'écoute de phrases et de mots (Pulvermüller et Fadiga, 2010).

Ces deux approches de l'intégration sensorimotrice ne sont cependant pas nécessairement indépendantes. On pourra simplement considérer que l'utilisation du système moteur en concomitance avec la perception fonctionne comme un facilitateur de l'intégration de cette perception, de la même manière que l'effet McGurk pour lequel c'est la connectivité occipito-temporal qui est modulée et l'interaction entre les informations visuelles et auditives qui permet une meilleure perception (Jones et Callan, 2003).

Cette organisation générale permet d'effectuer des mouvements optimisés, même s'ils peuvent tout de même contenir des erreurs. Pour avoir un mouvement parfait, il y a donc une étape supplémentaire de réajustement.

C. L'adaptation du mouvement

a) Fonctionnement

Les mouvements qui ne sont pas ajustés sont des mouvements considérés de type balistique, car ne changent pas une fois entamés. Nous pouvons prendre pour exemple l'image de quelqu'un qui attrape en plein vol une balle lancée à pleine vitesse. Il paraît ici évident qu'il est impossible d'ajuster le mouvement si la balle est déjà passée à côté de la main. On parle alors de contrôle *feedforward* (Figure 14-A) : le mouvement désiré est effectué après un calcul interne prenant en compte la cible du mouvement, mais n'est pas mis à jour (Wolpert et Kawato, 1998).

Imaginons maintenant que la balle est lancée une nouvelle fois de l'exacte même manière. On pourra alors utiliser les informations de la tentative précédente pour réduire l'erreur. Si l'on a vu la balle passer sous la main ou qu'on l'a touchée du bout des doigts à l'essai précédent, on pourra utiliser ces informations pour positionner plus précisément la main, grâce au souvenir de la commande motrice antérieure. Cette opération pourra être répétée plusieurs fois jusqu'à

attraper la balle à tous les coups. On dit qu'on utilise une *copie d'efférence* pour ajuster le mouvement (Ghez et al., 1990).

Enfin, prenons un dernier exemple où la balle sera plutôt posée sur une table. On pourra alors utiliser les retours sensoriels en continu pour adapter le mouvement en temps réel. Ce dernier processus de mise à jour du mouvement grâce aux retours sensoriels est le contrôle *feedback* (Figure 14-B).

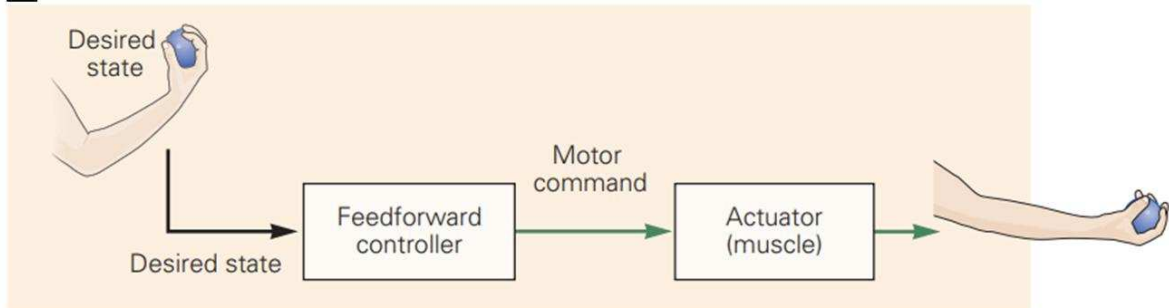
En résumé, trois contrôles permettent d'optimiser le mouvement :

- La *copie d'efférence* est l'image générée à l'itération du mouvement.
- Le contrôle *feedforward* est la production initiale du mouvement.
- Le contrôle *feedback* est la mise à jour en temps réel du mouvement.

Le contrôle *feedforward* est présent à chaque mouvement, mais le contrôle *feedback* ne peut être utilisé dans les mouvements trop rapides car il nécessite l'utilisation d'une boucle sensorimotrice de 200 ms en moyenne. Le système de *copie d'efférence* permet une prédiction du retour sensoriel du mouvement pour palier à ce problème. Ce système permet également de moduler l'intensité des retours sensoriels en fonction de la prédiction pour favoriser l'intégration des retours utiles à l'optimisation du mouvement (ce qui est d'ailleurs la raison pour laquelle il est impossible de se chatouiller soi-même).

Si ces trois aspects sont expliqués ici séparément, il est à noter qu'ils fonctionnent de concert en situation réelle. Ainsi la production du mouvement *feedforward* permet la génération d'une *copie d'efférence* qui est utilisée, en plus des informations motrices et sensorielles, pour avoir un contrôle *feedback* efficace.

A Feedforward control



B Feedback control

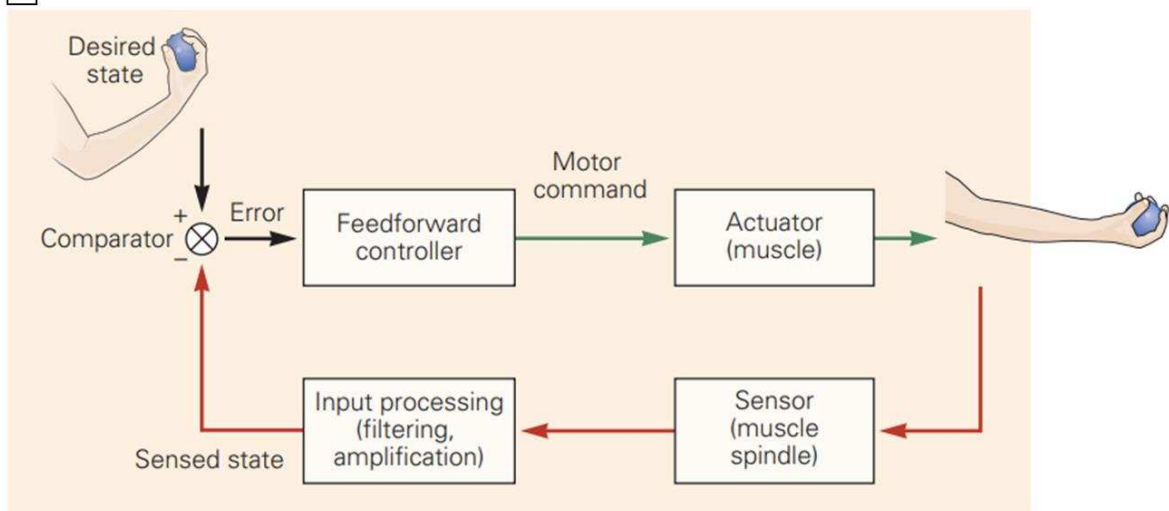


Figure 14 : Contrôles nécessaires à l'adaptation du mouvement. *Adaptée de Kandel et al., 2013.* **(A)** Modèle du contrôle moteur *feedforward* : le mouvement désiré est produit par une commande motrice qui agit sur le muscle. **(B)** Modèle du contrôle moteur *feedback* : le mouvement produit (*feedforward*) induit un retour sensoriel qui permet l'ajustement de la commande motrice et ainsi du mouvement.

b) Le Cervelet

La structure qui est le plus largement impliquée dans ce complexe système d'adaptation du mouvement est le cervelet. Il s'agit d'une structure en arrière du pont cérébral qui représente 10% du volume du cerveau mais plus de la moitié de ses neurones. Il reçoit de nombreuses afférences du cerveau ; avec 40 fois plus d'axones allant vers le cervelet que d'axones en sortant. Afin d'effectuer son action sur le mouvement, la majorité de ces afférences sont dirigées vers les aires motrice et prémotrice du cerveau (Middleton et Strick, 1998).

Le cervelet est divisé en deux hémisphères séparées au milieu par le vermis, et est constitué de trois lobes (Figure 15-A) :

- Le lobe antérieur qui est impliqué dans la régulation du tonus musculaire et la coordination des mouvements précis.
- Le lobe postérieur qui est impliqué dans la préparation du mouvement volontaire.
- Le lobe flocculo-nodulaire qui est impliqué dans l'équilibre et les mouvements oculaires.

Au niveau cellulaire, le cervelet est composé de trois couches (Figure 15-B) :

- La couche moléculaire, la plus superficielle.
- La couche des cellules de Purkinje.
- La couche granulaire, la plus profonde.

Les afférences cérébrales passent par la couche granulaire pour remonter jusqu'à la couche moléculaire selon deux voies distinctes :

- Fibre moussue → Cellule granulaire → Fibre parallèle → Cellule de Purkinje.
- Fibre grimpante → Cellule de Purkinje.

Ces deux voies d'afférences permettent la régulation fine de l'activité des cellules de Purkinje qui produisent un signal inhibiteur GABAergique. Le signal ainsi produit constitue l'afférence du cortex cérébelleux vers ses noyaux profonds qui, ensuite et par l'intermédiaire du thalamus, agissent sur les cortex préfrontal, prémoteur, et moteur primaire, et ainsi réguler le mouvement (Middleton et Strick, 1997).

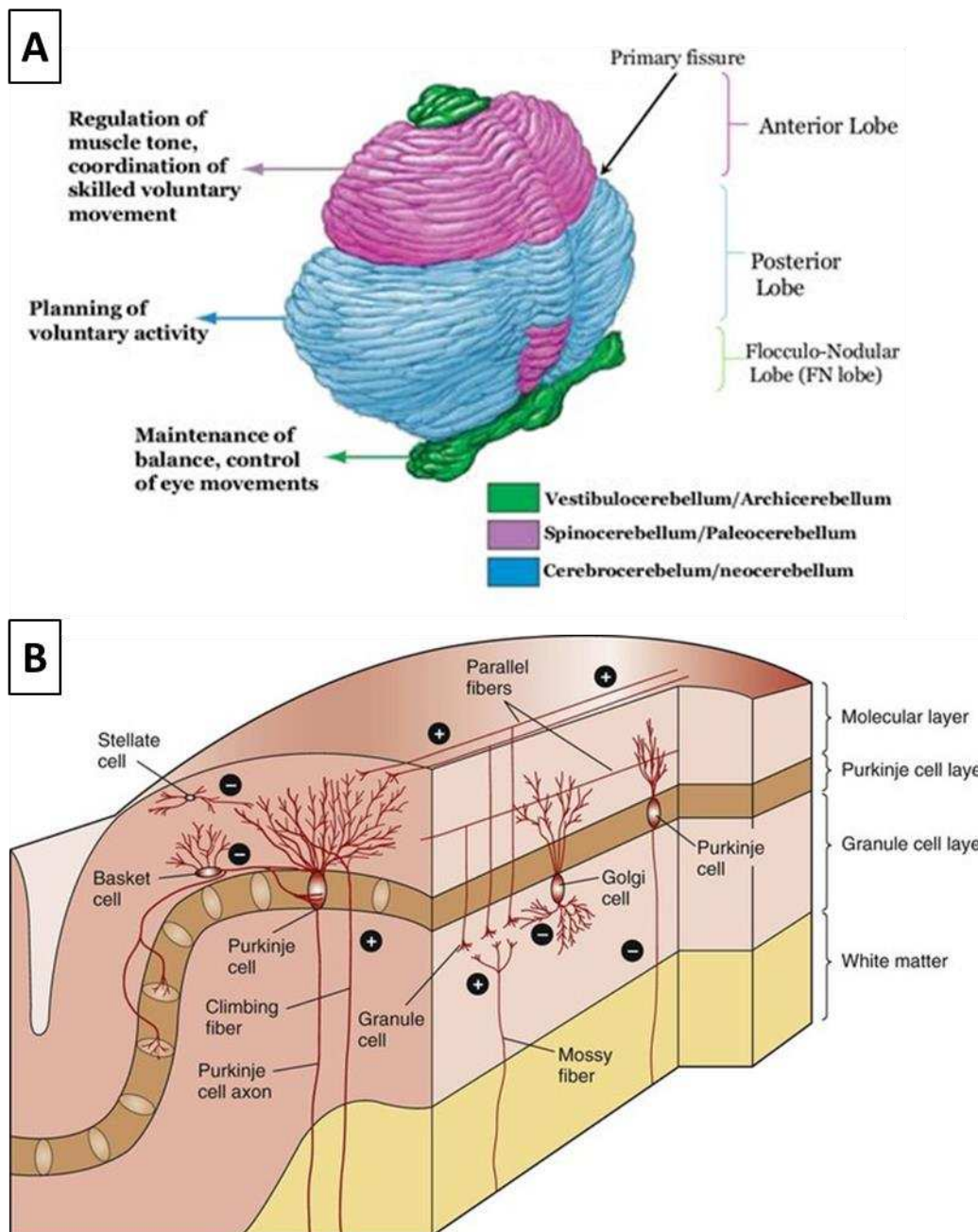


Figure 15 : Structures du cervelet. (A) Structure anatomique du cervelet : le lobe antérieur est impliqué dans le tonus musculaire et la coordination motrice, le lobe postérieur est impliqué dans la préparation du mouvement volontaire, et le lobe flocculo-nodulaire est impliqué dans l'équilibre et les mouvements oculaires. (B) Structure cellulaire du cervelet : les afférences corticales passent par les différentes voies nerveuses pour réguler l'activité des cellules de Purkinje qui représentent l'efférence inhibitrice du cervelet vers le cortex, par l'intermédiaire des noyaux profonds du cervelet qui projettent vers le thalamus.

3. Le mouvement et la sensorimotricité dans la psychose

En 1985, il a été démontré que l'injection de muscimol, un inhibiteur des GABA_a, induit une perte de la dextérité fine (Hikosaka et al., 1985). Dès lors, le lien entre la pathophysiologie de la schizophrénie impliquant les GABA_a et la mesure de la dextérité manuelle apparaît comme une piste à explorer. Mais avant d'en arriver à la dextérité manuelle, plusieurs études se sont intéressées à la motricité générale des patients.

Le concept de psychomotricité, soit le lien entre motricité et cerveau, apparaît au milieu du XIX^{ème} siècle dans le cadre des troubles mentaux (Griesinger, 1845).

Pour la schizophrénie plus précisément, les premières catégorisations par Kraepelin (1899), Kahlbaum (1874) et Bleuler (1911) font déjà état de troubles sensorimoteurs. Cette piste est cependant délaissée après 1950 avec l'arrivée des antipsychotiques de première génération, le déficit moteur leur étant attribué (Ayd, 1961). Elle est ensuite remise en avant par le neurologue Karl Leonhard en 1979 (Northoff et al., 2020). Malgré leur longue histoire avec la schizophrénie, les signes moteurs ont donc longtemps été délaissés dans les échelles d'identification de la maladie (Walther et Strik, 2012). Ils regagnent cependant de l'intérêt depuis ces dix à vingt dernières années.

Ainsi, la fonction motrice globale fait aujourd'hui à nouveau partie, avec l'attention et les capacités verbales, des mesures prometteuses pour identifier les patients (Erlenmeyer-Kimling, 2000), et pour comprendre la dynamique de la maladie (Braff et Geyer, 1990).

On peut prendre l'exemple du ralentissement psychomoteur présent dans la schizophrénie (Morrens et al., 2007), qui est maintenant considéré comme un potentiel marqueur de ce trouble (Osborne et al., 2020). Mais l'éventail de perturbations sensorimotrices permettant l'identification potentielle de troubles psychiatriques est bien plus large et diversifié.

A. Les Signes Neurologiques Mineurs

Les Signes Neurologiques Mineurs (*NSS : Neurological Soft Signs*) représentent un ensemble de symptômes sensorimoteurs qui ne peuvent être associés à la perturbation d'une zone unique et précise du cerveau.

Les déficits en intégration sensorimotrice (i.e. perception sensorielle et motrice) et en coordination motrice (i.e. organisation de séquences motrices complexes) sont les deux principaux types de déficits qui en font partie.

C'est sous cette forme que les symptômes moteurs sont étudiés dans le cadre de la schizophrénie à l'aide d'échelles cliniques, qui sont donc sujettes à la subjectivité des évaluateurs, et sont organisées en de manière ordinale.

a) Les différentes échelles de NSS

Un point important à noter est la variété de ces échelles cliniques. En effet, il existe plusieurs échelles qui s'intéressent aux NSS.

Parmi elles, les plus répandues sont :

- L'échelle Heidelberg.
- L'échelle *NES (Neurological Evaluation Scale)*.
- L'échelle *CNI (Cambridge Neurological Inventory)*.
- L'échelle Krebs (celle que nous utiliserons).

Les nombreuses différences inter-échelles (Figure 16) rendent difficiles les comparaisons des NSS entre les études (Chrobak et al., 2021).

Cependant, malgré ces différences, toutes les échelles mettent en évidence des déficits dans la motricité des patients atteints de schizophrénie.

Krebs	Heidelberg	NES
Motor Coordination		
Équilibre en ligne	Test d'Ozeretzki	Marche en tandem
Battement Talon-Pointe	Diadochokinésie	Mouvements alternants rapides (Droite/Gauche)
Pronation / Supination	Pronation / Supination	
Opposition Pouce/Index	Opposition Pouce/Index	Opposition Pouce/Index (Droite/Gauche)
Opposition Pouce / 5 doigts		
Poing-Tranche-Paume	Articulation	Doigt Nez/Oreille (Droite/Gauche)
Dysrythmie main		
Dysrythmie pied		
Asymétrie Droite/Gauche		
Sensory Integration		
Extinction Droite/Gauche (Visage/Main)	Marche	Intégration Auditive-Visuelle
Stéréognosie	Marche en tandem	Stéréognosie (Droite/Gauche)
Graphesthésie		Graphesthésie (Droite/Gauche)
Dessin : Cube	Discrimination de 2 points	Extinction
Reconnaissance Droite/Gauche (sur l'examineur)		Confusion Gauche/droite
Motor Integration	Tâches motrices complexes	Tâches motrices complexes
Marche	Doigt Nez	Poing-Annulaire (Droite- Gauche)
Marche Talon-Pointe	Poing-Tranche-Paume	Poing-Tranche-Paume (Droite- Gauche)
Équilibre	Orientation Spatiale et Droite/Gauche	Test d'Ozeretzki
Protrusion de la langue	Orientation Droite/Gauche	Autres
	Graphesthésie	Mouvements anormaux (Droite/Gauche)
Doigt Nez/Oreille		Équilibre
	Extinction Visage/Main	Tremblements (Droite/Gauche)
Qualité des praxies	Stéréognosie	Mémoire
		Tappes en rythme
Involuntary Movements	Signes sévères	Mouvements miroir (Droite/Gauche)
Syncinésies	Maintien du bras	Syncinésies (Droite/Gauche)
	Mouvements miroir	Convergence (Droite/Gauche)
Mouvements anormaux		Impersistance du regard (Droite/Gauche)
		Réflexes musculaires

Figure 16 : Comparaison des items des différentes échelles NSS. Les couleurs indiquent la similarité avec l'échelle Krebs (Krebs et al., 2000). Vert : Item en commun présent dans la même catégorie. Orange : Item en commun présent dans une autre catégorie. Vide : Item pas en commun.

b) Les NSS dans la psychose

De manière générale, les NSS sont plus hauts (i.e. plus impactés) chez les patients sur le spectre de la schizophrénie que chez les sujets sains (Das et al., 2019 ; Bansal et Gupta, 2021). Ils sont d'autant plus importants chez les patients avec un historique familial, soulignant ainsi qu'ils sont un bon reflet de la charge neurodéveloppementale (Fountoulakis et al., 2019). Chez les patients atteints d'un premier épisode psychotique et chez les individus à Ultra-Haut Risque, on observe plus spécifiquement des déficits dans les scores relatifs aux problèmes de dysrythmie et de temps de réaction plus longs, ainsi qu'aux mouvements involontaires (Pitzianti et al., 2019).

Les NSS sont également associés aux autres aspects de la pathophysiologie de la schizophrénie. En effet, ils sont associés aux déficits cognitifs évalués par CANTAB, un outil tablette (Forno et al., 2020), à une moins bonne adaptation aux saccades visuelles (Picard et al., 2012), ou encore aux taux de cytokines dans le sang, selon un effet dose-dépendant (Liu et al., 2020). Aussi, les baisses de GAD et Reelin évoquées plus haut ont pu être mises en évidence dans le cervelet des patients (Hosseini Fatemi et al., 2005 ; Thompson et al., 2009). Le cervelet étant grandement impliqué dans la coordination motrice, on pourra ici l'associer à un déficit en NSS. Enfin, les NSS ne sont influencés ni par l'âge et le sexe (Fountoulakis et al., 2019), ni par la durée de psychose non-traitée (Nkire et al., 2021), ni par les traitements antipsychotiques des patients (Pitzianti et al., 2019 ; Fritze et al., 2020). Grâce à ces spécificités, les NSS sont intéressants pour l'identification des patients atteints de schizophrénie ou à haut-risque (Feng et al., 2020), et montrent d'ailleurs une meilleure validité de discrimination pour les patients ayant expérimenté un premier épisode psychotique récemment que pour les patients atteints de schizophrénie chronique (Chen et al., 2019). Les NSS sont aussi présents chez l'enfant atteint de troubles du spectre autistique, surtout au niveau de la latéralisation moins marquée (Paquet et al., 2019).

Au-delà de l'identification des patients, plusieurs études longitudinales se sont intéressées à l'évolution des NSS au cours de la maladie. Ainsi, on a pu observer que les NSS empiraient chez les patients résistants au traitement (Lui et al., 2021), en particulier dans les scores de coordination motrice quand suivis sur 10 ans (Ferruccio et al., 2021). Le suivi pendant 1 à 2 ans de patients FEP sans traitement permet également de différencier les patients en rémission par rapport aux autres, car les NSS s'améliorent avec la rémission (Mayoral et al., 2012 ; Chen et al., 2019 ; Lizano et al., 2020). On peut donc utiliser les NSS pour prédire l'état clinique des

patients à 6 mois (Walther et al., 2016 ; Sambataro et al., 2020). Dans le cas de l'étude des patients chroniques, les NSS restent plus ou moins stables, avec tout de même une faible preuve de dégénérescence sur 1 an (Fountoulakis et al., 2019).

B. Corrélats neuronaux (IRM et TMS)

Les NSS ont aussi été associés aux mesures d'imagerie cérébrale et de neurophysiologie. On observe ainsi l'existence d'une altération du volume cortical dose-dépendante des NSS (Kong et al., 2020). De manière consistante dans les études IRM des NSS, on observe un déficit en volume des gyri médial et inférieur frontaux, du gyrus temporal supérieur, du gyrus précentral (M1), mais aussi du thalamus, du putamen, des noyaux caudés, et du cervelet (Picard et al., 2008 ; Mittal et al., 2017 ; Hirjak et al., 2019 ; Herold et al., 2020 ; Quispe Escudero et al., 2020). Ces déficits sont particulièrement associés aux scores relatifs à la coordination motrice et à l'intégration sensorimotrice. Toutes les aires cérébrales évoquées ici sont impliquées dans la planification du mouvement et/ou dans la boucle sensorimotrice (cf. chapitre 2). Ces associations sont présentes chez les patients atteints de schizophrénie chronique, psychose précoce, et chez les individus à Ultra-Haut Risque mais aussi chez les sujets sains dans une moindre mesure (Kong et al., 2019 ; Dazzan et al., 2004 ; Dazzan et al. 2006). En dehors du cortex, une plus grande diffusivité dans la matière blanche est associée à un plus grand déficit en NSS (Viher et al., 2022). Cette hausse de la diffusivité correspond à une plus grande quantité d'eau et peut donc être symptomatique d'une inflammation (Prasad et al., 2015).

De manière plus fonctionnelle et en s'éloignant des NSS, on a pu observer qu'une mauvaise connectivité des aires pariétale et motrice corrèle avec les symptômes négatifs et le fonctionnement global (Koch et al., 2008). Dans le cas de patients FEP sans traitements, on observe une baisse de la connectivité entre le cervelet et les cortex préfrontal, pariétal, et temporal (Cao et al., 2022). Étant spécifique des aires impliquées dans l'adaptation du mouvement (cf. chapitre 2), cette altération entraînera logiquement des déficits sensorimoteurs. Les différentes études de stimulation du cortex moteur primaire en TMS évoquées plus haut vont toutes dans le sens du déficit moteur chez les patients atteints de schizophrénie, mais peu comparent directement la TMS avec les NSS. On a cependant pu confirmer la mauvaise latéralisation des patients qui présentent plus de mouvements involontaires controlatéraux que les sujets sains (Hoy et al., 2006). Enfin, un paradigme de stimulation magnétique transcrânienne pour moduler l'excitabilité aux niveaux frontal et pariétal permet d'améliorer la dextérité manuelle des patients (Walther et al., 2020).

Objectifs et questions scientifiques

L'étude de la dextérité manuelle, en raison des nombreux éléments évoqués plus hauts, pourrait être un marqueur clinique efficace de la psychose (Térémetz et al., 2017). L'objectif de ce travail de thèse est de démontrer l'utilité d'une telle mesure.

Afin de mettre en pratique cette approche, nous avons développé un outil sous la forme d'une application tablette facile d'utilisation pour obtenir des données quantitatives et objectives de la dextérité manuelle des patients avec une évaluation d'environ vingt minutes.

Afin d'atteindre l'objectif de ce travail de thèse, plusieurs études expérimentales ont été mises en place pour répondre à plusieurs questions concernant notre outil :

- Est-ce que notre outil permet une quantification fiable et cohérente de la dextérité manuelle ? (Étude 1)
- Est-ce que la quantification de la dextérité manuelle permet la différenciation des patients psychiatriques (en particulier les patients en phase précoce de schizophrénie) et des sujets sains ? (Étude 2)
- Est-ce que des patterns spécifiques apparaissent dans les déficits de dextérité manuelle parmi les différents troubles neurodéveloppementaux et permettent une différenciation transdiagnostique entre schizophrénie et troubles du spectre autistique ? (Étude 2)
- Est-ce que les déficits en dextérité manuelle peuvent être mis en relation avec les mesures d'excitabilité et/ou d'inhibition corticale ? (Étude 2)
- Est-ce que ces mesures permettent de classifier les différents groupes de patients psychiatriques et les sujets sains ? (Étude 2)
- Est-ce que les mesures de dextérité manuelle ont le potentiel de capturer l'évolution symptomatique des patients ? (Étude 3)

Matériels et Méthodes

Outil tablette : l'application de dextérité manuelle

L'application tablette a été développée par notre équipe en collaboration avec l'entreprise Sensix (www.sensix.fr). Elle a été déposée le 13/11/2019 à l'Institut National de la Propriété Intellectuelle sous le numéro d'enregistrement DSO2019016918.

Le but de cette application est d'obtenir une évaluation rapide, quantitative, et objective des capacités psychomotrices des sujets. Dans cette optique, les tâches de la tablette s'inspirent des évaluations cliniques des NSS ainsi que des tâches de dextérité manuelle précédemment développées par l'équipe (Térémetz et al., 2015) pour obtenir une évaluation générale en 20 minutes environ. Le choix d'utiliser une tablette pour une mesure plus sensible de la dextérité est intéressant car focalisé sur l'extension des doigts, en grande partie gérée par les muscles extrinsèques de la main, qui sont plus difficiles à contrôler de façon indépendante. En effet, si l'on quantifie les coactivations extrinsèque-extrinsèque, on obtient 68% de coactivations, contre 56% pour les intrinsèque-intrinsèque (Maier et Hepp-Reymond, 1995).

Dans toutes les tâches, les doigts devaient être posés et maintenus sur l'écran (Figure 17-A). Si les doigts s'écartaient trop de la zone définie sur l'écran, la tâche s'arrêtait et ne recommençait que lorsque les doigts étaient correctement repositionnés. Cela a été fait dans le but de contrôler les baisses d'attention des sujets et les inciter à rester concentrés sur les tâches.

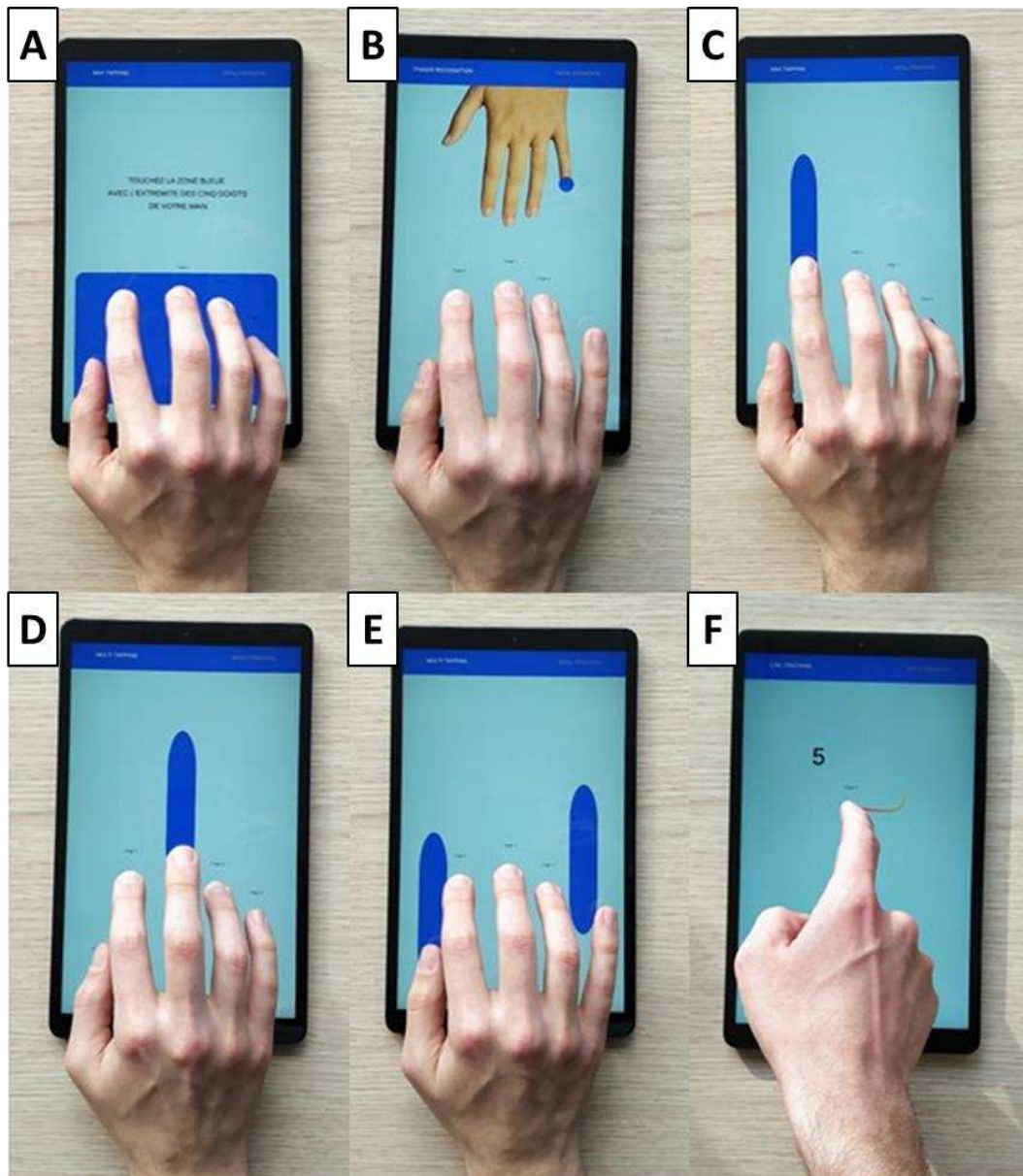


Figure 17 : Tâches de l'application tablette. *Adaptée de Rabah et al., 2022* (A) Les cinq doigts doivent être en permanence au contact de l'écran au sein du cadre bleu. (B) Tâche de *Finger Recognition* (C) Tâche de *Rhythm Tapping* (D) Tâche de *Sequence Tapping* (E) Tâche de *Multi Finger Tapping* (F) Tâche de *Line Tracking*.

A. Tâches de dextérité manuelle

a) Finger Recognition (FR)

La tâche de reconnaissance des doigts (en anglais : *Finger Recognition* / Figure 17-B) a pour but d'évaluer la capacité de rotation mentale du sujet, connue pour être perturbée dans la schizophrénie (de Vignemont et al., 2006).

Elle fonctionne comme ceci :

Une main apparaît en face de celle du sujet. Sur les doigts de cette main virtuelle apparaissent des pastilles bleues (doigt cible). Le sujet doit alors taper (i.e. lever puis reposer le doigt) le plus vite possible avec le doigt correspondant à la cible, tout en évitant les coactivations (i.e. activation non-voulue d'un ou plusieurs autres doigts).

Trois conditions, pour trois orientations, sont possibles :

- Condition *Mirror*
Les doigts du sujet et les cibles virtuelles sont alignés verticalement. Cette condition ne requiert pas de rotation mentale.
- Condition *Inverse*
Les doigts sont toujours alignés verticalement, mais la gauche et la droite sont inversées sur la main virtuelle. Cette condition requiert une rotation mentale de 180°.
- Condition *Perpendicular*
La main virtuelle est positionnée horizontalement sur l'écran à la main du sujet. Cette condition requiert une rotation mentale de 90°.

Pour chaque condition, 30 taps sont effectuées en 6 blocs (2 *Mirror* / 2 *Inverse* / 2 *Perpendicular*) de 5 taps randomisées entre les doigts.

Les variables utilisées comme mesures de performance sont :

- Le temps de réaction (*RT* : *Reaction Time*) en ms.
- Le taux de réussite (*Correct trial*) en % des essais totaux.
- Le taux de coactivations en % des essais totaux.

b) Rhythm Tapping (RhT)

La tâche de taps en rythme (en anglais : *Rhythm Tapping* / Figure 17-C) a pour but d'évaluer la capacité de contrôle temporel du mouvement des doigts du sujet, le jugement temporel étant perturbé dans la schizophrénie (Giersch et al., 2015).

Elle fonctionne comme ceci :

Une cible bleue apparaît sous le doigt que le sujet doit activer et un rythme auditif est produit. Le sujet doit taper avec le doigt demandé et se synchroniser avec le rythme entendu (condition *FB* : *Feedback*). Juste après les 10 premières taps, l'aide auditive disparaît et le sujet doit conserver le rythme pour 10 autres taps.

Chaque doigt effectue trois rythmes différents : 1, 2, et 3Hz.

Les variables utilisées comme mesures de performance sont :

- L'Intervalle Inter Tap (*ITI*) par rapport à l'ITI cible.
- La Variabilité Intra Sujet (*ISV*) entre les ITI.

c) Multi Finger Tapping (MFT)

La tâche de taps multiples (en anglais : *Multi Finger Tapping* / Figure 17-E) a pour but d'évaluer la capacité de sélection et d'individuation des doigts du sujet, censés refléter les déficits d'inhibition des patients (Carment et al., 2018).

Elle fonctionne comme ceci :

Une ou deux cibles bleues apparaissent sous les doigts à activer. Le sujet doit taper le plus vite possible avec le ou les doigts correspondants sans activer les autres.

Les essais sont randomisés entre 30 essais *Single Tap* (un seul doigt à activer), avec 6 taps par doigt, et 60 essais *Dual Tap* (deux doigts à activer), avec 6 taps par combinaisons possibles.

Les variables utilisées comme mesures de performance sont :

- Le temps de réaction (*RT : Reaction Time*) en ms.
- Le taux de réussite (*Correct trial*) en % des essais totaux.
- Le taux de coactivations en % des essais totaux.

d) Sequence Tapping (ST)

La tâche de mémorisation de séquence (en anglais : *Sequence Tapping* / Figure 17-D) a pour but d'évaluer la capacité de mémorisation du sujet, connue pour être perturbée dans la schizophrénie (Aleman et al., 1999).

Elle fonctionne comme ceci :

Une séquence de 5 taps est présentée au sujet sous la forme de cibles bleues qui apparaissent successivement sous les doigts à activer. Après 10 répétitions de la séquence, un signal sonore indique au sujet de reproduire la séquence sans l'aide visuelle des cibles bleues.

Deux séquences sont présentées aux sujets :

- Majeur – Annulaire – Index – Auriculaire – Pouce [3-4-2-5-1]
- Annulaire – Majeur – Auriculaire – Index – Pouce [4-3-5-2-1]

La variable utilisée comme mesure de performance est le nombre de taps réussies (*STT : Success Taps Trials* / de 0 à 5).

e) Line Tracking (LT)

La tâche de suivi de ligne (en anglais : *Line Tracking* / Figure 17-F) a pour but d'évaluer les capacités d'intégration visuomotrice continue et d'attention du sujet. Le mouvement de poursuite (Stuve et al., 1997) et le système attentionnel superviseur (Marczewski et al., 2001) sont en effet deux fonctions connues pour être perturbées dans la schizophrénie.

Elle fonctionne comme ceci :

Le sujet met son index sur un point bleu en bas de l'écran. Une ligne courbe apparaît et avance de manière imprévisible avec l'avancement du doigt du sujet. Cette ligne est toujours en avance de 150 pixels par rapport au doigt du sujet. Quand le doigt du sujet s'éloigne de plus de 100 pixels de la ligne, celle-ci s'arrête jusqu'à ce que le doigt soit à nouveau suffisamment proche.

Deux conditions sont possibles :

- *Condition Single-Task*
Le sujet doit suivre l'avancement de la ligne précisément en allant le plus vite possible.
- *Condition Dual-Task*
Pendant le suivi de ligne, le sujet doit également effectuer une tâche cognitive. Des formes (Triangle, Carré, Cercle, ou Étoile) ou des chiffres (de 1 à 9) peuvent apparaître ; les formes sont des distracteurs et doivent être ignorées tandis que les chiffres doivent être soustraits mentalement successivement à partir de 50.

Les variables utilisées comme mesures de performance sont :

- Le temps total nécessaire à effectuer la tâche en secondes.
- Le nombre moyen de pic de vitesse par seconde.
- Le nombre de micromouvements pendant la totalité de la tâche.

B. Traitement des données

Les tâches génèrent toutes un fichier texte spécifique une fois achevées. Ce fichier contient les positions x et y de chaque doigt à chaque image (*Frame*). La tablette ayant un taux de rafraîchissement de 60 images par seconde, on enregistre donc 60 fois la position de chaque doigt à chaque seconde. La Figure 18 présente des exemples de données brutes pour les tâches de *Finger Recognition* (Figure 18-A) et de *Line Tracking* (Figure 18-B).

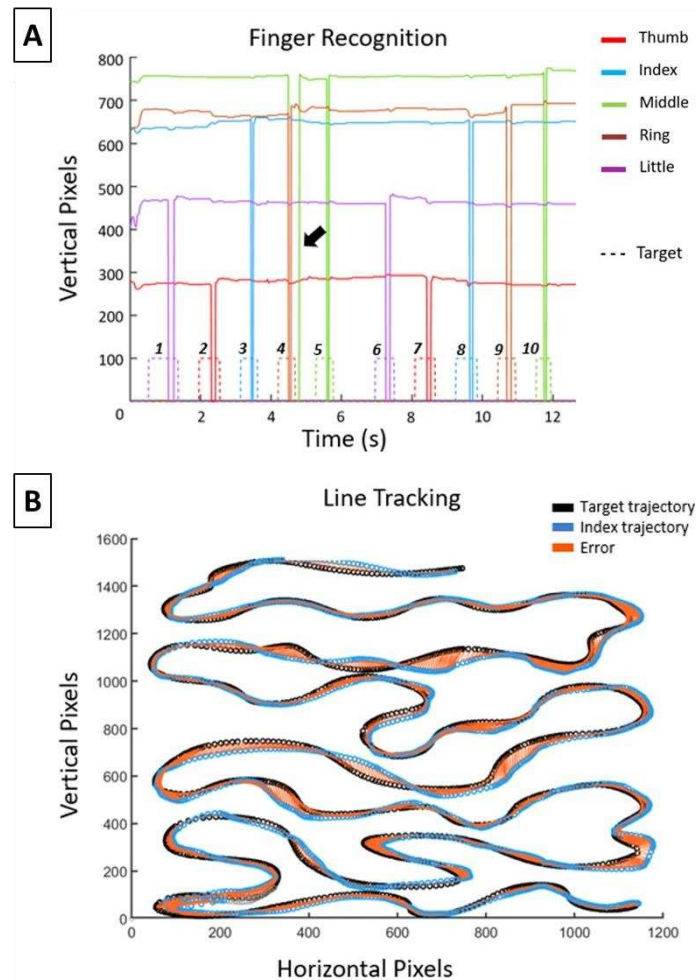


Figure 18 : Exemple de données brutes de l'application tablette. *Adaptée de Rabah et al., 2022 (A)* Position des doigts en fonction du temps. Quand le doigt cible est activé (i.e. levé), la valeur de position représentée en pixels tombe à zéro. Sur l'exemple, on observe une coactivation du majeur quand l'annulaire est demandé à quatre secondes de tâche. Les résultats bruts se présentent de manière similaires à cet exemple pour les tâches de *Finger Recognition*, *Rhythm Tapping*, *Multi Finger Tapping*, *Max Tapping*, et *Sequence Tapping*. **(B)** Exemple de résultats bruts du *Line Tracking*. Chaque cercle bleu représente la position (x,y) du doigt sur la tablette pour une image (à un taux de rafraîchissement de 60 images/seconde). Les cercles noirs représentent la trajectoire cible présentée au sujet et les traits orange représentent l'erreur dans le suivi de la ligne.

Étude 1 : Méthodes spécifiques à l'étude sur la fiabilité et la validité de l'outil chez les sujets sains

A. Design de l'étude

Pour tester la fiabilité de l'outil tablette, des sujets sains ont été évalués à deux reprises par différents expérimentateurs. Les instructions données étaient les mêmes au cours des deux sessions, qui étaient séparées de 2h au minimum et de 19 jours au maximum.

La validité de notre mesure de la dextérité manuelle a été évaluée par rapport à :

- Son évolution en fonction de l'âge, car le vieillissement est associé à un ralentissement moteur (Falkenstein et al., 2006).
- Sa corrélation avec les mesures classiques de dextérité manuelle telle que le *Box & Block Test (BBT)* et le *Moberg Pick-up Test (MPUT)* (respectivement Figure 19-A et Figure 19-B).
- Sa corrélation avec les mesures du Dextrain manipulandum (Figure 20), autre outil de l'équipe qui mesure la force de flexion des doigts (la mesure utilisée sera celle d'une tâche similaire au *Multi Finger Tapping* de l'outil tablette).

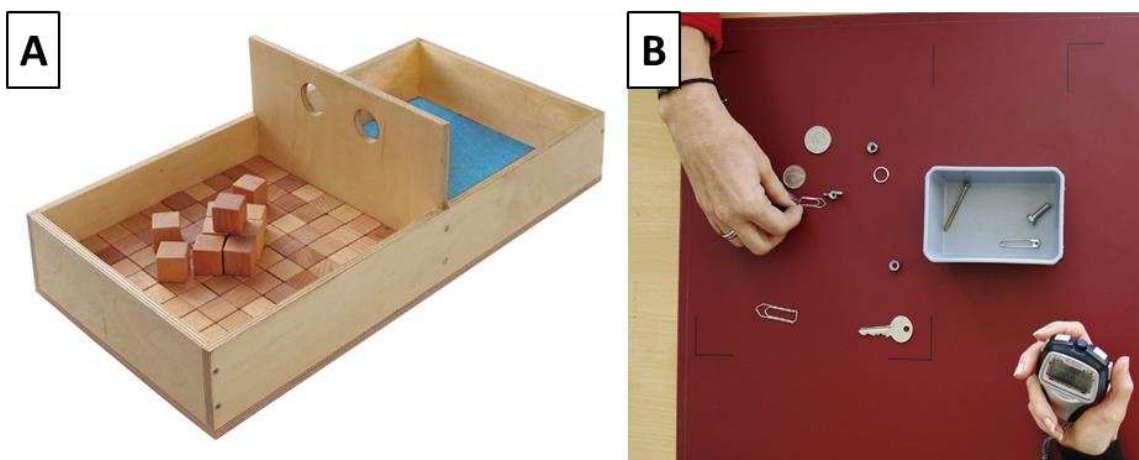


Figure 19 : Évaluations de la dextérité manuelle. (A) *Box & Blocks Test (BBT)*. Le score est le nombre maximal de blocs déposés en 1 min. (B) *Moberg Pick-Up Test (MPUT)*. Le score est le temps nécessaire pour déposer les 12 objets.



Figure 20 : Dextrain manipulandum. L'outil se tient dans la main avec les cinq doigts au contact des pistons, reliés à des capteurs de force.

B. Participants

L'étude de fiabilité a été faite sur un échantillon de 34 sujets sains (18 femmes et 16 hommes âgés de 35 ± 11 ans).

L'étude de la validité a été faite sur un autre échantillon de 54 sujets sains (30 femmes et 24 hommes) âgés de 49 ± 18 ans, à l'exception de la corrélation avec l'âge qui a été mesurée au travers des deux échantillons de sujets ensemble, soit 88 sujets sains. Le confort et l'intérêt pour l'outil ont aussi été évalués par une note allant de 0 à 10, 0 représentant le score le plus mauvais, et 10 le meilleur.

Étude 2 : Méthodes spécifiques à l'étude sur la validité de l'outil dans la psychose

A.Design de l'étude

Afin de valider la capacité de l'outil à discriminer les patients des sujets sains, des patients psychiatriques ont été évalués à travers toutes les tâches de la tablette. Ces données ont été analysées de manière à chercher des différences de groupes, puis à utiliser ces différences pour créer des modèles de classification des groupes. En parallèle, des mesures neurophysiologiques d'excitabilité et d'inhibition corticale ont été obtenues par stimulation magnétique transcrânienne.

B.Participants

a) Recrutement

Quatre groupes de 20 sujets ont été recrutés au GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences pour répondre à la question de l'étude : un groupe sujets sains (Control), un groupe de patients ayant expérimenté un premier épisode psychotique (FEP), un groupe de patients atteints de schizophrénie (SCZ), et un groupe de patients atteints de troubles du spectre autistique (ASD).

Les sujets sains étaient matchés en âge avec les patients atteints de schizophrénie ou de troubles du spectre autistique. En revanche, les patients ayant récemment expérimenté un premier épisode psychotique (<1an) étaient logiquement plus jeunes étant donné le fait que cet état est celui qui précède l'apparition de la schizophrénie chronique.

Tous les groupes, exceptés les patients FEP, étaient constitués de légèrement plus d'hommes que de femmes. Cela correspond à la littérature qui souligne des prévalences supérieures de ces troubles psychotiques chez les hommes, les œstrogènes ayant un effet neuroprotecteur (Rao et Kölsch, 2003). On peut alors supposer que, parmi les patientes du groupe FEP, certaines n'opéreront pas de transition vers la schizophrénie.

Tous les sujets avaient un niveau d'éducation, mesuré en nombre d'années d'études, similaire (tendance à être légèrement plus élevé pour les sujets sains).

Les âges de premier épisode étaient similaires pour les groupes FEP et SCZ (FEP : 20 ± 2 / SCZ : 21 ± 5) qui ont une pathophysiologie similaire, et plus jeunes pour les patients ASD (5 ± 3).

Le dosage de médicaments antipsychotiques (en équivalent Chlorpromazine) était similaire dans les groupes FEP et SCZ. Seulement quatre patients du groupe ASD avaient reçu des antipsychotiques.

b) Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour être inclus dans l'étude, les sujets devaient avoir entre 18 et 50 ans (excepté pour les patients FEP qui devaient avoir entre 18 et 30 ans).

Les patients FEP devaient être diagnostiqués selon les critères de la CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental States).

Les patients SCZ devaient être diagnostiqués comme atteints de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif selon les critères de la DSM-V, avoir une symptomatologie stable, et être traités avec une dose stable d'antipsychotiques depuis plus d'un mois.

Enfin, les patients ASD devaient aussi être diagnostiqués comme atteints de troubles du spectre autistique selon les critères de la DSM-V.

Les sujets étaient exclus si leur Quotient Intellectuel (QI) était inférieur à 70, s'ils avaient des contre-indications à la stimulation magnétique transcrânienne (implant cérébral, pacemaker, historique d'épilepsie).

Les sujets sains ne pouvaient pas être inclus dans l'étude s'ils avaient un historique de trouble psychiatrique personnel ou dans leur famille proche.

C. Évaluations cliniques et neuropsychologiques

Une fois inclus dans l'étude, les sujets venaient pour une première visite avec une neuropsychologue.

Les trois groupes patients ont été évalués par la BPRS (Ventura et al., 1993), et les groupes FEP et SCZ ont également été évalués par la PANSS (Kay et al., 1987), échelle conçue plus spécifiquement pour les pathologies psychotiques.

Les capacités cognitives ont été évaluées pour tous les groupes en mesurant le QI par l'intermédiaire du WAIS-IV (Wechsler Adult Intelligence Scale) (Wechsler, 2008).

Afin d'avoir une mesure plus précise de l'attention et l'inhibition des sujets, l'évaluation incluait également le STROOP test (Stroop, 1935).

Enfin, les symptômes moteurs ont été évalués dans tous les groupes par l'échelle des NSS version Krebs (Krebs et al., 2000).

D. Stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

La stimulation magnétique transcrânienne (*TMS : Transcranial Magnetic Stimulation*) est une technique de stimulation cérébrale non invasive qui utilise des champs magnétiques pour activer les réseaux électriques neuronaux. En activant le cortex moteur primaire, on peut ainsi mesurer de manière quantitative plusieurs paramètres neurophysiologiques.

Pour cela, on enregistre les potentiels évoqués moteurs (*MEP : Motor Evoked Potential*), soit l'activité musculaire résultante de la stimulation magnétique, par électromyographie (EMG).

a) Matériel

Les sujets étaient assis sur une chaise avec le bras droit posé au repos sur une table. Une bobine TMS en forme de huit (Figure 21-B) alimentée par un simulateur BiStim (Figure 21-A), tous deux conçus par l'entreprise Magstim (www.magstim.com) ont été utilisés pour stimuler le cortex moteur primaire (M1) et plus précisément le *Hand knob* qui est la zone de M1 permettant l'activation du premier interosseux dorsal (*FDI : First Dorsal Interosseus*), muscle de la main

qui a été mesuré. Afin de conserver précisément la localisation des stimulations, un système de neuronavigation (www.ant-neuro.com/products/visor2) a également été utilisé.

L'activité musculaire a été enregistrée par deux électrodes EMG (www.adinstruments.com) de surface Ag/AgCl sur le FDI et l'ADM (Abductor Digiti Minimi), muscle de l'hypothenar qui servait de contrôle de spécificité de la stimulation. Les signaux EMG ont été amplifiés avec un CED 1902, échantillonné à 1 kHz par l'intermédiaire d'un CED Power1401 connecté à un ordinateur utilisant le logiciel Spike2V6 (www.ced.co.uk).

Pour les stimulations du cervelet, une bobine spéciale double cône (Figure 21-C), pouvant stimuler des structures plus profondes, a été utilisée. Cette bobine était positionnée à 5 cm en latéral de l'occiput.

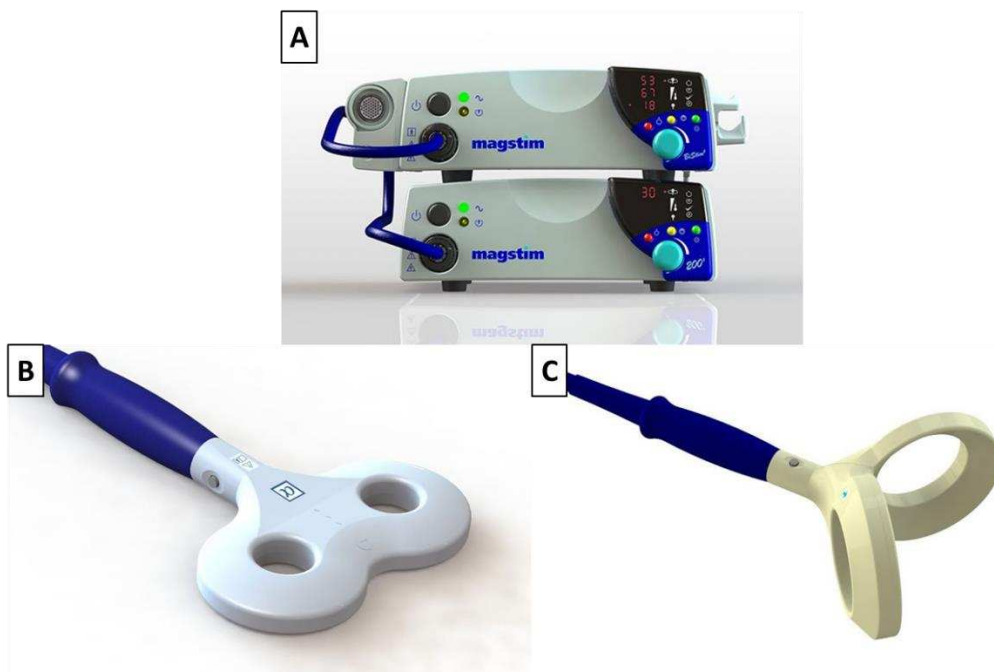


Figure 21 : Matériel pour la stimulation magnétique transcrânienne. (A) Stimulateur BiStim Magstim. (B) Bobine en forme de huit. (C) Bobine double cône.

b) Mesures

La zone de stimulation optimale (Hotspot) a été définie comme étant la zone pour laquelle la stimulation TMS induisait le MEP le plus élevé dans le FDI (Figure 22-A).

Deux mesures d'excitabilité corticale ont été utilisées :

- Le seuil moteur (*rMT : resting Motor Threshold*) est l'intensité de stimulation (en % de l'intensité maximale du stimulateur) pour laquelle 5/10 stimulations induisent un MEP (Figure 22-B) avec une amplitude supérieure à 50mV (Rossini et al., 1994).
- La courbe de recrutement (*Recruitment Curve*) permet de mesurer la dynamique de recrutement des axones. Elle correspond à la pente de l'amplitude moyenne des MEPs sur 10 stimulations pour chacune des intensités suivantes : 90/95/100/105/110/115/120% du rMT.

Deux mesures d'inhibition corticales ont été utilisées :

- L'inhibition intra corticale à court intervalle (*SICI : Short-interval Intra Cortical Inhibition* / Figure 22-C) correspond à l'inhibition de M1 à la suite d'une stimulation conditionnante présentée 2 ms avant la stimulation test pour activer uniquement les interneurons GABAergiques (Di Lazzaro et al., 2007). L'intensité du stimulus conditionnant était à 80% du rMT tandis que celle du stimulus test était à 120% du rMT. Le SICI a été défini comme étant le pourcentage de réduction du MEP conditionné par rapport au MEP non conditionné.
- L'inhibition cérébello-cérébrale (*CBI : Cerebellar Brain Inhibition*) correspond à l'inhibition de M1 à la suite d'une stimulation conditionnante présentée au niveau du cervelet 5 ms avant la stimulation test à 120% du rMT (Fernandez et al., 2018). Afin d'éviter un trop grand inconfort pour les sujets, l'intensité de stimulation au niveau du cervelet était à 50% du rMT. Le CBI a été défini comme étant le pourcentage de réduction du MEP conditionné par rapport au MEP non conditionné.

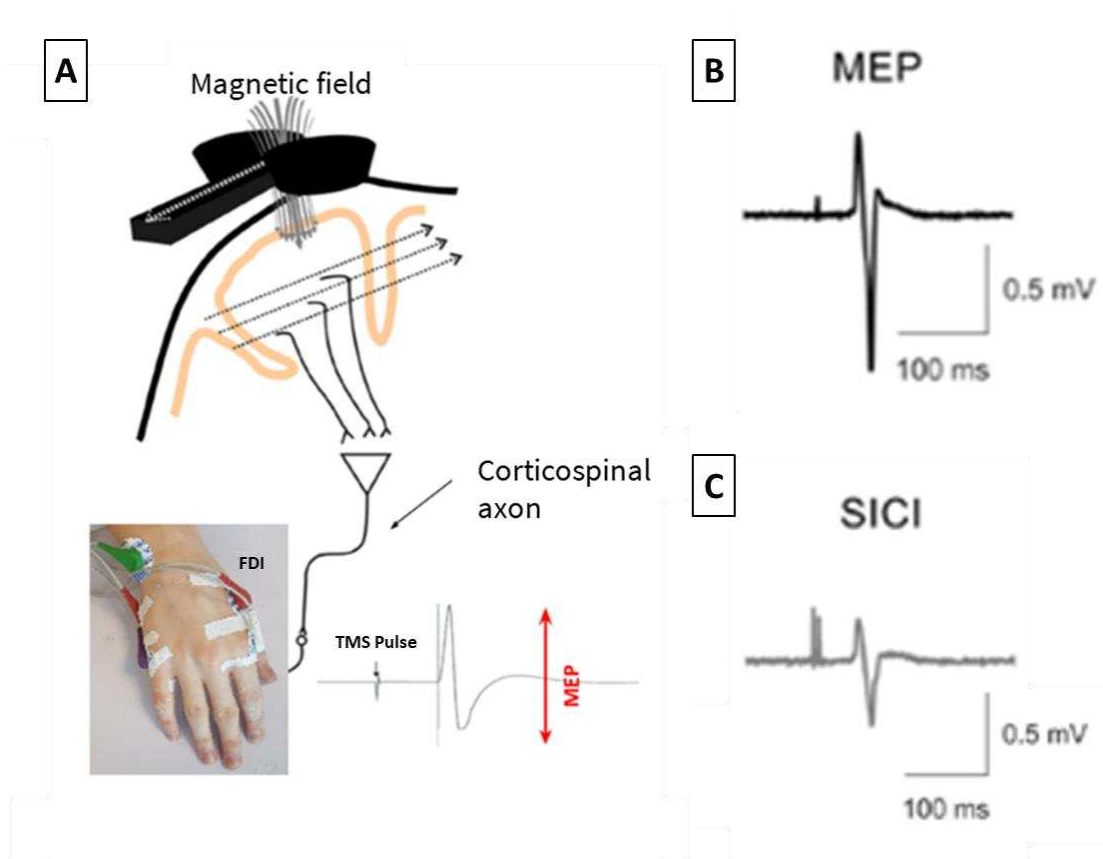


Figure 22 : Fonctionnement de la stimulation magnétique transcrânienne. (A) Le champ magnétique appliqué sur le cortex moteur primaire du sujet induit un potentiel d'action dans les neurones. Ce signal électrique physiologique suit le tractus corticospinal et peut être enregistré au niveau du FDI par électromyographie. (B) Potentiel évoqué moteur typique. (C) Potentiel évoqué moteur conditionné par une stimulation avant la stimulation test, produisant une Short-Interval Cortical Inhibition (SICI).

Étude 3 : Méthodes spécifiques à l'étude sur l'évolution des patients psychotiques (en cours)

A.Design de l'étude

Pour cette étude, le projet est de recruter, au travers de 13 centres français, 240 patients FEP âgés de 16 à 35 ans, et de les suivre sur 9 mois. La première étape est le projet pilote qui a pour but d'inclure 40 patients.

Les patients sont inclus dans l'étude après leur premier épisode psychotique (au plus tard deux ans). Ce diagnostic est fait selon les critères de l'évaluation CAARMS (*Comprehensive Assessment for At Risk Mental State*), en version française (Krebs et al., 2014). Ils signent le formulaire de consentement éclairé à ce moment.

Ils sont alors soumis à une première série d'évaluations cliniques et neuropsychologiques. L'échelle principale d'évaluation est la Performance Sociale et Personnelle (*PSP : Personal and Social Performance*). Cette échelle vise à mesurer les capacités du patient à avoir des activités sociales utiles (i.e. travail ou études), des relations personnelles et sociales, une bonne hygiène de vie, et un contrôle sur son comportement (Juckel, 2014). De nombreuses autres évaluations sont faites en parallèle ; parmi lesquelles de l'imagerie cérébrale, des prélèvements sanguins, des auto-questionnaires, des évaluations cliniques, ou encore des évaluations neuropsychologiques.

Notre outil tablette se place au sein de ces questions secondaires.

Après cette première session d'évaluation, et en parallèle de leur traitement antipsychotique, les patients sont divisés en deux bras : un groupe avec un entraînement cognitif personnalisé, et un autre groupe avec des jeux vidéo à faible impact cognitif, servant de groupe contrôle. Toutes les évaluations sont faites en aveugle (i.e. l'évaluateur ne connaît pas le protocole proposé au patient). Cet aveugle sera levé à la conclusion de l'étude.

Après 3 mois de cet entraînement, à raison de quatre séances de 30min par semaine, les patients reviennent pour être réévalués par la batterie d'évaluation. Enfin, pour vérifier le maintien dans le temps des résultats, les patients seront une dernière fois réévalués 6 mois plus tard, sans aucun entraînement entre la deuxième et la troisième session d'évaluation (Figure 23).

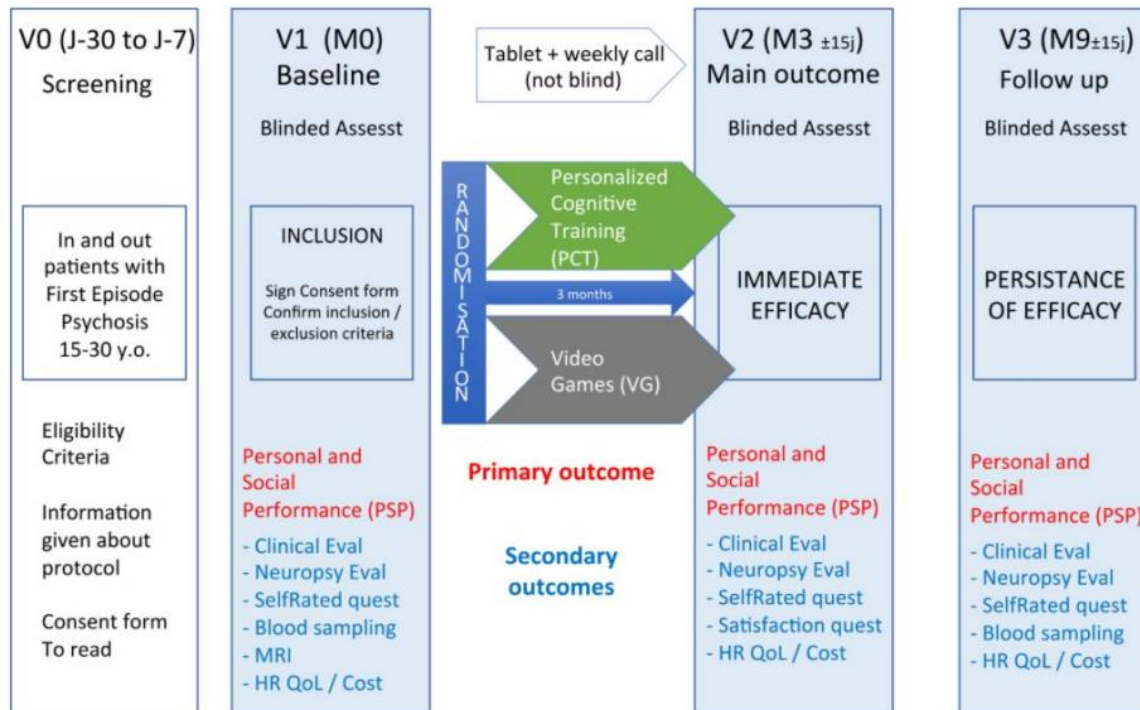


Figure 23 : Protocole de la troisième étude. Les patients sont évalués par une batterie de tests et suivent pendant trois mois un entraînement cognitif personnalisé ou utilisent des jeux vidéo à faible impact cognitif. Ils sont ensuite réévalués à trois mois post-inclusion, et à neuf mois post-inclusion.

À l'heure actuelle, le projet en est au stade de pilote et 26 patients ont été enregistrés, et 12 d'entre eux sont revenus pour la seconde évaluation. Aucun patient n'a encore été évalué une troisième fois.

L'étude étant encore en cours, l'aveugle n'a pas encore été levé, les résultats préliminaires présentés ici concerneront les deux groupes de l'étude.

B. Participants

Pour la première évaluation, 27 patients ont été évalués avec l’outil tablette. Après trois mois, 12 patients ont pu être réévalués. Les groupes dans lesquels ces patients ont été placés restent cependant une information inconnue au moment de la rédaction de ce travail de thèse.

C. Modifications de l’outil tablette

Avec les informations récoltées lors des études précédentes, la procédure d’évaluation par l’outil tablette a été améliorée. Principalement, l’outil présente maintenant une courte étape de familiarisation pour chaque tâche. De plus, la durée de certaines tâches a été modifiée pour assurer un ratio plus optimisé entre le temps d’évaluation et la qualité des données recueillies. Ainsi, le *Line Tracking* sera par exemple répété quatre fois, randomisées entre deux simple-tâches et deux double-tâches.

Analyses statistiques

Les données, extraites par MATLAB (<http://www.mathworks.com/>) à partir des fichiers bruts, ont été analysées avec les logiciels SPSS (<http://www.ibm.com/>) et R (<https://www.r-project.org/>).

Pour chacune des trois études, la distribution des données a été évaluée par des tests de Shapiro-Wilk. Les variables ayant une distribution Gaussienne (normale) ont été analysées avec des tests paramétriques (Corrélation de Pearson, t-test de Student, et ANOVA) tandis que les autres ont été analysées avec des tests non-paramétriques (Corrélation de Spearman, t-test de Wilcoxon, et tests de Kruskal-Wallis ou de Scheirer-Ray-Hare). Les détails de l’utilisation de ces tests dans chaque étude, ainsi que les analyses spécifiques à ces études, sont présentés ci-dessous.

A. Étude 1 : Fiabilité et validité de l'outil

Pour les tâches de *Finger Recognition* et *Multi Finger Tapping*, les sujets étaient exclus si moins de 50% des essais étaient réussis. Les essais avec des temps de réaction inférieurs à 150ms ont aussi été exclus car considérés comme des anticipations de la part des sujets (Deary et Der, 2005). Ces procédures ont mené à l'exclusion de deux sujets dans l'analyse du *Finger Recognition* et de trois sujets dans l'analyse du *Multi Finger Tapping*.

Les valeurs aberrantes ont été exclues après avoir été identifiées comme étant les valeurs qui dépassaient de 1,5 fois l'écart interquartile (*IQR : Inter Quartile Range*) en-dessous du 1^{er} quartile, ou au-dessus du 3^{ème} quartile.

La fiabilité a été évaluée par une mesure de Corrélation Intra Classe (*ICC : Intra-Class Correlation*) avec une mesure de consistance selon les évaluateurs.

La classification de la fiabilité se fait comme suit : $ICC < 0.40$ = Mauvais, $0.40 \leq ICC < 0.60$ = Moyen, $0.60 \leq ICC < 0.75$ = Bon, $0.75 \leq ICC$ = Excellent. (Portney et Watkins, 2009 ; Koo et Li, 2016).

La fiabilité absolue a été mesurée par Mesure de l'Erreur Standard (*SEM : Standard Error of Measurement*), calculée ainsi : $SEM = SD / \sqrt{n}$. Avec *SD* la déviation standard entre les différences des deux mesures et *n* le nombre d'essais. À partir de cette mesure, on peut calculer la valeur nécessaire à la modification minimale détectable (*MDC : Minimal Detectable Change*), qui permet de détecter un vrai changement et non une simple erreur de mesure (Stratford et al., 1996). Pour cela, on multiplie la SEM par le z-score de l'intervalle de confiance à 95%, soit 1,96, et on multiplie par la racine carrée de 2.

La formule se présente ainsi : $MDC = 1,96 * SEM * \sqrt{2}$.

Pour mesurer le biais de mesure dû à l'apprentissage des patients, des t-tests ont été effectués.

B. Étude 2 : Validité en psychiatrie

Les mesures qui suivaient une distribution normale étaient : les temps de réaction des tâches de *Finger Recognition* et de *Multi Finger Tapping*, la variabilité intrasujet (ISV) de la tâche de *Rhythm Tapping*, et toutes les mesures de TMS. Les variables distribuées normalement ont été analysées avec des ANOVAs sur un facteur GROUP (Control, FEP, SCZ, et ASD), CONDITION (dépendante de la tâche), et sur l'interaction des facteurs GROUP*CONDITION. Tous les tests post-hoc ont été vérifiés par correction de Bonferroni. Pour les ISV du *Rhythm Tapping*, le facteur CUE (i.e. présence ou absence de l'aide auditive) a été ajouté, ainsi que l'interaction GROUP*CUE. Les autres variables ont été analysées par l'intermédiaire d'un test de Scheirer-Ray-Hare (Scheirer, Ray, et Hare, 1976 ; Sokal et Rohlf, 1995) avec les mêmes facteurs, et avec des tests post-hoc de Dunn.

Des corrélations de Spearman ont été faites entre les mesures tablette et l'âge, le traitement médicamenteux, et les évaluations cliniques.

Pour mesurer la performance de l'outil tablette, des courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*) ont été utilisées afin d'évaluer les capacités de discrimination de l'évaluation clinique des NSS ainsi que des trois mesures de dextérité manuelle montrant le plus de différences entre les groupes. Dans ce but, les mesures ROC de l'aire sous la courbe (*AUC : Area Under the Curve*), de la sensibilité, et de la spécificité ont été exploitées.

Deux approches ont été utilisées :

- L'approche *One-vs-One* où l'on cherche à différencier les FEP des Control.
- L'approche *One-vs-All* où l'on cherche à différencier les FEP des Control, mais aussi des SCZ et des ASD.

Le point de discrimination optimal a été défini selon l'index de Youden.

Enfin, pour aller plus loin et permettre une classification des groupes prenant conjointement en compte l'ensemble des mesures de dextérité manuelle, nous avons appliqué une analyse par arbre de décision. Cette méthode a déjà été employée avec succès pour la classification de patients avec des troubles psychiatriques par rapport à des patients avec des troubles de l'humeur (Léger et al., 2022 ; Dong et al., 2022).

Les données de 9 sujets sains de l'étude de fiabilité ont été ajoutées au modèle pour améliorer la puissance statistique (le protocole pour ces données était le même entre les deux études). Les variables sélectionnées pour cette analyse sont les 12 variables, 3 par tâche (FR, RhT, MFT, LT), qui montraient les différences de groupes les plus significatives. En tout, 78 données manquantes (pour 39 sujets au travers de toutes les variables) ont été imputées avec les valeurs médianes de leur groupe respectif, ce qui est considéré raisonnable car les données manquantes représentaient 7,3% de la totalité des variables et que les corrélations entre les variables étaient faibles (Jadhav et al., 2019).

La classification par arbre de décision CART (*Classification And Regression Tree*) sur de petits échantillons est associée à un risque de surapprentissage du modèle. C'est pourquoi une approche par Random Forest a été ajoutée afin de renforcer les résultats. Cette analyse par arbre de décision fonctionne en deux temps :

- Le *Bootstrapping* des données, qui consiste en la création de plusieurs échantillons à partir d'un même échantillon. Pour cela, les données de l'échantillon initiales sont répétées un nombre de fois aléatoires, ce qui résulte en un nouvel échantillon (Figure 24-A). Dans notre analyse, 500 échantillons, et donc 500 arbres de décision, ont ainsi été générés.
- La *Feature Randomness* qui permet d'extraire plusieurs caractéristiques aléatoires sur chacun des 500 arbres de décision précédemment générés. Les caractéristiques qui reviennent le plus souvent avec cette méthode sont ensuite intégrées au modèle final (Figure 24-B).

Avec cette technique, le modèle a été entraîné sur 70% de la taille totale des groupes, puis validé sur les 30% restants.

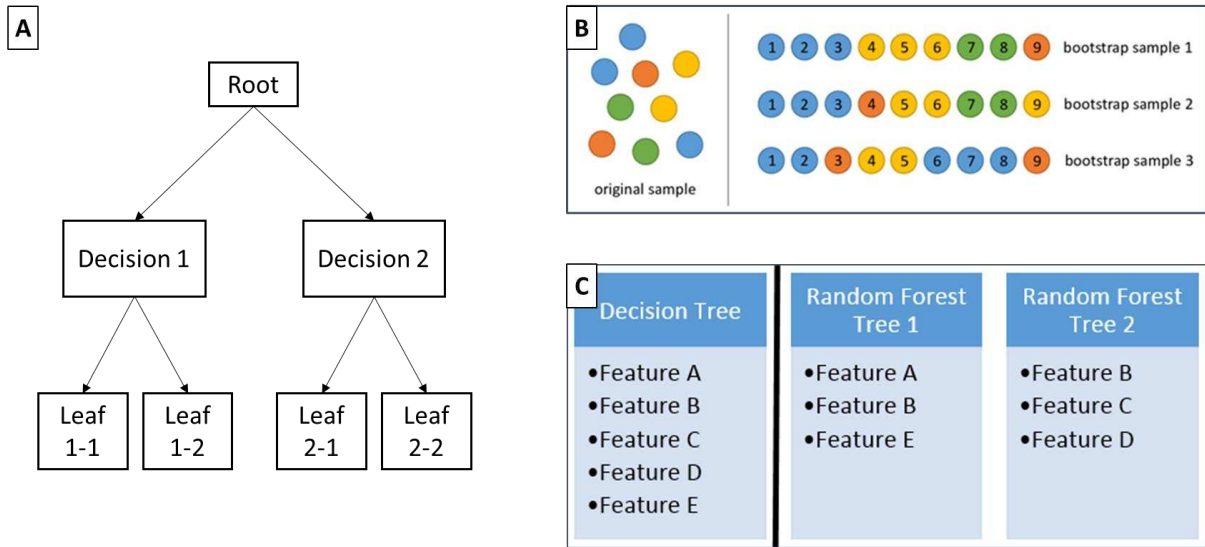


Figure 24 : Méthodes de l'analyse par Random Forest pour limiter le surapprentissage. (A) Exemple d'arbre de décision à deux étapes. Un nœud racine (*Root*) pose une question. Selon la réponse, on arrive sur le nœud de décision 1 ou 2 qui posent également chacun une question. Les réponses à ces questions permettent à la fin une classification en quatre nœuds feuilles (*Leaf*) qui correspondent à la catégorie dans laquelle est classifié un sujet. **(B)** Bootstrapping de l'échantillon. Chaque nouvel échantillon est composé des variables de l'échantillon original, répétées de manière aléatoire de 0 à x fois. **(C)** Feature Randomness. Les propriétés aléatoires de chaque arbre sont sélectionnées et les plus représentées sont intégrées à l'arbre de décision final.

C.Étude 3 : Évolution de la psychose (Résultats préliminaires)

Les résultats obtenus ont été analysés de la même manière que pour l'étude de validité chez les patients, en remplaçant le facteur GROUP par un facteur VISIT. Quand une différence était observée, les résultats ont été approchés de manière qualitative par scatterplots.

Résultats

Étude 1 : Résultats sur la fiabilité et la validité de l'outil chez les sujets sains

L'objectif de cette première étude était de tester l'outil tablette chez des sujets sains dans un premier temps, afin d'évaluer la fiabilité des mesures et leur validité par rapport aux mesures préexistantes de dextérité manuelle.

A. Fiabilité

Les résultats montrent une bonne ou excellente fiabilité pour les temps de réaction du *Finger Recognition*, les ITI avec aide auditive du *Rhythm Tapping* (en particulier à 3Hz), les succès du *Sequence Tapping*, et les durées du *Line Tracking*. Toutes les autres mesures montrent une fiabilité modérée ou bonne. Les détails de ces mesures, avec les MDC, sont disponibles dans la Table 1.

Variable	N	Rater1 (Mean± SD)	Rater2 (Mean± SD)	ICC (95CI)	Corr. (r) or (rs)	SEM (95%CI)	MDC (95%CI)	p-value
Finger Recognition								
1. RT <i>mirror</i> cond. (ms)	32	635±85.7	606.9±88.16	0.72	0.71***	46.79	129.7	0.20
2. RT <i>inverted</i> cond. (ms)		857.4±160.6	794±181.3	0.77	0.77***	83.86	232.44	0.14
3. RT <i>rotated</i> cond. (ms)		771.9±124.2	716.7±162.6	0.71	0.59***	72.93	202.15	0.01†
4. Average RT (ms)		754.8±110.7	705.9±132.9	0.82	0.82***	53.6	148.55	0.12
5. RT cond. <i>inverted-mirror</i> (ms)		222.4±127	187.2±124	0.64	0.56***	76.85	213.01	0.08
6. RT cond. <i>rotated-mirror</i> (ms)		136.9±86.5	109.8±129.5	0.62	0.63***	68.86	190.6	0.10
7. SD of Average RT (ms)		200±58.1	179.4±52.9	0.58	0.50**	33.81	93.71	0.02†
8. Average Correct Trial (N)		0.97±0.03	0.98±0.03	0.46	0.40*	0.02	0.57	0.01†
Rhythm Tapping								
9. ITI 1Hz <i>cued</i> (ms)	27	924.8±40.3	944.7±25.7	0.31	0.22	28.30	78.44	0.01
10. ITI 2 Hz <i>cued</i> (ms)		476.2±25.5	484.5±21.4	0.66	0.66***	13.9	38.7	0.01
11. ITI 3 Hz <i>cued</i> (ms)		287.1±19.7	311.6±23.1	0.72	0.55**	11.59	32.13	<0.0001
12. ITI 1Hz <i>no_cue</i> (ms)		969.2±81.3	975.9±69.3	0.55	0.54**	51.47	142.71	0.63
13. ITI 2 Hz <i>no_cue</i> (ms)		505.1±28.3	504.2±29.4	0.45	0.44*	21.69	60.11	0.88
14. ITI 3 Hz <i>no_cue</i> (ms)		330.9±26.8	324.5±24.3	0.76	0.75***	12.95	35.89	0.08
15. SD ITI 3 Hz <i>no_cue</i> (ms)		4.31±1.94	3.35±1.31	-0.02	-0.02	1.67	4.63	0.045

Multi Finger Tapping								
16. RT <i>single-finger</i> (ms)	32	367.5±33.8	361.9±26.6	0.68	0.68***	17.64	48.90	0.21
17. RT <i>two-finger-combin.</i> (ms)	31	410.9±54.3	399.5±37.9	0.60	0.64***	28.90	80.11	0.18†
18. RT (<i>two-single</i>) (ms)		447.8±33.8	384.5±24.7	0.44	0.45*	22.42	62.14	0.28
19. Unwanted movements <i>single-finger</i> (N/trial)		0.06 ± 0.08	0.06 ± 0.07	0.19	0.18	0.07	0.19	0.93
20. Unwanted movements <i>two-finger combination</i> (N/trial)		0.54 ± 0.19	0.62 ± 0.22	0.09	- 0.09	0.2	0.55	0.17
21. Correct trials <i>single-finger</i> (N/trial)		0.98 ± 0.04	0.94 ±0.18	-0.05	-0.06	0.13	0.36	0.91
22. Correct trials <i>two-finger combination</i> (N/trial)		0.90 ± 0.12	0.94 ± 0.07	-0.09	- 0.11	0.1	0.28	0.09
Sequence Tapping								
23. STT. <i>memory.seq1</i> (N correct trials)	34	4.38±1.2	4.6±0.9	0.72	0.48**	0.57	1.61	0.31
24. STT. <i>acquisition-memory.seq1</i> (N)		0.5±1.2	0.36±0.84	0.69	0.29	0.59	1.62	0.65
25. STT. <i>memory.seq2</i> (N)	29	4.7±0.78	4.64±0.84	0.76	0.65***	0.41	1.14	0.59
26. STT. <i>acquisition-memory.seq2</i> (N)		0.24±0.77	0.27±0.74	0.66	0.64***	0.45	1.26	0.38
27. Mean STT. <i>memory. seq1+2</i> (N)		4,47±0.95	4,54±0.85	0.84	0.84	0.45	1.26	0.47
Line Tracking								
28. Duration <i>single-task</i> (s)	34	36.6±14	32.4±14.8	0.78	0.72***	6.77	18.77	0.01†
29. Duration <i>dual-task</i> (s)		33.7±10.1	30.9±9.2	0.76	0.75***	4.85	13.44	0.02
30. Average Duration <i>single+dual</i> (s)		34.7	31.4±10.7	0.84	0.84***	0.76	2.11	0.002†
31. Duration (<i>dual-task-single-task</i>) (s)		-2.9±8.4	-1.5±8.2	0.34	0.28	0.34	0.94	0.51
32. Average Error (N pixels)		81.6±23.6	72.3±17.9	0.60	0.57***	12.51	34.68	0.002†
33. Error/duration <i>single-task</i> (N/s)		2.6±1.2	2.4±1	0.69	0.62***	0.69	1,91	0.32†
34. Error/duration <i>dual-task</i> (N/s)		2.4±1.1	2.4±1.1	0.69	0.62***	0.59	1.63	0.44†
35. Average Error/duration (N/s)		2.5±1.1	2.4±1.1	0.76	0.64***	0.54	1.50	0.87†

Table 1 : Fiabilité des différentes mesures de l’outil tablette. *Adaptée de Rabah et al., 2022.* Rater1 = 1^{ère} évaluation. Rater2 = 2^{nde} évaluation. ICC: *IntraClass Correlation*. RT: *Reaction Time* (temps de réaction). *Cued* : avec indice auditif, *No_cue* : sans indice auditif. Corr: coefficient de corrélation (r : Pearson / rs : Spearman) entre les valeurs rater1 et rater2. *p≤0.05, **p≤0.01, ***p≤0.001.

En comparant la première et la seconde évaluation, on peut observer un apprentissage significatif dans les variables de certaines tâches (FR, RhT, LT). Pour minimiser cet effet d’apprentissage dans les études suivantes, la première session a donc été considérée comme une familiarisation à la tâche.

B. Validité

a) Corrélations avec l'âge et les mesures cliniques de dextérité manuelle

L'effet de l'âge sur les mesures de l'outil tablette est particulièrement présent quand il s'agit de vitesse. En effet, on observe une forte corrélation positive de l'âge avec le temps de réaction du *Finger Recognition* et la durée du *Line Tracking* (Table 2), avec respectivement des délais de 20-30ms et 20-30s de plus pour un patient de 60 ans par rapport à un patient de 20 ans. Ces résultats sont cohérents avec la littérature car les sujets plus âgés favorisent la précision à la vitesse (Salthouse, 1979), et réagissent plus lentement (Falkenstein et al., 2006). Pour la tâche de *Multi Finger Tapping*, on n'observe pas de déficit significatif en vitesse, mais un plus grand taux d'échec en double tap. Dans ce cas précis qui requiert une activation motrice plus complexe, c'est la vitesse qui est privilégiée, et non la précision (Fitts et Radford, 1966). Les mesures cliniques de dextérité (BBT et MPUT) ne présentent aucune corrélation significative avec les résultats de l'outil tablette chez les sujets sains (Table 2). Cela peut s'expliquer par le fait que ces évaluations sont orientées sur des capacités motrices plus grossières, mais aussi sur des mesures de préhension, là où les mesures tablettes se concentrent sur des extensions des doigts et leur modulation.

Variable	Correlation with age (r, N = 88)	Correlation with BBT (r, N = 54)	Correlation with Moberg test (r, N = 54)
Finger Recognition			
1. RT <i>mirror</i>	0.37*	- 0.18	0.37
2. RT <i>inverted</i>	0.40*	-0.40	0.25
3. RT <i>rotated</i>	0.41*	-0.11	0.06
4. Average RT	0.43*	-0.32	0.22
5. RT cond. (<i>inverted-mirror</i>)	0.17	-0.35	0.06
6. RT cond. (<i>rotated-mirror</i>)	0.23	-0.03	-0.10
7. SD of average RT	0.51*	-0.11	0.24
8. Average Correct trial	-0.33	0.03	-0.05
Rhythm Tapping			
9. ITI 1Hz. <i>cued</i>	0.10	-0.01	-0.03
10. ITI 2Hz. <i>cued</i>	0.27	-0.28	0.25
11. ITI 3Hz. <i>cued</i>	0.24	-0.34	0.26
12. ITI 1Hz. <i>no_cue</i>	0.01	0.14	-0.07
13. ITI 2Hz. <i>no_cue</i>	0.25	-0.12	0.10
14. ITI 3Hz. <i>no_cue</i>	0.12	-0.11	0.09

Multi Finger Tapping			
15. RT <i>single-finger</i>	0.23	-0.27	0.27
16. RT <i>two-finger</i>	-0.10	-0.32	0.07
17. RT (<i>two-single finger</i>)	-0.26	-0.08	-0.05
18. Unwanted movements <i>single-finger</i>	0.28	-0.11	-0.12
19. Unwanted movements <i>two-finger</i>	-0.13	0.24	-0.04
20. Correct trial <i>two-finger</i>	-0.394*	0.24	-0.04
Sequence Tapping			
21. STT. <i>acquisition</i>	-0.24	0.01	0.24
22. STT. (<i>acquisition-memory</i>)	0.08	0.04	-0.33
Line Tracking			
23. Duration <i>single-task</i>	0.55*	-0.14	0.1
24. Duration <i>dual-task</i>	0.51*	0.09	0.03
25. Average Duration	0.55*	0.02	0.10
26. Duration cond. (<i>dual-single task</i>)	-0.15	0.13	-0.21
27. Average Error	-0.05	0.13	-0.11
28. Error/duration <i>single-task</i>	-0.46*	0.02	-0.12
29. Error/duration <i>dual-task</i>	-0.38*	-0.06	-0.01
30. Average Error/duration	-0.53*	0.11	-0.18

Table 2 : Validité des tâches de l’outil tablette par rapport aux mesures cliniques. Les mesures liées à la vitesse des sujets dans les tâches de *Finger Recognition* et *Rhythm Tapping* sont corrélées avec l’âge. Aucune corrélation significative n’a été trouvée avec le BBT et le MPUT. On pourra cependant noter une tendance à la corrélation entre ces mesures et les mesures de temps de réaction *RT inverted* du *Finger Recognition* ou *RT two-finger* du *Multi Finger Tapping*. * $p \leq 0.05$.

b) Corrélation avec l’outil Dextrain

Les corrélations entre l’outil tablette et le Dextrain manipulandum chez les sujets sains concernent les temps de réaction, les sujets plus âgés étant plus lents dans toutes les tâches. Les temps de réaction du *Multi Finger Tapping* du Dextrain manipulandum montrent une corrélation correcte avec ceux du *Finger Recognition* et du *Multi Finger Tapping* de l’outil tablette (Figure 25). Les temps de réaction obtenus avec le Dextrain Manipulandum sont

cependant plus longs en raison de la modalité de présentation des stimuli. En effet, les cibles visuelles sont ici présentées sur un écran d'ordinateur et non directement sous les doigts des patients, ce qui nécessitent un traitement supplémentaire de l'information.

Au vu de tous ces résultats, nous avons pu conclure de l'intérêt d'une approche tablette pour mesurer la psychomotricité des sujets sains, d'autant plus que ceux-ci ont donné une note moyenne de 7,6/10 au confort de l'outil, et de 8,3/10 à son intérêt. L'étude suivante a donc pu se concentrer sur la capacité d'identification des patients psychotiques de nos mesures.

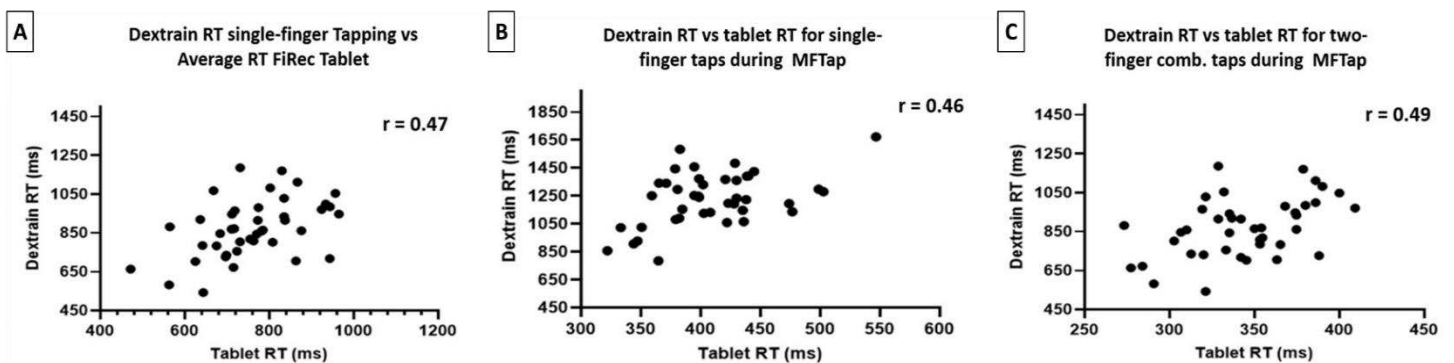


Figure 25 : Corrélations de Pearson entre les mesures de l'outil tablette du Dextrain manipulandum. (A) Corrélacion entre le *temps de réaction* moyen de la tâche de *Finger Recognition* et le temps de réaction du *Multi Finger Tapping* en simple doigt du Dextrain manipulandum. **(B)** Corrélacion entre le *temps de réaction* moyen de la tâche de *Multi Finger Tapping* en simple doigt de l'outil tablette et le temps de réaction du *Multi Finger Tapping* en simple doigt du Dextrain manipulandum. **(C)** Corrélacion entre le *temps de réaction* moyen de la tâche de *Multi Finger Tapping* en double doigt de l'outil tablette et le temps de réaction du *Multi Finger Tapping* en double doigt du Dextrain manipulandum.

Étude 2 : Résultats sur la validité de l'outil dans la psychose

Toutes les données démographiques et cliniques des patients sont présentées en Table 3. Tous les résultats présentés dans cette partie ont été contrôlés pour prendre en compte la différence d'âge des patients psychotiques par rapport autres groupes.

	Control	FEP	SCZ	ASD
N	20	20	20	20
Sexe (M/F)	13/7	10/10	14/6	15/5
Âge (années)	31 ± 9	21 ± 2*	32 ± 10	24 ± 5
Années d'éducation	15 ± 3	12 ± 2	13 ± 3	14 ± 2
Âge du premier épisode	NA	20 ± 2	21 ± 5	5 ± 3
STROOP (s)				
Lecture	40 ± 9	48 ± 9	47 ± 8	47 ± 10
Dénomination	55 ± 12	69 ± 14	71 ± 19*	68 ± 15
Interférence	87 ± 21	113 ± 32	120 ± 32*	109 ± 30
PANSS				
Symptômes positifs	NA	9 ± 2	10 ± 3	NA
Symptômes négatifs	NA	13 ± 6	15 ± 5	NA
BPRS	NA	36 ± 5	39 ± 6	38 ± 9
Médication (mg/CPZ eq.)	NA	182 ± 121	245 ± 267	258 ± 137 ∞

Table 3. Données démographiques et cliniques pour chaque groupe. Données démographiques et cliniques (moyenne±SD, sauf pour les deux premières lignes) pour les quatre groupes : sujets Control, patients atteints d'un premier épisode psychotique (FEP), de schizophrénie chronique (SCZ), et de troubles du spectre autistique (ASD). Les années d'éducation représentent les années d'école + d'enseignement supérieur. L'âge du premier épisode psychotique, les scores aux échelles cliniques, et le traitement (en mg d'équivalent Chlorpromazine) ont été recueillis chez les groupes de patients quand possible. Tous les patients sous traitement reçoivent au moins un antipsychotique excepté un patient FEP et deux patients SCZ. * note une différence significative par rapport au Control (t-test). Note (∞) : 4 patients ASD seulement étaient traités avec des antipsychotiques. Les neuf sujets (6 femmes et 3 hommes) ajoutés pour l'analyse par arbre de décision avaient un âge moyen de 31±4.5 ans.

A.Évaluation clinique des NSS

Afin d'avoir un aperçu de l'évaluation clinique, l'échelle clinique des NSS a permis de mettre en évidence le déficit des différents groupes de patients par rapport aux sujets sains, mais pas de différencier significativement les patients entre eux. En effet, le groupe Control a un score de NSS significativement plus bas que les trois groupes patients (Figure 26-A). Si l'on s'intéresse aux catégories des déficits, on observe que les patients SCZ et ASD sont significativement impactés au niveau de la coordination motrice *MoCo* ($H(3)=13.088, p=0.004$) et de l'intégration motrice *MI* ($H(3)=15.983, p=0.001$). Cette approche n'est cependant pas significative pour les patients FEP (*MoCo*: $p=0.124$ / *MI*: $p=0.057$). Aucune autre catégorie de NSS ne présente de différences de groupe significatives (*SI*: $p=0.118$, *Mouvements Involontaires*: $p=0.269$). Cependant, les patients présentent tous des mouvements involontaires, contrairement aux sujets sains (Figure 26-B). L'évaluation clinique des NSS différencie donc facilement les patients des Control, mais pas les patients entre eux.

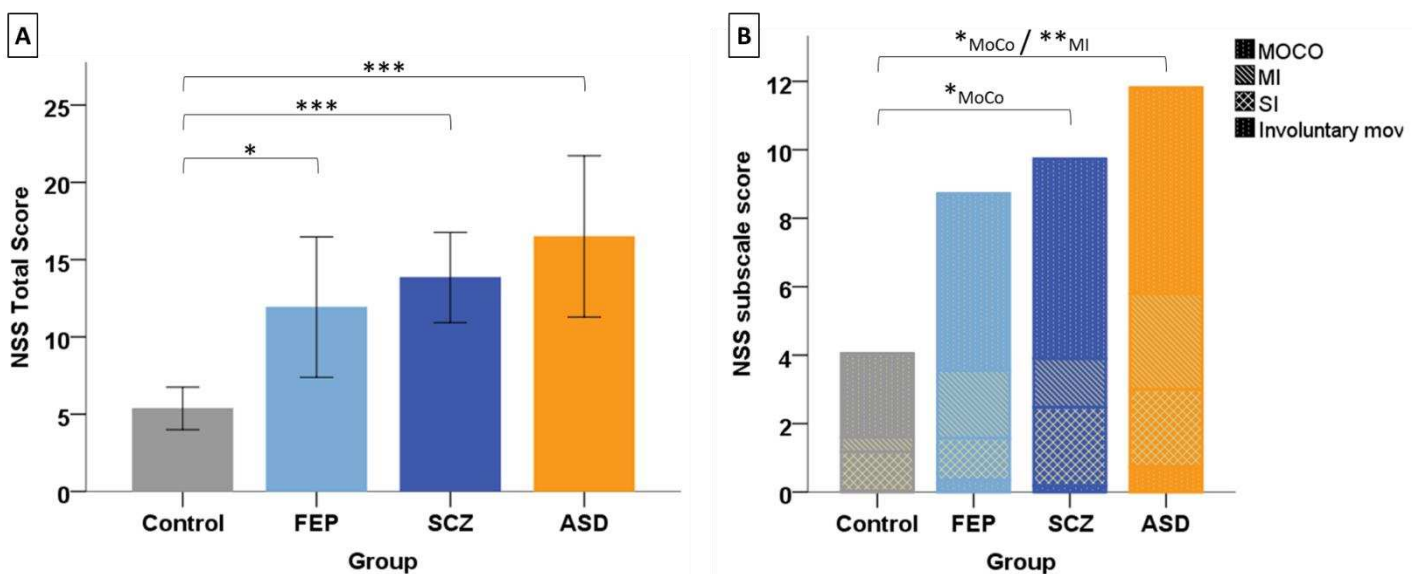


Figure 26 : Différences de groupes dans l'évaluation clinique des NSS. (A) Tous les groupes de patients présentent des NSS significativement plus impactés que les Control. **(B)** Différences selon les catégories de NSS. Les patients SCZ présentent significativement plus de déficits en *Motor Coordination* que les Control. Les patients ASD présentent significativement plus de déficits en *Motor Coordination* et en *Motor Integration* que les Control. * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$.

B. Outil tablette

L'objectif premier de l'étude était de mettre en évidence des différences de groupes dans les capacités de dextérité manuelle.

Toutes les tâches ont été effectuées deux fois, de manière standardisée, avec au moins 1h d'écart entre les deux passages. Le premier passage étant considéré comme une familiarisation, seul le second passage a été pris en compte dans l'analyse des résultats.

a) Finger Recognition (FR)

Dans la tâche de Finger Recognition, les analyses par ANOVA des temps de réaction ont permis d'observer un effet de GROUP [F(3)=11.995, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.142$] et de CONDITION [F(2)=36.832, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.253$], mais aucun effet de GROUP*CONDITION interaction [F(6)=0.953, $p = 0.458$, $\eta^2 = 0.026$].

Selon les tests post-hoc avec correction de Bonferroni, la condition Inverse est la condition qui implique les temps de réaction les plus longs. Ces temps de réaction sont plus longs que dans la condition Perpendicular (+62±22 ms, $p = 0.014$), et plus encore dans la condition Mirror (+184±22 ms, $p < 0.001$). La condition Perpendicular est, quant à elle, associée à des temps de réaction plus lents qu'en condition Mirror ($p < 0.001$). Ces résultats sont logiques car la condition Inverse requiert, en plus de la rotation mentale en condition Perpendicular, une inhibition de la mauvaise première intention de réponse. Tous les groupes patients présentent des déficits par rapport au Control. En effet, les patients FEP (+137±25 ms, $p < 0.001$), SCZ (+69±25 ms, $p = 0.040$), et ASD (+114±25 ms, $p < 0.001$) sont tous plus lents que les Control dans la tâche, et les FEP sont également plus lents que les SCZ (+68± 25 ms, $p = 0.041$) (Figure 27-A).

Des résultats suivant la même dynamique sont retrouvés dans les variables de *Correct trials* et de *Coactivations*.

On observe donc dans les *Correct trials* un effet de GROUP [Scheirer-Ray-Hare, $H(3) = 10.165$, $p = 0.017$] et de CONDITION [Scheirer-Ray-Hare, $H(2) = 24.533$, $p < 0.001$], mais pas de GROUPxCONDITION [Scheirer-Ray-Hare, $H(6) = 0.853$, $p = 0.991$]. De la même manière, les tests post-hoc de Dunn montrent que la condition *Inverse* est associée à plus d'échecs que les conditions *Perpendicular* ($p = 0.041$) et *Mirror* ($p < 0.001$), et que la condition *Perpendicular* est

elle-même associée à moins de réussite que la condition *Mirror* ($p=0.006$). Pour les différences de groupe, seul le groupe ASD présente plus d'échecs que les Control lors des comparaisons individuelles ($p=0.014$) (Figure 27-B).

Les *Coactivations*, quant à elles, présentent uniquement un effet de GROUP [Scheirer-Ray-Hare, $H(3)=23.299$, $p<0.001$], et aucun effet de CONDITION [Scheirer-Ray-Hare, $H(2)=4.500$, $p=0.105$] ou de l'interaction GROUPxCONDITION [Scheirer-Ray-Hare, $H(6)=6.791$, $p=0.341$]. Plus précisément, les tests post-hoc permettent d'observer un plus grand nombre de coactivations chez les patients FEP (8%, $p<0.001$ après test de Dunn) et ASD (8%, $p<0.001$) que chez les Control (2%). De plus, les patients FEP présentent aussi plus de coactivations que les patients SCZ (4%, $p=0.041$) (Figure 27-C).

De manière générale, on pourra observer que les patients psychiatriques présentent tous des déficits par rapport aux Control, mais aussi que ces déficits sont plus importants chez les FEP et les ASD que chez les SCZ.

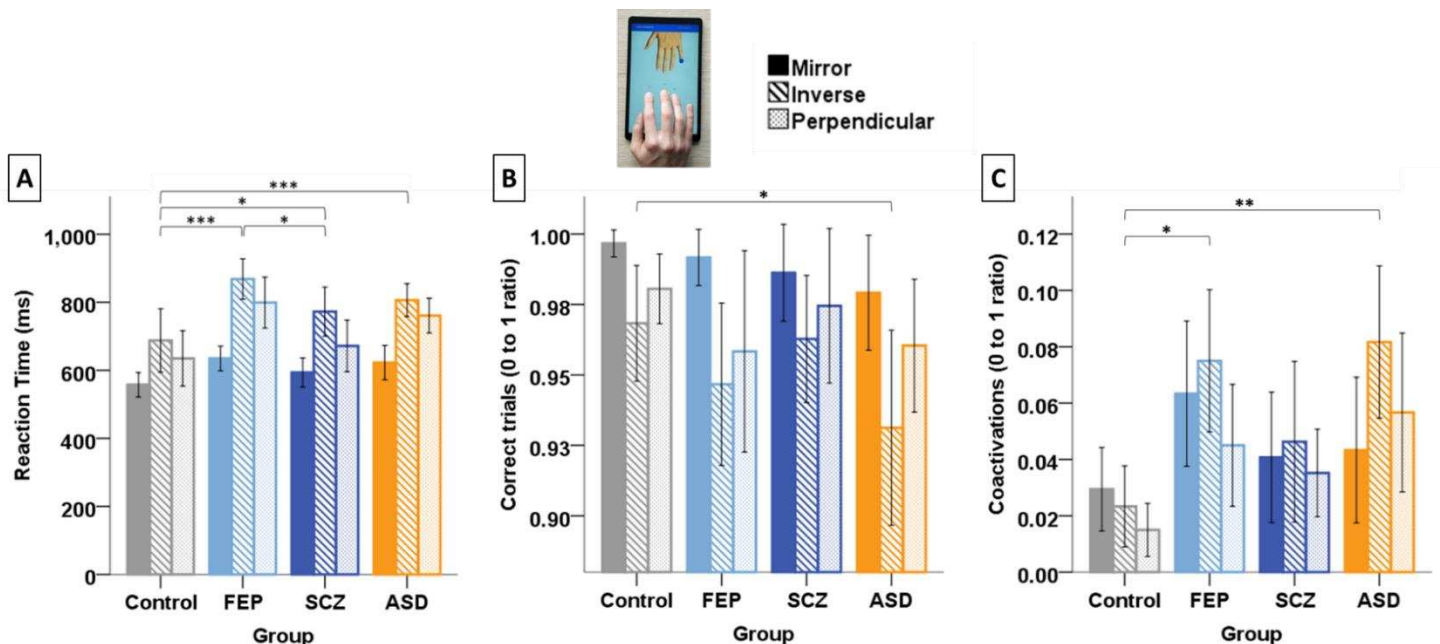


Figure 27 : Différences de groupe dans la tâche de *Finger Recognition*. (A) Tous les groupes de patients présentent des temps de réaction plus longs que les sujets Control, et les patients FEP sont également plus lents que les patients SCZ. (B) Les patients ASD sont le seul groupe qui échoue significativement plus à la tâche que les Control. (C) Les patients FEP et ASD présentent significativement plus de coactivations que les Control. * $p\leq 0.05$, ** $p\leq 0.01$, *** $p\leq 0.001$.

b) Rhythm Tapping (RhT)

Dans la tâche de Rhythm Tapping, la précision à reproduire les bons Intervalles Inter Tap (ITI) est similaire à travers les quatre groupes [Scheirer-Ray-Hare, $H(3)=7.542$, $p=0.056$]. Cependant, on peut noter une tendance chez les patients ASD à taper plus vite que le rythme en présence du stimulus auditif, en étant en moyenne 40% plus rapide que le rythme demandé (Figure 28-A). Cet effet est surtout présent quand la fréquence à suivre est celle de 1Hz, et semble disparaître quand le stimulus auditif disparaît. De cela résulte une différence de groupe significative quand on s'intéresse à la différence de précision entre les conditions *Feedback* (présence du stimulus auditif) et *NoFeedback* (absence du stimulus auditif) ; suggérant alors que les patients ASD sont plus précis en condition *NoFeedback*.

La mesure de *Intra Subject Variability (ISV)* permet quant à elle de mettre en évidence un déficit des patients FEP. En effet, l'ANOVA de l'*ISV* permet de mettre en évidence un effet significatif de GROUP [$F(3)=11.485$, $p<0.001$, $\eta^2=0.076$], de CONDITION [$F(2)=247.145$, $p<0.001$, $\eta^2=0.541$], et de CUE (*Feedback* ou *NoFeedback*) [$F(1)=182.096$, $p<0.001$, $\eta^2=0.303$], mais aussi une interaction GROUP*CONDITION [$F(6)=2.250$, $p=0.038$, $\eta^2=0.031$]. En revanche, aucun effet d'interaction GROUP*CUE n'est présente [$F(3)=0.587$, $p=0.624$, $\eta^2=0.004$]. Après correction de Bonferroni, les tests post-hoc montrent que les patients présentent une variabilité moyenne significativement supérieure aux trois autres groupes (Control $p<0.001$; SCZ $p<0.001$; ASD $p=0.006$), mais uniquement quand ils doivent suivre le rythme auditif (condition *Feedback*). Cet effet est présent à 2Hz mais c'est à 3Hz qu'il est le plus imposant, avec une *ISV* en moyenne deux fois plus grande que les autres groupes (Figure 28-B).

Au travers de ces différentes mesures, la tâche de *Rhythm Tapping* semble donc être capable de trouver des motifs de déficits spécifiques aux patients FEP et ASD.

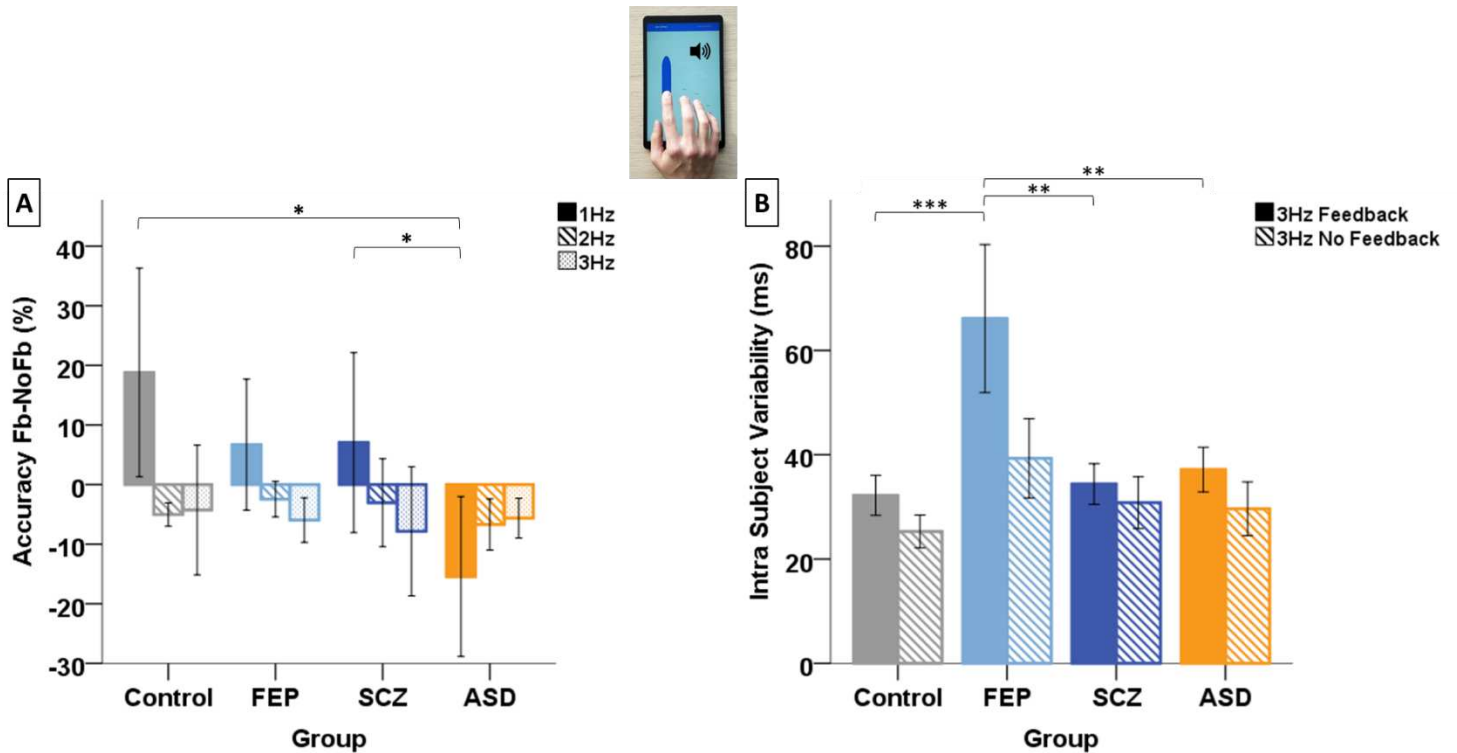


Figure 28 : Différence de groupe dans la tâche de *Rhythm Tapping*. (A) Les patients ASD sont moins précis en condition *Feedback* que *No Feedback*, de manière significativement différente par rapport aux Control et SCZ. (B) Les patients FEP présentent significativement plus de variabilité que tous les autres groupes pour un rythme de 3Hz en condition *Feedback*. * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$.

c) Multi Finger Tapping (MFT)

Aucune différence significative n'est observée dans le cas du Multi Finger Tapping. L'activation simple-doigt est très similaire au travers des quatre groupes. En revanche, l'activation double-doigt, qui implique une capacité d'inhibition, présente une tendance au déficit (moins de réussites) parmi les différents groupes patients (Figure 29-B).

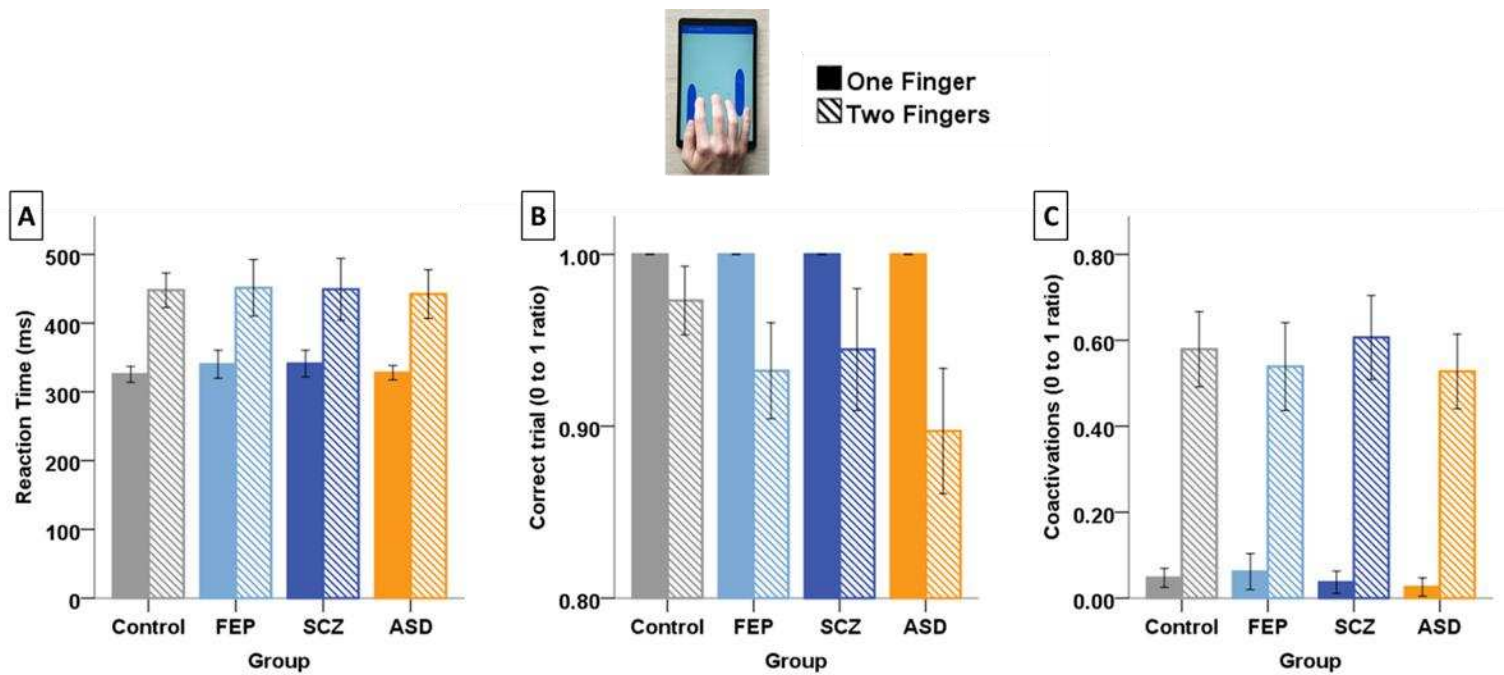


Figure 29 : Différences de groupe dans la tâche de *Multi Finger Tapping*. Aucune différence significative n'est présente entre les groupes, ni dans la condition 'One Finger', ni dans la condition 'Two Fingers'.

d) Sequence Tapping (ST)

Aucune différence significative n'est observée dans le Sequence Tapping (Figure 30). Les groupes patients semblent cependant présenter légèrement moins de rétentions des séquences que les sujets sains.

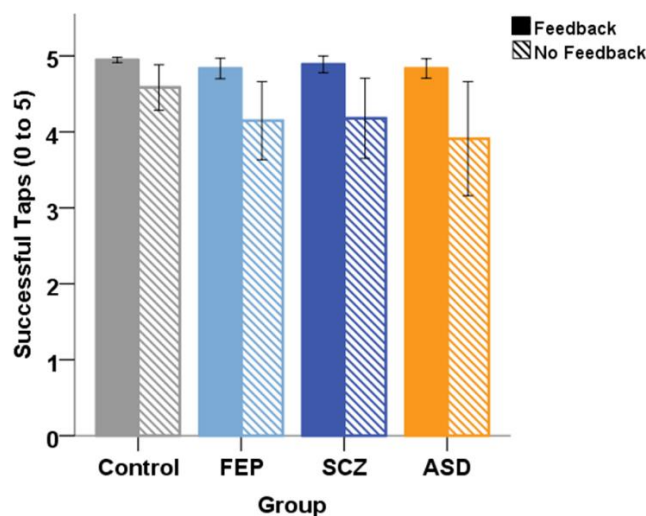


Figure 30 : Différences de groupe dans la tâche de *Sequence Tapping*. Aucune différence significative n'est présente.

e) Line Tracking (LT)

Dans la tâche de Line Tracking, aucune différence significative de CONDITION n'a été observée entre les conditions *Single-Task* et *Dual-Task*, que ce soit dans les mesures de *Durée*, *Nombre de pics de vitesse*, et *Nombre de micromouvements*. En revanche, des différences significatives apparaissent dans les comparaisons de GROUP [Scheirer-Ray-Hare, $H(3)=22.355$, $p<0.001$]. Les comparaisons individuelles par l'intermédiaire des tests de Dunn permettent d'observer que les patients FEP et SCZ sont plus lents que les Control (respectivement $+5\pm 3s$, $p=0.003$ et $+10\pm 3s$, $p<0.001$), et que les patients SCZ sont également significativement plus lents que les patients ASD ($+5\pm 3s$, $p=0.013$) (Figure 31-A).

Ces résultats sont reproduits quand on s'intéresse au *nombre de pics de vitesse par seconde*, avec un effet significatif de GROUP [Scheirer-Ray-Hare, $H(3)=18.336$, $p<0.001$], les patients FEP et SCZ produisant donc plus de mouvements saccadiques que les Control (respectivement $p=0.010$ and $p<0.001$) (Figure 31-B).

La mesure du *nombre de micromouvements par seconde* présente elle aussi un effet significatif de GROUP [Scheirer-Ray-Hare, $H(3)=8.893$, $p=0.031$], avec cette fois les patients ASD ($p=0.030$) et SCZ ($p=0.043$) qui effectuent significativement plus de micromouvements que les Control (Figure 31-C). Ces derniers résultats sont cependant plus faibles, car moins significatifs, que ceux concernant la *durée* et le *nombre de pics de vitesse* durant la tâche.

Ces différents résultats permettent de supposer que la perturbation du contrôle moteur continu est plus présente dans les groupes FEP et SCZ que dans le groupe ASD, et qu'il s'agit d'un déficit qui progresse avec la chronicité de la maladie.

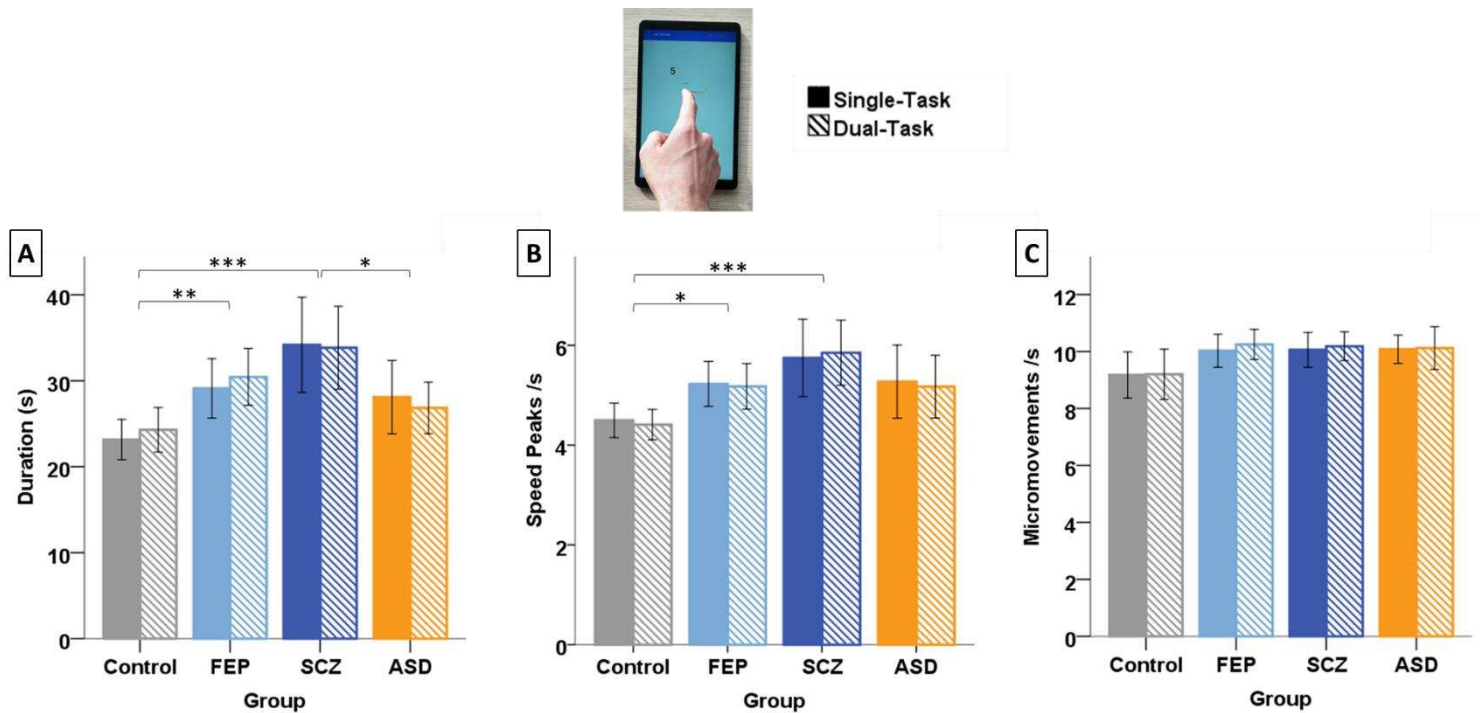


Figure 31 : Différences de groupe dans la tâche de *Line Tracking*. (A) Les patients FEP et SCZ mettent significativement plus de temps que les Control pour finir la tâche de *Line Tracking*, et les patients SCZ sont aussi significativement plus lents que les patients ASD. (B) Les patients FEP et SCZ présentent significativement plus de pics de vitesse que les Control (C) Aucune différence de groupe significative n'est visible dans la variable du nombre de micromouvements par seconde. * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$.

C. Résumé des patterns de déficits selon les groupes

Les résultats des différentes mesures de l'outil tablette sont présentés ici sous la forme de radar plot (Figure 32). Pour obtenir ces figures, les résultats des patients ont été transformés en z-score par rapport aux résultats des sujets sains.

Le calcul du z-score d'une variable se présente ainsi : $z = (x - \mu) / \sigma$.

Avec x la variable à transformer en z-score, μ la moyenne des valeurs de cette variable chez les Control, et σ la dispersion des valeurs de cette variable chez les Control.

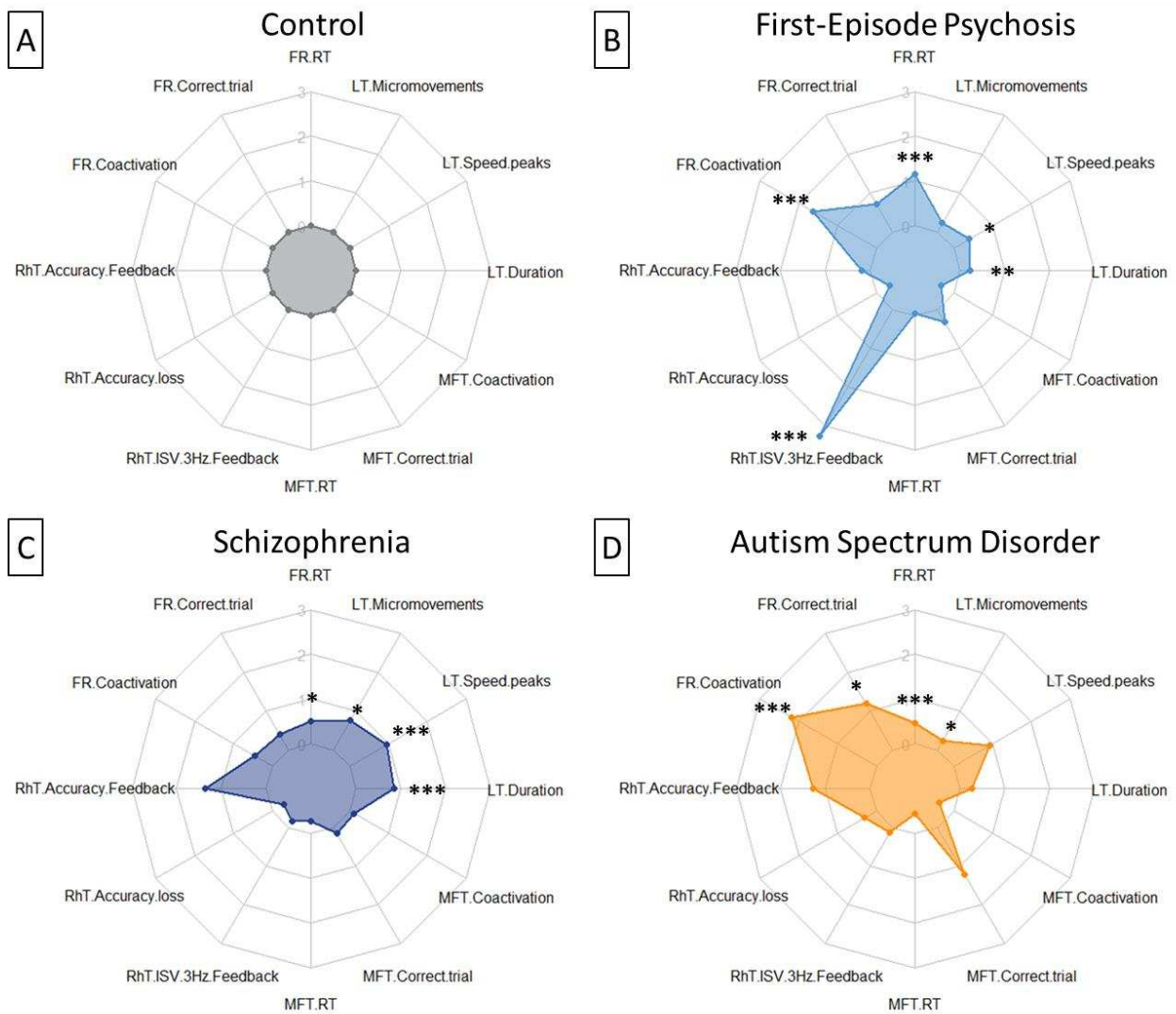


Figure 32 : Radar plots des mesures. Résumé des résultats de chaque groupe dans les différentes tâches par des z-scores. Les mesures présentées sont, dans l'ordre (dans le sens des aiguilles d'une montre, en commençant par le haut) les tâches de *Finger Recognition (FR)* : *temps de réaction*, *correct trial*, et *coactivations* en condition inverse ; de *Rhythm tapping (RhT)* : *Interval Inter-Tap (ITT) Feedback*, *Interval Inter-Tap Feedback-NoFeedback*, et *Intra Subject Variability 3 Hz Feedback* ; de *Multi Finger Tapping (MFT)* <: *temps de réaction*, *correct trial*, et *coactivations* en condition double taps ; de *Line Tracking (LT)* : *durée*, *nombre de pics de vitesse*, et *nombre de micromouvements* en condition simple-tâche. **(A)** Groupe Control : les données ont été normalisées à une valeur de 1 (à partir de laquelle les z-scores des patients sont calculés). **(B)** Les patients FEP présentent des scores plus élevés (= mauvais) dans les mesures de *temps de réaction* et de *coactivations* du *Finger Recognition (FR)*, et dans l'*ISV 3 Hz Feedback* du *Rhythm Tapping (RhT)*. **(C)** Les patients SCZ présentent des scores plus élevés (= mauvais) dans les trois mesures du *Line Tracking (LT)* et de *coactivations* du *Finger Recognition (FR)*. **(D)** Les patients ASD présentent des scores plus élevés (= mauvais) en particulier dans les trois mesures du *Finger Recognition (FR)*. * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$.

D. Identification des patients FEP

L'objectif principal de cette étude était d'utiliser les mesures de dextérité manuelle pour classer les patients FEP, SCZ, ASD, et les sujets sains. Pour cela, deux approches ont été employées : l'analyse par courbes ROC et l'analyse par arbres de décision.

a) Courbes ROC

Afin d'évaluer les capacités de discrimination de notre outil tablette, les trois mesures montrant les différences les plus significatives entre les patients FEP et les Control ont été sélectionnées et ont servi à modéliser les courbes ROC.

Ces mesures sont :

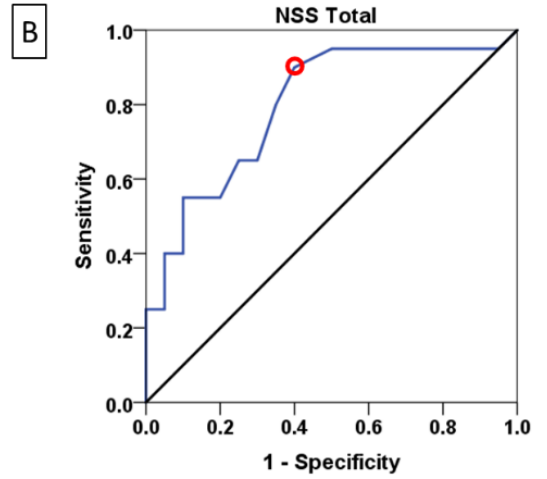
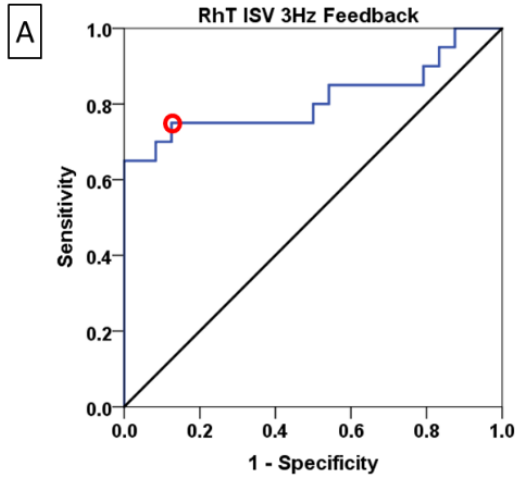
- Le *Temps de réaction* dans la tâche de *Finger Recognition*.
- Le taux de *Coactivations* dans la tâche de *Finger Recognition*.
- L'*ISV* dans la tâche de *Rhythm Tapping*.

Les résultats de *Sensibilité*, de *Spécificité*, et d'*Aire sous la courbe*, sont présentés dans la Table 4. Que ce soit dans l'approche One-vs-One (Figures 33-A.B) ou bien One-vs-All (Figures 33-C.D), les mesures de l'outil tablette présentent une sensibilité similaire à l'évaluation clinique des NSS, mais aussi une meilleure spécificité. Dans l'approche One-vs-All en particulier, les tâches de l'outil tablette conservent une spécificité allant jusqu'à 90%, alors que l'évaluation clinique des NSS passe à 22%.

Variable	Courbe ROC One-vs-One			Courbe One-vs-All		
	Sensibilité	Spécificité	AUC	Sensibilité	Spécificité	AUC
Finger Recognition <i>Temps de Réaction</i>	93%	80%	0.81 ± 0.08	93%	70%	0.80 ± 0.05
Finger Recognition <i>Coactivations</i>	90%	50%	0.76 ± 0.09	90%	40%	0.65 ± 0.08
Rhythm Tapping <i>ISV</i>	75%	90%	0.83 ± 0.08	75%	90%	0.83 ± 0.08
NSS score total	90%	60%	0.80 ± 0.07	95%	22%	0.49 ± 0.07

Table 4. Résultats des courbes ROC pour les trois tâches tablettes sélectionnées et le score total de NSS. AUC : area under the curve (±SD). Variables : Temps de Réaction en condition *Inverse*. Coactivations en condition *Inverse*. ISV : Intra Subject Variability en condition *3Hz Feedback*.

FEP vs Control :



FEP vs All :

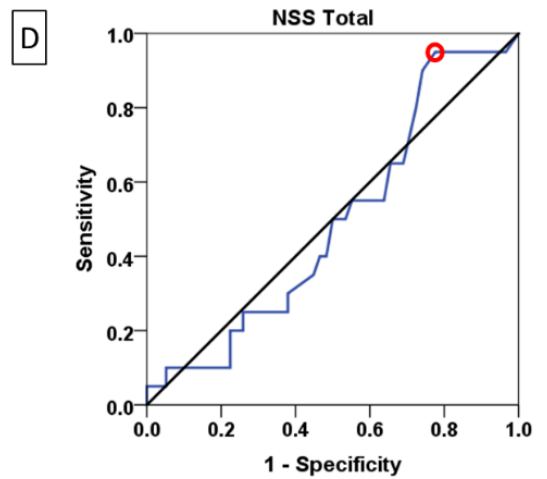
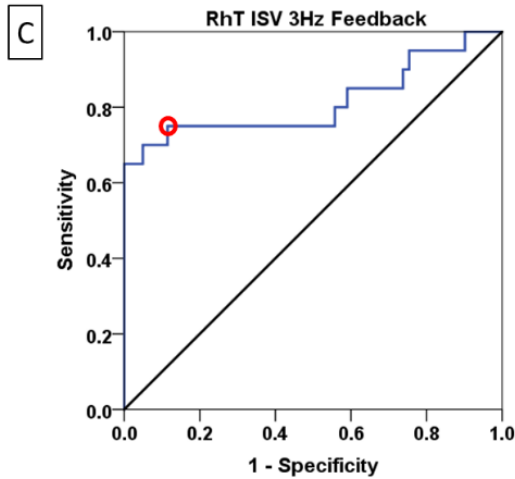


Figure 33 : Courbes ROC du *RhT ISV 3Hz Feedback* et des NSS cliniques. (A) Approche One-vs-One pour différencier les FEP des Control avec la tâche de *RhT ISV 3Hz Feedback*. **(B)** Approche One-vs-One pour différencier les FEP des Control avec l'évaluation NSS clinique. **(C)** Approche One-vs-All pour différencier les FEP des autres groupes avec la tâche de *RhT ISV 3Hz Feedback*. **(D)** Approche One-vs-All pour différencier les FEP des autres groupes avec l'évaluation NSS clinique.

b) Arbre de décision

Pour préciser la capacité de discrimination de l'outil tablette, la mise en relation des différentes mesures entre elles a été faite par l'intermédiaire d'une analyse CART d'arbre de décision (Figure 34).

Cette approche a montré une bonne classification des sujets de l'étude avec, dès le premier nœud, une classification correcte de 13/20 patients FEP grâce à la variable d'*ISV* de la tâche de *Rhythm Tapping*.

En descendant jusqu'au bout de l'arbre, on observe une classification correcte de 25/29 Control, 18/20 FEP, 18/20 ASD, mais seulement 13/20 SCZ.

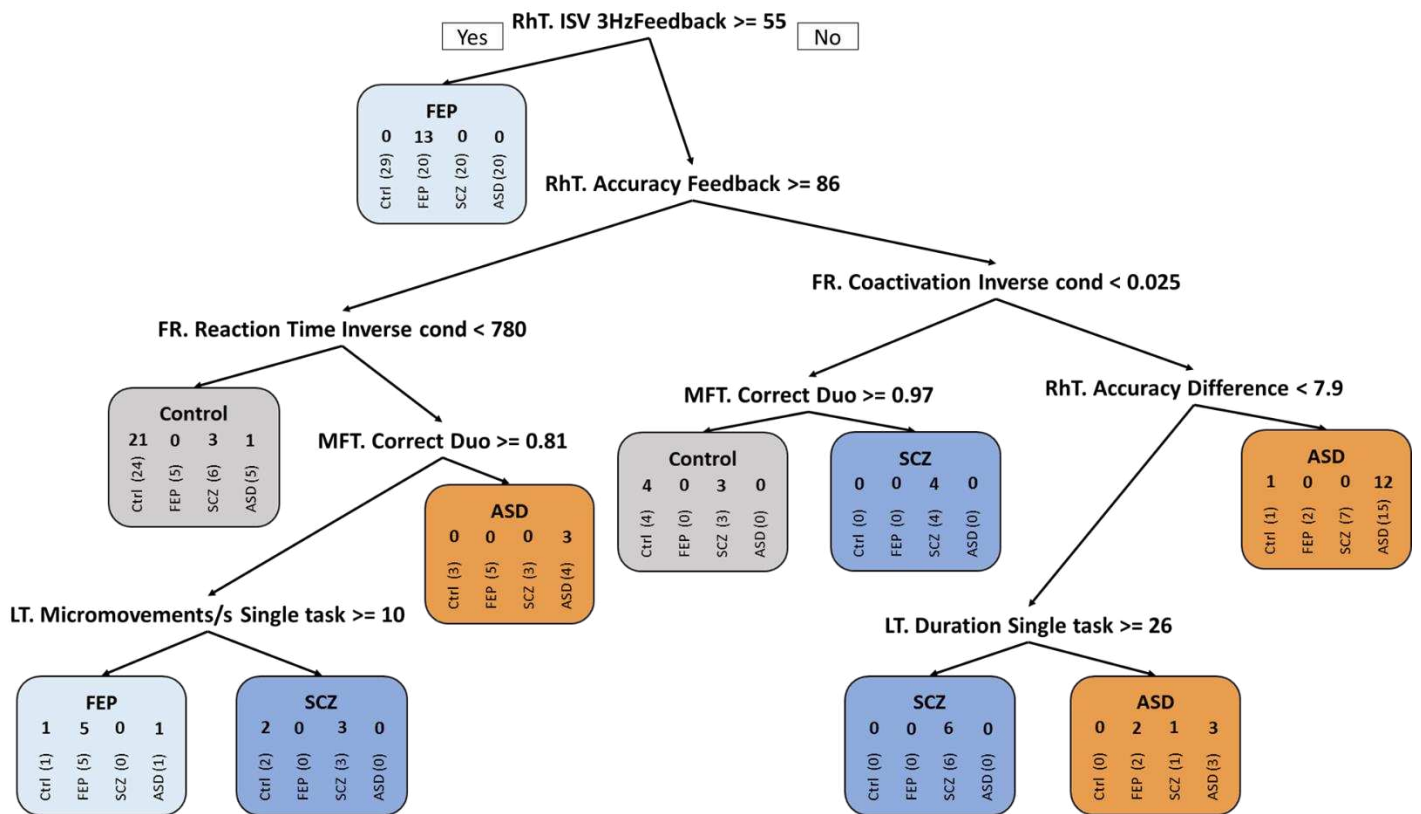


Figure 34 : Arbre de décision CART. Les numéros présents dans les rectangles (appelées feuilles) représentent, de gauche à droite, les nombres de Control, de FEP, de SCZ, et d'ASD, classifiés dans le groupe du rectangle e.g., si *RhT ISV 3 Hz Feedback* ≥ 55 ms \rightarrow 0 13 0 0 dans le groupe FEP correspond à : 0/29 Control, 13/20 FEP, 0/20 SCZ et 0/20 ASD classifiés comme FEP (il en va de même pour les autres feuilles de l'arbre). Au total, les fausses détections concernent 4/29 Control, 2/20 FEP, 7/20 SCZ, et 2/20 ASD.

L'analyse de Random Forest, pour limiter les biais de surapprentissage du CART, permet d'obtenir de meilleurs résultats (Table 5-A). On obtient alors de bonnes classifications des Control (*Sensibilité* : 92%, *Spécificité* : 72%) et des patients FEP (*Sensibilité* : 100%, *Spécificité* : 85%). En revanche, malgré une excellente *spécificité*, on observe une moins bonne *sensibilité* de l'outil pour la classification des patients SCZ (*Sensibilité* : 38%, *Spécificité* : 91%) et ASD (*Sensibilité* : 17%, *Spécificité* : 100%). Ce modèle présente donc une capacité de prédiction positive des patients ASD de 100% ; c'est-à-dire que, si le modèle identifie un sujet comme étant un patient ASD, cette affirmation sera vraie dans 100% des cas. Cependant, cette capacité tombe à 50 à 70% pour les autres groupes. La capacité de prédiction négative du modèle est quant à elle meilleure et va de 80 à 100% selon les groupes. Cette valeur, à 100% pour le groupe FEP, signifie que, si le modèle identifie un sujet comme n'étant pas un patient FEP, cette affirmation sera vraie dans 100% des cas. La matrice de confusion (Table 5-B) permettant de visualiser l'efficacité du modèle sur l'échantillon de validation (correspondant à 30% de la totalité des sujets, soit 30 sujets) permet d'observer que le modèle a classifié correctement 11/12 Control, 4/4 FEP, 3/8 SCZ, et 1/6 ASD.

A. Statistiques de l'analyse Random Forest				
	Control	FEP	SCZ	ASD
Sensibilité	92%	100%	38%	17%
Spécificité	72%	85%	91%	100%
Valeur Préd. Pos.	69%	50%	60%	100%
Valeur Préd. Nég.	93%	100%	80%	83%
Précision générale	82%	92%	64%	58%

B. Matrice de confusion de l'échantillon de validation (N=30)				
Préd / Réf	Control N=12	FEP N=4	SCZ N=8	ASD N=6
Control	11	0	4	1
FEP	1	4	1	2

Table 5. Résultats de l'analyse Random Forest. (A) Statistiques de la Random Forest pour les 4 groupes : bonne classification pour les Control (92% sensibilité, 72% spécificité) et les patients FEP (100% sensibilité, 85% spécificité). Les groupes ASD et SCZ ont une haute spécificité (>90%) mais une faible sensibilité (<38%). (B) Matrice de confusion pour les 4 groupes (après entraînement du modèle sur 70% des groupes, N=59): Classification correcte dans l'échantillon de validation (N=30) de 11/12 Control, 4/4 FEP, 3/8 SCZ, et de 1/6 ASD. Les patients ASD sont donc les plus difficiles à classifier.

L'importance des variables dans la modélisation de l'analyse par Random Forest est présentée en Figure 35. Les trois variables les plus importantes, à la fois pour la précision (sensibilité) et la pureté (spécificité) du modèle, sont dans l'ordre :

- L'ISV de la tâche de *Rhythm Tapping*.
- Le Temps de réaction de la tâche de *Finger Recognition*.
- La Précision en condition *Feedback* de la tâche de *Rhythm Tapping*.

Comme présenté plus haut, ces variables sont celles qui permettent d'observer des différences significatives chez les patients FEP et ASD en particulier. Les variables suivantes dans l'importance du modèle impliquent la tâche de *Line Tracking*, soit la tâche mettant en évidence de plus grandes différences significatives pour le groupe de patients SCZ.

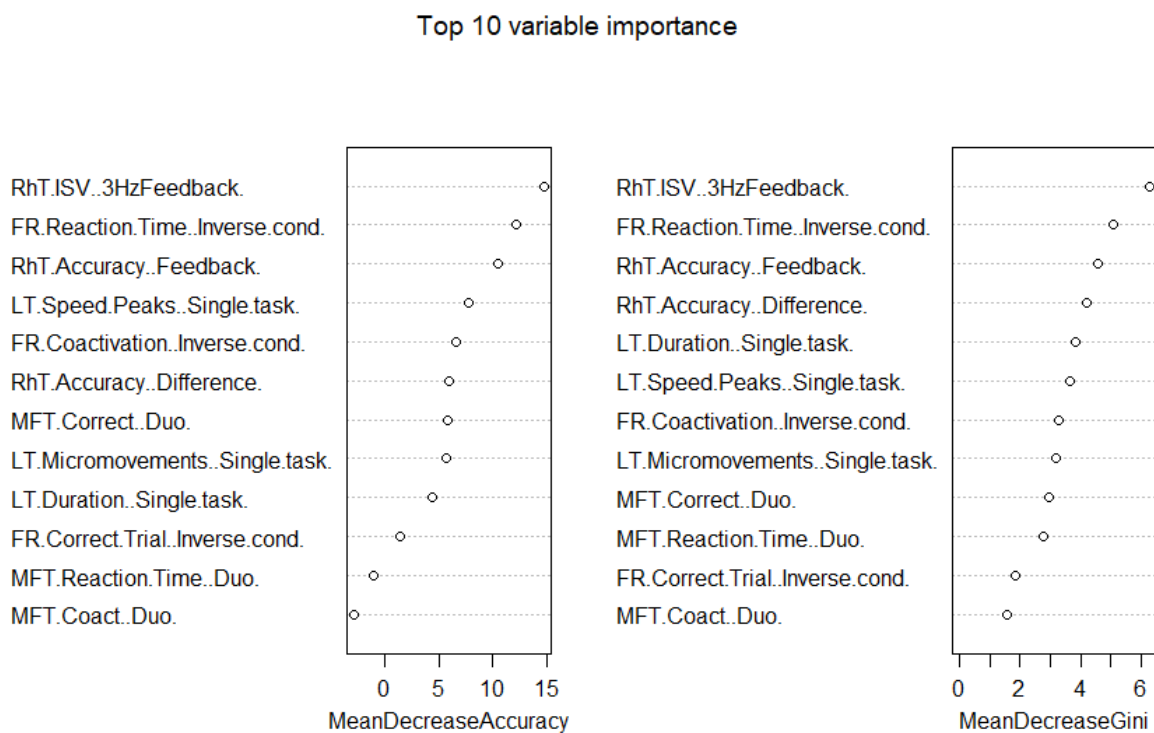


Figure 35 : Importance des variables dans le modèle de Random Forest (A) Le panel de gauche classe les variables en fonction de la précision qu'elles apportent au modèle (plus haut = plus importantes). **(B)** Le panel de droite classe les variables en fonction de la pureté qu'elles apportent au modèle (plus haut = plus importantes). *RhT*: *Rhythm Tapping* task; *FR*: *Finger Recognition* task; *LT*: *Line Tracking* task; *MFT*: *Multi Finger Tapping* task.

E. Excitabilité et inhibition corticale

En utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), nous avons tenté d'obtenir des mesures neurophysiologiques potentiellement capables de différencier les groupes patients des Control. Les résultats de TMS n'ont pas montrés de différences significatives entre les groupes dans les mesures d'excitabilité corticale que sont les mesures du seuil moteur au repos [ANOVA, $F(3)=1.648$, $p=0.186$] et de pente de la courbe de recrutement [ANOVA, $F(3)=1.597$, $p=0.198$].

En terme d'inhibition corticale cependant, l'ANOVA du *SICI* montre un effet significatif de GROUP [$F(3)=8.791$, $p<0.001$]. Les tests post-hoc (avec correction de Bonferroni) permettent d'observer un *SICI* significativement plus faible chez les patients FEP (40% d'inhibition) que chez les Control (75%, $p<0.001$), les patients SCZ (60%, $p=0.025$), et les patients ASD (63%, $p=0.009$). Malgré une tendance à être plus faible, les *SICI* des patients SCZ et ASD sont similaires à celui des sujets Control (respectivement $p=0.271$ et $p=0.498$) (Figure 36-A). Ces résultats restent significatifs en prenant le traitement antipsychotique en covariant [ANCOVA, $F=5.89$, $p=0.021$]. On peut donc considérer ici que le traitement médicamenteux n'intervient pas dans la modulation de l'inhibition intracorticale par la stimulation magnétique transcrânienne.

Pour l'inhibition cérébello-cérébrale, l'ANOVA du *CBI* ne permet pas de mettre en évidence un effet significatif de GROUP [ANOVA, $F(3)=2.433$, $p=0.073$]. On notera cependant une tendance similaire au *SICI* avec un *CBI* plus faible chez les patients FEP (0%= pas de CBI) par rapport aux patients SCZ (3%), ASD (4%), et aux Control (10%) (Figure 36-B).

Bien qu'aucune corrélation significative n'ait été observée, ces résultats et ceux de l'outil tablette vont dans le sens de déficits plus importants chez les patients FEP que chez les patients SCZ.

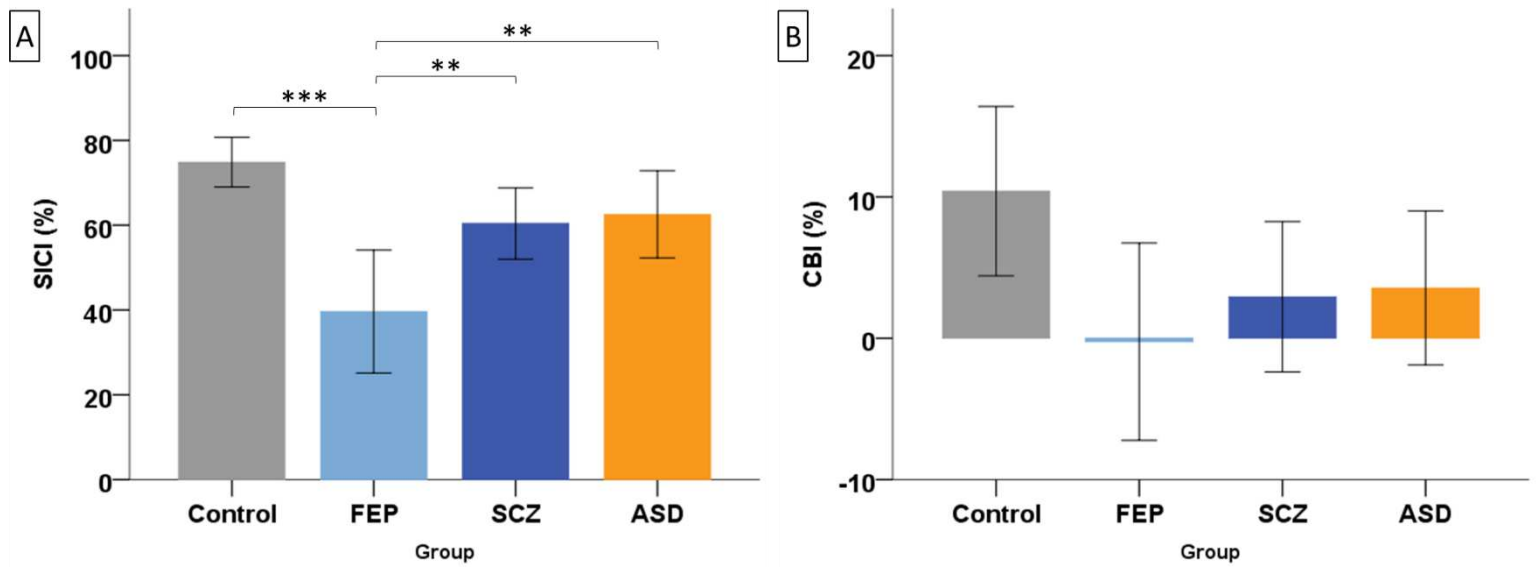


Figure 36 : Mesures d'inhibition corticale. (A) Les patients FEP présentent un SICI significativement plus faible (40%) que celui des Control (80%), mais aussi des patients SCZ (60%), et des patients ASD (60%). **(B)** Le CBI ne présente pas de différence significative mais suit la même tendance que le SICI. * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$.

Étude 3 : Résultats préliminaires sur l'évolution des patients psychotiques

L'objectif final de cette étude est de prédire l'évolution symptomatologique des patients à partir des mesures de dextérité manuelle. Dans un premier temps, l'objectif est donc de savoir si nos mesures sont capables de capturer cette évolution. Pour cela nous nous sommes ici intéressés aux différences entre la première et la seconde évaluation des patients, trois mois plus tard.

A. Analyse quantitative des différences de groupes

Les tâches de *Finger Recognition*, *Rhythm Tapping*, *Multi Finger Tapping*, et *Line Tracking* ont été testées pour observer une différence de groupe entre la première et la seconde visite des patients FEP (variable indépendante : VISIT). Les tests de Kruskal-Wallis n'ont montré aucun effet significatif pour les variables des tâches de *Finger Recognition*, *Rhythm Tapping*, et *Multi Finger Tapping* (peut-être en raison de la diminution du nombre de patients pour l'évaluation de la seconde visite). Cependant, la tâche de *Line Tracking* présente des résultats allant dans le sens d'une amélioration des symptômes au cours des trois mois, d'une visite à l'autre. Au vu des résultats dans les autres tâches, on peut considérer qu'il n'y a comme attendu pas d'effet d'apprentissage avec un délai de trois mois ou plus.

Tout d'abord, pour la *durée* de la tâche, on observe un effet significatif de CONDITION [Scheirer-Ray-Hare, $H(1)=6.160$, $p=0.013$] et de VISIT [Scheirer-Ray-Hare, $H(1)=8.695$, $p=0.003$], mais pas d'interaction CONDITION*VISIT [Scheirer-Ray-Hare, $H(1)=0.001$, $p=0.973$] (Figure 37-A). Les effets de CONDITION ne sont plus significatifs pour les mesures des nombres de *pics de vitesse* et de *micromouvements* par seconde : respectivement [Scheirer-Ray-Hare, $H(1)=3.168$, $p=0.075$] et [Scheirer-Ray-Hare, $H(1)=1.721$, $p=0.190$]. En revanche, ces deux mesures présentent également un effet significatif de VISIT : [Scheirer-Ray-Hare, $H(1)=23.568$, $p<0.001$] pour les *pics de vitesse par seconde* (Figure 37-B) et [Scheirer-Ray-Hare, $H(1)=4.790$, $p=0.029$] pour les *micromouvements par seconde* (Figure 37-C).

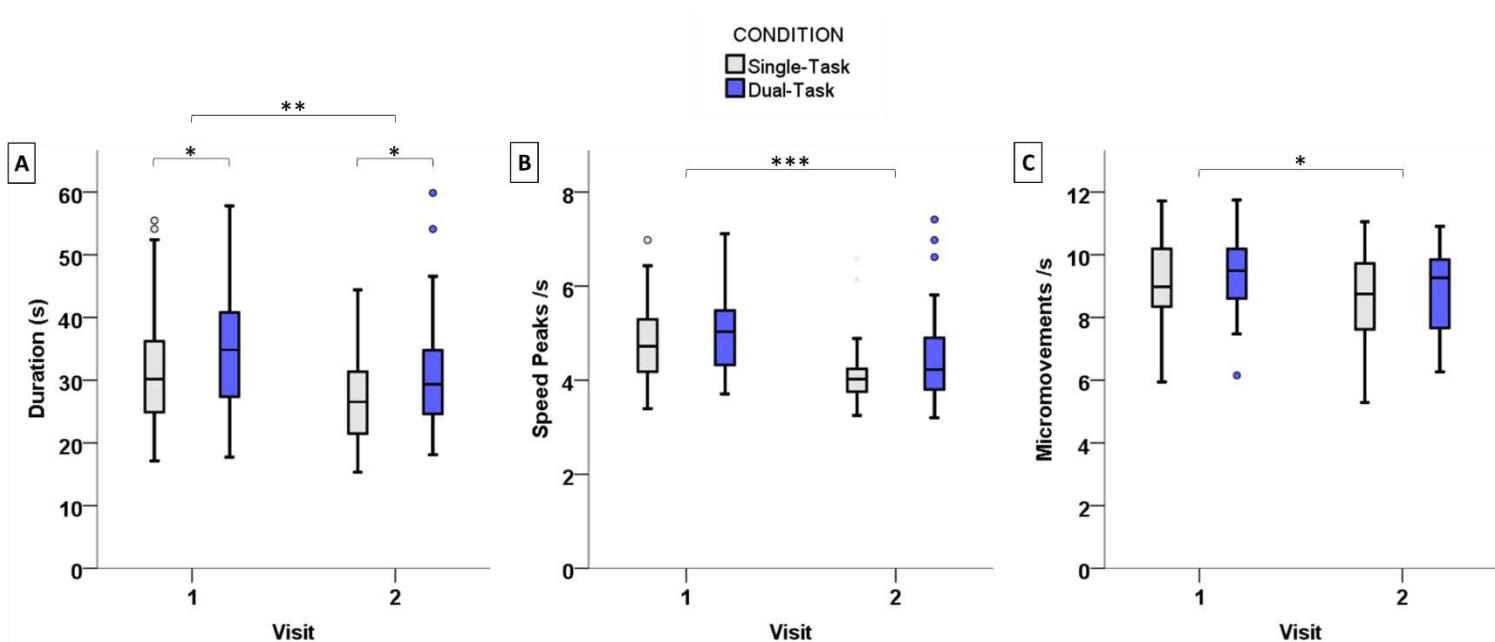


Figure 37 : Différences de visites et conditions dans la tâche de *Line Tracking*. (A) Les patients FEP mettent moins de temps à effectuer la simple-tâche que la double-tâche, et sont plus rapide à la seconde visite. (B) Les patients FEP présentent moins de mouvements saccadiques à la seconde visite. (C) Les patients FEP présentent moins de micromouvements à la seconde visite. * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$.

B. Approche qualitative de l'évolution des symptômes

Au vu de ces résultats, nous avons adopté une démarche qualitative pour identifier si les évolutions des patients sont cohérentes au travers des mesures. Pour cela, nous avons généré des scatterplots pour chacune des mesures du *Line Tracking* avec les données des patients étant venus aux deux visites (Figure 38). On observe une tendance à l'amélioration générale, en particulier dans la simple-tâche.

Afin de caractériser l'évolution à l'échelle du patient et non du groupe, nous allons nous concentrer sur deux patients spécifiques : le patient 018-D-P (en bleu sur la figure) et le patient 023-G-Y (en rose sur la figure). On peut voir ici que le patient 018-D-P s'est amélioré entre la première et la seconde visite, et que cela se retrouve à la fois dans les variables de *durée* (Figure 38-A), *nombre de pics de vitesse par seconde* (Figure 38-B), et *nombre de micromouvements par seconde* (Figure 38-C). Le patient 023-G-Y suit l'évolution inverse. En effet, les résultats

de ce patient deviennent moins bons dans les variables de *durée* (Figure 38-A) et *nombre de pics de vitesse par seconde* (Figure 38-B). Pour la variable du *nombre de micromouvements par seconde* (Figure 38-C), les résultats restent en revanche stable ; cela semble cohérent car cette variable ne présentait pas de différence significative de groupes dans l'étude de validité chez les patients (Figure 31-C)

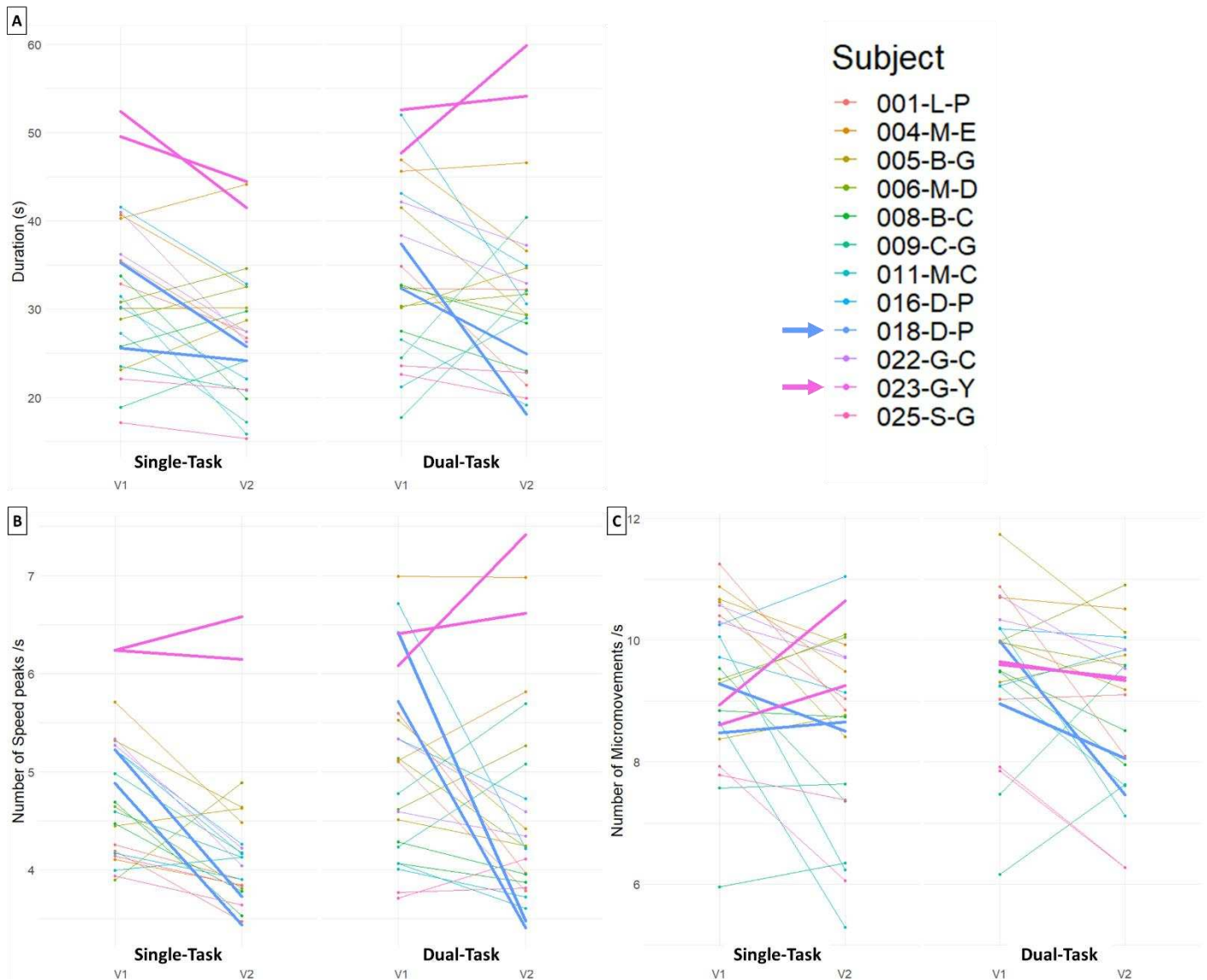


Figure 38 : Évolution des résultats des patients dans la tâche de *Line Tracking*. Le patient 018-D-P (en bleu) obtient de meilleurs résultats à 3 mois au travers des différentes mesures du *Line Tracking*. Le patient 023-G-Y (en rose) obtient de moins bons résultats à 3 mois dans la durée et la présence de mouvements saccadiques dans la tâche de *Line Tracking*. **(A)** Durée de la tâche (en secondes). **(B)** Nombre de pics de vitesse par seconde (correspond à la présence de mouvements saccadiques). **(C)** Nombre de micromouvements par seconde. *V1* = Visite 1 / *V2* = Visite 2.

Discussion

Au cours de ce travail de thèse, nous avons développé un outil tablette d'évaluation de la dextérité manuelle et tenté de mettre en évidence l'intérêt de ce type de mesures pour l'identification de trois différents types de troubles psychiatriques, à savoir le premier épisode psychotique, la schizophrénie chronique, et les troubles du spectre autistique. Les tâches développées pour cette évaluation se basent toutes sur des déficits retrouvés de manière consistante dans la littérature sur la schizophrénie. La dextérité manuelle est une bonne mesure candidate pour refléter ces déficits car la subtilité de la régulation des mouvements au niveau cortical en fait une mesure quantitative d'une grande précision.

L'étude 1 visait à évaluer la reproductibilité des résultats obtenus avec l'outil tablette chez des sujets sains et à les comparer aux mesures préexistantes de dextérité manuelle. Nous avons pu confirmer que les tâches de la tablette présentent des résultats consistants sur plusieurs essais, et avec des expérimentateurs différents. Nous avons également pu observer un effet d'apprentissage, ce qui nous a conduit à ajouter une étape de familiarisation avant chaque tâche.

Les comparaisons avec les mesures cliniques habituelles de motricité de la main n'ont présenté aucune corrélation significative. Cela peut s'expliquer par le fait que les mesures cliniques habituelles évaluent la motricité grossière de la main. Par exemple, le *Box & Blocks Test* évalue la capacité à saisir des cubes pour les déplacer d'un rapide mouvement du bras. Ce genre de test est fait pour évaluer des patients ayant perdu la motricité de leur main (e.g. patients ayant eu un Accident Vasculaire Cérébral). Ces tests sont donc extrêmement faciles et manquent de granulosité quand ils sont utilisés pour évaluer des sujets sains : on atteint assez vite un plafond à environ 60 blocs déplacés par minutes.

Malgré cela, les mesures de l'outil tablette ont pu être validées car présentent des corrélations avec des mesures de dextérité manuelle plus fines (Térémetz et al., 2015), et mettent en évidence le ralentissement moteur dû au vieillissement (Falkenstein et al., 2006).

L'étude 2, principale étude de ce travail de thèse, avait pour but d'évaluer la capacité de l'outil à identifier le stade de premier épisode psychotique et à le différencier de la schizophrénie chronique et des troubles du spectre autistique. Le choix de ces trois troubles psychiatriques repose sur leur appartenance à un continuum commun basé sur le modèle de la charge neurodéveloppementale, charge pouvant être mesurée grâce aux déficits moteurs évalués par les échelles de signes neurologiques mineurs (NSS). Afin d'apporter un aspect plus fondamental, la stimulation magnétique transcrânienne a été utilisée pour caractériser le lien entre la balance excitation/inhibition corticale et les mesures de dextérité manuelle.

Les résultats de dextérité manuelle obtenus ont d'abord permis de différencier les groupes de patients par rapport à des sujets sains. En utilisant conjointement les variables des différentes tâches, nous avons aussi pu mettre en évidence des patterns de déficits spécifiques aux trois groupes de patients psychiatriques, ce qui nous a conduit à une classification efficace des différents types de patients (en particulier pour les patients atteints d'un premier épisode psychotique).

Les résultats de dextérité manuelle ne présentaient pas de corrélations directes avec les mesures d'inhibition corticale, nous avons cependant pu y observer une dynamique similaire : les patients FEP présentaient des déficits plus importants que les patients SCZ et ASD.

Enfin, les résultats préliminaires de l'étude 3 ont été observés qualitativement pour avoir un aperçu des capacités de prédiction de l'outil quant à l'évolution de la psychose. Comme le suggéraient les résultats de l'étude 2, la tâche de *Line Tracking* semble être la tâche la plus apte à capturer l'évolution des symptômes des patients atteints d'un premier épisode psychotique.

En revanche, en raison de l'état d'avancement de cette étude, nous manquons encore d'informations pour pouvoir confirmer que c'est bien l'évolution des symptômes qui est capturée ici. Plus de patients encore seront nécessaires pour essayer de prédire cette évolution à partir de la première évaluation.

Discussion des résultats

A. Les déficits de dextérité manuelle selon le trouble psychiatrique

Dans ce travail de thèse, nous avons pu mettre en évidence des déficits en dextérité manuelle différentielle selon les groupes de patients atteints de troubles psychiatriques.

Dans la tâche de *Finger Recognition*, les patients FEP et SCZ ont exhibé des réactions plus lentes et moins précises que les sujets sains. Cela correspond à la littérature présentant des déficits en rotation mentale chez les patients SCZ (de Vignemont et al., 2006 ; Mazhari et Moghadas Tabrizi, 2014) et FEP (Bâ et al., 2022). Bien que les patients ASD présentent également des déficits dans cette tâche, la littérature sur le sujet suggère fortement que cela n'est pas lié à un déficit de rotation mentale (Soulières et al., 2011 ; Thérien et al., 2022). Ce déficit pourrait plutôt être dû au fait que les patients ASD prêtent trop d'importance à leur perception interne (Schauder et al., 2015), et donc moins à la main virtuelle, comme c'est le cas avec l'illusion de la main en caoutchouc (Cascio et al., 2012) ou l'observation de mouvements humains (Martineau et al., 2010).

Durant la tâche de *Rhythm Tapping*, les patients SCZ ne présentent pas de déficit significatif, ce qui est surprenant au vu de la littérature mettant un déficit de perception temporelle chez ces patients (Capa et al. 2014 ; Giersch et al., 2015), et est probablement dû à la différence de paradigmes. Avec un rythme plus rapide, on devrait en effet observer des déficits car l'asynchronie de stimuli auditifs est détectée à 50ms chez les sujets sains contre 200ms chez les patients (Giersch et al., 2009). En revanche, les patients FEP présentent un fort déficit dans la régularité des taps, suggérant une symptomatologie plus déficitaire que les patients SCZ. Ce déficit apparaît avec l'accélération de la tâche, et uniquement en présence de l'indice auditif. On peut donc supposer que la perception de stimuli trop rapprochés induit une surcharge d'informations qui perturbent les patients FEP dans la génération de leur propre rythme. Pour ce qui est des patients ASD, les résultats de la tâche de *Rhythm Tapping* montrent une meilleure précision quand l'indice auditif disparaît. Cela est cohérent avec notre précédente interprétation des résultats du *Finger Recognition*, soit une allocation d'attention supérieure des patients ASD à leur perception interne, cette perception étant cette fois-ci un rythme (Lambrechts et al., 2018).

Les tâches de *Multi Finger Tapping* et *Sequence Tapping* n'ont pas présenté de résultats significatifs. Cependant, des tendances sont tout de même présentes et la littérature sur la schizophrénie montre des consensus à la fois pour les déficits d'inhibition motrice (Hoy et al., 2004) et de mémorisation (Aleman et al., 1999). Ces tâches et leurs analyses devront donc être améliorées à l'avenir, par exemple en concentrant le *Multi Finger Tapping* sur des combinaisons de doigts plus difficiles et en transformant le *Sequence Tapping* pour une séquence incrémentale itérative.

Enfin, la tâche de *Line Tracking* présente des résultats intéressants quant à l'évolution de la schizophrénie. En effet, il s'agit de la seule tâche où les patients FEP présentent des déficits situés entre les sujets sains et les patients SCZ. On peut donc suggérer que le contrôle moteur continu impliqué dans le *Line Tracking* répond à un fonctionnement différent des fonctions testées par les autres tâches, fonctionnement qui évoluerait avec la chronicité de la maladie. En effet, les tâches de contrôle moteur continu impliquent en particulier le cortex moteur primaire, le cortex pariétal postérieur, et le cervelet (Gaveau et al., 2014), et ces trois structures observent une perte de volume entre les stades de premier épisode psychotique et de schizophrénie chronique (Arango et al., 2008 ; Vita et al., 2012 ; Dietsche et al., 2017). En raison du lien entre le DLPFC et le système attentionnel superviseur (Goldman-Rakic, 1995), et de la perturbation de ce système chez les patients atteints de schizophrénie (Marczewski et al., 2001), des déficits additionnels étaient attendus en double-tâche. Ces déficits étaient d'autant plus attendus que les patients sont censés présenter une hyperfocalisation sur les distracteurs dans ce genre de tâche (Sawaki et al., 2017 ; Luck et al., 2019). L'absence de ces déficits dans les résultats est probablement dû à une mauvaise familiarisation avec la tâche et/ou un mauvais contrôle de l'exécution de la double-tâche. Une réévaluation sera donc nécessaire pour cet aspect. Une hausse de la difficulté du calcul, ajoutée pour l'étude 3, semble être une piste intéressante pour mettre en évidence ce déficit.

Excepté pour la tâche de *Line Tracking* qui mesure un processus spécifique de contrôle moteur continu, les patients SCZ présentaient de manière générale moins de déficits que les patients FEP. Cela est cohérent au regard de la littérature, qui présente une normalisation de la connectivité corticale dans l'année suivant le premier épisode psychotique (Li et al., 2016 ; Chopra et al., 2021). Pour l'évolution des capacités cognitives, la littérature va dans le même sens car elle ne montre pas de dégradation de ces capacités (Addington et al., 2005 ; Popolo et al., 2010 ; Bora et Murray, 2014).

B. Identification de la psychose par la dextérité manuelle

Notre mesure des différentes composantes de la dextérité manuelle nécessite encore des améliorations et des validations supplémentaires avec de plus grands échantillons de patients. Nous pouvons cependant déjà observer des résultats prometteurs concernant sa capacité de discrimination des patients au stade de premier épisode psychotique.

Les analyses par courbes ROC permettent en effet de mettre en évidence de bonnes sensibilités et spécificités des tâches de *Finger Recognition* et de *Rhythm Tapping* pour identifier les patients atteints d'un premier épisode psychotique par rapport aux sujets sains, mais aussi en ajoutant à ceux-ci les patients atteints de schizophrénie ou bien de troubles du spectre autistique.

L'analyse complémentaire par arbre de décision (CART et Random Forest) a permis l'élaboration d'un modèle plus précis prenant simultanément en compte nos différentes mesures de dextérité manuelle. L'approche par Random Forest en particulier a été établie par un entraînement du modèle sur 70% de l'échantillon, laissant les 30% restants pour sa validation. Cette approche, en plus de confirmer les résultats des courbes ROC, a montré une possibilité de classer efficacement, au-delà des patients atteints d'un premier épisode psychotique, les sujets sains et les patients atteints de schizophrénie. Les patients atteints de troubles du spectre autistique restent à ce jour cependant plus difficile à catégoriser avec notre approche.

Comparaison avec les marqueurs préexistants

Bien que notre nouvelle évaluation présente des résultats intéressants, de nombreuses études se sont déjà intéressées à l'identification de la psychose car trouver une mesure rapide, objective, quantitative, et facile d'utilisation est un objectif clef dans la psychiatrie contemporaine (Burton et al., 2016).

En premier lieu, les évaluations cliniques permettent l'identification des patients qui se présentent à l'hôpital pour un premier épisode psychotique avec 77% de sensibilité et 70% de spécificité (Boonstra et al., 2009), mais les patients avec de faibles symptômes sont rarement détectés (Schultze-Lutter et al., 2007). Il y a aussi l'approche par d'autres mesures comportementales comme le suivi du mouvement des yeux qui, avec des mesures comme les antisaccades et la fixité du regard, présentent des résultats allant jusqu'à 77% de sensibilité et 81% de spécificité (Hutton et al., 1998 ; Benson et al., 2012 ; Bittencourt et al., 2013 ; Reilly et

al., 2014 ; Caldani et al., 2017 ; Wolf et al., 2021). Enfin, l'évaluation des capacités cognitives par l'intermédiaire du langage amène aussi à une détection des patients ayant expérimenté un premier épisode psychotique, avec des sensibilité et spécificité de l'ordre de 70-80% (Corcoran et Cecchi, 2020 ; de Boer et al., 2020).

Notre mesure de dextérité manuelle présente dans tous les cas des résultats similaires ou supérieur à ces techniques, et ce malgré un besoin moindre en ressources nécessaires.

Aucune de ces mesures n'est cependant suffisamment précise pour être utilisée sans évaluation complémentaire. Ainsi, les mesures comportementales comme celles de notre outil tablette peuvent être utilisées en tant que première étape d'identification avant de diriger les patients vers des évaluations secondaires plus coûteuses mais plus précises, telles que les marqueurs moléculaires (Chan et al., 2015) et de neuroimagerie (Haller et al., 2009 ; Pettersson-Yeo et al., 2013 ; Cao et al. 2020 ; Vieira et al., 2020).

C. Prédiction de l'évolution de la psychose

Au stade actuel de développement de la troisième étude présentée dans ce travail de thèse, il est encore trop tôt pour prédire l'évolution des patients à partir des données de dextérité manuelle recueillies. On peut cependant déjà observer différents types d'évolutions des composants de dextérité manuelle selon les patients. À l'heure actuelle, seule la tâche de *Line Tracking* a été en mesure de mettre en évidence des différences significatives entre les deux visites, avec une tendance à l'amélioration des patients. Le fait que ce soit le *Line Tracking* qui présente ces résultats est consistant avec les différences de groupe observées dans l'étude de validité chez les patients psychiatriques. On peut ainsi voir l'évolution des symptômes des patients, amélioration ou dégradation, à travers cette tâche.

Avec un plus grand échantillon de patients, l'utilisation conjointe des résultats obtenus dans les différentes composantes de la dextérité manuelle pourrait permettre d'extraire des patterns d'évolutions spécifiques par analyse de clusters. Ces différents clusters d'évolutions permettraient ainsi de prédire l'évolution des patients à partir de la première visite.

Si l'on se base sur les études longitudinales existantes sur les NSS qui sont aussi des signes moteurs, les mesures de dextérité manuelle devraient être capable de prédire la résistance au traitement des patients (Lui et al., 2021 ; Ferruccio et al., 2021), mais aussi leur rémission (Mayoral et al., 2012 ; Chen et al., 2019 ; Lizano et al., 2020).

Hypothèses sur les mécanismes neurophysiologiques

Avant de conclure sur les limitations et perspectives de ce travail de thèse, nous allons ici tenter d'interpréter les résultats obtenus pour formuler des hypothèses concernant :

- Le fonctionnement de la perturbation motrice dans la schizophrénie.
- La dynamique neurophysiologique des différentes étapes menant à la schizophrénie chronique.
- Le continuum entre la schizophrénie et les troubles du spectre autistique.

Ces trois hypothèses se basent sur nos résultats et sur des conjectures logiques que l'on peut faire avec la littérature. Elles ne prennent donc en compte que les déficits sensorimoteurs et cognitifs, et n'ont pas vocation à expliquer toute la symptomatologie de la schizophrénie et des troubles du spectre autistique.

A. Physiologie du trouble moteur dans la psychose

Pour tenter de conceptualiser l'origine du trouble moteur dans la psychose, notre hypothèse se basera sur le déficit initial dans l'intégration sensorimotrice. Comme évoqué plus haut (Introduction : 2-B-a), l'intégration sensorimotrice est médiée par le flux dorsal qui génère les différentes possibilités de mouvement optimisé. Le flux ventral permet ensuite une sélection du meilleur mouvement par l'intermédiaire des noyaux gris centraux (ou ganglions de la base). La littérature sur la schizophrénie présente de nombreux arguments en faveur d'une perturbation de la dynamique de ces deux flux.

Pour la voie dorsale, nous avons vu que les aires corticales frontales et pariétales présentaient une baisse de volume chez les patients atteints de schizophrénie (Introduction : 1-B-c). Ces aires cérébrales sont situées au niveau dorsal dans la boucle sensorimotrice.

Les études comportementales d'intégration visuelle sont courantes pour évaluer les voies dorsales et ventrales. En couplant cela à des mesures EEG, on peut mesurer l'intégration de

l'information par des mesures appelées ERP (*Event-Related Potential*). Il a été ainsi observé que l'intégration de l'information par le flux dorsal a lieu avant celle par le flux ventral, mais aussi que seule l'intégration par le flux dorsal est perturbée dans la schizophrénie. Ces résultats se manifestant bien sûr par une moins bonne perception de l'information visuelle (Foxe et al., 2001 ; Doniger et al., 2002 ; Butler et Javitt, 2005 ; Foxe et al., 2005). Nous noterons tout de même que, malgré de nombreux arguments pour une perturbation uniquement du flux dorsal, quelques études parviennent à observer également une perturbation secondaire dans le flux ventral (Plomp et al., 2013). Ces études étant en large minorité dans la littérature, nous considérerons ici que la perturbation du flux dorsal est la seule perturbation pertinente.

D'après notre hypothèse, la modulation semble plutôt se faire sur l'efférence du flux ventral, à savoir les noyaux gris centraux (ganglions de la base). En effet, ces structures sont hypertrophiées chez les patients atteints de schizophrénie (Heckers et al., 1991 ; Mamah et al., 2007), et présentent également un influx dopaminergique plus important (Perez-Costas et al., 2010). Ces deux informations vont dans le sens d'une hyperactivité des noyaux gris centraux par rapport aux contrôles.

En prenant en compte ces trois aspects, on peut faire l'hypothèse que le déficit moteur des patients est lié d'une part à une mauvaise intégration sensorimotrice, et d'autre part à une réponse suboptimale aux stimulations perçues. En effet, la baisse d'activité du flux dorsal des patients est associée à la mauvaise intégration des informations sensorimotrices. Selon notre hypothèse, ce n'est pas le flux ventral qui est modulé pour compenser ce déficit, mais plutôt son intermédiaire, à savoir les noyaux gris centraux (Figure 39). Ce système de compensation de la mauvaise intégration sensorimotrice peut être représentée par le fait que l'hypertrophie des noyaux gris centraux est associée à plus de déficits en *Sensory Integration* dans les NSS (Cuesta et al., 2021).

Les études qui associent NSS et IRM, mettent en avant le fait que le déficit en coordination motrice est corrélé aux volumes plus faibles du putamen et du noyau caudé, uniquement pour les études sur les patients FEP (Dazzan et al., 2004 ; Quispe Escudro et al., 2020). Or, le putamen et le noyau caudé sont justement les deux noyaux de la région dorsal du striatum qui reçoivent les afférences corticales des voies motrices (Rocha et al., 2023). Ce sont également les structures que nous évoquions plus haut comme hypertrophiées chez les patients atteints de schizophrénies chroniques (Heckers et al., 1991 ; Mamah et al., 2007).

On pourra donc envisager que le déficit primaire de l'intégration par le flux dorsal sera compensé progressivement, à partir du premier épisode psychotique, par une hypertrophie et une hyperdopaminergie des noyaux gris centraux, en particulier au niveau du striatum dorsal (putamen et noyau caudé) qui reçoit les afférences motrices de ce flux dorsal.

Cette hypothèse, associée à nos résultats d'inhibition corticale, peut aussi expliquer les différences de déficits dans les tâches observées entre les patients FEP et SCZ (les patients FEP étant plus déficitaires). En effet, les efférences des noyaux gris centraux sont principalement GABAergiques (Galvan et al., 2006 ; Rocha et al., 2023). On peut donc considérer que c'est la perturbation en GABA des patients FEP (représentés par le SICI ; Figure 36-A) qui est lié à ces résultats, malgré une hypertrophie en partie présente également chez ces patients (Cuesta et al., 2021).

Le cas spécifique de la tâche de *Line Tracking*, où les patients SCZ chronique présentent plus de déficits que les patients FEP, peut s'expliquer par le fait que les noyaux gris centraux ne sont tout simplement pas impliqués dans le contrôle moteur continu (Gaveau et al., 2014). De plus, bien que les noyaux gris centraux soient liés à la boucle sensorimotrice avec le cervelet (Middleton et Strick, 2000), il ne semble y avoir de problèmes de copie d'efférence dans la symptomatologie de la schizophrénie (Delevoeye-Turrell et al., 2002).

L'hypothèse présentée ici permet d'expliquer les résultats obtenus dans nos différentes tâches de dextérité manuelle. Elle repose cependant sur une pathophysiologie différente entre les patients ayant récemment expérimenté un premier épisode psychotique et les patients atteints de schizophrénie chronique.

Cette pathophysiologie différente nous amène à la seconde hypothèse, sur la dynamique du métabolisme du glutamate au cours de l'évolution de la psychose.

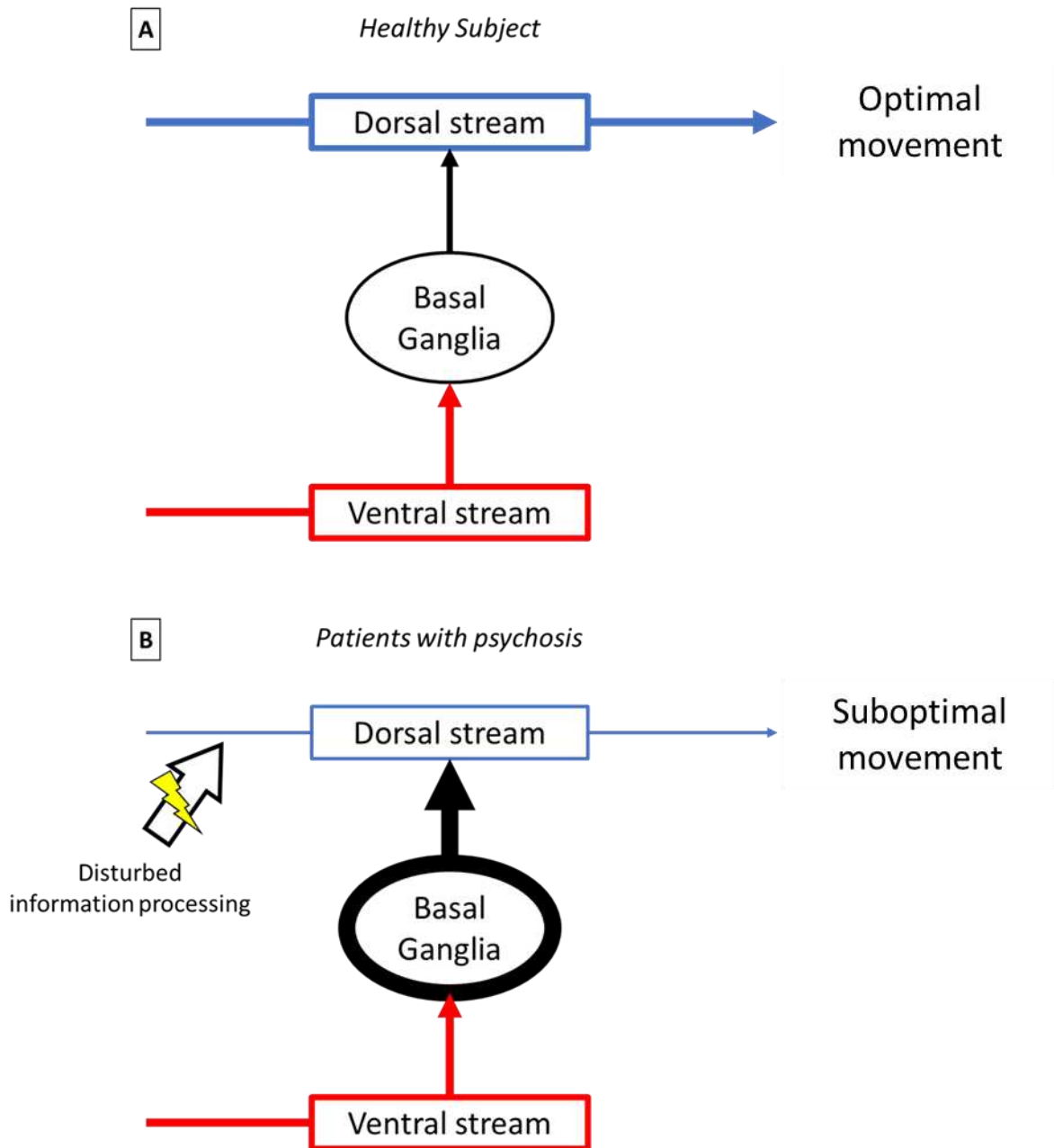


Figure 39 : Hypothèse sur l'impact du déficit d'intégration sensorielle sur le mouvement dans la psychose. (A) Dans le cas d'un sujet sain, l'intégration sensorimotrice est traitée par la voie dorsale pour produire les mouvements les plus appropriés, et par la voie ventrale pour sélectionner le mouvement optimal par l'intermédiaire de la régulation du cortex prémoteur par les noyaux gris centraux. (B) Dans le cas d'un patient atteint de psychose, la baisse d'activité des structures de la voie dorsale induit une mauvaise intégration sensorimotrice. Cela résulte en la génération de mouvements de moins bonne qualité. Pour pallier ce déficit, les noyaux gris centraux, médiateurs de la capacité de sélection de la voie ventrale, augmentent en volume et en activité dopaminergique.

B. Neurophysiologie du déficit GABAergique dans la psychose

La littérature et nos résultats ont mis en évidence d'un déficit en inhibition intracorticale chez les patients atteints de schizophrénie (Introduction : 1-B-c), et encore plus importants chez les patients ayant récemment expérimenté un premier épisode psychotique (Résultats : 2-E). En revanche, ce n'est le cas ni pour les individus à Ultra Haut Risques de psychoses (Tang et al., 2014), ni pour les frères et sœurs des patients atteints de schizophrénie (Carment et al., 2019). Il semble donc que le déficit GABAergique, représenté par le déficit en inhibition intracorticale, soit un élément déclencheur de la psychose.

L'hypothèse est donc ici que la perturbation du métabolisme du glutamate est un trouble générateur de la psychose. Bien que nos résultats soient insuffisants pour prouver cette hypothèse, la littérature sur les études de spectroscopie IRM et prélèvements sanguins permettent de l'étayer.

Rappelons que le glutamate peut être métabolisé en GABA mais également en glutamine. Nous avons vu plus haut que les individus UHR, contrairement aux patients FEP et SCZ, ne présentent en effet pas de déficit en GABA. Cependant, ils présentent déjà un déficit en glutamate représenté par un plus haut ratio glutamine/glutamate que les sujets sains (Introduction : 1-B-c ; Bustillo et al., 2014 ; Madeira et al., 2018 ; Wenneberg et al., 2020). On peut alors supposer que ce ratio glutamine/glutamate évolue avec la symptomatologie de la schizophrénie (Lieberman et al., 2001 ; Natsubori et al., 2014), et même avec l'augmentation de la charge neurodéveloppementale des sujets, une infection prénatale chez le rat étant associée à une perturbation de la concentration en glutamine et glutamate dans le striatum (Capellán et al., 2022).

Ainsi, pour métaboliser toujours plus de glutamine, le taux de glutamate diminuerait progressivement jusqu'à un seuil critique. Une fois ce seuil atteint, c'est la métabolisation en GABA qui serait impactée pour sauver le taux de glutamate. Cela résulterait en une chute de la quantité de GABA à l'origine du premier épisode psychotique. Avec la chronicité de la maladie, le métabolisme s'équilibrerait ensuite entre glutamine et glutamate (Figure 40). Cet équilibre peut être représenté dans nos résultats d'inhibition intracorticale, avec le groupe SCZ ayant un meilleur SICI que le groupe FEP (Résultats : 2-E).

L'impact de cette perturbation GABAergique différentielle entre FEP et SCZ peut être illustrée par l'exemple de la tâche de *Rhythm Tapping*. Les résultats observés chez les patients FEP apparaissent progressivement avec l'accélération de présentation des indices auditifs, et donc avec la progression de la difficulté d'intégration des stimuli. Quand l'indice auditif est présenté à 3Hz, on peut alors faire l'hypothèse que l'intégration de l'information par les patients FEP et SCZ est très perturbée, résultant en un mauvais fonctionnement du flux dorsal. Dans le cas des patients SCZ, les noyaux gris centraux hypertrophiés vont exercer une sélection permettant de garder des résultats corrects au travers de toutes les tentatives. Cependant, dans le cas des patients FEP, la mauvaise signalisation GABAergique des noyaux gris centraux résultera en une mauvaise sélection des mouvements nécessaires pour chaque tap, ce qui se manifestera par une mauvaise régularité de ces mouvements, représentée par la hausse de *Variabilité Intra Sujets*.

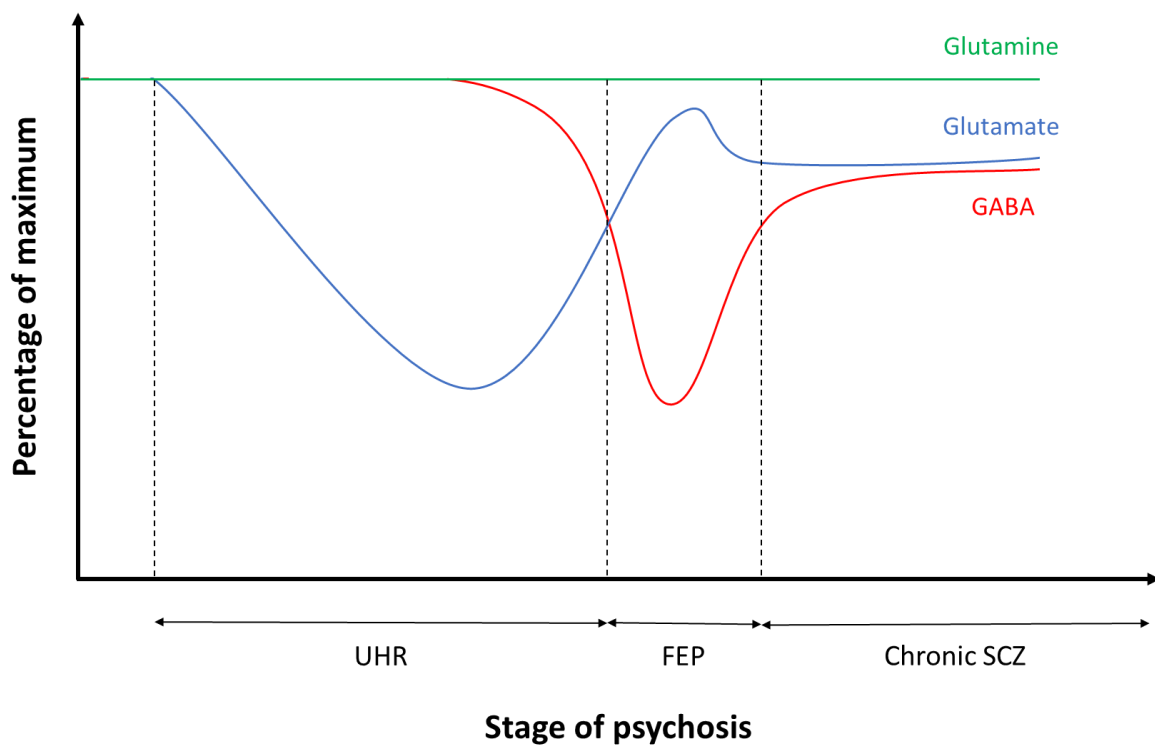


Figure 40 : Hypothèse des différentes métabolisations du glutamate au cours de l'évolution de la psychose. Selon notre hypothèse, le stade prodromal de la psychose (UHR) correspond à une baisse de glutamate en raison d'une plus forte métabolisation en glutamine. L'apparition de la première psychose correspond au moment où le déficit en glutamate est trop important et est donc compensé par une baisse drastique de sa métabolisation en GABA. Au stade chronique de la schizophrénie, les mécanismes compensatoires sont modulés pour avoir des quantités équilibrées de glutamate et de GABA.

C. Le continuum Autisme/Schizophrénie

Après avoir comparé les groupes, nous avons pu observer des résultats de dextérité manuelle et d'excitation/inhibition corticale similaires entre les patients atteints de troubles du spectre autistique et les patients atteints de schizophrénie. Au vu de ces résultats et des pathophysiologies proches entre troubles du spectre autistique et schizophrénie, nous pouvons tenter d'appliquer également au cas des troubles du spectre autistique notre hypothèse sur la métabolisation glutamatergique comme trouble générateur de la charge neurodéveloppementale (Galineau et al., 2023).

En effet, le glutamate comme le GABA ont une grande importance dans le développement cérébral, avec en particulier des rôles de migration neuronal (Represa et Ben-Ari, 2005 ; Luhmann et al., 2015). Bien que moins étudié que dans la schizophrénie, la métabolisation du glutamate est aussi perturbée dans l'autisme (Tebartz van Elst et al., 2014 ; Al-Otaish et al., 2018). Cette perturbation est retrouvée en particulier dans les noyaux gris centraux, et, comme dans la schizophrénie, au niveau du putamen et du noyau caudé (Horder et al., 2013). On observe aussi une hypertrophie de ces noyaux gris centraux chez le patient adulte, mais pas chez l'enfant (Subramanian et al., 2017). Ces résultats correspondant à notre première hypothèse de compensation du déficit moteur par une hyperactivation des noyaux gris centraux.

L'apparition des déficits à un plus jeune âge dans le cas des troubles du spectre autistique pourrait s'expliquer par l'aspect génétique relatif au GABA. Le GABA influe sur le neurodéveloppement par l'intermédiaire de récepteurs GABA_a constitués de 16 sous-unités avec des propriétés spécifiques (Sieghart, 2006), et qui interviennent à différentes phases du développement cérébral (Luján et al., 2005). On observe une expression réduite de plusieurs de ces sous-unités chez les patients atteints de troubles du spectre autistique (Fatemi et al., 2014), mais pas chez les patients atteints de schizophrénie (Akbarian et al., 1995). L'expression de ces récepteurs ayant lieu au stade précoce de développement et résultant directement de l'ADN, on pourra ici suggérer que la part génétique est donc plus forte dans l'autisme que dans la schizophrénie, ce qui pourrait justifier que les symptômes apparaissent plus tôt. Dans le cas d'une comorbidité, on pourra imaginer que la perturbation environnementale sera assez élevée pour également induire des troubles à l'adolescence.

À partir de ces informations, nous pouvons faire l'hypothèse que ces perturbations du métabolisme du glutamate sont à l'origine, au moins en partie, de l'apparition des troubles du spectre autistique. Dans ces conditions, la différence avec la pathophysiologie de la schizophrénie serait due au moment du déclenchement de la maladie : si la maladie se déclenche à l'enfance, les perturbations induites entraîneront des symptômes autistiques, si c'est à l'adolescence, les perturbations induites entraîneront des symptômes schizophréniques (Figure 41-A). On peut aussi appuyer cette idée par le fait qu'une perturbation précoce de la connectivité cérébelleuse, par des lésions par exemple, est associée à l'apparition de troubles du spectre autistique (Wang et al. 2014).

Ainsi, dépasser le seuil de charge neurodéveloppementale (représenté, selon la seconde hypothèse, par le déficit soudain en GABA) à l'enfance sera matérialisé par un mauvais pruning des synapses préfrontales excitatrices (Figure 41-B). Cela correspondrait d'ailleurs à la littérature qui rapporte des cerveaux plus volumineux chez les patients atteints de troubles du spectre autistique que chez les sujets sains (Jutla et al., 2022).

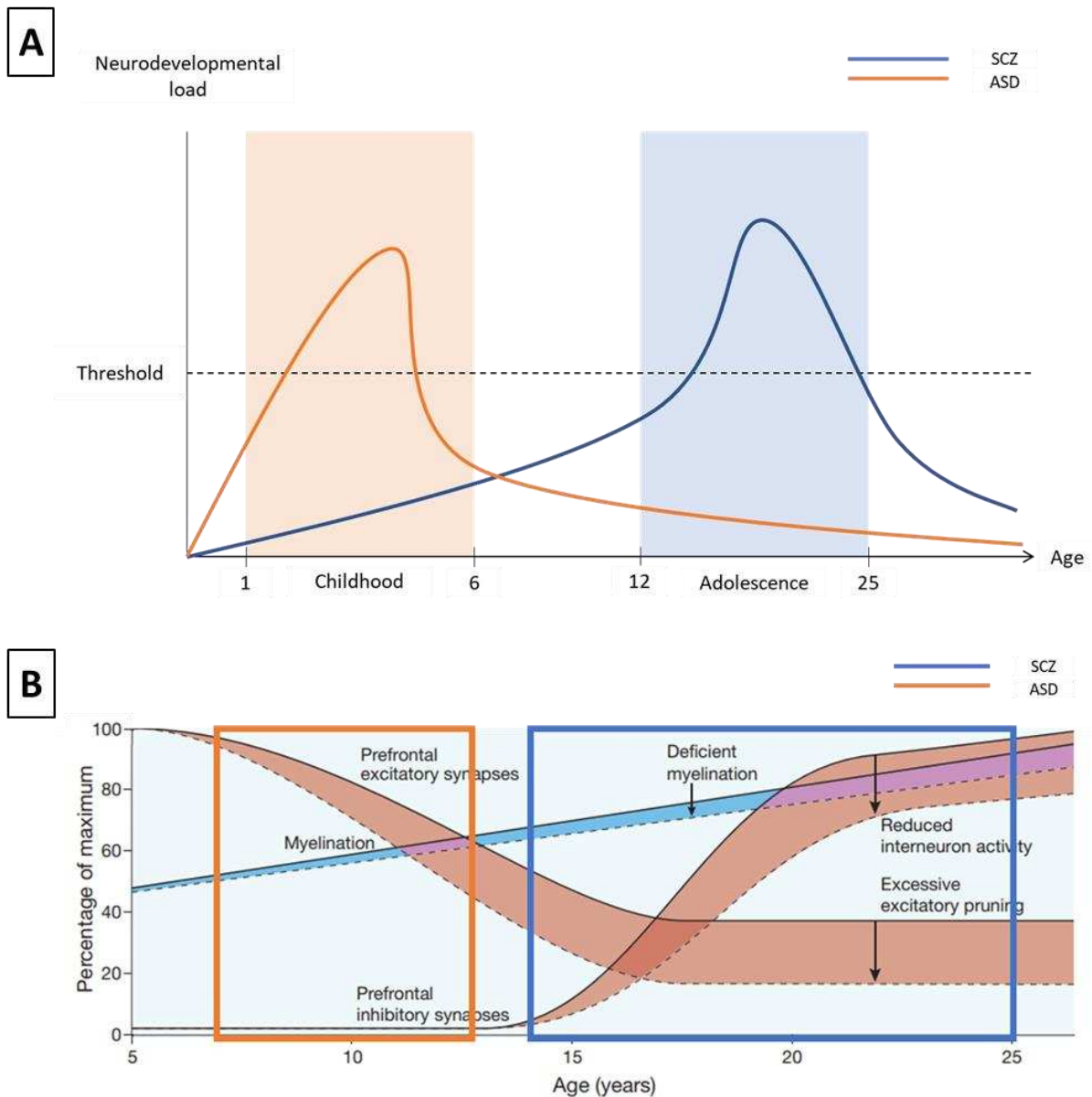


Figure 41 : Hypothèse des différentes fenêtres de perturbation neurodéveloppementale. Selon notre hypothèse, Le dépassement du seuil critique de charge neurodéveloppementale à un jeune âge induit des symptômes autistiques, tandis que le même événement à l'adolescence entraînera des symptômes schizophréniques. **(A)** Périodes de seuil critique et troubles associés. **(B)** *Adapté de Insel, 2010.* Perturbation de la mise en place des synapses excitatrices si le trouble apparaît à l'enfance (ASD, dans le rectangle orange), et des synapses inhibitrices si le trouble apparaît à l'adolescence (SCZ, dans le rectangle bleu).

Limitations

Plusieurs problèmes, en particulier dans l'acquisition des données, peuvent être à l'origine de biais dans les études.

Comme évoqué plus haut, l'échelle clinique d'évaluation des NSS que nous avons utilisée n'est pas la seule utilisée dans la littérature. Nos résultats ne sont donc pas forcément généralisables à toute la littérature sur les signes neurologiques mineurs.

Les tâches de *Sequence Tapping* et de *Multi Finger Tapping*, qui devraient logiquement être perturbées dans la psychose, ne présentent pas de différence significative. De la même manière, la double-tâche du *Line Tracking* a échoué à mettre en évidence le déficit attentionnel des patients. L'ajout de la familiarisation et l'augmentation du nombre d'essais dans la troisième étude semble suffisant pour régler le problème de cette dernière tâche. Ces résultats prouvent cependant que les tâches de l'outil tablette nécessitent encore des améliorations. Ces améliorations permettront peut-être de mieux discriminer les patients ASD et SCZ, ce qui est encore difficile avec les résultats actuels.

Bien que pris en compte dans l'analyse des résultats, la différence d'âge des patients FEP due au stade de la maladie pourrait introduire un biais dans les résultats, aussi bien en termes de sensorimotricité que d'excitabilité corticale (Bhandari et al., 2016). Cela ne semble cependant pas être le cas car les résultats restent significatifs quand l'on compare les patients avec un sous-groupe de même âge. Le traitement antipsychotique ne semble pas avoir d'effet sur les résultats quand pris en covariant. Cependant, nous ne savons pas ici si les patients ont bénéficié en parallèle d'une psychothérapie, qui pourrait améliorer leur déficit. De même, la consommation de cannabis n'a été contrôlée dans aucun groupe. Or, cette consommation est associée à la fois à des déficits cognitifs (Dervaux et al., 2014) et à des déficits moteurs dose-dépendants (Katsidoni et al., 2013 ; Prashad et Filbay, 2017). Malgré les biais potentiels engendrés par cette variable, l'outil présenté dans ce travail de thèse a pour objectif une identification des patients dans la vie courante, et la consommation de cannabis par les sujets permet une évaluation dans des conditions plus écologiques.

L'ajout de 9 sujets sains pour créer le modèle de classification peut aussi être à l'origine d'un biais. Malgré cela, le modèle sans ces 9 sujets conserve sa bonne classification des patients FEP.

Enfin, la stimulation magnétique transcrânienne du cervelet n'était pas optimale. En effet, pour éviter un trop grand inconfort des sujets, l'intensité de la stimulation a été uniformisée à 50%

de l'intensité maximale du stimulateur. Cela a limité les spasmes dus aux contractions musculaires de la nuque, mais semble être lié à la non-significativité des résultats. La littérature sur la stimulation du cervelet conseille de stimuler avec la tête posée pour relâcher la nuque mais cela compliquerait la stimulation du cortex moteur primaire dans notre cas. La meilleure solution semble donc de conserver une faible stimulation, mais de le faire avec une contraction musculaire active du FDI des sujets afin de faciliter le signal corticospinal.

Perspectives

Ce travail de thèse a permis de vérifier l'intérêt d'un outil tablette d'évaluation de la dextérité manuelle pour l'évaluation de patients psychotiques.

Plusieurs étapes permettront de développer cet intérêt. Tout d'abord, les résultats de la troisième étude présentée ici permettront à l'avenir de savoir si cet outil permettra de prédire l'évolution des patients, et peut-être d'identifier les déficits cognitifs spécifiques de ces patients.

Maintenant que les résultats ont montré une bonne capacité potentielle d'identification des patients FEP, la prochaine étape est de tester cet outil sur des populations UHR, soit le stade avant le début de la psychose. Dans l'idéal, il faudrait également tester cet outil sur un large échantillon projectif de sujets sains pour faire le lien entre leurs résultats et charges neurodéveloppementales (par exemple en comparant les facteurs de risques auxquels seraient soumis les sujets).

Pour améliorer les résultats et mettre plus facilement en évidence des différences entre les groupes, l'addition d'un retour haptique à chaque tap pourrait être intéressant étant donné qu'il permet une meilleure qualité de mouvement (Danion et al., 2012).

Étant une évaluation quantitative rapide mais surtout facile d'utilisation et peu coûteuse, l'outil tablette que nous avons développé devrait à terme avoir vocation à être une première étape de screening large de la population pour orienter les patients potentiels vers des approches cliniques multimodales. Il est en effet peu probable que la tablette seule soit une évaluation suffisante pour prédire la transition psychotique en conditions réelles. Opter plutôt pour une approche multimodale combinant signes moteurs, génétique, imagerie cérébrale, et données environnementales semble être le meilleur moyen d'obtenir une prédiction optimale (Tavares et al., 2023).

Conclusion

Au cours de ce travail de thèse, nous avons pour objectif de développer un outil quantitatif et objectif d'évaluation rapide de la dextérité manuelle et de mettre en évidence l'utilité de ce type de mesures pour l'identification et la catégorisation de patients psychotiques.

Dans un premier temps, nos mesures ont été testées chez des sujets sains pour vérifier leur fiabilité et les comparer aux mesures déjà existantes. Notre approche de la dextérité manuelle s'est révélée fiable et a présenté des résultats cohérents avec l'âge des sujets, les plus âgés présentant plus de déficits. En revanche, les mesures obtenues avec cette approche sont apparues comme différentes des mesures cliniques plus grossières, et plus proche des mesures de dextérité manuelle fine.

La seconde étape a été de tester si ces mesures permettaient la classification des patients ayant récemment expérimentés un premier épisode psychotique par rapport à des patients atteints de schizophrénie chronique ou de troubles du spectre autistique. Les résultats obtenus ont montré une difficulté à différencier les patients atteints de schizophrénie de ceux atteints de troubles du spectre autistique, mais une grande capacité à discriminer les patients ayant récemment expérimenté un premier épisode psychotique, en particulier par l'utilisation d'une tâche rythmique rapide. Ces résultats ont également été mis en relation avec des mesures neurophysiologiques mettant en évidence un déficit d'inhibition intracorticale des patients psychiatriques, et plus encore dans le cas d'un épisode psychotique récent. En résumé, le stade de premier épisode psychotique suit une physiopathologie (et une symptomatologie associée) différente de celle du stade de schizophrénie chronique, ou des troubles du spectre autistique.

La troisième étape, encore en cours, de notre caractérisation de l'utilité d'une mesure de dextérité manuelle dans l'évaluation de la psychose, consiste en la prédiction de l'évolution des symptômes des patients psychotiques. À l'heure actuelle, nous pouvons observer qu'une tâche évaluant le contrôle moteur continu est la mesure qui a le plus de potentiel pour observer l'évolution de ces patients, et donc pour prédire cette évolution.

L'observation conjointe des résultats des différentes études effectuées au cours de ce travail de thèse nous permettent de conclure qu'une mesure de dextérité manuelle, à fortiori une mesure tablette facile d'accès, représente un potentiel qui mérite d'être investigué afin d'avoir une évaluation quantitative, objective, et rapide de la charge neurodéveloppementale.

Elle semble en effet permettre de capturer la spécificité de la pathophysiologie du premier épisode psychotique, qui pourrait être la clé de l'identification rapide de cette catégorie de patients. Ainsi, ces derniers pourront être redirigés vers des évaluations plus précises et des prises en charge adaptées à leur condition.

Approbation du comité d'éthique

Les sujets sains et patients inclus dans les différentes études ont tous signés un formulaire de consentement éclairé, et les différentes évaluations ont été approuvées par le Comité de Protection des Personnes (CPP 2017-A01875-48 ; CPP 2018-A01945-50 ; CPP Sud Mediterranee V nr: 2018-A01945-50, PI MO Krebs).

Bibliographie

- Aceituno, D., Vera, N., Prina, A. M., & McCrone, P. (2019). Cost-effectiveness of early intervention in psychosis : Systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 215(1), 388-394. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.298>
- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2005). The course of cognitive functioning in first episode psychosis : Changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*, 78(1), 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.05.008>
- Adityanjee, Aderibigbe, Y. A., Theodoridis, D., & Vieweg, W. V. R. (1999). Dementia praecox to schizophrenia : The first 100 years. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53(4), 437-448. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.1999.00584.x>
- Akbarian, S., Huntsman, M. M., Kim, J. J., Tafazzoli, A., Potkin, S. G., Bunney, W. E., Jr., & Jones, E. G. (1995). GABAA Receptor Subunit Gene Expression in Human Prefrontal Cortex : Comparison of Schizophrenics and Controls. *Cerebral Cortex*, 5(6), 550-560. <https://doi.org/10.1093/cercor/5.6.550>
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H. F., & Kahn, R. S. (1999). Memory Impairment in Schizophrenia : A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156(9), 1358-1366. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.9.1358>
- Al-Otaish, H., Al-Ayadhi, L., Bjørklund, G., Chirumbolo, S., Urbina, M. A., & El-Ansary, A. (2018). Relationship between absolute and relative ratios of glutamate, glutamine and GABA and severity of autism spectrum disorder. *Metabolic Brain Disease*, 33(3), 843-854. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0186-6>
- Andersen, A. (1987). Inferior parietal lobule function in spatial perception and visuomotor integration. *Handbook of Physiology, Section 1 ; The Nervous System*, 483-518.
- Andreasen, N. C. (1989). The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) : Conceptual and Theoretical Foundations. *The British Journal of Psychiatry*, 155(S7), 49-52. <https://doi.org/10.1192/S0007125000291496>
- Andreasen, N. C., & Pierson, R. (2008). The Role of the Cerebellum in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(2), 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.01.003>
- Andréasson, S., Engström, A., Allebeck, P., & Rydberg, U. (1987). CANNABIS AND SCHIZOPHRENIA A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *The Lancet*, 330(8574), 1483-1486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)92620-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)92620-1)
- Arango, C., Moreno, C., Martínez, S., Parellada, M., Desco, M., Moreno, D., Fraguas, D., Gogtay, N., James, A., & Rapoport, J. (2008). Longitudinal Brain Changes in Early-Onset Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 34(2), 341-353. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm157>
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis : Longitudinal prospective study. *BMJ*, 325(7374), 1212-1213. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1212>
- Ayd, F. J., Jr. (1961). A Survey of Drug-Induced Extrapyrmidal Reactions. *JAMA*, 175(12), 1054-1060. <https://doi.org/10.1001/jama.1961.03040120016004>
- Bâ, M. B., Curtis, L., & Pellizzer, G. (2022). Viewer and object mental rotation in young adults with psychotic disorders. *Schizophrenia Research*, 240, 92-102. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.12.040>

- Baddeley, A., Eysenck, M. W., & Anderson, M. C. (2015). *Memory*. Psychology Press.
- Bansal, P. D., & Gupta, N. (2021). Neurological Soft Signs in Schizophrenia : A Cross-sectional Study. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 11(1), 36-39. https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_96_20
- Bassir Nia, A., Weleff, J., Fogelman, N., Nourbakhsh, S., & Sinha, R. (2023). Regular cannabis use is associated with history of childhood and lifetime trauma in a non-clinical community sample. *Journal of Psychiatric Research*, 159, 159-164. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.01.036>
- Beech, A., Powell, T., McWilliam, J., & Claridge, G. (1989). Evidence of reduced 'cognitive inhibition' in schizophrenia. *British Journal of Clinical Psychology*, 28(2), 109-116. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1989.tb00821.x>
- Benson, P. J., Beedie, S. A., Shephard, E., Giegling, I., Rujescu, D., & St Clair, D. (2012). Simple viewing tests can detect eye movement abnormalities that distinguish schizophrenia cases from controls with exceptional accuracy. *Biological Psychiatry*, 72(9), 716-724. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.019>
- Betts, K. S., Williams, G. M., Najman, J. M., Scott, J., & Alati, R. (2014). Maternal prenatal infection, early susceptibility to illness and adult psychotic experiences : A birth cohort study. *Schizophrenia Research*, 156(2), 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.013>
- Bhandari, A., Radhu, N., Farzan, F., Mulsant, B. H., Rajji, T. K., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2016). A meta-analysis of the effects of aging on motor cortex neurophysiology assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 127(8), 2834-2845. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.05.363>
- Bittencourt, J., Velasques, Teixeira, Basile, Salles, Nardi, Budde, Cagy, Piedade, & Ribeiro. (2013). Saccadic eye movement applications for psychiatric disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1393. <https://doi.org/10.2147/NDT.S45931>
- BLEULER, E. (2012). *Dementia Praecox ou Groupe des schizophrénies*. Epel Éditions.
- Bolneo, E., Chau, P. Y. S., Noakes, P. G., & Bellingham, M. C. (2022). Investigating the Role of GABA in Neural Development and Disease Using Mice Lacking GAD67 or VGAT Genes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14), Article 14. <https://doi.org/10.3390/ijms23147965>
- Bonoldi, I., Simeone, E., Rocchetti, M., Codjoe, L., Rossi, G., Gambi, F., Balottin, U., Caverzasi, E., Politi, P., & Fusar-Poli, P. (2013). Prevalence of self-reported childhood abuse in psychosis : A meta-analysis of retrospective studies. *Psychiatry Research*, 210(1), 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.003>
- Boonstra, N., Wunderink, L., Sytema, S., & Wiersma, D. (2009). Improving detection of first-episode psychosis by mental health-care services using a self-report questionnaire. *Early Intervention in Psychiatry*, 3(4), 289-295. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2009.00147.x>
- Bora, E., & Murray, R. M. (2014). Meta-analysis of Cognitive Deficits in Ultra-high Risk to Psychosis and First-Episode Psychosis : Do the Cognitive Deficits Progress Over, or After, the Onset of Psychosis? *Schizophrenia Bulletin*, 40(4), 744-755. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt085>
- Braff, D. L., & Geyer, M. A. (1990). Sensorimotor Gating and Schizophrenia : Human and Animal Model Studies. *Archives of General Psychiatry*, 47(2), 181-188. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810140081011>

- Braff, D. L., Geyer, M. A., & Swerdlow, N. R. (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle : Normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology*, *156*(2), 234-258. <https://doi.org/10.1007/s002130100810>
- Breiman, L. (2001). Random Forests. *Machine Learning*, *45*(1), 5-32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
- Breveglieri, R., Borgomaneri, S., Filippini, M., De Vitis, M., Tessari, A., & Fattori, P. (2021). Functional Connectivity at Rest between the Human Medial Posterior Parietal Cortex and the Primary Motor Cortex Detected by Paired-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Sciences*, *11*(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/brainsci11101357>
- Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010). Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *American Journal of Psychiatry*, *167*(3), 261-280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>
- Bulot, V., Thomas, P., & Delevoeye-Turrell, Y. (2007). A pre-reflective indicator of an impaired sense of agency in patients with Schizophrenia. *Experimental Brain Research*, *183*(1), 115-126. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1027-8>
- Bunney, W. E., & Bunney, B. G. (2000). Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Research Reviews*, *31*(2), 138-146. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00031-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00031-4)
- Burton, B. K., Hjorthøj, C., Jepsen, J. R., Thorup, A., Nordentoft, M., & Plessen, K. J. (2016). Research Review : Do motor deficits during development represent an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *57*(4), 446-456. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12479>
- Bustillo, J. R., Chen, H., Jones, T., Lemke, N., Abbott, C., Qualls, C., Canive, J., & Gasparovic, C. (2014). Increased Glutamine in Patients Undergoing Long-term Treatment for Schizophrenia : A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study at 3 T. *JAMA Psychiatry*, *71*(3), 265-272. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3939>
- Butler, P. D., & Javitt, D. C. (2005). Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, *18*(2), 151-157.
- Byrial, P., Nyboe, L., Thomsen, P. H., & Clausen, L. (s. d.). Motor function in early onset schizophrenia—A 2-year follow-up study. *Early Intervention in Psychiatry*, *n/a*(*n/a*). <https://doi.org/10.1111/eip.13383>
- Caldani, S., Bucci, M. P., Lamy, J.-C., Seassau, M., Bendjema, N., Gadel, R., Gaillard, R., Krebs, M.-O., & Amado, I. (2017). Saccadic eye movements as markers of schizophrenia spectrum : Exploration in at-risk mental states. *Schizophrenia Research*, *181*, 30-37. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.003>
- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric Complications and Schizophrenia : Historical and Meta-Analytic Review. *American Journal of Psychiatry*, *159*(7), 1080-1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>
- Cao, H., Wei, X., Hu, N., Zhang, W., Xiao, Y., Zeng, J., Sweeney, J. A., Lencer, R., Lui, S., & Gong, Q. (2021). Cerebello-Thalamo-Cortical Hyperconnectivity Classifies Patients and Predicts Long-Term Treatment Outcome in First-Episode Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *48*(2), 505-513. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab112>

- Cao, H., Wei, X., Zhang, W., Xiao, Y., Zeng, J., Sweeney, J. A., Gong, Q., & Lui, S. (2023). Cerebellar Functional Dysconnectivity in Drug-Naïve Patients With First-Episode Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 49(2), 417-427. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac121>
- Capa, R. L., Duval, C. Z., Blaison, D., & Giersch, A. (2014). Patients with schizophrenia selectively impaired in temporal order judgments. *Schizophrenia Research*, 156(1), 51-55. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.001>
- Capellán, R., Moreno-Fernández, M., Orihuel, J., Roura-Martínez, D., Ucha, M., Ambrosio, E., & Higuera-Matas, A. (2022). Ex vivo 1H-MRS brain metabolic profiling in a two-hit model of neurodevelopmental disorders: Prenatal immune activation and peripubertal stress. *Schizophrenia Research*, 243, 232-240. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.11.007>
- Carment, L., Abdellatif, A., Lafuente-Lafuente, C., Pariel, S., Maier, M. A., Belmin, J., & Lindberg, P. G. (2018). Manual Dexterity and Aging: A Pilot Study Disentangling Sensorimotor From Cognitive Decline. *Frontiers in Neurology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00910>
- Carment, L., Dupin, L., Guedj, L., Térémetz, M., Krebs, M.-O., Cuenca, M., Maier, M. A., Amado, I., & Lindberg, P. G. (2019). Impaired attentional modulation of sensorimotor control and cortical excitability in schizophrenia. *Brain: A Journal of Neurology*, 142(7), 2149-2164. <https://doi.org/10.1093/brain/awz127>
- Carment, L., Khoury, E., Dupin, L., Guedj, L., Bendjemaa, N., Cuenca, M., Maier, M. A., Krebs, M.-O., Lindberg, P. G., & Amado, I. (2020). Common vs. Distinct Visuomotor Control Deficits in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia. *Autism Research*, 13(6), 885-896. <https://doi.org/10.1002/aur.2287>
- Cascio, C. J., Foss-Feig, J. H., Burnette, C. P., Heacock, J. L., & Cosby, A. A. (2012). The rubber hand illusion in children with autism spectrum disorders: Delayed influence of combined tactile and visual input on proprioception. *Autism*, 16(4), 406-419. <https://doi.org/10.1177/1362361311430404>
- Cash, R. F. H., Noda, Y., Zomorodi, R., Radhu, N., Farzan, F., Rajji, T. K., Fitzgerald, P. B., Chen, R., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2017). Characterization of Glutamatergic and GABAA-Mediated Neurotransmission in Motor and Dorsolateral Prefrontal Cortex Using Paired-Pulse TMS-EEG. *Neuropsychopharmacology*, 42(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.133>
- Cavada, C., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *Journal of Comparative Neurology*, 287(4), 422-445. <https://doi.org/10.1002/cne.902870403>
- Centelles, J. (2016). Glutamate transporters: The regulatory proteins for excitatory/excitotoxic glutamate in brain. *Journal of Translational Science*, 2(1). <https://doi.org/10.15761/JTS.1000123>
- Chan, M. K., Krebs, M.-O., Cox, D., Guest, P. C., Yolken, R. H., Rahmoune, H., Rothermundt, M., Steiner, J., Leweke, F. M., van Beveren, N. J. M., Niebuhr, D. W., Weber, N. S., Cowan, D. N., Suarez-Pinilla, P., Crespo-Facorro, B., Mam-Lam-Fook, C., Bourgin, J., Wenstrup, R. J., Kaldate, R. R., ... Bahn, S. (2015). Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. *Translational Psychiatry*, 5(7), Article 7. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.91>
- Chao, E. Y. (1989). *Biomechanics of the Hand: A Basic Research Study*. World Scientific.

- Charles, S., & Williams, R. (1989, janvier 31). *Measurement of hand dynamics in a microsurgery environment : Preliminary data in the design of a bimanual telemicro-operation test bed*. <https://ntrs.nasa.gov/citations/19900019694>
- Chen, B.-Y., Tsai, I.-N., Lin, J.-J., Lu, M.-K., Tan, H.-P., Jang, F.-L., Gan, S.-T., & Lin, S.-H. (2019). Risk Model Assessment in Early-Onset and Adult-Onset Schizophrenia Using Neurological Soft Signs. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9), Article 9. <https://doi.org/10.3390/jcm8091443>
- Cheniaux, E., Landeira-Fernandez, J., & Versiani, M. (2009). The Diagnoses of Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, Bipolar Disorder and Unipolar Depression : Interrater Reliability and Congruence between DSM-IV and ICD-10. *Psychopathology*, 42(5), 293-298. <https://doi.org/10.1159/000228838>
- Chopra, S., Francey, S., O'Donoghue, B., Sabaroedin, K., Arnatkeviciute, A., Cropley, V., Nelson, B., Graham, J., Baldwin, L., Yuen, H. P., Allott, K., Alvarez-Jimenez, M., Harrigan, S., Pantelis, C., Wood, S., McGorry, P., & Fornito, A. (2021). Longitudinal Changes in Functional Connectivity in Antipsychotic-Treated and Antipsychotic-Naive Patients With First Episode Psychosis: A Randomized, Triple-Blind Placebo-Controlled fMRI Study. *Biological Psychiatry*, 89(9), S174. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.02.444>
- Chrobak, A. A., Krupa, A., Dudek, D., & Siwek, M. (2021). How soft are neurological soft signs? Content overlap analysis of 71 symptoms among seven most commonly used neurological soft signs scales. *Journal of Psychiatric Research*, 138, 404-412. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.04.020>
- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2010). Neural Mechanisms for Interacting with a World Full of Action Choices. *Annual Review of Neuroscience*, 33(1), 269-298. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135409>
- Cloutier, M., Aigbogun, M. S., Guerin, A., Nitulescu, R., Ramanakumar, A. V., Kamat, S. A., DeLucia, M., Duffy, R., Legacy, S. N., Henderson, C., Francois, C., & Wu, E. (2016). The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(6), 5379. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10278>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Corcoran, C. M., & Cecchi, G. A. (2020). Using Language Processing and Speech Analysis for the Identification of Psychosis and Other Disorders. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 5(8), 770-779. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.06.004>
- Correll, C. U., & Schooler, N. R. (2020). Negative Symptoms in Schizophrenia : A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 519-534. <https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>
- Cristofori, I., Cohen-Zimmerman, S., & Grafman, J. (2019). Chapter 11—Executive functions. In M. D'Esposito & J. H. Grafman (Éds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 163, p. 197-219). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2>
- Cuesta, M. J., Lecumberri, P., Moreno-Izco, L., López-Ilundain, J. M., Ribeiro, M., Cabada, T., Lorente-Omeñaca, R., Erausquin, G. de, García-Martí, G., Sanjuan, J., Sánchez-Torres, A. M., Gómez, M., & Peralta, V. (2021). Motor abnormalities and basal ganglia in first-episode psychosis (FEP). *Psychological Medicine*, 51(10), 1625-1636. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000343>

- Danion, F., Diamond, J. S., & Flanagan, J. R. (2012). The role of haptic feedback when manipulating nonrigid objects. *Journal of Neurophysiology*, *107*(1), 433-441. <https://doi.org/10.1152/jn.00738.2011>
- Das, S., Bhandari, S. S., Talukdar, S., Dutta, A., Barman, N., & Bhagabati, D. (2019). An exploratory study from eastern India on neurological soft signs and spontaneous movement disorders in schizophrenia spectrum disorders. *Open journal of psychiatry & allied sciences*, *10*(1), 3-8. <https://doi.org/10.5958/2394-2061.2019.00001.6>
- Daskalakis, Z. J., Christensen, B. K., Chen, R., Fitzgerald, P. B., Zipursky, R. B., & Kapur, S. (2002). Evidence for Impaired Cortical Inhibition in Schizophrenia Using Transcranial Magnetic Stimulation. *Archives of General Psychiatry*, *59*(4), 347-354. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.4.347>
- Davies, C., Segre, G., Estradé, A., Radua, J., Micheli, A. D., Provenzani, U., Oliver, D., Pablo, G. S. de, Ramella-Cravaro, V., Besozzi, M., Dazzan, P., Miele, M., Caputo, G., Spallarossa, C., Crossland, G., Ilyas, A., Spada, G., Politi, P., Murray, R. M., ... Fusar-Poli, P. (2020). Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis : A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, *7*(5), 399-410. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30057-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30057-2)
- Davis, K. L., Stewart, D. G., Friedman, J. I., Buchsbaum, M., Harvey, P. D., Hof, P. R., Buxbaum, J., & Haroutunian, V. (2003). White Matter Changes in Schizophrenia : Evidence for Myelin-Related Dysfunction. *Archives of General Psychiatry*, *60*(5), 443-456. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.5.443>
- Dazzan, P., Morgan, K. D., Chitnis, X., Suckling, J., Morgan, C., Fearon, P., McGuire, P. K., Jones, P. B., Leff, J., & Murray, R. M. (2006). The Structural Brain Correlates of Neurological Soft Signs in Healthy Individuals. *Cerebral Cortex*, *16*(8), 1225-1231. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj063>
- Dazzan, P., Morgan, K. D., Orr, K. G., Hutchinson, G., Chitnis, X., Suckling, J., Fearon, P., Salvo, J., McGuire, P. K., Mallett, R. M., Jones, P. B., Leff, J., & Murray, R. M. (2004). The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first-episode psychoses study. *Brain*, *127*(1), 143-153. <https://doi.org/10.1093/brain/awh015>
- Deary, I. J., & Der, G. (2005). Reaction Time, Age, and Cognitive Ability : Longitudinal Findings from Age 16 to 63 Years in Representative Population Samples. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *12*(2), 187-215. <https://doi.org/10.1080/13825580590969235>
- de Boer, J. N., Brederoo, S. G., Voppel, A. E., & Sommer, I. E. C. (2020). Anomalies in language as a biomarker for schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, *33*(3), 212. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000595>
- Delevoeye-Turrell, Y., Giersch, A., & Danion, J.-M. (2002). A deficit in the adjustment of grip force responses in schizophrenia. *NeuroReport*, *13*(12), 1537.
- Delevoeye-Turrell, Y., Giersch, A., & Danion, J.-M. (2003). Abnormal Sequencing of Motor Actions in Patients With Schizophrenia : Evidence From Grip Force Adjustments During Object Manipulation. *American Journal of Psychiatry*, *160*(1), 134-141. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.134>
- de Luca, C. J., LeFever, R. S., McCue, M. P., & Xenakis, A. P. (1982). Behaviour of human motor units in different muscles during linearly varying contractions. *The Journal of Physiology*, *329*(1), 113-128. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1982.sp014293>

- Dervaux, A., Krebs, M.-O., & Laqueille, X. (2014). Les troubles cognitifs et psychiatriques liés à la consommation de cannabis. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 198(3), 559-577. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)31322-6](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31322-6)
- de Vignemont, F., Zalla, T., Posada, A., Louvegnez, A., Koenig, O., Georgieff, N., & Franck, N. (2006). Mental rotation in schizophrenia. *Consciousness and Cognition*, 15(2), 295-309. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2005.08.001>
- Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., Profice, P., Ranieri, F., Ricci, V., Bria, P., Tonali, P. A., & Ziemann, U. (2007). Segregating two inhibitory circuits in human motor cortex at the level of GABAA receptor subtypes : A TMS study. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2207-2214. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.07.005>
- Dietsche, B., Kircher, T., & Falkenberg, I. (2017). Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness : A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 51(5), 500-508. <https://doi.org/10.1177/0004867417699473>
- Doherty, J. L., & Owen, M. J. (2014). Genomic insights into the overlap between psychiatric disorders : Implications for research and clinical practice. *Genome Medicine*, 6(4), 29. <https://doi.org/10.1186/gm546>
- Doi, M., Usui, N., & Shimada, S. (2022). Prenatal Environment and Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.860110>
- Donati, F. L., Kaskie, R., Reis, C. C., D'Agostino, A., Casali, A. G., & Ferrarelli, F. (2021). Reduced TMS-evoked fast oscillations in the motor cortex predict the severity of positive symptoms in first-episode psychosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 111, 110387. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110387>
- Dong, W., He, Y., Wang, J., Shi, C., Niu, Q., Yu, H., Ji, J., & Yu, X. (2022). Differential diagnosis of schizophrenia using decision tree analysis based on cognitive testing. *The European Journal of Psychiatry*, 36(4), 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2022.05.003>
- Doniger, G. M., Foxe, J. J., Murray, M. M., Higgins, B. A., & Javitt, D. C. (2002). Impaired Visual Object Recognition and Dorsal/Ventral Stream Interaction in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59(11), 1011-1020. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.11.1011>
- Eichhammer, P., Wiegand, R., Kharraz, A., Langguth, B., Binder, H., & Hajak, G. (2004). Cortical excitability in neuroleptic-naïve first-episode schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 67(2), 253-259. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00223-8](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00223-8)
- Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S. A., Janal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., Adamo, U. H., & Gottesman, I. I. (2000). Attention, Memory, and Motor Skills as Childhood Predictors of Schizophrenia-Related Psychoses : The New York High-Risk Project. *American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1416-1422. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1416>
- Ernst, M. O., & Banks, M. S. (2002). Humans integrate visual and haptic information in a statistically optimal fashion. *Nature*, 415(6870), Article 6870. <https://doi.org/10.1038/415429a>
- Eskandar, E. N., Richmond, B. J., & Optican, L. M. (1992). Role of inferior temporal neurons in visual memory. I. Temporal encoding of information about visual images, recalled images, and behavioral context. *Journal of Neurophysiology*, 68(4), 1277-1295. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.68.4.1277>

- Falkenstein, M., Yordanova, J., & Kolev, V. (2006). Effects of aging on slowing of motor-response generation. *International Journal of Psychophysiology*, 59(1), 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.08.004>
- Fatemi, S. H., Reutiman, T. J., Folsom, T. D., Rustan, O. G., Rooney, R. J., & Thuras, P. D. (2014). Downregulation of GABAA Receptor Protein Subunits $\alpha 6$, $\beta 2$, δ , ϵ , $\gamma 2$, θ , and $\rho 2$ in Superior Frontal Cortex of Subjects with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(8), 1833-1845. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2078-x>
- Feldman, A. G. (2009). New insights into action–perception coupling. *Experimental Brain Research*, 194(1), 39-58. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1667-3>
- Feng, Y., Wang, Z., Lin, G., Qian, H., Gao, Z., Wang, X., Li, M., Hu, X., & Li, Y. (2020). Neurological soft signs and neurocognitive deficits in remitted patients with schizophrenia, their first-degree unaffected relatives, and healthy controls. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270(3), 383-391. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01024-x>
- Fernandez, L., Major, B. P., Teo, W.-P., Byrne, L. K., & Enticott, P. G. (2018). Assessing cerebellar brain inhibition (CBI) via transcranial magnetic stimulation (TMS): A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 86, 176-206. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.018>
- Ferruccio, N. P., Tosato, S., Lappin, J. M., Heslin, M., Donoghue, K., Giordano, A., Lomas, B., Reininghaus, U., Onyejiaka, A., Chan, R. C. K., Croudace, T., Jones, P. B., Murray, R. M., Fearon, P., Doody, G. A., Morgan, C., & Dazzan, P. (2021). Neurological Signs at the First Psychotic Episode as Correlates of Long-Term Outcome : Results From the AESOP-10 Study. *Schizophrenia Bulletin*, 47(1), 118-127. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa089>
- Fitts, P. M., & Radford, B. K. (1966). Information capacity of discrete motor responses under different cognitive sets. *Journal of Experimental Psychology*, 71(4), 475-482. <https://doi.org/10.1037/h0022970>
- Flanders, K. C., Ludecke, G., Engels, S., Cissel, D. S., Roberts, A. B., Kondaiah, P., Lafyatis, R., Sporn, M. B., & Unsicker, K. (1991). Localization and actions of transforming growth factor-beta s in the embryonic nervous system. *Development*, 113(1), 183-191.
- Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2009). Working memory in schizophrenia : A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 39(6), 889-905. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004558>
- Forno, G., Henríquez, F., Ceballos, M. E., Gonzalez, M., Schröder, J., & Toro, P. (2020). Neurological soft signs (NSS) and cognitive deficits in HIV associated neurocognitive disorder. *Neuropsychologia*, 146, 107545. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107545>
- Fountoulakis, K. N., Panagiotidis, P., Kimiskidis, V., & Nimatoudis, I. (2019). 12-Month stability of neurological soft signs in stabilized patients with schizophrenia. *Nordic Journal of Psychiatry*, 73(7), 451-461. <https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1649724>
- Fountoulakis, K. N., Panagiotidis, P., Kimiskidis, V., Nimatoudis, I., & Gonda, X. (2019). Neurological soft signs in familial and sporadic schizophrenia. *Psychiatry Research*, 272, 222-229. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.105>
- Foxe, J. J., Doniger, G. M., & Javitt, D. C. (2001). Early visual processing deficits in schizophrenia : Impaired P1 generation revealed by high-density electrical mapping. *NeuroReport*, 12(17), 3815.

- Foxe, J. J., Murray, M. M., & Javitt, D. C. (2005). Filling-in in Schizophrenia : A High-density Electrical Mapping and Source-analysis Investigation of Illusory Contour Processing. *Cerebral Cortex*, 15(12), 1914-1927. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi069>
- Franck, N., Duboc, C., Sundby, C., Amado, I., Wykes, T., Demily, C., Launay, C., Le Roy, V., Bloch, P., Willard, D., Todd, A., Petitjean, F., Foullu, S., Briant, P., Grillon, M.-L., Deppen, P., Verdoux, H., Bralet, M.-C., Januel, D., ... Vianin, P. (2013). Specific vs general cognitive remediation for executive functioning in schizophrenia : A multicenter randomized trial. *Schizophrenia Research*, 147(1), 68-74. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.009>
- Fridman, E. A., Immisch, I., Hanakawa, T., Bohlhalter, S., Waldvogel, D., Kansaku, K., Wheaton, L., Wu, T., & Hallett, M. (2006). The role of the dorsal stream for gesture production. *NeuroImage*, 29(2), 417-428. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.026>
- Fritze, S., Sambataro, F., Kubera, K. M., Bertolino, A. L., Topor, C. E., Wolf, R. C., & Hirjak, D. (2020). Neurological soft signs in schizophrenia spectrum disorders are not confounded by current antipsychotic dosage. *European Neuropsychopharmacology*, 31, 47-57. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.11.001>
- Fuchs, T. (2007). The Temporal Structure of Intentionality and Its Disturbance in Schizophrenia. *Psychopathology*, 40(4), 229-235. <https://doi.org/10.1159/000101365>
- Fujihara, K., Miwa, H., Kakizaki, T., Kaneko, R., Mikuni, M., Tanahira, C., Tamamaki, N., & Yanagawa, Y. (2015). Glutamate Decarboxylase 67 Deficiency in a Subset of GABAergic Neurons Induces Schizophrenia-Related Phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 40(10), Article 10. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.117>
- Gaetz, W., Bloy, L., Wang, D. J., Port, R. G., Blaskey, L., Levy, S. E., & Roberts, T. P. L. (2014). GABA estimation in the brains of children on the autism spectrum : Measurement precision and regional cortical variation. *NeuroImage*, 86, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.068>
- Galineau, L., Arlicot, N., Dupont, A.-C., Briend, F., Houy-Durand, E., Tauber, C., Gomot, M., Gissot, V., Barantin, L., Lefevre, A., Vercouillie, J., Roussel, C., Roux, S., Nadal, L., Mavel, S., Laumonier, F., Belzung, C., Chalon, S., Emond, P., ... Bonnet-Brilhault, F. (2023). Glutamatergic synapse in autism : A complex story for a complex disorder. *Molecular Psychiatry*, 28(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01860-9>
- Galvan, A., Kuwajima, M., & Smith, Y. (2006). Glutamate and GABA receptors and transporters in the basal ganglia : What does their subsynaptic localization reveal about their function? *Neuroscience*, 143(2), 351-375. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.09.019>
- Gaveau, V., Pisella, L., Priot, A.-E., Fukui, T., Rossetti, Y., Pélisson, D., & Prablanc, C. (2014). Automatic online control of motor adjustments in reaching and grasping. *Neuropsychologia*, 55, 25-40. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.12.005>
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016 : A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)*, 390(10100), 1211-1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
- Ghez, C., Gordon, J., Ghilardi, M. F., Christakos, C. N., & Cooper, S. E. (1990). Roles of Proprioceptive Input in the Programming of Arm Trajectories. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 55, 837-847. <https://doi.org/10.1101/SQB.1990.055.01.079>

- Giersch, A., Lalanne, L., Corves, C., Seubert, J., Shi, Z., Foucher, J., & Elliott, M. A. (2009). Extended Visual Simultaneity Thresholds in Patients With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(4), 816-825. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn016>
- Giersch, A., Poncelet, P. E., Capa, R. L., Martin, B., Duval, C. Z., Curziotti, M., Hoonacker, M., van Assche, M., & Lalanne, L. (2015). Disruption of information processing in schizophrenia : The time perspective. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2(2), 78-83. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2015.04.002>
- Giraldo-Chica, M., & Woodward, N. D. (2017). Review of thalamocortical resting-state fMRI studies in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 180, 58-63. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.005>
- Glenthøj, L. B., Hjorthøj, C., Kristensen, T. D., Davidson, C. A., & Nordentoft, M. (2017). The effect of cognitive remediation in individuals at ultra-high risk for psychosis : A systematic review. *Npj Schizophrenia*, 3(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0021-9>
- Glickstein, M., & May, J. (1982). *Contributions to Sensory Physiology*.
- Gogtay, N., Sporn, A., Clasen, L. S., Nugent, T. F., III, Greenstein, D., Nicolson, R., Giedd, J. N., Lenane, M., Gochman, P., Evans, A., & Rapoport, J. L. (2004). Comparison of Progressive Cortical Gray Matter Loss in Childhood-Onset Schizophrenia With That in Childhood-Onset Atypical Psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 61(1), 17-22. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.1.17>
- Golay, P., Ramain, J., Mebdouhi, N., Abrahamyan Empson, L., Elowe, J., Solida, A., & Conus, P. (2023). The differential impact of duration of untreated psychosis on functioning and quality of life : A threshold analysis. *Early Intervention in Psychiatry*, 17(4), 354-360. <https://doi.org/10.1111/eip.13330>
- Goldman-Rakic, P. S. (s. d.). Motor Control Function of the Prefrontal Cortex. In *Ciba Foundation Symposium 132—Motor Areas of the Cerebral Cortex* (p. 187-200). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470513545.ch12>
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. In *Structure and functions of the human prefrontal cortex* (p. 71-83). New York Academy of Sciences.
- Goldman-Rakic, P. S. (1999). The physiological approach : Functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46(5), 650-661. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00130-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00130-4)
- Gottesman, I. I., & Shields, J. (1976). A critical review of recent adoption, twin, and family studies of schizophrenia : Behavioral genetics perspectives. *Schizophrenia Bulletin*, 2(3), 360-401. <https://doi.org/10.1093/schbul/2.3.360>
- Griesinger, W. (2011). [Pathology and therapeutics of mental disorders (1845)]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 22(95), 74-79.
- Guidotti, A., Auta, J., Davis, J. M., Gerevini, V. D., Dwivedi, Y., Grayson, D. R., Impagnatiello, F., Pandey, G., Pesold, C., Sharma, R., Uzunov, D., & Costa, E. (2000). Decrease in Reelin and Glutamic Acid Decarboxylase67 (GAD67) Expression in Schizophrenia and Bipolar Disorder : A Postmortem Brain Study. *Archives of General Psychiatry*, 57(11), 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.11.1061>
- Guilmatre, A., Dubourg, C., Mosca, A.-L., Legallic, S., Goldenberg, A., Drouin-Garraud, V., Layet, V., Rosier, A., Briault, S., Bonnet-Brilhault, F., Laumonnier, F., Odent, S., Le Vacon, G., Joly-

- Helas, G., David, V., Bendavid, C., Pinoit, J.-M., Henry, C., Impallomeni, C., ... Champion, D. (2009). Recurrent Rearrangements in Synaptic and Neurodevelopmental Genes and Shared Biologic Pathways in Schizophrenia, Autism, and Mental Retardation. *Archives of General Psychiatry*, 66(9), 947-956. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.80>
- Haller, S., Borgwardt, S. J., Schindler, C., Aston, J., Radue, E. W., & Riecher-Rössler, A. (2009). Can Cortical Thickness Asymmetry Analysis Contribute to Detection of At-Risk Mental State and First-Episode Psychosis?: A Pilot Study. *Radiology*, 250(1), 212-221. <https://doi.org/10.1148/radiol.2501072153>
- Harkany, T., Keimpema, E., Barabás, K., & Mulder, J. (2008). Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 286(1, Supplement 1), S84-S90. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.02.011>
- Harley, M., Kelleher, I., Clarke, M., Lynch, F., Arseneault, L., Connor, D., Fitzpatrick, C., & Cannon, M. (2010). Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychological Medicine*, 40(10), 1627-1634. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991966>
- Hasan, A., von Keller, R., Friemel, C. M., Hall, W., Schneider, M., Koethe, D., Leweke, F. M., Strube, W., & Hoch, E. (2020). Cannabis use and psychosis : A review of reviews. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270(4), 403-412. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01068-z>
- Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J., & Deeks, J. J. (2005). Schizophrenia and suicide : Systematic review of risk factors. *The British Journal of Psychiatry*, 187(1), 9-20. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.1.9>
- Heckers, S., Heinsen, H., Heinsen, Y., & Beckmann, H. (1991). Cortex, white matter, and basal ganglia in schizophrenia: A volumetric postmortem study. *Biological Psychiatry*, 29(6), 556-566. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90091-Y](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90091-Y)
- Hepp-Reymond, M.-C., & Maier, M. A. (1991). Central and Peripheral Control of Dynamics in Finger Movements and Precision Grip. In J. Requin & G. E. Stelmach (Éds.), *Tutorials in Motor Neuroscience* (p. 517-527). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-011-3626-6_40
- Herold, C. J., Essig, M., & Schröder, J. (2020). Neurological soft signs (NSS) and brain morphology in patients with chronic schizophrenia and healthy controls. *PLOS ONE*, 15(4), e0231669. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231669>
- Hikosaka, O., Tanaka, M., Sakamoto, M., & Iwamura, Y. (1985). Deficits in manipulative behaviors induced by local injections of muscimol in the first somatosensory cortex of the conscious monkey. *Brain Research*, 325(1), 375-380. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)90344-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)90344-0)
- Hilker, R., Helenius, D., Fagerlund, B., Skytthe, A., Christensen, K., Werge, T. M., Nordentoft, M., & Glenthøj, B. (2018). Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biological Psychiatry*, 83(6), 492-498. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.017>
- Hirjak, D., Rashidi, M., Fritze, S., Bertolino, A. L., Geiger, L. S., Zang, Z., Kubera, K. M., Schmitgen, M. M., Sambataro, F., Calhoun, V. D., Weisbrod, M., Tost, H., & Wolf, R. C. (2019). Patterns of co-altered brain structure and function underlying neurological soft signs in schizophrenia spectrum disorders. *Human Brain Mapping*, 40(17), 5029-5041. <https://doi.org/10.1002/hbm.24755>

- Hoptman, M. J., Nierenberg, J., Bertisch, H. C., Catalano, D., Ardekani, B. A., Branch, C. A., & DeLisi, L. E. (2008). A DTI study of white matter microstructure in individuals at high genetic risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 106(2), 115-124. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.023>
- Hoptman, M. J., Zuo, X.-N., Butler, P. D., Javitt, D. C., D'Angelo, D., Mauro, C. J., & Milham, M. P. (2010). Amplitude of low-frequency oscillations in schizophrenia: A resting state fMRI study. *Schizophrenia Research*, 117(1), 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.030>
- Horder, J., Lavender, T., Mendez, M. A., O'Gorman, R., Daly, E., Craig, M. C., Lythgoe, D. J., Barker, G. J., & Murphy, D. G. (2013). Reduced subcortical glutamate/glutamine in adults with autism spectrum disorders: A [1H]MRS study. *Translational Psychiatry*, 3(7), Article 7. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.53>
- Hossein Fatemi, S., Stary, J. M., Earle, J. A., Araghi-Niknam, M., & Eagan, E. (2005). GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected by decreased levels of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa and Reelin proteins in cerebellum. *Schizophrenia Research*, 72(2), 109-122. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.02.017>
- Howe, C. Q., & Purves, D. (2002). Range image statistics can explain the anomalous perception of length. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(20), 13184-13188. <https://doi.org/10.1073/pnas.162474299>
- Hoy, K. E., Fitzgerald, P. B., Bradshaw, J. L., Farrow, M., Brown, T. L., Armatas, C. A., & Georgiou-Karistianis, N. (2004). Motor overflow in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 125(2), 129-137. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.12.005>
- Hoy, K., Georgiou-Karistianis, N., Laycock, R., & Fitzgerald, P. (2006). Neurological soft signs in schizophrenia: Using transcranial magnetic stimulation to investigate motor overflow. *Acta Neuropsychiatrica*, 18(6), 292-293. <https://doi.org/10.1017/S0924270800031331>
- Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Bertens, M. G. B. C., van Haren, N. E. M., van der Tweel, I., Staal, W. G., Baaré, W. F. C., & Kahn, R. S. (2002). Volume Changes in Gray Matter in Patients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159(2), 244-250. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.2.244>
- Huttenlocher, P. R. (1984). Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex. *American Journal of Mental Deficiency*, 88(5), 488-496.
- Hutton, S. B., Crawford, T. J., Puri, B. K., Duncan, L.-J., Chapman, M., Kennard, C., Barnes, T. R. E., & Joyce, E. M. (1998). Smooth pursuit and saccadic abnormalities in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, 28(3), 685-692. <https://doi.org/10.1017/S0033291798006722>
- Iftimovici, A., Chaumette, B., Duchesnay, E., & Krebs, M.-O. (2022). Brain anomalies in early psychosis: From secondary to primary psychosis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 138, 104716. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104716>
- Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 187-193. <https://doi.org/10.1038/nature09552>
- Jacobson, S., Kelleher, I., Harley, M., Murtagh, A., Clarke, M., Blanchard, M., Connolly, C., O'Hanlon, E., Garavan, H., & Cannon, M. (2010). Structural and functional brain correlates of subclinical psychotic symptoms in 11–13 year old schoolchildren. *NeuroImage*, 49(2), 1875-1885. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.015>

- Jadhav, A., Pramod, D., & Ramanathan, K. (2019). Comparison of Performance of Data Imputation Methods for Numeric Dataset. *Applied Artificial Intelligence*, 33(10), 913-933. <https://doi.org/10.1080/08839514.2019.1637138>
- Jakobson, L. S., & Goodale, M. A. (1994). Chapter 10 The Neural Substrates of Visually Guided Prehension : The Effects of Focal Brain Damage. In K. M. B. Bennett & U. Castiello (Éds.), *Advances in Psychology* (Vol. 105, p. 199-214). North-Holland. [https://doi.org/10.1016/S0166-4115\(08\)61279-0](https://doi.org/10.1016/S0166-4115(08)61279-0)
- Javitt, D. C. (2012). Twenty-five Years of Glutamate in Schizophrenia : Are We There Yet? *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 911-913. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs100>
- Jentsch, J. D., & Roth, R. H. (1999). The Neuropsychopharmacology of Phencyclidine : From NMDA Receptor Hypofunction to the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 20(3), 201-225. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00060-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00060-8)
- Jia, P., Wang, L., Meltzer, H. Y., & Zhao, Z. (2010). Common variants conferring risk of schizophrenia : A pathway analysis of GWAS data. *Schizophrenia Research*, 122(1), 38-42. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.001>
- Jones, J. A., & Callan, D. E. (2003). Brain activity during audiovisual speech perception : An fMRI study of the McGurk effect. *NeuroReport*, 14(8), 1129.
- Juckel, G. (2014). Personal and Social Performance Scale. In A. C. Michalos (Éd.), *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research* (p. 4719-4724). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_2141
- Jutla, A., Foss-Feig, J., & Veenstra-VanderWeele, J. (2022). Autism spectrum disorder and schizophrenia : An updated conceptual review. *Autism Research*, 15(3), 384-412. <https://doi.org/10.1002/aur.2659>
- Kane, J. M. (1999). Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46(10), 1396-1408. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00059-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00059-1)
- Katsidoni, V., Kastellakis, A., & Panagis, G. (2013). Biphasic effects of $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol on brain stimulation reward and motor activity. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(10), 2273-2284. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000709>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Kersten, D., Mamassian, P., & Yuille, A. (2004). Object Perception as Bayesian Inference. *Annual Review of Psychology*, 55(1), 271-304. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.142005>
- Khavari, B., & Cairns, M. J. (2020). Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia : In Search of Disease Etiology and Biomarkers. *Cells*, 9(8), 1837. <https://doi.org/10.3390/cells9081837>
- Kiburi, S. K., Molebatsi, K., Ntlantsana, V., & Lynskey, M. T. (2021). Cannabis use in Adolescence and Risk of Psychosis : Are there Factors that Moderate this Relationship? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Substance Abuse*, 42(4), 527-542. <https://doi.org/10.1080/08897077.2021.1876200>
- Kirkbride, J. B., Fearon, P., Morgan, C., Dazzan, P., Morgan, K., Tarrant, J., Lloyd, T., Holloway, J., Hutchinson, G., Leff, J. P., Mallett, R. M., Harrison, G. L., Murray, R. M., & Jones, P. B. (2006). Heterogeneity in Incidence Rates of Schizophrenia and Other Psychotic Syndromes : Findings

- From the 3-Center AESOP Study. *Archives of General Psychiatry*, 63(3), 250-258. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.3.250>
- Koch, G., Ribolsi, M., Mori, F., Sacchetti, L., Codecà, C., Rubino, I. A., Siracusano, A., Bernardi, G., & Centonze, D. (2008). Connectivity Between Posterior Parietal Cortex and Ipsilateral Motor Cortex Is Altered in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(9), 815-819. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.026>
- Kong, L., Cui, H., Zhang, T., Wang, Y., Huang, J., Zhu, Y., Tang, Y., Herold, C. J., Schröder, J., Cheung, E. F. C., Chan, R. C. K., & Wang, J. (2019). Neurological soft signs and grey matter abnormalities in individuals with ultra-high risk for psychosis. *PsyCh Journal*, 8(2), 252-260. <https://doi.org/10.1002/pchj.258>
- Kong, L., Herold, C. J., Bachmann, S., & Schroeder, J. (2023). Neurological soft signs and structural network changes : A longitudinal analysis in first-episode schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 23(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04522-4>
- Kong, L., Herold, C. J., Cheung, E. F. C., Chan, R. C. K., & Schröder, J. (2020). Neurological Soft Signs and Brain Network Abnormalities in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 46(3), 562-571. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz118>
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine*, 15(2), 155-163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
- Kraepelin, E. (1921). DEMENTIA PRAECOX AND PARAPHRENIA. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 54(4), 384.
- Krause, M., Zhu, Y., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Nikolakopoulou, A., & Leucht, S. (2018). Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms : A systematic review and meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(7), 625-639. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0869-3>
- Krebs, M.-O., Demars, F., Frajerman, A., Kebir, O., & Jay, T. (2020). [Neurodevelopment and cannabis]. *Bulletin de l'Academie nationale de medecine*, 204(6), 561-569. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.04.002>
- Krebs, M.-O., Gut-Fayand, A., Bourdel, M.-C., Dischamp, J., & Olié, J.-P. (2000). Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 45(3), 245-260. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00206-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00206-6)
- Krebs, M.-O., Magaud, E., Willard, D., Elkhazen, C., Chauchot, F., Gut, A., Morvan, Y., Bourdel, M.-C., & Kazes, M. (2014). Évaluation des états mentaux à risque de transition psychotique : Validation de la version française de la CAARMS. *L'Encéphale*, 40(6), 447-456. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2013.12.003>
- Kristen A. Woodberry, M. S. W., Anthony J. Giuliano, P. D., & Larry J. Seidman, P. D. (2008). Premorbid IQ in Schizophrenia : A Meta-Analytic Review. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07081242>
- Lambrechts, A., Falter-Wagner, C. M., & van Wassenhove, V. (2018). Diminished neural resources allocation to time processing in Autism Spectrum Disorders. *NeuroImage: Clinical*, 17, 124-136. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.09.023>

- LAWRENCE, D. G., & KUYPERS, H. G. J. M. (1968). THE FUNCTIONAL ORGANIZATION OF THE MOTOR SYSTEM IN THE MONKEY1 : I. THE EFFECTS OF BILATERAL PYRAMIDAL LESIONS. *Brain*, *91*(1), 1-14. <https://doi.org/10.1093/brain/91.1.1>
- Le Boterff, Q., Rabah, A., Carment, L., Bendjemaa, N., Térémetz, M., Alouit, A., Levy, A., Tanguy, G., Morin, V., Amado, I., Cuenca, M., Turc, G., Maier, M. A., Krebs, M.-O., & Lindberg, P. G. (2023). A tablet-based quantitative assessment of manual dexterity for detection of early psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, *14*, 1200864. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1200864>
- Léger, M., Wolff, V., Kabuth, B., Albuissou, E., & Ligier, F. (2022). The mood disorder spectrum vs. schizophrenia decision tree : EDIPHAS research into the childhood and adolescence of 205 patients. *BMC Psychiatry*, *22*(1), 194. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03835-0>
- Lemon, R. (1993). The G. L. Brown Prize Lecture. Cortical control of the primate hand. *Experimental Physiology*, *78*(3), 263-301. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1993.sp003686>
- Leonhard, K. (1999). *Classification of Endogenous Psychoses and their Differentiated Etiology*. Springer Science & Business Media.
- Lewis, D. A., Hashimoto, T., & Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/nrn1648>
- Li, F., Lui, S., Yao, L., Hu, J., Lv, P., Huang, X., Mechelli, A., Sweeney, J. A., & Gong, Q. (2016). Longitudinal Changes in Resting-State Cerebral Activity in Patients with First-Episode Schizophrenia : A 1-Year Follow-up Functional MR Imaging Study. *Radiology*, *279*(3), 867-875. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151334>
- Lieberman, J. A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K., & Gilmore, J. (2001). The early stages of schizophrenia : Speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biological Psychiatry*, *50*(11), 884-897. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01303-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01303-8)
- Lindberg, P. G., Verneau, M., Boterff, Q. L., Cuenca-Maia, M., Baron, J.-C., & Maier, M. A. (2022). Age- and task-dependent effects of cerebellar tDCS on manual dexterity and motor learning—A preliminary study. *Neurophysiologie Clinique*, *52*(5), 354-365. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2022.07.006>
- Liu, J.-Y., Chen, H.-Y., Lin, J.-J., Lu, M.-K., Tan, H.-P., Jang, F.-L., & Lin, S.-H. (2020). Alterations of plasma cytokine biomarkers for identifying age at onset of schizophrenia with neurological soft signs. *International Journal of Medical Sciences*, *17*(2), 255-262. <https://doi.org/10.7150/ijms.38891>
- Lizano, P., Dhaliwal, K., Lutz, O., Mothi, S. S., Miewald, J., Montrose, D., & Keshavan, M. (2020). Trajectory of neurological examination abnormalities in antipsychotic-naïve first-episode psychosis population : A 1 year follow-up study. *Psychological Medicine*, *50*(12), 2057-2065. <https://doi.org/10.1017/S0033291719002162>
- Luck, S. J., Hahn, B., Leonard, C. J., & Gold, J. M. (2019). The Hyperfocusing Hypothesis : A New Account of Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *45*(5), 991-1000. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz063>
- Luhmann, H., Fukuda, A., & Werner, K. (2015). Control of cortical neuronal migration by glutamate and GABA. *Frontiers in cellular neuroscience*, *9*, 4. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00004>
- Lui, S. S. Y., Yip, S. S. L., Wang, Y., Hung, K. S. Y., Ho, K. K. Y., Tsang, K. C. M., Yeung, H. K. H., Cheung, E. F. C., & Chan, R. C. K. (2021). Different trajectories of neurological soft signs progression between treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia patients.

- Luján, R., Shigemoto, R., & López-Bendito, G. (2005). Glutamate and GABA receptor signalling in the developing brain. *Neuroscience*, 130(3), 567-580.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.09.042>
- Madeira, C., Alheira, F. V., Calcia, M. A., Silva, T. C. S., Tannos, F. M., Vargas-Lopes, C., Fisher, M., Goldenstein, N., Brasil, M. A., Vinogradov, S., Ferreira, S. T., & Panizzutti, R. (2018). Blood Levels of Glutamate and Glutamine in Recent Onset and Chronic Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2018.00713>
- Mamah, D., Wang, L., Barch, D., de Erausquin, G. A., Gado, M., & Csernansky, J. G. (2007). Structural analysis of the basal ganglia in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 89(1), 59-71.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.08.031>
- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(5), 1262-1269. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>
- Marczewski, P., de Linden, M. V., & Larøi, F. (2001). Further investigation of the Supervisory Attentional System in schizophrenia: Planning, inhibition, and rule abstraction. *Cognitive Neuropsychiatry*, 6(3), 175-192. <https://doi.org/10.1080/13546800042000115>
- Martineau, J., Andersson, F., Barthélémy, C., Cottier, J.-P., & Destrieux, C. (2010). Atypical activation of the mirror neuron system during perception of hand motion in autism. *Brain Research*, 1320, 168-175. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.01.035>
- Martínez-Peña, A. A., Perono, G. A., Gritis, S. A., Sharma, R., Selvakumar, S., Walker, O. S., Gurm, H., Holloway, A. C., & Raha, S. (2021). The Impact of Early Life Exposure to Cannabis: The Role of the Endocannabinoid System. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), Article 16. <https://doi.org/10.3390/ijms22168576>
- Marx, C. E., Jarskog, L. F., Lauder, J. M., Lieberman, J. A., & Gilmore, J. H. (2001). Cytokine effects on cortical neuron MAP-2 immunoreactivity: Implications for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50(10), 743-749. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01209-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01209-4)
- Mazhari, S., & Moghadas Tabrizi, Y. (2014). Abnormalities of mental rotation of hands associated with speed of information processing and executive function in chronic schizophrenic patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(6), 410-417. <https://doi.org/10.1111/pcn.12148>
- McCutcheon, R. A., Krystal, J. H., & Howes, O. D. (2020). Dopamine and glutamate in schizophrenia: Biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*, 19(1), 15-33. <https://doi.org/10.1002/wps.20693>
- McDonald, C., & Murphy, K. C. (2003). The new genetics of schizophrenia. *Psychiatric Clinics*, 26(1), 41-63. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(02\)00030-8](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(02)00030-8)
- Melle, I., Larsen, T. K., Haahr, U., Friis, S., Johannessen, J. O., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Rund, B. R., Vaglum, P., & McGlashan, T. (2004). Reducing the Duration of Untreated First-Episode Psychosis: Effects on Clinical Presentation. *Archives of General Psychiatry*, 61(2), 143-150. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.2.143>
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1997). Cerebellar Output Channels. In J. D. Schmahmann (Éd.), *International Review of Neurobiology* (Vol. 41, p. 61-82). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(08\)60347-5](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)60347-5)

- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1998). The cerebellum : An overview. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(9), 305-306. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01224-8](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01224-8)
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops : Motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, 31(2), 236-250. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00040-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00040-5)
- Millan, M. J., Andrieux, A., Bartzokis, G., Cadenhead, K., Dazzan, P., Fusar-Poli, P., Gallinat, J., Giedd, J., Grayson, D. R., Heinrichs, M., Kahn, R., Krebs, M.-O., Leboyer, M., Lewis, D., Marin, O., Marin, P., Meyer-Lindenberg, A., McGorry, P., McGuire, P., ... Weinberger, D. (2016). Altering the course of schizophrenia : Progress and perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(7), Article 7. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28>
- Milner, A. D., & Goodale, M. A. (1993). Chapter 28 Visual pathways to perception and action. In T. P. Hicks, S. Molotchnikoff, & T. Ono (Éds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 95, p. 317-337). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60379-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60379-9)
- Milner, D., & Goodale, M. (2006). *The Visual Brain in Action*. OUP Oxford.
- Minkowski, E. (1953). La schizophrénie : Psychopathologie des schizoïdes et des schizophrènes. In *La schizophrénie : Psychopathologie des schizoïdes et des schizophrènes* (p. 254-254). <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sus-6995>
- Mitchell, R. L. C., Elliott, R., & Woodruff, P. W. R. (2001). FMRI and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(2), 71-81. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01599-0](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01599-0)
- Mittal, V. A., Bernard, J. A., & Northoff, G. (2017). What Can Different Motor Circuits Tell Us About Psychosis? An RDoC Perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 43(5), 949-955. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx087>
- Miwa, H., Kobayashi, K., Hirai, S., Yamada, M., Watanabe, M., Okado, H., & Yanagawa, Y. (2022). GAD67-mediated GABA Synthesis and Signaling Impinges on Directing Basket Cell Axonal Projections Toward Purkinje Cells in the Cerebellum. *The Cerebellum*, 21(6), 905-919. <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01334-8>
- Moghaddam, B., & Javitt, D. (2012). From Revolution to Evolution : The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.181>
- Morasso, P. G., & Sanguineti, V. (1997). *Self-Organization, Computational Maps, and Motor Control*. Elsevier.
- Moreno-Bote, R., Knill, D. C., & Pouget, A. (2011). Bayesian sampling in visual perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(30), 12491-12496. <https://doi.org/10.1073/pnas.1101430108>
- Morrens, M., Hulstijn, W., & Sabbe, B. (2007). Psychomotor slowing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 1038-1053. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl051>
- Mubarik, A., & Tohid, H. (2016). Frontal lobe alterations in schizophrenia : A review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 38, 198-206. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2015-0088>
- Nakazawa, K., Zsiros, V., Jiang, Z., Nakao, K., Kolata, S., Zhang, S., & Belforte, J. E. (2012). GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology*, 62(3), 1574-1583. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.022>
- Nanou, E., & Catterall, W. A. (2018). Calcium Channels, Synaptic Plasticity, and Neuropsychiatric Disease. *Neuron*, 98(3), 466-481. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.017>

- Natsubori, T., Inoue, H., Abe, O., Takano, Y., Iwashiro, N., Aoki, Y., Koike, S., Yahata, N., Katsura, M., Gono, W., Sasaki, H., Takao, H., Kasai, K., & Yamasue, H. (2014). Reduced Frontal Glutamate + Glutamine and N-Acetylaspartate Levels in Patients With Chronic Schizophrenia but not in Those at Clinical High Risk for Psychosis or With First-Episode Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 40(5), 1128-1139. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt124>
- Neill, J. C., Barnes, S., Cook, S., Grayson, B., Idris, N. F., McLean, S. L., Snigdha, S., Rajagopal, L., & Harte, M. K. (2010). Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia : Focus on NMDA receptor antagonism. *Pharmacology & Therapeutics*, 128(3), 419-432. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.07.004>
- Nelson, M. D., Saykin, A. J., Flashman, L. A., & Riordan, H. J. (1998). Hippocampal Volume Reduction in Schizophrenia as Assessed by Magnetic Resonance Imaging : A Meta-analytic Study. *Archives of General Psychiatry*, 55(5), 433-440. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.5.433>
- Netter, F. H. (2014). *Atlas of Human Anatomy, Professional Edition E-Book : Including NetterReference.com Access with Full Downloadable Image Bank*. Elsevier Health Sciences.
- Newsome, W. T., Wurtz, R. H., & Komatsu, H. (1988). Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. II. Differentiation of retinal from extraretinal inputs. *Journal of Neurophysiology*, 60(2), 604-620. <https://doi.org/10.1152/jn.1988.60.2.604>
- Nkire, N., Scully, P. J., Browne, D. J., Baldwin, P. A., Kingston, T., Owoeye, O., Kinsella, A., O'Callaghan, E., Russell, V., & Waddington, J. L. (2021). Systematic comparison of duration of untreated illness versus duration of untreated psychosis in relation to psychopathology and dysfunction in the Cavan-Monaghan first episode psychosis study (CAMFEPS). *European Neuropsychopharmacology*, 47, 20-30. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.003>
- Noda, Y., Barr, M. S., Zomorodi, R., Cash, R. F. H., Farzan, F., Rajji, T. K., Chen, R., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2017). Evaluation of short interval cortical inhibition and intracortical facilitation from the dorsolateral prefrontal cortex in patients with schizophrenia. *Scientific Reports*, 7(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17052-3>
- Northoff, G., Hirjak, D., Wolf, R. C., Magioncalda, P., & Martino, M. (2020). All roads lead to the motor cortex : Psychomotor mechanisms and their biochemical modulation in psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0814-5>
- Oliver, D., Reilly, T. J., Baccaredda Boy, O., Petros, N., Davies, C., Borgwardt, S., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2020). What Causes the Onset of Psychosis in Individuals at Clinical High Risk? A Meta-analysis of Risk and Protective Factors. *Schizophrenia Bulletin*, 46(1), 110-120. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz039>
- Osborne, K. J., Walther, S., Shankman, S. A., & Mittal, V. A. (2020). Psychomotor slowing in Schizophrenia : Implications for endophenotype and biomarker development. *Biomarkers in Neuropsychiatry*, 2, 100016. <https://doi.org/10.1016/j.bionps.2020.100016>
- Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Thapar, A., & Craddock, N. (2011). Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 198(3), 173-175. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.084384>
- Pantelis, C., Yücel, M., Wood, S. J., Velakoulis, D., Sun, D., Berger, G., Stuart, G. W., Yung, A., Phillips, L., & McGorry, P. D. (2005). Structural Brain Imaging Evidence for Multiple Pathological Processes at Different Stages of Brain Development in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 672-696. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi034>

- Paquet, A., Olliac, B., Golsé, B., & Vaivre-Douret, L. (2019). Nature of motor impairments in autism spectrum disorder : A comparison with developmental coordination disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 41(1), 1-14. <https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1483486>
- Parent, A., Lévesque, M., & Parent, M. (2001). A re-evaluation of the current model of the basal ganglia. *Parkinsonism & Related Disorders*, 7(3), 193-198. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(00\)00058-4](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(00)00058-4)
- PARNAS, J., BOVET, P., & ZAHAVI, D. (2002). Schizophrenic autism : Clinical phenomenology and pathogenetic implications. *World Psychiatry*, 1(3), 131-136.
- Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience*, 9(12), Article 12. <https://doi.org/10.1038/nrn2513>
- Penfield, W., & Rasmussen, T. (1950). *The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function* (p. xv, 248). Macmillan.
- Perez-Costas, E., Melendez-Ferro, M., & Roberts, R. C. (2010). Basal ganglia pathology in schizophrenia : Dopamine connections and anomalies. *Journal of Neurochemistry*, 113(2), 287-302. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06604.x>
- Pergola, G., Selvaggi, P., Trizio, S., Bertolino, A., & Blasi, G. (2015). The role of the thalamus in schizophrenia from a neuroimaging perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 54, 57-75. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.01.013>
- Peters, B. D., Blaas, J., & de Haan, L. (2010). Diffusion tensor imaging in the early phase of schizophrenia : What have we learned? *Journal of Psychiatric Research*, 44(15), 993-1004. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.05.003>
- Peters, B. D., de Haan, L., Dekker, N., Blaas, J., Becker, H. E., Dingemans, P. M., Akkerman, E. M., Majoie, C. B., van Amelsvoort, T., den Heeten, G. J., & Linszen, D. H. (2008). White Matter Fibertracking in First-Episode Schizophrenia, Schizoaffective Patients and Subjects at Ultra-High Risk of Psychosis. *Neuropsychobiology*, 58(1), 19-28. <https://doi.org/10.1159/000154476>
- Peters, B. D., & Karlsgodt, K. H. (2015). White matter development in the early stages of psychosis. *Schizophrenia Research*, 161(1), 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.05.021>
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (1999). Dorsolateral prefrontal cortex : Comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *European Journal of Neuroscience*, 11(3), 1011-1036. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00518.x>
- Pettersson-Yeo, W., Benetti, S., Marquand, A. F., Dell'Acqua, F., Williams, S. C. R., Allen, P., Prata, D., McGuire, P., & Mechelli, A. (2013). Using genetic, cognitive and multi-modal neuroimaging data to identify ultra-high-risk and first-episode psychosis at the individual level. *Psychological Medicine*, 43(12), 2547-2562. <https://doi.org/10.1017/S003329171300024X>
- Picard, H., Amado, I., Mouchet-Mages, S., Olié, J.-P., & Krebs, M.-O. (2008). The Role of the Cerebellum in Schizophrenia : An Update of Clinical, Cognitive, and Functional Evidences. *Schizophrenia Bulletin*, 34(1), 155-172. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm049>
- Picard, H., Le Seac'h, A., Amado, I., Gaillard, R., Krebs, M.-O., & Beauvillain, C. (2012). Impaired saccadic adaptation in schizophrenic patients with high neurological soft sign scores. *Psychiatry Research*, 199(1), 12-18. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.04.039>
- Pitzianti, M., Casarelli, L., Pontillo, M., Vicari, S., Armando, M., & Pasini, A. (2019). Antipsychotics Do Not Influence Neurological Soft Signs in Children and Adolescents at Ultra-High Risk for

- Psychosis: A Pilot Study. *Journal of Psychiatric Practice*®, 25(3), 186. <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000387>
- Plomp, G., Roinishvili, M., Chkonia, E., Kapanadze, G., Kereselidze, M., Brand, A., & Herzog, M. H. (2013). Electrophysiological Evidence for Ventral Stream Deficits in Schizophrenia Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 39(3), 547-554. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr175>
- Popolo, R., Vinci, G., & Balbi, A. (2010). Cognitive function, social functioning and quality of life in first-episode psychosis: A 1-year longitudinal study. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 14(1), 33-40. <https://doi.org/10.3109/13651500903282881>
- Popovic, D., Schmitt, A., Kaurani, L., Senner, F., Papiol, S., Malchow, B., Fischer, A., Schulze, T. G., Koutsouleris, N., & Falkai, P. (2019). Childhood Trauma in Schizophrenia: Current Findings and Research Perspectives. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.00274>
- Portney, L. G., & Watkins, M. P. (2009). *Foundations of clinical research: Applications to practice* (3rd ed). Pearson/Prentice Hall.
- Posner, M. I. (1995). Attention in cognitive neuroscience: An overview. In *The cognitive neurosciences* (p. 615-624). The MIT Press.
- Potkin, S. G., Turner, J. A., Brown, G. G., McCarthy, G., Greve, D. N., Glover, G. H., Manoach, D. S., Belger, A., Diaz, M., Wible, C. G., Ford, J. M., Mathalon, D. H., Gollub, R., Lauriello, J., O'Leary, D., van Erp, T. G. M., Toga, A. W., Preda, A., Lim, K. O., & FBIRN. (2009). Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: The FBIRN study. *Schizophrenia Bulletin*, 35(1), 19-31. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn162>
- Pozzo, T., Papaxanthis, C., Petit, J. L., Schweighofer, N., & Stucchi, N. (2006). Kinematic features of movement tunes perception and action coupling. *Behavioural Brain Research*, 169(1), 75-82. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.12.005>
- Prasad, K. M., Upton, C. H., Nimgaonkar, V. L., & Keshavan, M. S. (2015). Differential susceptibility of white matter tracts to inflammatory mediators in schizophrenia: An integrated DTI study. *Schizophrenia Research*, 161(1), 119-125. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.043>
- Prashad, S., & Filbey, F. M. (2017). Cognitive motor deficits in cannabis users. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 13, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.07.001>
- Pulvermüller, F., & Fadiga, L. (2010). Active perception: Sensorimotor circuits as a cortical basis for language. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(5), Article 5. <https://doi.org/10.1038/nrn2811>
- Quispe Escudero, D., Herold, C. J., Kong, L., & Schröder, J. (2020). Neurological soft signs (NSS) and gray matter volume (GMV) in first-episode psychosis: An analysis of NSS motor subscores. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 300, 111067. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2020.111067>
- R. Yung, A., Fusar-Poli, P., & Nelson, B. (2012). The Ultra High Risk Approach to Define Psychosis Risk. *Current Pharmaceutical Design*, 18(4), 346-350. <https://doi.org/10.2174/138161212799316299>
- Rabah, A., Le Boterff, Q., Carment, L., Bendjemaa, N., Térémetz, M., Dupin, L., Cuenca, M., Mas, J.-L., Krebs, M.-O., Maier, M. A., & Lindberg, P. G. (2022). A novel tablet-based application for assessment of manual dexterity and its components: A reliability and validity study in healthy subjects. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 19(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s12984-022-01011-9>

- Rao, M. L., & Kölsch, H. (2003). Effects of estrogen on brain development and neuroprotection— Implications for negative symptoms in schizophrenia 1 | Part of this review was presented at the Seventh International Congress of Biological Psychiatry in Berlin, Germany, 1–7 July 2001. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 83-96. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00126-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00126-9)
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., Blumenthal, J., Hamburger, S., Jeffries, N., Fernandez, T., Nicolson, R., Bedwell, J., Lenane, M., Zijdenbos, A., Paus, T., & Evans, A. (1999). Progressive Cortical Change During Adolescence in Childhood-Onset Schizophrenia : A Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study. *Archives of General Psychiatry*, 56(7), 649-654. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.7.649>
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia : Update 2012. *Molecular Psychiatry*, 17(12), Article 12. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>
- Read, J., Fosse, R., Moskowitz, A., & Perry, B. (2014). The traumagenic neurodevelopmental model of psychosis revisited. *Neuropsychiatry*, 4(1), Article 1. <https://doi.org/10.2217/NPY.13.89>
- Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S. E., Murray, R. M., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2010). Static and Dynamic Cognitive Deficits in Childhood Preceding Adult Schizophrenia : A 30-Year Study. *American Journal of Psychiatry*, 167(2), 160-169. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040574>
- Reilly, J. L., Frankovich, K., Hill, S., Gershon, E. S., Keefe, R. S. E., Keshavan, M. S., Pearlson, G. D., Tamminga, C. A., & Sweeney, J. A. (2014). Elevated Antisaccade Error Rate as an Intermediate Phenotype for Psychosis Across Diagnostic Categories. *Schizophrenia Bulletin*, 40(5), 1011-1021. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt132>
- Remington, G. (2008). Alterations of dopamine and serotonin transmission in schizophrenia. In G. Di Giovanni, V. Di Matteo, & E. Esposito (Éds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 172, p. 117-140). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00906-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00906-0)
- Renard, J., Vitalis, T., Rame, M., Krebs, M.-O., Lenkei, Z., Le Pen, G., & Jay, T. M. (2016). Chronic cannabinoid exposure during adolescence leads to long-term structural and functional changes in the prefrontal cortex. *European Neuropsychopharmacology*, 26(1), 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.11.005>
- Represa, A., & Ben-Ari, Y. (2005). Trophic actions of GABA on neuronal development. *Trends in Neurosciences*, 28(6), 278-283. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.03.010>
- Reuter, B., Rakusan, L., & Kathmanna, N. (2005). Poor antisaccade performance in schizophrenia : An inhibition deficit? *Psychiatry Research*, 135(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.12.006>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T., Farh, K.-H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. A., Huang, H., Pers, T. H., Agartz, I., Agerbo, E., Albus, M., Alexander, M., Amin, F., Bacanu, S. A., Begemann, M., Belliveau, R. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature*, 511(7510), 421-427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Rocha, G. S., Freire, M. A. M., Britto, A. M., Paiva, K. M., Oliveira, R. F., Fonseca, I. A. T., Araújo, D. P., Oliveira, L. C., Guzen, F. P., Morais, P. L. A. G., & Cavalcanti, J. R. L. P. (2023). Basal ganglia for beginners : The basic concepts you need to know and their role in movement control. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 17, 1242929. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2023.1242929>

- Rogasch, N. C., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2015). Cortical inhibition of distinct mechanisms in the dorsolateral prefrontal cortex is related to working memory performance : A TMS–EEG study. *Cortex*, *64*, 68-77. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.10.003>
- Roland, A. B., Ricobaraza, A., Carrel, D., Jordan, B. M., Rico, F., Simon, A., Humbert-Claude, M., Ferrier, J., McFadden, M. H., Scheuring, S., & Lenkei, Z. (2014). Cannabinoid-induced actomyosin contractility shapes neuronal morphology and growth. *eLife*, *3*, e03159. <https://doi.org/10.7554/eLife.03159>
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., Dimitrijević, M. R., Hallett, M., Katayama, Y., Lüking, C. H., Maertens de Noordhout, A. L., Marsden, C. D., Murray, N. M. F., Rothwell, J. C., Swash, M., & Tomberg, C. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots : Basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *91*(2), 79-92. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90029-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90029-9)
- Rubino, T., & Parolaro, D. (2016). The Impact of Exposure to Cannabinoids in Adolescence : Insights From Animal Models. *Biological Psychiatry*, *79*(7), 578-585. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.024>
- Ruden, J. B., Dugan, L. L., & Konradi, C. (2021). Parvalbumin interneuron vulnerability and brain disorders. *Neuropsychopharmacology*, *46*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0778-9>
- Sabaroedin, K., Razi, A., Chopra, S., Tran, N., Pozaruk, A., Chen, Z., Finlay, A., Nelson, B., Allott, K., Alvarez-Jimenez, M., Graham, J., Yuen, H. P., Harrigan, S., Cropley, V., Sharma, S., Saluja, B., Williams, R., Pantelis, C., Wood, S. J., ... Fornito, A. (2023). Frontostriathalamic effective connectivity and dopaminergic function in the psychosis continuum. *Brain*, *146*(1), 372-386. <https://doi.org/10.1093/brain/awac018>
- Saito, H., Yukie, M., Tanaka, K., Hikosaka, K., Fukada, Y., & Iwai, E. (1986). Integration of direction signals of image motion in the superior temporal sulcus of the macaque monkey. *Journal of Neuroscience*, *6*(1), 145-157. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.06-01-00145.1986>
- SALTHOUSE, T. A. (1979). Adult age and the speed-accuracy trade-off. *Ergonomics*, *22*(7), 811-821. <https://doi.org/10.1080/00140137908924659>
- Sambataro, F., Fritze, S., Rashidi, M., Topor, C. E., Kubera, K. M., Wolf, R. C., & Hirjak, D. (2020). Moving forward : Distinct sensorimotor abnormalities predict clinical outcome after 6 months in patients with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, *36*, 72-82. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.05.002>
- Sarlegna, F. R., Baud-Bovy, G., & Danion, F. (2010). Delayed Visual Feedback Affects Both Manual Tracking and Grip Force Control When Transporting a Handheld Object. *Journal of Neurophysiology*, *104*(2), 641-653. <https://doi.org/10.1152/jn.00174.2010>
- Sawaki, R., Kreither, J., Leonard, C. J., Kaiser, S. T., Hahn, B., Gold, J. M., & Luck, S. J. (2017). Hyperfocusing of attention on goal-related information in schizophrenia : Evidence from electrophysiology. *Journal of Abnormal Psychology*, *126*(1), 106-116. <https://doi.org/10.1037/abn0000209>
- Schauder, K. B., Mash, L. E., Bryant, L. K., & Cascio, C. J. (2015). Interoceptive ability and body awareness in autism spectrum disorder. *Journal of Experimental Child Psychology*, *131*, 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2014.11.002>

- Scheirer, C. J., Ray, W. S., & Hare, N. (1976). The Analysis of Ranked Data Derived from Completely Randomized Factorial Designs. *Biometrics*, 32(2), 429-434. <https://doi.org/10.2307/2529511>
- Schreier, A., Wolke, D., Thomas, K., Horwood, J., Hollis, C., Gunnell, D., Lewis, G., Thompson, A., Zammit, S., Duffy, L., Salvi, G., & Harrison, G. (2009). Prospective Study of Peer Victimization in Childhood and Psychotic Symptoms in a Nonclinical Population at Age 12 Years. *Archives of General Psychiatry*, 66(5), 527-536. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.23>
- Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., Picker, H., Steinmeyer, E.-M., & Ruhrmann, S. (2007). Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. *Clinical Neuropsychiatry: Journal of Treatment Evaluation*, 4, 11-22.
- Seitz, R. J., Stephan, K. M., & Binkofski, F. (2000). Control of action as mediated by the human frontal lobe. In W. X. Schneider, A. M. Owen, & J. Duncan (Éds.), *Executive Control and the Frontal Lobe: Current Issues* (p. 71-80). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-59794-7_9
- Shi, L., Fatemi, S. H., Sidwell, R. W., & Patterson, P. H. (2003). Maternal Influenza Infection Causes Marked Behavioral and Pharmacological Changes in the Offspring. *Journal of Neuroscience*, 23(1), 297-302. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-01-00297.2003>
- Sieghart, W. (2006). Structure, Pharmacology, and Function of GABAA Receptor Subtypes. In *Advances in Pharmacology* (Vol. 54, p. 231-263). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(06\)54010-4](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(06)54010-4)
- Simon, A. E., Borgwardt, S., Riecher-Rössler, A., Velthorst, E., de Haan, L., & Fusar-Poli, P. (2013). Moving beyond transition outcomes: Meta-analysis of remission rates in individuals at high clinical risk for psychosis. *Psychiatry Research*, 209(3), 266-272. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.03.004>
- Soghomonian, J.-J., & Martin, D. L. (1998). Two isoforms of glutamate decarboxylase: Why? *Trends in Pharmacological Sciences*, 19(12), 500-505. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(98\)01270-X](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(98)01270-X)
- Sohal, V. S., Zhang, F., Yizhar, O., & Deisseroth, K. (2009). Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*, 459(7247), Article 7247. <https://doi.org/10.1038/nature07991>
- Sokal, R., & Rohlf, F. J. (1995). The principles and practice of statistics in biological research. *Biometry*, 451-554.
- Sørensen, H. J., Mortensen, E. L., Schiffman, J., Reinisch, J. M., Maeda, J., & Mednick, S. A. (2010). Early developmental milestones and risk of schizophrenia: A 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort. *Schizophrenia Research*, 118(1), 41-47. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.01.029>
- Souaiby, L., Gaillard, R., & Krebs, M.-O. (2016). [Duration of untreated psychosis: A state-of-the-art review and critical analysis]. *L'Encephale*, 42(4), 361-366. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2015.09.007>
- Soulières, I., Zeffiro, T. A., Girard, M. L., & Mottron, L. (2011). Enhanced mental image mapping in autism. *Neuropsychologia*, 49(5), 848-857. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.027>

- Stratford, P. W., Binkley, J., Solomon, P., Finch, E., Gill, C., & Moreland, J. (1996). Defining the Minimum Level of Detectable Change for the Roland-Morris Questionnaire. *Physical Therapy*, 76(4), 359-365. <https://doi.org/10.1093/ptj/76.4.359>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Stuve, T. A., Friedman, L., Jesberger, J. A., Gilmore, G. C., Strauss, M. E., & Meltzer, H. Y. (1997). The relationship between smooth pursuit performance, motion perception and sustained visual attention in patients with schizophrenia and normal controls. *Psychological Medicine*, 27(1), 143-152. <https://doi.org/10.1017/S0033291796004230>
- Subramanian, K., Brandenburg, C., Orsati, F., Soghomonian, J.-J., Hussman, J. P., & Blatt, G. J. (2017). Basal ganglia and autism – a translational perspective. *Autism Research*, 10(11), 1751-1775. <https://doi.org/10.1002/aur.1837>
- Takahashi, E., Ohki, K., & Kim, D.-S. (2013). Dissociation and convergence of the dorsal and ventral visual working memory streams in the human prefrontal cortex. *NeuroImage*, 65, 488-498. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.002>
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. E., Heckers, S., Malaspina, D., Owen, M. J., Schultz, S., Tsuang, M., Van Os, J., & Carpenter, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*, 150(1), 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>
- Tang, Y., Zhang, T., Edelman, B., Zeng, B., Zhao, S., Li, C., Zhuo, K., Qian, Z., Li, H., Guo, Q., Cui, H., Zhu, Y., Jiang, L., Li, C., Yu, D., & Wang, J. (2014). Prolonged cortical silent period among drug-naive subjects at ultra-high risk of psychosis. *Schizophrenia Research*, 160(1), 124-130. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.004>
- Tavares, V., Vassos, E., Marquand, A., Stone, J., Valli, I., Barker, G. J., Ferreira, H., & Prata, D. (2023). Prediction of transition to psychosis from an at-risk mental state using structural neuroimaging, genetic, and environmental data. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.1086038>
- Tebartz van Elst, L., Maier, S., Fangmeier, T., Endres, D., Mueller, G. T., Nickel, K., Ebert, D., Lange, T., Hennig, J., Biscaldi, M., Riedel, A., & Perlov, E. (2014). Disturbed cingulate glutamate metabolism in adults with high-functioning autism spectrum disorder : Evidence in support of the excitatory/inhibitory imbalance hypothesis. *Molecular Psychiatry*, 19(12), Article 12. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.62>
- Teremetz, M., Amado, I., Bendjemaa, N., Krebs, M.-O., Lindberg, P. G., & Maier, M. A. (2014). Deficient Grip Force Control in Schizophrenia : Behavioral and Modeling Evidence for Altered Motor Inhibition and Motor Noise. *PLOS ONE*, 9(11), e111853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111853>
- Térémetz, M., Carment, L., Brénugat-Herne, L., Croca, M., Bleton, J.-P., Krebs, M.-O., Maier, M. A., Amado, I., & Lindberg, P. G. (2017). Manual Dexterity in Schizophrenia—A Neglected Clinical Marker? *Frontiers in Psychiatry*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00120>
- Térémetz, M., Colle, F., Hamdoun, S., Maier, M. A., & Lindberg, P. G. (2015). A novel method for the quantification of key components of manual dexterity after stroke. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 12(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s12984-015-0054-0>
- The epidemiology of schizophrenia: Replacing dogma with knowledge.* (s. d.). <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/sstilo>

- Thompson, M., Weickert, C. S., Wyatt, E., & Webster, M. J. (2009). Decreased glutamic acid decarboxylase67 mRNA expression in multiple brain areas of patients with schizophrenia and mood disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 43(11), 970-977. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.02.005>
- Turkington, D., Dudley, R., Warman, D. M., & Beck, A. T. (2006). Cognitive-Behavioral Therapy for Schizophrenia : A Review. *FOCUS*, 4(2), 223-233. <https://doi.org/10.1176/foc.4.2.223>
- Turton, A., Wroe, S., Trepte, N., Fraser, C., & Lemon, R. N. (1996). Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation during recovery of arm and hand function after stroke. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 101(4), 316-328. [https://doi.org/10.1016/0924-980X\(96\)95560-5](https://doi.org/10.1016/0924-980X(96)95560-5)
- Ubaldi, S., Barchiesi, G., & Cattaneo, L. (2015). Bottom-Up and Top-Down Visuomotor Responses to Action Observation. *Cerebral Cortex*, 25(4), 1032-1041. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht295>
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/nrn2774>
- Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (1982). *Two cortical visual systems. Analysis of visual behavior.* (Ingle DJ, Goodale MA, Mansfield RJW.).
- Ventura, J., Green, M. F., Shaner, A., & Liberman, R. P. (1993). Training and quality assurance with the Brief Psychiatric Rating Scale : « The drift busters. » *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 3(4), 221-244.
- Vieira, S., Gong, Q., Pinaya, W. H. L., Scarpazza, C., Tognin, S., Crespo-Facorro, B., Tordesillas-Gutierrez, D., Ortiz-García, V., Setien-Suero, E., Scheepers, F. E., Van Haren, N. E. M., Marques, T. R., Murray, R. M., David, A., Dazzan, P., McGuire, P., & Mechelli, A. (2020). Using Machine Learning and Structural Neuroimaging to Detect First Episode Psychosis : Reconsidering the Evidence. *Schizophrenia Bulletin*, 46(1), 17-26. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby189>
- Viher, P. V., Stegmayer, K., Bracht, T., Federspiel, A., Bohlhalter, S., Strik, W., Wiest, R., & Walther, S. (2022). Neurological Soft Signs Are Associated With Altered White Matter in Patients With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 48(1), 220-230. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab089>
- Vilares, I., & Kording, K. (2011). Bayesian models : The structure of the world, uncertainty, behavior, and the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1224(1), 22-39. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05965.x>
- Vita, A., De Peri, L., Deste, G., & Sacchetti, E. (2012). Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia : A meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Translational Psychiatry*, 2(11), Article 11. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.116>
- Walsh, T., McClellan, J. M., McCarthy, S. E., Addington, A. M., Pierce, S. B., Cooper, G. M., Nord, A. S., Kusenda, M., Malhotra, D., Bhandari, A., Stray, S. M., Rippey, C. F., Roccanova, P., Makarov, V., Lakshmi, B., Findling, R. L., Sikich, L., Stromberg, T., Merriman, B., ... Sebat, J. (2008). Rare Structural Variants Disrupt Multiple Genes in Neurodevelopmental Pathways in Schizophrenia. *Science*, 320(5875), 539-543. <https://doi.org/10.1126/science.1155174>
- Walther, S., Eisenhardt, S., Bohlhalter, S., Vanbellingen, T., Müri, R., Strik, W., & Stegmayer, K. (2016). Gesture Performance in Schizophrenia Predicts Functional Outcome After 6 Months. *Schizophrenia Bulletin*, 42(6), 1326-1333. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw124>

- Walther, S., Kunz, M., Müller, M., Zürcher, C., Vladimirova, I., Bachofner, H., Scherer, K. A., Nadesalingam, N., Stegmayer, K., Bohlhalter, S., & Viher, P. V. (2020). Single Session Transcranial Magnetic Stimulation Ameliorates Hand Gesture Deficits in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 46(2), 286-293. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz078>
- Walther, S., & Strik, W. (2012). Motor Symptoms and Schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 66(2), 77-92. <https://doi.org/10.1159/000339456>
- Wang, S. S.-H., Kloth, A. D., & Badura, A. (2014). The Cerebellum, Sensitive Periods, and Autism. *Neuron*, 83(3), 518-532. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.016>
- Wang, X.-J., & Buzsáki, G. (1996). Gamma Oscillation by Synaptic Inhibition in a Hippocampal Interneuron Network Model. *Journal of Neuroscience*, 16(20), 6402-6413. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-20-06402.1996>
- Wassef, A., Baker, J., & Kochan, L. D. (2003). GABA and Schizophrenia: A Review of Basic Science and Clinical Studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23(6), 601-640. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000095349.32154.a5>
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44(7), 660-669. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800190080012>
- Weinberger, D. R., Berman, K. F., & Zec, R. F. (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Archives of General Psychiatry*, 43(2), 114-124. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1986.01800020020004>
- Wenneberg, C., Glenthøj, B. Y., Hjorthøj, C., Buchardt Zingenberg, F. J., Glenthøj, L. B., Rostrup, E., Broberg, B. V., & Nordentoft, M. (2020). Cerebral glutamate and GABA levels in high-risk of psychosis states: A focused review and meta-analysis of 1H-MRS studies. *Schizophrenia Research*, 215, 38-48. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.050>
- Whitney, E. R., Kemper, T. L., Bauman, M. L., Rosene, D. L., & Blatt, G. J. (2008). Cerebellar Purkinje Cells are Reduced in a Subpopulation of Autistic Brains: A Stereological Experiment Using Calbindin-D28k. *The Cerebellum*, 7(3), 406-416. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0043-y>
- Wobrock, T., Ecker, U. K. H., Scherk, H., Schneider-Axmann, T., Falkai, P., & Gruber, O. (2009). Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10(4-2), 442-451. <https://doi.org/10.1080/15622970701849986>
- Wolf, A., Ueda, K., & Hirano, Y. (2021). Recent updates of eye movement abnormalities in patients with schizophrenia: A scoping review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 75(3), 82-100. <https://doi.org/10.1111/pcn.13188>
- Wolpert, D. M., & Kawato, M. (1998). Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural Networks*, 11(7), 1317-1329. [https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(98\)00066-5](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(98)00066-5)
- Woods, B. T., Ward, K. E., & Johnson, E. H. (2005). Meta-analysis of the time-course of brain volume reduction in schizophrenia: Implications for pathogenesis and early treatment. *Schizophrenia Research*, 73(2), 221-228. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.05.014>
- Woodward, N. D., Waldie, B., Rogers, B., Tibbo, P., Seres, P., & Purdon, S. E. (2009). Abnormal prefrontal cortical activity and connectivity during response selection in first episode psychosis, chronic schizophrenia, and unaffected siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 109(1), 182-190. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.028>

- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Methodology and Effect Sizes. *American Journal of Psychiatry*, *168*(5), 472-485. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060855>
- Yamamoto, B. K., Nash, J. F., & Gudelsky, G. A. (1995). Modulation of methylenedioxymethamphetamine-induced striatal dopamine release by the interaction between serotonin and gamma-aminobutyric acid in the substantia nigra. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *273*(3), 1063-1070.
- Yeomans, J. S., Bosch, D., Alves, N., Daros, A., Ure, R. J., & Schmid, S. (2010). GABA receptors and prepulse inhibition of acoustic startle in mice and rats. *European Journal of Neuroscience*, *31*(11), 2053-2061. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07236.x>

Annexe 1 : Participation au congrès

Présentation de poster aux congrès :

- Schizophrenia International Research Society (SIRS 2023) : 11-15 mai 2023
- International Early Psychosis Association (IEPA14) : 10-13 juillet 2023
- Progress in Motor Control XIV : 27-30 septembre 2023

Tablet-Based Assessment of Manual Dexterity to Identify First Episode Psychosis

Quentin Le Boterff, Ayah Rabah, Loïc Carment, Narjes Bendjemaa, Maxime Térémetz, Anaëlle Alouit, Agnes Levy, Guillaume Tanguy, Valentine Morin, Isabelle Amado, Macarena Cuenca, Guillaume Turc, Marc A. Maier, Marie-Odile Krebs & Pável G. Lindberg.

Institut de psychiatrie et Neurosciences de Paris
quleboterff@gmail.com

State of the art

Schizophrenia follows a neurodevelopmental model. The first psychotic symptoms appear around age 20 years. This period is decisive for the care of the patients. However, detection remains difficult given fluctuations of symptoms

Neurological Soft Signs (NSS) are motor symptoms reflecting neurodevelopmental load and may be useful for early detection.

Aims of the study

- To develop a fast, accessible, and objective tablet-based assessment for measuring NSS affecting manual dexterity.
- To validate identification of First Episode Psychosis patients using tablet-based measures compared to clinical NSS measurement.
- To explore neurophysiological mechanisms related to psychosis.

Group differences

Clinical NSS : Significantly higher in each group compared to Control.

eNSS :

- **FEP** are slower and show more **coactivations** in Finger Recognition, and more **variability** in Rhythm Tapping.
- **SCZ** are slower and show more **saccadic movements** in Line Tracking.
- **ASD** are slower and show more **coactivations** in Finger Recognition...

TMS :

Cortical Excitability : No significant differences found.

Cortical Inhibition :

- Controls show more inhibition (80%) than the psychiatric groups (60%).
- **FEP** patients show **less inhibition (40%)** than the other psychiatric groups.

Behaviour

Tablet assessment of NSS

- 1-Finger Recognition → Mental Rotation
- 2-Rhythm Tapping → Temporal Judgement
- 3- MultiFinger Tapping → Selection/Inhibition
- 4- Line Tracking → Visuomotor capacities → Attention flexibility

Methods

Transcranial Magnetic stimulation (TMS)

Measures of excitation and inhibition to study the neurophysiological mechanisms

Resting Motor Threshold (RMT)
→ 5/10 stimulation induce a Motor evoked potential.
→ Calibration of intensity of stimulus

Short IntraCortical Inhibition (SICI)
→ 2 pulses on M1 : 1 Conditioning & 1 Test
The conditioning pulse is presented 2ms before the test pulse
→ Activation of GABA_A inhibitory neurons only

Neurophysiology

FEP identification

Finger Recognition performance showed **90%** specificity and **75%** sensitivity.
Rhythm Tapping performance showed **85%** specificity and **65%** sensitivity.
While **Clinical NSS** showed **90%** specificity and **60%** sensitivity.

Conclusion

Results show a **specific motor impairment and neurophysiologic profile in FEP patients**, particularly reflecting impaired inhibition, which is not visible with the clinical NSS scale.

Thus **eNSS** seems to be a **better assessment of the neurodevelopmental load** of subjects, as shown by our decision tree analysis.

Annexe 2 : Liste et copie des publications

Liste des publications en rapport direct avec la thèse :

Rabah A, **Le Boterff Q**, Carment L, et al. A novel tablet-based application for assessment of manual dexterity and its components: a reliability and validity study in healthy subjects. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2022;19(1):35. doi:[10.1186/s12984-022-01011-9](https://doi.org/10.1186/s12984-022-01011-9)

Le Boterff Q, Rabah A, Carment L, et al. A tablet-based quantitative assessment of manual dexterity for detection of early psychosis. *Front Psychiatry*. 2023;14:1200864. doi:[10.3389/fpsy.2023.1200864](https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1200864)

Liste des publications sans rapport direct avec la thèse :

Lindberg PG, Verneau M, **Boterff QL**, Cuenca-Maia M, Baron JC, Maier MA. Age- and task-dependent effects of cerebellar tDCS on manual dexterity and motor learning—A preliminary study. *Neurophysiologie Clinique*. 2022;52(5):354-365. doi:[10.1016/j.neucli.2022.07.006](https://doi.org/10.1016/j.neucli.2022.07.006)

RESEARCH

Open Access



A novel tablet-based application for assessment of manual dexterity and its components: a reliability and validity study in healthy subjects

Ayah Rabah¹, Quentin Le Boterff¹, Loïc Carment¹, Narjes Bendjemaa^{1,2,4}, Maxime Térémetz¹, Lucile Dupin¹, Macarena Cuenca², Jean-Louis Mas^{1,3}, Marie-Odile Krebs^{1,4,5}, Marc A. Maier⁶ and Pålvel G. Lindberg^{1*}

Abstract

Background: We developed five tablet-based tasks (applications) to measure multiple components of manual dexterity. Aim: to test reliability and validity of tablet-based dexterity measures in healthy participants.

Methods: Tasks included: (1) Finger recognition to assess mental rotation capacity. The subject taps with the finger indicated on a virtual hand in three orientations (reaction time, correct trials). (2) Rhythm tapping to evaluate timing of finger movements performed with, and subsequently without, an auditory cue (inter-stimulus interval). (3) Multi-finger tapping to assess independent finger movements (reaction time, correct trials, unwanted finger movements). (4) Sequence tapping to assess production and memorization of visually cued finger sequences (successful taps). (5) Line-tracking to assess movement speed and accuracy while tracking an unpredictably moving line on the screen with the fingertip (duration, error). To study inter-rater reliability, 34 healthy subjects (mean age 35 years) performed the tablet tasks twice with two raters. Relative reliability (Intra-class correlation, ICC) and absolute reliability (Standard error of measurement, SEM) were established. Task validity was evaluated in 54 healthy subjects (mean age 49 years, range: 20–78 years) by correlating tablet measures with age, clinical dexterity assessments (time taken to pick-up objects in Box and Block Test, BBT and Moberg Pick Up Test, MPUT) and with measures obtained using a finger force-sensor device.

Results: Most timing measures showed excellent reliability. Poor to excellent reliability was found for correct trials across tasks, and reliability was poor for unwanted movements. Inter-session learning occurred in some measures. Age correlated with slower and more variable reaction times in finger recognition, less correct trials in multi-finger tapping, and slower line-tracking. Reaction times correlated with those obtained using a finger force-sensor device. No significant correlations between tablet measures and BBT or MPUT were found. Inter-task correlation among tablet-derived measures was weak.

Conclusions: Most tablet-based dexterity measures showed good-to-excellent reliability ($ICC \geq 0.60$) except for unwanted movements during multi-finger tapping. Age-related decline in performance and association with finger force-sensor measures support validity of tablet measures. Tablet-based components of dexterity complement

*Correspondence: pavel.lindberg@inserm.fr

¹ Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris, Inserm U1266,

Université Paris Cité, 75014 Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. 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 in a credit line to the data.

conventional clinical dexterity assessments. Future work is required to establish measurement properties in patients with neurological and psychiatric disorders.

Keywords: Manual dexterity, Tablet application, Digital medicine, Measurement, Validity, Reliability, Inter-rater reliability, Aging

Background

Manual dexterity can be defined as the ability to perform rapid, coordinated and precise finger movements, permitting grasping and manipulation of objects [1]. Dexterity is essential for many activities of daily living (ADL), including dressing, feeding, personal hygiene, and tool use, such as handling of a computer, tablet or mobile phone [2, 3]. Manual dexterity, exemplified by independence of finger movements [4], is therefore crucial for ADL and autonomy. Aging is associated with reduced dexterity [5–7] and with a negative impact on autonomy [8]. Finger and hand movements are impaired in a wide range of neurological, rheumatic and psychiatric illnesses [9–11] and associated with detrimental consequences on ADL [12, 13].

Hand function can be evaluated in many ways [14]. Conventional clinical measurements most often use functional measures (assess time and success rate) in grasping and manipulation of small objects, such as the Purdue Pegboard test [15], Box and Block test [16], Nine-Hole Peg Test [17, 18], Moberg Pick-up test [19] and Minnesota manual test [20]. These gross functional measures of dexterity contrast with neuroscientific investigations showing that dexterity is a multi-component construct that includes capacity to control force, to control timing of movements, to execute independent finger movements, and the ability to perform (and memorize) motor sequences. Several studies have previously investigated these key components of manual dexterity: (1) Control of force was evaluated for each finger [21] in precision [22] grip, for the hand in power grip [23, 24], as well as during grasp-and-lift tasks [25], (2) Finger independence, i.e., the capacity to move the fingers independently of each other, was assessed using kinematics [26, 27]. (3) Timing aspects were typically assessed by the capacity to synchronize finger movements to cues [28], and (4) Motor sequence performance was evaluated by execution of memorized or cued sequences of finger movements [29, 30]. Simultaneous quantification of such components in healthy subjects is rare and is lacking in conventional clinical (neurological) assessments of upper limb impairments [31]. Quantifying these complementary control variables, through a multi-component description of dexterity, allows for more accurate detection of impairments, such as in post-stroke motor status [32] and recovery [33], as well as in psychiatric [11] and neurodegenerative

disorders [6]. However, these multi-component evaluations have so far required dedicated apparatus and software which can be challenging to incorporate in medical institutions.

A simpler and standardized tablet-based application for assessment of dexterity could be useful in several clinical settings, particularly when rapid screening is required. Previous multi-touch tablet-based tools have been developed to assess dexterity impairment [34–37]. Tablet tools may also be used to improve hand functioning during active rehabilitation [38–40]. Digital tools may provide readily accessible performance feedback with objective results, considered important for assessment and follow-up of dexterity impairments. While some previous digital tools have been shown to have good reliability and validity for detection of dexterity impairment [41, 42], other tablet-approaches investigated validity only [43]. Previous tablet-based dexterity assessments used specific types of hand and finger movements, for example only tapping [35] or simple tracing movements [36]. Others included a variety of functional tasks including drawing, tapping and tracing [42].

Based on our previous multi-component dexterity approach [32] we developed multiple tasks incorporated in a tablet-based application to quantify the different components of dexterity. In contrast to the existing and above cited tablet tools we focused on quantifying performance using five tasks, each one assessing a different component of dexterity. The five tasks included: (1) the finger recognition task to assess finger identification and action (effector) selection, (2) the rhythm task to assess timing of finger movements, (3) the multi-finger tapping task to assess the ability to perform independent finger movements, (4) the sequence task to assess the ability to perform and memorize a motor sequence involving multiple fingers, and (5) the line-tracking task (with/without a cognitive dual-task) to assess movement speed and accuracy (under different degrees of attentional load).

The aim of this study was to test the reliability and validity of these tablet-based dexterity measures in healthy participants. First, we determined inter-rater reliability of performance variables for each of the tablet tasks by comparing scores obtained from two separate test sessions. Second, to validate these performance measures we used three approaches: (1) assessing expected age-related decline in those measures, (2)

comparing these measures to those obtained using a dedicated finger force-sensor device [32], and (3) correlating them to clinical assessments, including the box and block test (BBT) and the Moberg pick-up test. This was undertaken for a large array of measures extracted from the tablet tasks in order to select, via the criteria of validity and reliability, the most informative and appropriate performance measures for future use in clinical and non-clinical studies.

Methods

Study design

We investigated inter-rater reliability in one cohort of healthy subjects (N = 34) who performed the tabled tasks twice with two raters. Validity of task measures was studied in another cohort (N = 54) by correlating the tablet measures with age, clinical dexterity assessments (BBT and MPUT) and with measures obtained using a finger force-sensor device.

First, a repeated-measures design was employed to assess inter-rater reliability of tablet measures. To do so, data was collected on two separated test sessions by two different raters (rater 1 and rater 2). The minimal time interval between the two sessions was 2 h, the maximum was 19 days. For about one third of the subjects, the two measurements were obtained on the same day. Session circumstances and instructions were held constant.

Secondly, the use of multiple approaches was recommended for validation [44] and we studied validity of the tablet-based dexterity measures in three ways:

1. Through assessing age-related decline in tablet-based dexterity measures. Manual dexterity is known to decline with age [5–7]. Here we examined whether the tablet-based dexterity measures would detect this age-related decline.
2. By correlating tablet performance with that measured using a finger force-sensor device (Dextrain Manipulandum; <https://www.dextrain.com>). The Dextrain Manipulandum is a dedicated device to

determine the key components of dexterity through various sensorimotor tasks [32].

3. By correlating tablet performance against scores of two conventional clinical assessments of dexterity: The Box and block test (BBT) of gross manual dexterity and the Moberg pick-up test of fine precision grip function. Both tests were performed in the same setting and same day as the tablet tasks. We expected weak relations between specific tablet-based measures and BBT and Moberg pick-up scores, since these latter two tests measure gross ability to pick-up and displace objects and have low variance in healthy adults.

Participants

For testing of reliability, a total of 34 healthy subjects participated in this experiment. All recruited subjects were declared healthy, without neurological, orthopedic or other disorders affecting hand function. All participants provided informed consent and the study was approved by the ethical review board (CPP 2018-A01945-50). Demographic characteristics are shown in Table 1.

Validity of tablet-based measures was evaluated in a further 54 healthy subjects without neurological, orthopedic or other disorders affecting hand function. Participants provided informed consent and the study received ethical approval (CPP 2017-A01875-48). For studying age-related changes, the two samples were pooled (N = 88).

Tablet-based dexterity tasks

A standardized set of written and oral instructions was provided before each task (during both sessions and by each rater). Each session started with a brief introductory instruction, basic personal data collection, and familiarization with the tablet. At the beginning of each task the subject had to position his/her dominant hand within the dark blue rectangle of the tablet (Fig. 1A). Subjects were asked not to lift the hand off the screen until each task was completed. The position of each finger was detected

Table 1 Gender, age and handedness of participants and timing of experiments

	Inter-rater reliability experiment			Validity experiment		
	Male (N = 16)	Female (N = 18)	Total (N = 34)	Male (N = 24)	Female (N = 30)	Total (N = 54)
Mean age (years) ± SD [range]	34 ± 11 [5, 21–60]	36 ± 11 [5, 23–58]	35 ± 11 [5, 21–60]	50 ± 19 [20–78]	47.5 ± 17.5 [20–78]	49 ± 18 [20–78]
Handedness Right: Left: Ambidex	R14:L2:A0	R17:L1:A0	R31:L3:A0	R21:L1:A2	R27:L3:A0	R48:L4:A2
Mean interval between sessions (days) ± SD [range]	5.3 ± 6.2 [0–19]	3.9 ± 4 [0–11]	4.6 ± 5.1 [0–19]			

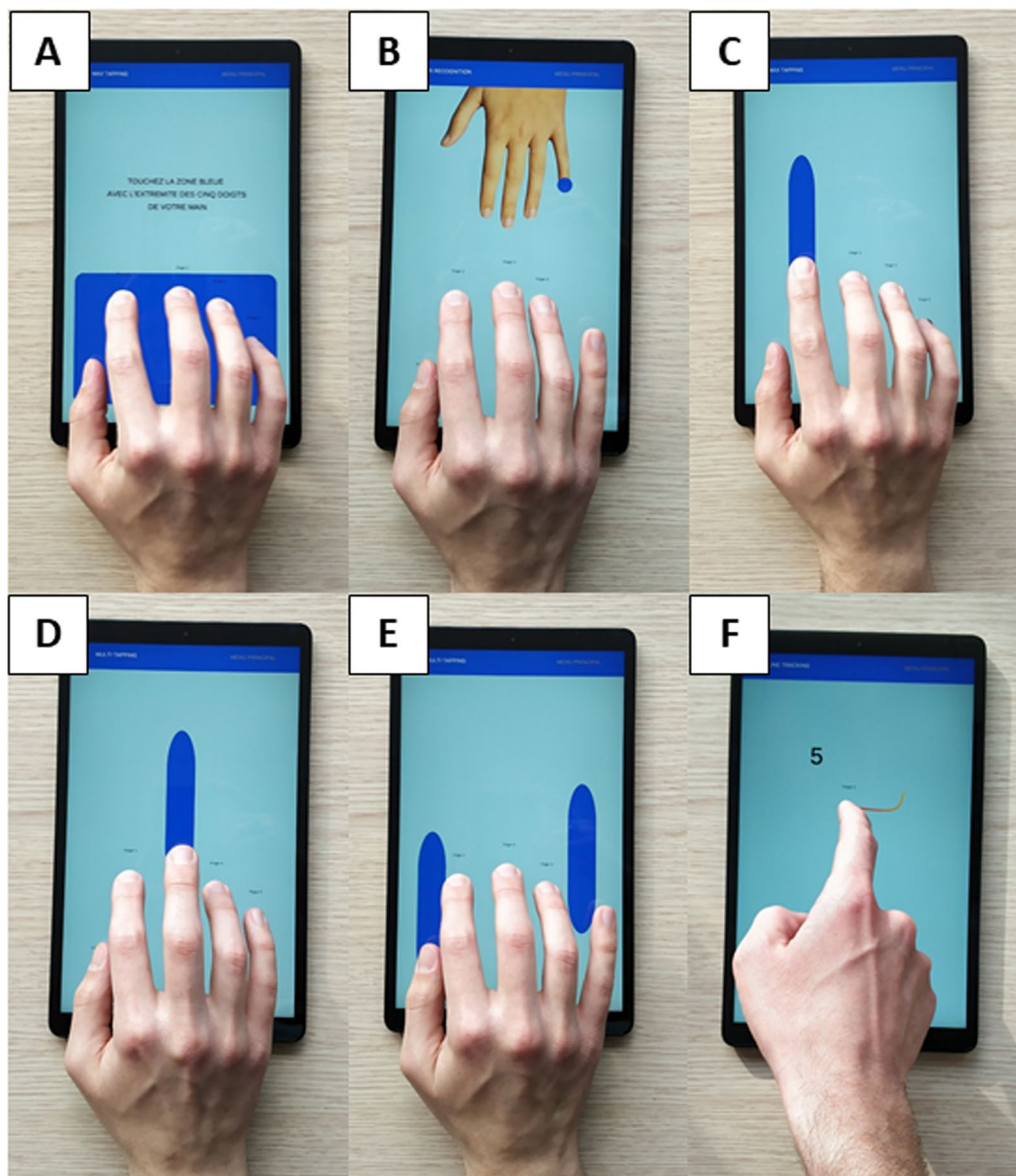


Fig. 1 Illustration of the five tablet tasks. **A** Initial positioning of the hand and digits. Digits were positioned within the dark blue (working) zone for identification of each finger. Note: for the first four tasks the hand remained static during task execution, only the digits were supposed to move. **B** Finger recognition (FiRec) task. The dark blue circle on the avatar hand indicates the target finger with which to tap. The avatar hand is in the *mirror* condition, i.e., the left/right positioning of the digits of the avatar hand corresponds to the position of the subject's digits. Two further avatar hand positions were used (*inverted* and *rotated*, not shown, see "Methods") to introduce cognitive aspects (mental rotation) to finger identification and effector selection. **C** Rhythm tapping (RhyTap) task. A dark blue oval indicates the finger with which to perform the repetitive tapping according to regular auditory cues (or from memory). **D** and **E** Multi-finger tapping (MFTap). The subject is required to tap with one or two fingers (indicated by the dark blue oval) as fast as possible in reaction to this visual cue. **D** indicates a single-finger tap with the middle finger. **E** indicates a simultaneous two-finger tap with the thumb and little finger. **F** Line tracking (LT) task. The subject has to follow with his/her index finger a curved line segment (of 5 cm length) that moves smoothly but unpredictably from the lower part to the upper part of the screen and passing unpredictably from left-to-right and from right-to-left. The line progresses continually as the finger follows it (always with a 5 cm advance). The line tracking task under *dual-task* condition is shown with a number (#5) appearing during tracking. The subject is required to mentally subtract this number, and other numbers displayed later during the task, from 50 and provide the result at the end of the task

within this rectangle for all five tasks. Specific instructions for each task were provided prior to each task. The order of the tasks was identical for all subjects (FiRec, RhyTap, MFTap, SeqTap and LineTr). Altogether, execution of the five tasks lasted about 20 min. The following five tablet (touch-screen) tasks were developed (Fig. 1):

1. *The Finger recognition task (FiRec)*. Visual orientation of target cues has been shown to be useful in the study of internal representations and mental rotation of body position in disorders with impaired coordination [45]. This task was therefore devised to assess finger identification and action (effector) selection. After having positioned his/her hand within the working zone (Fig. 1A), the subject was instructed to perform a finger tap as fast as possible on the screen with the finger corresponding to the target finger indicated on the virtual, avatar hand (Fig. 1B). The avatar hand was oriented in three different ways that required different degrees of mental rotation: (1) *mirror-condition*: the avatar hand was positioned vertically and opposite the aligned hand of the subject (Fig. 1B), thus providing a spatial identity and entailed no mental rotation. (2) *inverted-condition*: the vertical avatar hand was left/right inverted (180° flip along the longitudinal hand axis) compared to subject's hand, such that the target thumb was (left/right) aligned with the little finger of the subject's hand. Correct effector identification and selection thus required a mental rotation. (3) *rotated condition*: the avatar hand was positioned horizontally (90° rotation) but the hand of the subject was (as usual) positioned vertically. Thus there was no simple left/right correspondence between the avatar hand and that of the subject. Correct task performance thus necessitated mental rotation. The Finger recognition task consisted of a total of 90 trials, 30 per condition. The order of conditions (mirror, inverted then rotated) was identical across all subjects and sessions. In left-handed subjects, the conditions were adapted so that the first condition was also mirrored.

Analyzed variables

- Reaction time (RT) capturing time taken for cognitive processing of the visual stimulus, decision making and execution of the motor response. Average RT (and SD) was calculated for each condition (*mirror*, *inverted* and *rotated*) as well as across the three conditions. We created additional variables to summarize changes in processing speed due to condition (orientation) of the avatar hand: RT cond.(*inverted-mirror*) and RT cond.(*rotated-mirror*).

- Average correct trials (N) indicating the number of correct taps across all 90 trials (range [0–1], 0 indicating no successful finger tap, 1 indicating complete success in all 90 trials).
2. *The Rhythm tapping task (RhyTap)*. This task was designed to assess the timing of finger movements and involved adapting a previous finger force-sensor device task [32]. The subject was instructed to perform repetitive tapping movements on the screen (Fig. 1C) in synchrony with a regular auditory cue (at 1, 2, or 3 Hz). Each finger was tested separately, at all three frequencies (in the same order, 1, 2 and 3 Hz). The subject was required to tap for 10 s at the set frequency of the cue, (*cued* condition), and then to continue tapping for another 10 s at the same frequency without cue (*no_cue* condition).

Analyzed variables

- Intertap interval (ITI) for each trial and across all trials at each frequency (mean ITI and SD ITI, with or without cue).
3. *The Multi-finger tapping task (MFTap)*. This task was developed to assess the ability to perform independent finger movements, again adapting a previously developed task [32]. The subject was instructed to perform a single-finger tap or a (simultaneous) two-finger tap, as fast as possible, in response to a visually cued target finger (colored oval shape indicating which finger, or which two fingers to tap simultaneously, Fig. 1D, E). A total of 90 trials were collected (30 single-finger trials, consisting of six trials for each finger, randomly mixed with 60 two-finger trials). For the ten possible two-finger combinations, 5 trials were recorded in each combination, for a total of 15 conditions (5 single finger and 10 two-finger combinations).

Analyzed variables

- Reaction time (RT) was computed for each correct trial and averaged across single and two-finger trials.
- Average correct trials (N) indicating the number of correct taps across all 90 trials (range [0–1], 0 indicating no successful finger tap, 1 indicating complete success in all 90 trials).
- Unwanted finger movements (N/trial) was quantified as the ratio of trials in which other finger/s than the target finger/s were actively moved across all trials.

This measure described the degree of independence of finger movements.

4. *The Sequence tapping task (SeqTap)*. This task was construed to assess the ability to perform and memorize a finger motor sequence and involved adapting a previous task [32]. A 5-tap sequence was displayed on the screen and the subject was instructed to tap, as fast as possible, to each cue with the respective target finger. Digit tap order was 3-4-2-5-1 (sequence A) or 4-3-5-2-1 (sequence B). The subject repeated the cued tapping sequence ten times (referred to as *acquisition* phase). Then the subject was required to tap this sequence from memory without any cue (referred to as *memory* phase). This was repeated five times.

Analyzed variables

- Successful trials across all trials (ST) and the number of successful taps within a trial (STT, range [0, 5]). The difference between the *acquisition* and the *memory* phase in ST and in STT indicated the degree of sequence memorization.
5. *The Line tracking task (LineTr)* Line-tracking is a sensorimotor task allowing measurement of upper limb motor speed and accuracy in experts [46] and in motor disorders [47]. We devised a line-tracking task on the tablet to assess movement speed and accuracy while following an unpredictably moving line on the screen with the index finger. This visuomotor task was repeated under a (cognitive) dual-task condition to evaluate the subject's ability to control divided attention. The subject was instructed to perform line-tracking on the screen as fast and as accurately as possible (Fig. 1F). The lines to follow were randomly selected from a library of six random paths. During task execution, a randomly drawn pathway of a 5 cm long curved line appeared and moved on the screen. This segment would advance unpredictably, but only when the subject had his/her finger placed on and progressed with the line. Under the dual-task condition, visual distractors (geometrical forms) or integer numbers [0 to 9] appeared on the screen, while the subject was to continue tracking. Subjects were asked to ignore distractors, while subtracting the appearing numbers subsequently starting from 50. The task was performed three times: (1) condition *single-task* (simple tracking without dual-tasks). (2) as condition *dual-task* (mixing unpredictably distractors and

numbers (to mentally subtract). (3) repeat of condition *dual-task*. Average duration, error and trade-off were computed for each condition and repetition.

Analyzed variables

- Time taken to complete the tracking (duration).
- Tracking error (distance in pixels from the midpoint of the target line to the position of the digit) for the entire path.
- Error/Duration was also assessed since we expected a speed-accuracy trade-off [48].

Force sensor dexterity testing using Dextrain device

The Dextrain Manipulandum (www.dextrain.com) was used as a separate and different procedure to quantify manual dexterity in the subjects. This device is equipped with a piston for each finger connected to a force sensor. The force applied by each finger on the corresponding piston was recorded using National Instruments acquisition card and tasks running on Labview (tasks same as in [32]). Only one of the original tasks was used, a visuo-motor multi-tapping task, to assess independence of finger movements in order to compare it to the tablet data obtained by the similar (but not identical) MFTap tablet task.

Clinical hand dexterity tests

The Box and Block Test [49] (BBT) was used to measure gross manual dexterity. The number of blocks displaced in one minute was counted.

The Moberg pick-up test was used to assess grip function. Time taken to place all 12 objects into the box was recorded [50].

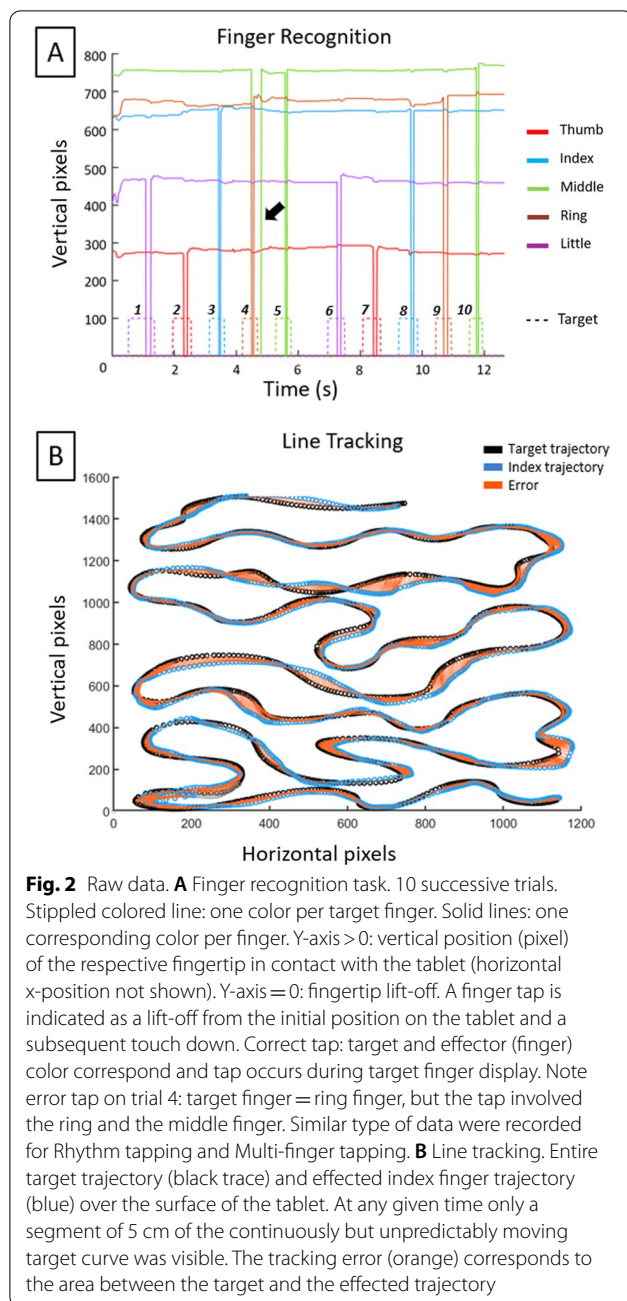
Subjective ratings of difficulty and interest

We also investigated the reported comfort and interest after completion of all five tablet tasks. Subjects were asked to rate the comfort and interest of the tasks from 0 to 10 (from worst to best). This was obtained in 51 subjects.

Data analysis: pre-processing

MATLAB (www.mathworks.com, v2019) was used for data analysis. Figure 2 shows example raw data for the Finger recognition (Fig. 2A) and Line tracking task (Fig. 2B). First, data were scrutinized for outliers:

Finger Recognition task data from two subjects were removed since they performed less than 50% of the total number of trials (i.e., <45 trials per condition). Furthermore, trials with RT < 150 ms were considered



anticipatory [51] and removed (this concerned 17 trials from four subjects out of a total of 23,760 trials).

Multi-Finger Tapping task data from two subjects were excluded since they responded in less than 50% of trials. Data from one more subject were excluded from the two-finger-tap condition due to responses in < 50% of trials. Again, single trial data with RT < 150 ms, or RT > 1 s were excluded. As a result, more than one hundred values were eliminated across the total of 7920 trials recorded across all subjects, i.e., < 2%.

Certain two-finger tap combinations were noticeably difficult to perform and resulted in missing data. When > 50% of these trials from a given two-finger combination were missing, data were eliminated. On complicated two-finger combinations we also remarked high variability between trials. In this case averages were calculated from the three fastest trials. Otherwise, the average was based on the five fastest two-finger combinations.

Sequence Tapping task visual data inspection revealed that some subjects did not follow the instructions, e.g. anticipated the memorized sequence prior to the starting cue, resulting in artefacts. This was corrected for by hand.

Finally, at the group level and after the above-mentioned pre-processing, multiple performance outliers with values > 1.5 times or < - 1.5 times the interquartile range (IQR) were excluded.

Statistical analysis

Reliability Average \pm SD were used as basic descriptive statistics for each raters' data set. Normality of sampled data distribution was tested using Shapiro–Wilk test (p set to ≤ 0.05 for a significantly non-parametric distribution). 10 variables had a clear Gaussian distribution, 10 variables were identified as having Gaussian-like distribution with > 70% probability, and finally 9 variables did not show normal distribution. For these latter a logarithmic_{Natural} transformation was used to normalize them. However, some variables stayed non-normal even after transformation: these were analyzed with non-parametric statistical tests (e.g., Spearman correlation).

Both relative reliability, which indicates the maintenance of individual positioning in a given sample, and absolute reliability, which denotes the variation between measurements for each individual [53], were calculated. As recommended [54, 55], Intra-class correlation (ICC) was used to assess relative reliability. A one-way (rater) random-effect model ICC was applied as a measure of consistency between raters. Relative reliability scores, based on 95 CI, were classified as follows: ICC < 0.40 = poor, 0.40 > ICC < 0.59 = moderate, 0.60 \geq ICC < 0.74 = good, and ICC \geq 0.75 = excellent [56]. In addition to ICC₉₅, Pearson's Correlation (r) or Spearman rank correlation (r_s) were calculated.

Standard error of measurement (SEM) was calculated as an indicator of the absolute reliability (response stability). SEM was calculated as the SD of the difference of paired measurements divided by the square root number of trials [57].

$$SEM = SD / \sqrt{n}$$

Subsequently, SEM was used to calculate the minimal detectable change (MDC). MDC is clinical measure used

as a cut-off value to differentiate a true change from a change due to measurement error [58]. MDC_{95} was calculated by multiplying the SEM with the z-score of the 95 CI (= 1.96) and the square root of 2 as follows:

$$MDC = 1.96 * SEM * \sqrt{2}$$

Bland Atman plots with 95 CI were computed by plotting the paired difference between the two sessions against their mean (Fig. 3).

Systemic bias Systemic bias which reflects the degree of significant difference in performance that could be attributed either to fatigue or to learning needed to be studied. Paired *t*-test between the two sets of data was employed to confirm any significant difference indicating a systemic bias [59]. Alternatively, Wilcoxon paired test was used for not normally distributed data sets.

To evaluate the effects of task conditions on performance measures one-way ANOVAs were performed.

Validation analysis Spearman rank correlation was calculated for all variables in comparison with age (N = 88), BBT and Moberg test performance (N = 54). A p-value of 0.0016 was set to account for multiple comparisons (Bonferroni correction: 0.05/30). Relations between tablet-based dexterity measures and similar measures obtained

with the Dextrain manipulandum were also determined using Spearman rank correlation.

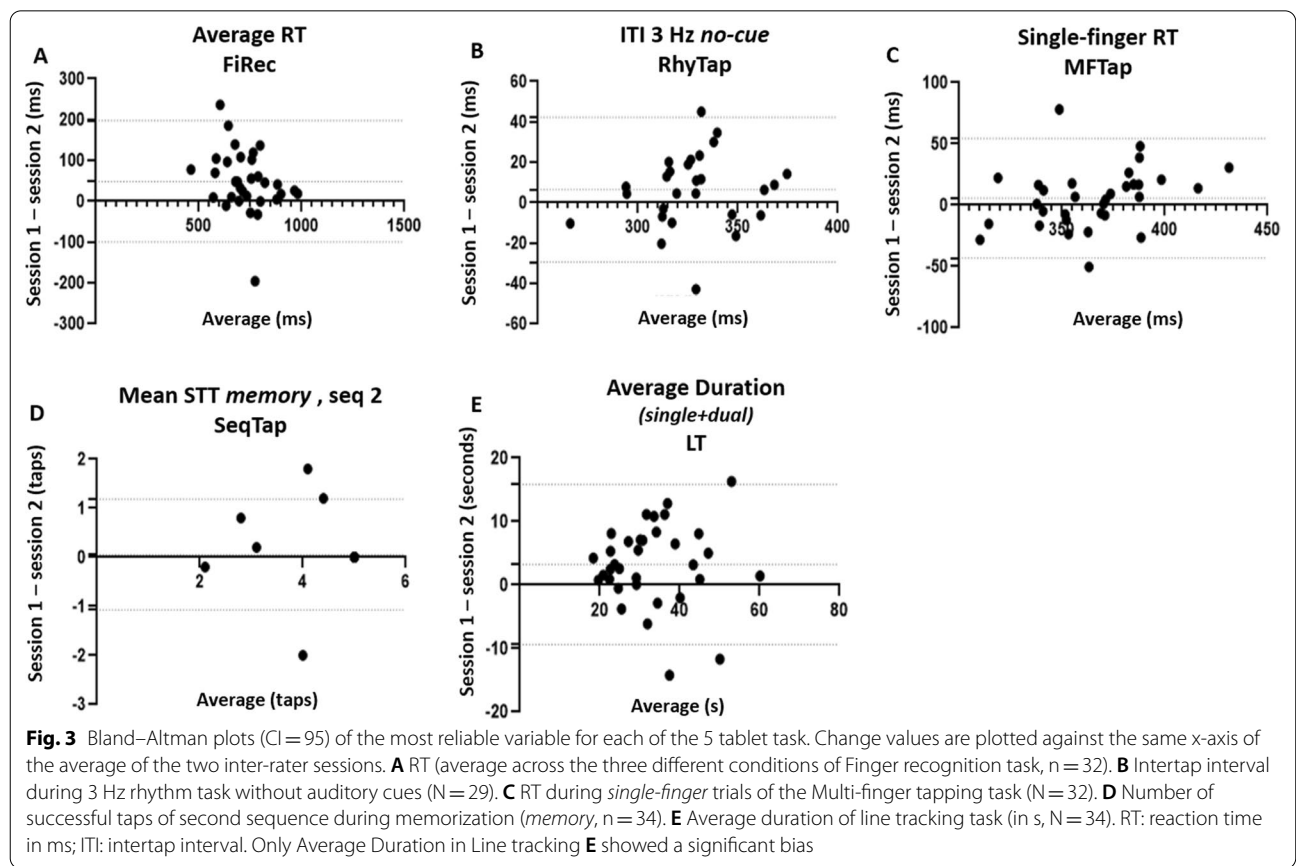
Inter-task correlation analysis Spearman rank correlation between 12 selected (most reliable) variables from the 5 tablet-tasks was used to test for similarities (or specificity) in performance across tasks. Similarity (significant correlation) suggest presence of a common contributing factor to the two tested variables (components), leading to co-variation between performance variables. Absence of correlation suggests specificity of a task-variable not captured by the other task. The entire sample was used in this analysis (N=88). A p-value of 0.0042 (0.05/12) was applied after Bonferroni correction.

Results

All the tasks were completed by the subjects who reported a good level of comfort (mean=7.6) and interest in the tasks (mean=8.3) on a 0–10 scale.

Relative and absolute reliability of tablet-based dexterity measures

Finger recognition task fastest reaction times occurred in the *mirror*-condition, followed by the *rotation* and the *inverted* condition. RT in the *mirror* and *rotated*



conditions showed good relative reliability (RT *mirror*: ICC=0.72; RT *rotated*: ICC=0.71). RT had excellent reliability in *inverted* condition and for the average RT across all three conditions (RT *inverted*: ICC=0.77; Average RT: ICC=0.82). Both variability (SD of Average RT) and success rates (Average correct trial) showed moderate relative reliability (ICC=0.58, 0.46, respectively). Reliability of change in reaction time as a function of hand orientation was good [RT cond. (*inverted-mirror*): ICC=0.64; RT cond. (*rotated-mirror*): ICC=0.62].

Absolute reliability the minimal SEM was observed in the RT *mirror* condition (SEM=46.8 ms) and SEM was higher in the following two conditions (RT *inverted*: SEM=84 ms; RT *rotated*: SEM=73 ms). The change variables showed a similar range of measurement error (RT cond. *inverted-rotated*: SEM=77 ms; RT cond. *rotated-mirror*: SEM=69 ms). Average correct trials showed very small SEM of only 2/100 trials.

Rhythm tapping task The inter-tap interval during the cued phase (ITI *cued*) showed increasing relative reliability from 1 to 2 Hz and to 3 Hz (ICC=0.31, 0.66, 0.72, respectively). Reliability was similar at 2 Hz and 3 Hz when performing without cues and slightly improved at 1 Hz (ITI 1 Hz.*no_cue*: ICC=0.55; ITI 2 Hz.*no_cue*: ICC=0.45; ITI 3 Hz.*no_cue*: ICC=0.76).

Absolute reliability showed lowest SEM values at 3 Hz (ITI 3 Hz.*cued*: SEM=11.5 ms; ITI 3 Hz.*no_cue*: SEM=13 ms).

Multi-finger tapping task The reaction time in both *single* and *two-finger* combinations showed good reliability (RT *single-finger*: ICC=0.68; RT *two-finger* combination: ICC=0.60). Degree of unwanted fingers movements showed poor reliability in both *single* (ICC=0.19) and *two-finger* combinations (ICC=0.09).

Absolute reliability was best for *single finger* RT (SEM=18 ms) compared to *two-finger* combinations (SEM=29 ms).

Sequence tapping task successful replication of finger tapping sequences showed good reliability during the memorization phase and when comparing performance between acquisition and memorization. This held for the 1st sequence (ST.*acquisition.seq1*: ICC=0.72; STT. (*acquisition-memory.seq1*): ICC=0.69) and for the 2nd sequence (ST.*memory.seq2*: ICC=0.76; ST. (*acquisition-memory.seq2*): ICC=0.66).

Absolute reliability the overall range of SEM was about half a successful tap (out of 5 repetitions/25 expected successful taps) in both sequences of the memorization phase (ST.*memory.seq1*: SEM=0.57; ST.*memory.seq1*: SEM=0.41).

Line tracking task Excellent relative reliability was found for time taken to complete the task in *single-task* line-tracking and in *dual-task* line-tracking (duration

single: ICC=0.78; duration *dual*: ICC=0.76) and in average duration (ICC=0.84). However, change between single and dual-task Line tracking showed poor reliability (duration *dual-single*: ICC=0.34). Average error and Error/Duration showed good reliability (Table 2).

Comparable absolute reliability was found in single and dual-task line-tracking duration (Duration *single*: SEM=6.7 s; duration *dual*: SEM=4.8 s). However, the SEM was <1 s when averaged across conditions (Duration Average: SEM=0.76 s). Average task error showed a SEM of 12.5 pixels.

Systemic Bias in tasks

Systematic bias is reported to inform on learning effects between the two sessions. Significant learning was found in few variables (Table 2). In the Finger recognition task an enhanced average success rate across all conditions was found in session 2 (Wilcoxon paired test, Average correct trial; $p=0.008$), as well as faster responses (RT *rotated* cond.3; $p=0.005$; $p<0.01$) and lower variability of response time (SD of Average RT, $p<0.02$).

In the Rhythm tapping task, the *cued* inter-tap interval increased significantly at second test for the three different rhythm frequencies (1 Hz and 2 Hz: $p<0.01$, 3 Hz: $p<0.0001$). However, no change was found in tapping frequency in the *no_cue* phase.

No statistically significant changes were observed in Sequence tapping or Multi-finger tapping variables.

Finally, in the Line-tracking task both the duration and error showed significant reductions at second testing, indicating faster and more accurate line-tracking performance in session 2 (Wilcoxon paired test, $p=0.002$; Table 2). The trade-off variable, Error/Duration, did not show any changes across session.

The degree of agreement between measures obtained in session 1 and session 2 is illustrated in Bland–Altman plots (Fig. 3) for one variable per task: the one with the highest relative and absolute reliability. Only Average Duration in Line tracking showed significant bias (Fig. 3E).

Minimal detectable change (MDC) in tasks

MDC values were obtained for all tablet performance measures indicating the amount of change required to surpass the expected measurement error (Table 2).

Validity of tablet-based dexterity measures

Validity was investigated by three approaches: (1) by verifying whether the tablet-based performance measures would capture known age-related decline in dexterity, (2) by comparing them to quantitative measures obtained with an alternative device (Dextrain) quantifying

Table 2 Reliability of 35 performance measures extracted from the five tablet tasks

Variables	N	Rater1 (Mean ± SD)	Rater2 (Mean ± SD)	ICC (95CI)	Corr. (r) or (rs)	SEM (95%CI)	MDC (95%CI)	p-value
Finger recognition								
1. RT <i>mirror</i> cond. (ms)	32	635 ± 85.7	606.9 ± 88.16	0.72	0.71***	46.79	129.7	0.20
2. RT <i>inverted</i> cond. (ms)		857.4 ± 160.6	794 ± 181.3	0.77	0.77***	83.86	232.44	0.14
3. RT <i>rotated</i> cond. (ms)		771.9 ± 124.2	716.7 ± 162.6	0.71	0.59***	72.93	202.15	0.01 [†]
4. Average RT (ms)		754.8 ± 110.7	705.9 ± 132.9	0.82	0.82***	53.6	148.55	0.12
5. RT cond. <i>inverted-mirror</i> (ms)		222.4 ± 127	187.2 ± 124	0.64	0.56***	76.85	213.01	0.08
6. RT cond. <i>rotated-mirror</i> (ms)		136.9 ± 86.5	109.8 ± 129.5	0.62	0.63***	68.86	190.6	0.10
7. SD of Average RT (ms)		200 ± 58.1	179.4 ± 52.9	0.58	0.50**	33.81	93.71	0.02 [†]
8. Average Correct Trial (N)		0.97 ± 0.03	0.98 ± 0.03	0.46	0.40*	0.02	0.57	0.01 [†]
Rhythm tapping								
9. ITI 1 Hz <i>cued</i> (ms)	27	924.8 ± 40.3	944.7 ± 25.7	0.31	0.22	28.30	78.44	0.01
10. ITI 2 Hz <i>cued</i> (ms)		476.2 ± 25.5	484.5 ± 21.4	0.66	0.66***	13.9	38.7	0.01
11. ITI 3 Hz <i>cued</i> (ms)		287.1 ± 19.7	311.6 ± 23.1	0.72	0.55**	11.59	32.13	<0.0001
12. ITI 1 Hz <i>no_cue</i> (ms)		969.2 ± 81.3	975.9 ± 69.3	0.55	0.54**	51.47	142.71	0.63
13. ITI 2 Hz <i>no_cue</i> (ms)		505.1 ± 28.3	504.2 ± 29.4	0.45	0.44*	21.69	60.11	0.88
14. ITI 3 Hz <i>no_cue</i> (ms)		330.9 ± 26.8	324.5 ± 24.3	0.76	0.75***	12.95	35.89	0.08
15. SD ITI 3 Hz <i>no_cue</i> (ms)		4.31 ± 1.94	3.35 ± 1.31	-0.02	-0.02	1.67	4.63	0.045
Multi-finger tapping								
16. RT single-finger (ms)	32	367.5 ± 33.8	361.9 ± 26.6	0.68	0.68***	17.64	48.90	0.21
17. RT two-finger-combin. (ms)	31	410.9 ± 54.3	399.5 ± 37.9	0.60	0.64***	28.90	80.11	0.18 [†]
18. RT (<i>two-single</i>) (ms)		447.8 ± 33.8	384.5 ± 24.7	0.44	0.45*	22.42	62.14	0.28
19. Unwanted movements <i>single-finger</i> (N/trial)		0.06 ± 0.08	0.06 ± 0.07	0.19	0.18	0.07	0.19	0.93
20. Unwanted movements <i>two-finger combination</i> (N/trial)		0.54 ± 0.19	0.62 ± 0.22	0.09	-0.09	0.2	0.55	0.17
21. Correct trials single-finger (N/trial)		0.98 ± 0.04	0.94 ± 0.18	-0.05	-0.06	0.13	0.36	0.91
22. Correct trials two-finger combination (N/trial)		0.90 ± 0.12	0.94 ± 0.07	-0.09	-0.11	0.1	0.28	0.09
Sequence tapping								
23. STT. <i>memory.seq1</i> (N correct trials)	34	4.38 ± 1.2	4.6 ± 0.9	0.72	0.48**	0.57	1.61	0.31
24. STT. <i>acquisition-memory.seq1</i> (N)		0.5 ± 1.2	0.36 ± 0.84	0.69	0.29	0.59	1.62	0.65
25. STT. <i>memory.seq2</i> (N)	29	4.7 ± 0.78	4.64 ± 0.84	0.76	0.65***	0.41	1.14	0.59
26. STT. <i>acquisition-memory.seq2</i> (N)		0.24 ± 0.77	0.27 ± 0.74	0.66	0.64***	0.45	1.26	0.38
27. Mean STT. memory.seq1 + 2 (N)		4.47 ± 0.95	4.54 ± 0.85	0.84	0.84	0.45	1.26	0.47
Line tracking								
28. Duration <i>single-task</i> (s)	34	36.6 ± 14	32.4 ± 14.8	0.78	0.72***	6.77	18.77	0.01 [†]
29. Duration <i>dual-task</i> (s)		33.7 ± 10.1	30.9 ± 9.2	0.76	0.75***	4.85	13.44	0.02
30. Average Duration single + dual (s)		34.7	31.4 ± 10.7	0.84	0.84***	0.76	2.11	0.002 [†]

Table 2 (continued)

Variables	N	Rater1 (Mean ± SD)	Rater2 (Mean ± SD)	ICC (95CI)	Corr. (r) or (rs)	SEM (95%CI)	MDC (95%CI)	p-value
31. Duration (<i>dual-task-single-task</i>) (s)		- 2.9 ± 8.4	- 1.5 ± 8.2	0.34	0.28	0.34	0.94	0.51
32. Average Error (N pixels)		81.6 ± 23.6	72.3 ± 17.9	0.60	0.57***	12.51	34.68	0.002 [†]
33. Error/duration <i>single-task</i> (N/s)		2.6 ± 1.2	2.4 ± 1	0.69	0.62***	0.69	1.91	0.32 [†]
34. Error/duration <i>dual-task</i> (N/s)		2.4 ± 1.1	2.4 ± 1.1	0.69	0.62***	0.59	1.63	0.44 [†]
35. Average Error/duration (N/s)		2.5 ± 1.1	2.4 ± 1.1	0.76	0.64***	0.54	1.50	0.87 [†]

Variables in **bold**: selected for inter-task correlations (Additional file 1: Table S1). Terms in *italics* denote various task conditions. N = sample size, SD: standard deviation, ICC: Intraclass correlation, RT: reaction time (ms), ITI: intertap interval, *cued*: with auditory cues, *no_cue*: without auditory cues. STT: number of successful tap trials. Corr: correlation coefficient between rater1 and rater2 values, r: Pearson's correlation, rs: Spearman's correlation. Note: asterisks indicate level of significance: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$. p-values followed by † are based on non-parametric Wilcoxon paired test, otherwise paired t-test. ICCs based on not log-transformed data showed only small deviations from the corresponding log-transformed data, suggesting good robustness (N = 10 variables, mean absolute difference: $r = 0.04$, range = [0.0, 0.06])

independence of finger movements, and (3) by correlating the measures with clinical assessments of dexterity.

Age effects multiple performance measures showed significant correlations with age. The strongest correlations were obtained in the Finger recognition, Multi-finger tapping and Line-tracking tasks (Table 3). In the Finger recognition task, average reaction time and variability (SD) of responses increased significantly with age ($p < 0.0001$). Age explained about 16% of the variance in reaction time and 25% of the variation in variability (SD of RT). In the Multi-finger tapping task the number of correct *two-finger* taps decreased significantly with age ($p < 0.001$). The number of unwanted finger movements in *single-finger* taps tended to increase with age ($p < 0.01$). In the Line-tracking task, both duration and Error/Duration increased significantly with age ($p < 0.0001$). No significant relation to age was found in the Rhythm task and the Sequence Tapping task.

Comparison to measures obtained using the Dextrain manipulandum (Fig. 4A) a significant positive correlation of average reaction time between the tablet-based Finger recognition task and the single-finger taps using the Dextrain manipulandum (multi-finger tapping task, $r = 0.47$, $p = 0.002$, Fig. 4B) was found. Reaction times in the Multi-finger tapping tasks, on the tablet and with Dextrain, correlated significantly for both single ($r = 0.46$, $p = 0.002$, Fig. 4C) and dual-finger taps ($r = 0.49$, $p = 0.001$, Fig. 4D).

Comparison to clinical measures no or weak correlations were found between tablet measures and BBT-score or Moberg pick-up test score (Table 3).

Inter-task correlations between performance variables

Whether and to what extent the different tablet-based performance measures represent different

non-redundant components of dexterity was investigated through inter-task correlations. These were computed for a total of 12 variables (bold in Table 2), i.e., for the most reliable variable of each task, and for seven other selected key variables (Additional file 1: Table S1).

Only a minority (15) out of the 66 computed correlations were significant. Of those 15, 7 correlations concerned variables within the same tablet task (Additional file 1: Table S1, within rectangles). Thus, the remaining 8 significant correlations were observed between different task measures (Additional file 1: Table S1, outside rectangles). Finger recognition task: Average Reaction time correlated with single-finger reaction time in Multi-finger tapping task ($r = 0.41$, $p < 0.0001$). And the success rate (average # of correct trials) correlated positively with success rate during Multi-finger tapping, for single-finger taps ($r = 0.33$, $p = 0.003$) and for two-finger taps ($r = 0.40$, $p < 0.0001$). Variability (SD) of RT in Finger recognition correlated negatively with success rate in multi-finger tapping, for single-finger taps ($r = -0.67$, $p < 0.0001$) and two-finger taps ($r = -0.69$, $p < 0.0001$), and showed moderate correlations with RT in Multi-finger tapping (*two finger*, $r = -0.30$, $p = 0.01$) and with average duration in Line Tracking ($r = 0.35$, $p < 0.001$). Rhythm tapping: the variability (SD at 3 Hz *no_cue*) correlated moderately with RT in Multi-finger tapping (*two finger*, $r = 0.38$, $p = 0.002$). No other significant inter-task correlations were observed (Additional file 1: Table S1).

Discussion

This study was undertaken within the framework of developing a digital tablet-based tool for quantifying manual dexterity. The study was designed to investigate reliability and validity of multiple tablet-based behavioral measures of manual dexterity in healthy subjects.

Table 3 Validity of 30 performance measures extracted from the five tablet tasks

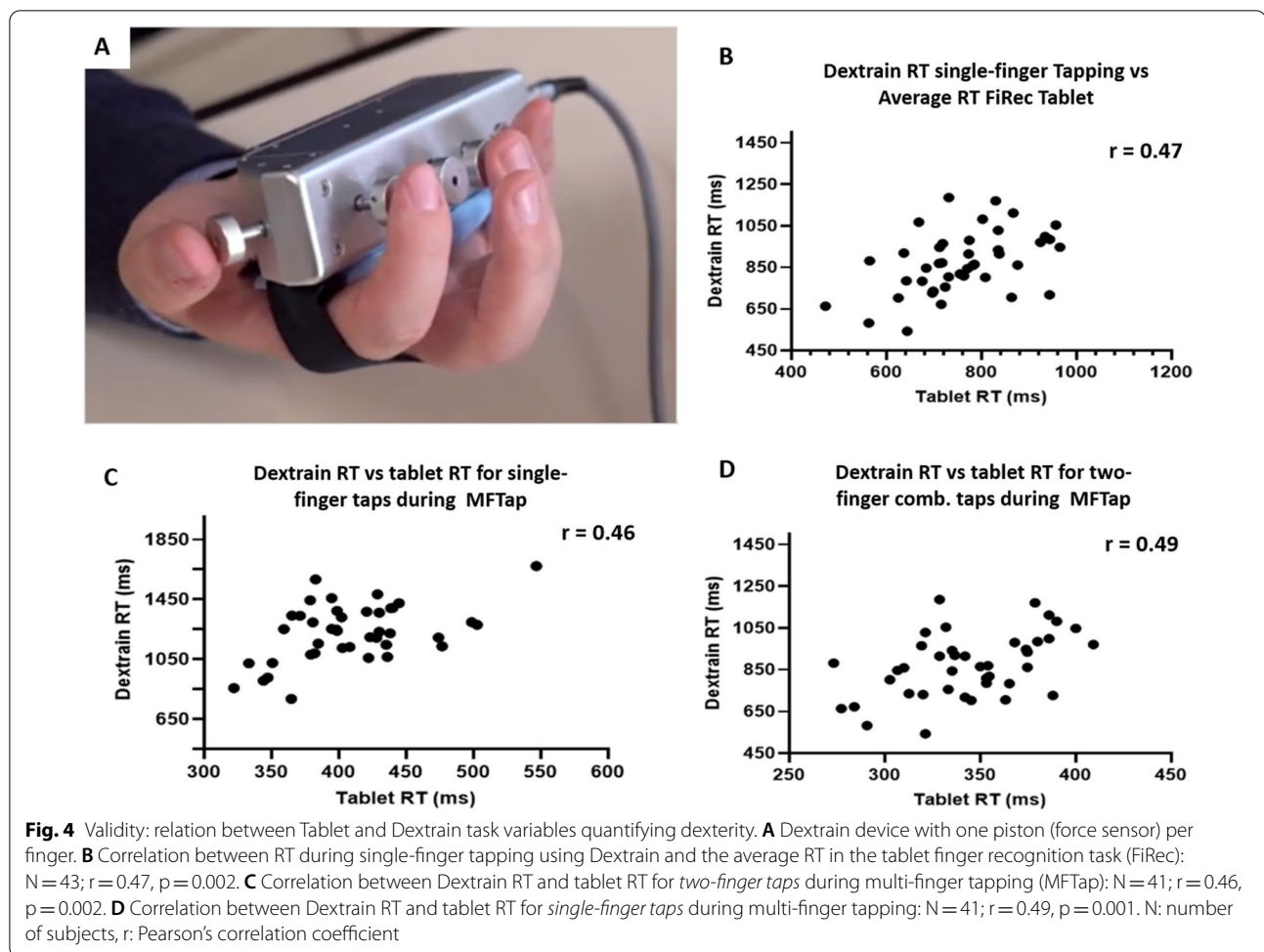
Variable	Correlation with age (r_s , N = 88)	Correlation with BBT (r_s , N = 54)	Correlation with Moberg test (r_s , N = 54)
Finger recognition			
1. RT <i>mirror</i>	0.37*	- 0.18	0.37
2. RT <i>inverted</i>	0.40*	- 0.40	0.25
3. RT <i>rotated</i>	0.41*	- 0.11	0.06
4. Average RT	0.43*	- 0.32	0.22
5. RT cond. (<i>inverted-mirror</i>)	0.17	- 0.35	0.06
6. RT cond. (<i>rotated-mirror</i>)	0.23	- 0.03	- 0.10
7. SD of average RT	0.51*	- 0.11	0.24
8. Average Correct trial	- 0.33	0.03	- 0.05
Rhythm tapping			
9. ITI 1 Hz. <i>cued</i>	0.10	- 0.01	- 0.03
10. ITI 2 Hz. <i>cued</i>	0.27	- 0.28	0.25
11. ITI 3 Hz. <i>cued</i>	0.24	- 0.34	0.26
12. ITI 1 Hz. <i>no_cue</i>	0.01	0.14	- 0.07
13. ITI 2 Hz. <i>no_cue</i>	0.25	- 0.12	0.10
14. ITI 3 Hz. <i>no_cue</i>	0.12	- 0.11	0.09
Multi-finger tapping			
15. RT <i>single-finger</i>	0.23	- 0.27	0.27
16. RT <i>two-finger</i>	- 0.10	- 0.32	0.07
17. RT (<i>two-single finger</i>)	- 0.26	- 0.08	- 0.05
18. Unwanted movements <i>single-finger</i>	0.28	- 0.11	- 0.12
19. Unwanted movements <i>two-finger</i>	- 0.13	0.24	- 0.04
20. Correct trial <i>two-finger</i>	-0.394*	0.24	- 0.04
Sequence tapping			
21. STT. <i>acquisition</i>	-0.24	0.01	0.24
22. STT. (<i>acquisition-memory</i>)	0.08	0.04	-0.33
Line tracking			
23. Duration <i>single-task</i>	0.55*	- 0.14	0.1
24. Duration <i>dual-task</i>	0.51*	0.09	0.03
25. Average Duration	0.55*	0.02	0.10
26. Duration cond. (<i>dual-single task</i>)	- 0.15	0.13	- 0.21
27. Average Error	- 0.05	0.13	- 0.11
28. Error/duration <i>single-task</i>	- 0.46*	0.02	- 0.12
29. Error/duration <i>dual-task</i>	- 0.38*	- 0.06	- 0.01
30. Average Error/duration	- 0.53*	0.11	- 0.18

N = sample size, SD: standard deviation, RT: reaction time, ITI: intertap interval, *cued*: with auditory cues, *no_cue*: without auditory cues. STT: (number of) successful tap trials. (r_s) Spearman's correlation, BBT: Box and block test, Moberg: Moberg pick-up test right hand. *significant correlation with $p \leq 0.00166$ (Bonferroni corrected $p < 0.05$). Terms in *italics* denote various task conditions

Dexterity was conceived as a multi-dimensional concept whose components need operationalization. Reliability was determined through an inter-rater design and (content) validity through a comparative approach using a variety of methods [44] including (1) detection of age-related changes, (2) comparison to measures from a previously used alternative technology to assess dexterity components [6], and (3) comparison to clinical scores. This was undertaken for a large array of measures extracted from

the tablet tasks in order to select the most informative and appropriate performance measures for future use in clinical and nonclinical studies.

Generally, good to excellent relative inter-rater reliability was found for about 70% of the extracted tablet variables ($ICC > 0.6$). In three of the five tasks and in about 40% of the variables a significant correlation with age was observed. A good relation to kinetic (Dextrain device) measures was obtained in comparable variables. As



expected, the relation to clinical dexterity scores (BBT, Moberg-test) was weak. Together, the findings provide first evidence supporting the validity of the tablet dexterity measures. We discuss some methodological considerations, advantages and limitations of the tablet approach for the measurement of dexterity components.

The novel tablet tasks for measurement of manual dexterity

We used five complementary tablet tasks in order to capture and quantify key components of dexterity. A multitude of performance variables (>30) was extracted to quantify these components with the rationale to select the most appropriate among those according to criteria of reliability and validity. We also computed inter-task correlations between these variables to establish potential redundancy among them. Twelve variables across the five tasks were found to capture relevant quantitative aspects of dexterity without being redundant, or only partially so (Additional file 1: Table S1). Clearly, variables extracted from Rhythm and Sequence tapping, relying on

predictable selection and timing of finger taps (effector), did not correlate with those from the other three tasks where the cue was unpredictable (Finger recognition, Line tracking, and Multi-finger tapping). Furthermore, tasks involving cognitive resources other than sensorimotor, such as memory-based rhythm or sequence tapping, provided measures largely uncorrelated to the other three cognitively less demanding tasks. However, reaction time measures across the different tasks tended to correlate among each other indicating robust measurement of psychomotor processing.

Together, this suggests that the evaluated components of dexterity are largely independent of each other and complementary, and that they together provide a multi-component, rather than a unidimensional functional/clinical description of dexterity, typified by a single score. That each task provides at least one non-redundant measure indicates that the five tasks are complementary for quantifying dexterity at this fine-grained, multi-component level. Nonetheless, we do not claim that they capture necessarily all aspects of dexterous control:

extracting elements of force control [32] would likely lead to an even more comprehensive description, with potentially higher sensibility, while kinematic approaches can provide information on grasp strategies [60, 61] not captured by the tablet.

Consistency of measurements: inter-rater reliability

Generally, good to excellent relative inter-rater reliability ($ICC > 0.6$) was found for the majority of the extracted tablet performance variables. Average reaction times during Finger recognition showed high ICC values ($ICC = 0.82$) similar to ICC values reported using other digital devices for clinics ($ICC = 0.84$) [67]. The few exceptions concerned tasks requiring control of independent finger movements, i.e., Multi-finger tapping and Sequence tapping. In both tasks, the amount of correct trials increased during the second session. This might be related to task difficulty: on the one hand, a simple task tends to give rise to ceiling effects [62], on the other hand, difficult tasks tend to provoke floor effects. Indeed, in cued sequence tapping more than 50% of the subjects performed at the top score for number of correct trials. And Multi-finger tapping showed a floor effect, with only 35% of the scores indicating presence of unwanted finger movements, as well as a ceiling effect with 25% of the subjects with top scores in number of correct trials. In the future, these two tasks may be optimized by adjusting their difficulty.

Systemic bias may account for latent learning effect in test–retest paradigms [59]. Two tasks, Multi-finger tapping and Sequence tapping, showed no learning, i.e., stable performance across sessions. However, reaction time and speed measures were more susceptible to systemic bias. There was significantly faster performance in the second session of the cued Rhythm tapping task, with more accurate intertap intervals. Speed also increased in the second session of the Line tracking task. A few other variables were also affected, such as the number of correct trials in Finger recognition and decreased line tracking error. A more extensive familiarization may further improve test–retest reliability and reduce systemic bias [63] for these tasks.

Validation of tablet-based measures

Validity was probed with several complementary approaches, as recommended [44]. First, by whether we could obtain an age-related decline in performance with the tablet measures, as previously shown more generally [51, 64] and with other measures of dexterity [5, 6]. Indeed, three tablet-tasks (Finger recognition, Multi-finger tapping and Line Tracking) revealed the expected performance decrease with increasing age in several variables, and in particular in reaction time, suggesting

validity with respect to these age-related changes. However, no such age-effect was observed in Sequence tapping and Rhythm tapping. Motor sequences have been shown to be affected by age, though these studies used longer (more difficult) sequences [45]. In line with our results, rhythmic (cue free) tapping has been shown to vary little with age [46].

Second, the tablet measures were related to comparable measures obtained with the Dextrain device. This device was previously used to quantify impairments of manual dexterity in stroke patients [32], in patients with schizophrenia [11], and in the elderly [6]. Measures that were comparable, i.e., those extracted from the Finger recognition and the Multi-finger tapping task relating to effector (action) selection and independent finger movements [65], indicated moderate [66] validity ($r > 0.45$).

Third, correlations with clinical tests of dexterity (BBT and the Moberg pick-up test) were evaluated. There is currently no consensus gold standard for assessing dexterity in disease [31]. We expected weak correlation here since BBT and Moberg pick-up tests have been developed to differentiate the degree of dexterity between healthy and pathological subjects with hand and finger movement impairments. Reliability and validity of these clinical tests resides in the clinical domain [16, 49, 52]. Furthermore, the BBT is a gross measure of dexterity not requiring fine dexterous manual skills (no obligation for using precision grip, no object handling other than grasp required, and dependence on proximal arm movements). Indeed, no significant correlations were found between the tablet performance and those two scores. Had we included patients with impaired dexterity then we would likely have found a relation to the Moberg-test, which requires manual dexterity, such as fine control of (precision grip) force and precise finger movements, as well as a moderate correlation with the more gross BBT score. We have previously shown that force-based measures of dexterity in stroke patients were well correlated with the Moberg pick-up test score [32]. Another factor may be that the Moberg (and the BBT) capture an overall global level of dexterity, incorporating multiple aspects of dexterous control. This would suggest that a global average measure of dexterity, across the various tablet tasks, would capture a more similar global score of dexterity. Future work is needed to design such a global dexterity score, particularly when comparing to neurological or psychiatric patients. With this in mind, the tablet and the Moberg test might better be considered two complementary approaches capturing different aspects of dexterity.

Study limitations

Some limitations of this study need be considered: a first limitation concerns the various time intervals between

test and retest, ranging from 2 h to 19 days. This may have introduced additional variability not accounted for. Second, the familiarization process (mentioned above) may not have been sufficient. It relied on written and oral instructions, but could have been prolonged and better illustrated using videos playing on the tablet. Third, the tablet measures do not (currently) incorporate force measures and force measures might have further improved the correlation between tablet measures and the Dextrain measures. These problems, as well as potential task and ergonomic optimization, will be taken into consideration for future development of the tablet application. Finally, we did not find a correlation between tablet dexterity measures and the scores of clinical scales (BBT and Moberg test). However, this most likely reflects a genuine difference between assessing dexterity components vs. more gross functional clinical scores of manual dexterity. More detailed clinical dexterity tests, for example the Southampton Hand Assessment Procedure [68], may have provided more similar results to those obtained with the tablet and future studies on this are indicated.

Clinical implications

A future aim is to quantify impairments of dexterity in neurological and psychiatric patients using the tablet. Particularly relevant in the clinical domain are the issues of sensitivity and of minimal detectable change (MDC). The present data suggest that the tablet-based quantification has a better sensitivity than current clinical scales (e.g., detection of age-related decline). While the here obtained MDC values in healthy subjects indicate performance changes beyond the expected measurement error, determining MDC values in patients aims at detecting the minimal change that makes a functional difference in the lives of patients. We expect higher MDC values in patient groups since they typically show higher variability in performance. Tablet-based evaluation of dexterity in disease seems to be feasible, at least in stroke [37].

Conclusion

Tablet-based measures of manual dexterity extracted from five complementary tasks showed, except for independent finger movements, good-to-excellent inter-rater reliability ($ICC \geq 0.60$). A majority of these measures showed age-related decline and correlations to respective measures obtained via a dedicated finger force-sensor manipulandum supporting adequate validity of the various tablet measures. Furthermore, these different components of dexterity were not detected by conventional clinical dexterity assessments, such as the BBT and Moberg-test, suggesting higher sensibility for the tablet measures. Subsequent investigations are required to

establish measurement properties in patients with neurological and psychiatric disorders.

Abbreviations

ADL: Activities of daily living; BBT: Box and block test; CI: Confidence interval; FIRec: Finger recognition task; Hz: Hertz; ICC: Intra-class correlation; ITI: Inter-tap interval; LineTr: Line tracking task; MDC: Minimal detectable change; MFTap: Multi-finger tapping task; MPUT: Moberg pick up test; RhyTap: Rhythm tapping task; RT: Reaction time; SD: Standard deviation; SEM: Standard error of measurement; SeqTap: Sequence tapping task; ST: Successful trials; STT: Successful taps within a trial.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12984-022-01011-9>.

Additional file 1. Inter-task correlations.

Acknowledgements

We thank the 'Delegation à la Recherche Clinique et l'Innovation' (DRCI) and the Clinical Research Center (CRC) of Sainte-Anne Hospital.

Authors' contributions

MC, JLM, MOK, MAM, and PGL conceived the study design. QLB, LC, MT, MAM, and PGL developed tablet tasks and analysis scripts. AR, QLB, LC, NB, MT, LD, MC recruited subjects and carried out the measurements. AR analyzed data and drafted the manuscript with inputs from all co-authors. MAM, and PGL contributed to the critical revision of the manuscript. PL supervised the study. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This project was supported by Fondation Deniker and Fondation de l'Avenir pour la recherche médicale, the Fondation pour la Recherche sur les AVC, and by the French government's "Investissements d'Avenir" programme, which is managed by the Agence Nationale de la Recherche (ANR), under the reference PsyCARE ANR-18-RHUS-0014. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

All participants provided informed consent. The study was approved by the ethical review board (CPP 2018-A01945-50) and complied with the Declaration of Helsinki.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

MT and PGL own shares in Dextrain company (www.dextrain.com) which develops and commercializes solutions for measurement and rehabilitation of manual dexterity. MT, MAM and PGL have a patent on the DexTrain manipulandum (WO2020070305A1) and method for evaluating manual dexterity (WO2016184935A2). The other authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris, Inserm U1266, Université Paris Cité, 75014 Paris, France. ²Centre de Recherche Clinique, GHU, GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences, 75014 Paris, France. ³Department of Neurology,

GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences, Université de Paris, Paris, France. ⁴Evaluation Centre for Young Adults (Pépité), GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences, Université de Paris, Paris, France. ⁵Institut de Psychiatrie (Centre, National de la Recherche Scientifique [CNRS] 3557), Paris, France. ⁶Université Paris Cité, INCC UMR 8002, CNRS, 75006 Paris, France.

Received: 15 September 2021 Accepted: 11 March 2022

Published online: 24 March 2022

References

- Aaron DH, Jansen CWS. Development of the Functional Dexterity Test (FDT): construction, validity, reliability, and normative data. *J Hand Ther.* 2003;16(1):12–21. [https://doi.org/10.1016/s0894-1130\(03\)80019-4](https://doi.org/10.1016/s0894-1130(03)80019-4).
- Lang CE, Bland MD, Bailey RR, Schaefer SY, Birkenmeier RL. Assessment of upper extremity impairment, function, and activity after stroke: foundations for clinical decision making. *J Hand Ther.* 2013;26(2):104–14. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2012.06.005>.
- Tashiro S, Kuroki M, Okuyama K, Oshima O, Ogura M, Hijikata N, Nakamura T, Oka A, Kawakami M, Tsuji T, Liu M. Factors related to daily use of the paretic upper limb in patients with chronic hemiparetic stroke—A retrospective cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2021;16(3): e0247998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247998>.
- Lemon RN. Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci.* 2008;31:195–218. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125547> (PMID: 18558853).
- Carmeli E, Patish H, Coleman R. The aging hand. *J Gerontol: Series A.* 2003;58(2):M146–52. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.2.M146>.
- Carment L, Abdellatif A, Lafuente C, Pariel S, Maier MA, Belmin J, Lindberg PG. Manual dexterity and aging: a pilot study disentangling sensorimotor from cognitive decline. *Front Neurol.* 2018. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00910>.
- 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(2):213–24. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1613-4>.
- Ranganathan VK, Siemionow V, Sahgal V, Liu JZ, Yue GH. Skilled finger movement exercise improves hand function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M518–22. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.8.M518>.
- Palamar D, Er G, Terlemez R, Ustun I, Can G, Saridogan M. Disease activity, handgrip strengths, and hand dexterity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2017;36(10):2201–8. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3756-9>.
- Proud EL, Morris ME. Skilled hand dexterity in Parkinson's disease: effects of adding a concurrent task. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(5):794–9. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.01.008>.
- Térémetz M, Carment L, Brénugat-Herne L, Croca M, Bleton J-P, Krebs M-O, Maier MA, Amado I, Lindberg PG. Manual dexterity in schizophrenia—a neglected clinical marker? *Front Psychiatry.* 2017. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00120>.
- Germanotta M, Gower V, Papadopoulou D, Cruciani A, Pecchioli C, Mosca R, Speranza G, Falsini C, Cecchi F, Vannetti F, Montesano A, Galeri S, Gramatica F, Aprile I, FDG Robotic Rehabilitation Group. Reliability, validity and discriminant ability of a robotic device for finger training in patients with subacute stroke. *J Neuroeng Rehabil.* 2020;17(1):1.
- Yu GH, Lee JS, Kim SK, Cha TH. Effects of interactive metronome training on upper extremity function, ADL and QOL in stroke patients. *NeuroRehabilitation.* 2017;41(1):161–8. <https://doi.org/10.3233/NRE-171468>.
- Schoneveld K, Wittink H, Takken T. Clinimetric evaluation of measurement tools used in hand therapy to assess activity and participation. *J Hand Ther.* 2009;22(3):221–35. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2008.11.005>.
- Tiffin J, Asher EJ. The Purdue Pegboard: Norms and studies of reliability and validity. *J Appl Psychol.* 1948;32(3):234–47. <https://doi.org/10.1037/h0061266>.
- Mathiowetz V, Volland G, Kashman N, Weber K. Adult norms for the Box and Block Test of manual dexterity. *Am J Occup Ther.* 1985;39(6):386–91. <https://doi.org/10.5014/ajot.39.6.386>.
- Kellor M, Frost J, Silberberg N, Iversen I, Cummings R. Hand strength and dexterity. *Am J Occup Ther.* 1971;25(2):77–83.
- Heller A, Wade DT, Wood VA, Sunderland A, Hewer RL, Ward E. Arm function after stroke: measurement and recovery over the first three months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50(6):714–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp.50.6.714>.
- Ng CL, Ho DD, Chow SP. The Moberg pickup test: results of testing with a standard protocol. *J Hand Ther.* 1999;12(4):309–12. [https://doi.org/10.1016/s0894-1130\(99\)80069-6](https://doi.org/10.1016/s0894-1130(99)80069-6).
- Surrey LR, Nelson K, Delelio C, Mathie-Majors D, Omel-Edwards N, Shumaker J, Thurber G. A comparison of performance outcomes between the Minnesota Rate of Manipulation Test and the Minnesota Manual Dexterity Test. *Work.* 2003;20(2):97–102.
- Varadhan SK, Zatsiorsky VM, Latash ML. Variance components in discrete force production tasks. *Exp Brain Res.* 2010;205(3):335–49. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2367-3>.
- 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.
- 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.
- 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.
- Novak 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.
- 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.
- 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.
- Repp BH, Su YH. Sensorimotor synchronization: a review of recent research (2006–2012). *Psychon Bull Rev.* 2013;20(3):403–52.
- Andres FG, Gerloff C. Coherence of sequential movements and motor learning. *J Clin Neurophysiol.* 1999;16(6):520–7.
- 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.
- 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;11(5): e0154792. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154792>.
- Térémetz M, Colle F, Hamdoun S, Maier MA, Lindberg PG. A novel method for the quantification of key components of manual dexterity after stroke. *J Neuroeng Rehabil.* 2015;12(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12984-015-0054-0>.
- Birchenall J, Térémetz M, Roca P, Lamy JC, Oppenheim C, Maier MA, Mas JL, Lamy C, Baron JC, Lindberg PG. Individual recovery profiles of manual dexterity, and relation to corticospinal lesion load and excitability after stroke—a longitudinal pilot study. *Neurophysiol Clin.* 2019;49(2):149–64. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.10.065>.
- de Souza AGL, Vincent-Genod D, Vuillerot C, Thomann G. Hand dexterity: design for automatic evaluation of item 18 of MFM scale. *Procedia CIRP.* 2019;84:514–9. <https://doi.org/10.1016/j.procir.2019.04.288>.
- Kizony R, Zeilig G, Dudkiewicz I, Schejter-Margalit T, Rand D. Tablet apps and dexterity: comparison between 3 age groups and proof of concept for stroke rehabilitation. *J Neurol Phys Ther.* 2016;40(1):31–9. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000110>.
- Nishi T, Fukudome K, Hata K, Kawaida Y, Yone K. Effectiveness of simple tracing test as an objective evaluation of hand dexterity. *Sci Rep.* 2019;9(1):9915. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46356-9>.
- Mollà-Casanova S, Llorens R, Borrego A, Salinas-Martínez B, Serra-Añó P. Validity, reliability, and sensitivity to motor impairment severity of a multi-touch app designed to assess hand mobility, coordination, and function after stroke. *J Neuroeng Rehabil.* 2021;18(1):70. <https://doi.org/10.1186/s12984-021-00865-9>.
- Blanquero J, Cortés-Vega MD, García-Frasquet MÁ, Sánchez-Laulhé PR, Nieto Díaz de Los Bernardos MI, Suero-Pineda A. Exercises using a touchscreen tablet application improved functional ability more than an exercise program prescribed on paper in people after surgical carpal

- tunnel release: a randomised trial. *J Physiother.* 2019;65(2):81–7. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2019.02.008>.
39. Rand D, Zeilig G, Kizony R. Rehab-let: Touchscreen tablet for self-training impaired dexterity post stroke: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials.* 2015;16(1):277. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0796-9>.
 40. van Beek JJW, van Wegen EEH, Bol CD, Rietberg MB, Kamm CP, Vanbelingen T. Tablet app based dexterity training in multiple sclerosis (TAD-MS): research protocol of a randomized controlled trial. *Front Neurol.* 2019;10:61. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00061>.
 41. Latorre J, Mollà-Casanova S, Salinas B, Borrego A, Alcañiz M, Colomer C, Llorens R. Multi-touch-based assessment of hand mobility, dexterity and function. Preliminary study of validity, reliability and sensitivity to upper limb impairment severity in individuals with stroke. 2019 International Conference on Virtual Rehabilitation. <https://doi.org/10.1109/ICVR46560.2019.8994584>.
 42. Schallert W, Fluet M-C, Kesslring J, Kool J. Evaluation of upper limb function with digitizing tablet-based tests: reliability and discriminative validity in healthy persons and patients with neurological disorders. *Disabil Rehabil.* 2020. <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1800838>.
 43. Erasmus L-P, Sarno S, Albrecht H, Schwecht M, Pöllmann W, König N. Measurement of ataxic symptoms with a graphic tablet: standard values in controls and validity in Multiple Sclerosis patients. *J Neurosci Methods.* 2001;108(1):25–37. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(01\)00373-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(01)00373-9).
 44. McDowell I, Newell C. *Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires.* 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc; 1996.
 45. Va L, Ev B. Age differences in memorizing of sequence of movements of leading and subdominant hand. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova.* 2013;63(5):565–70. <https://doi.org/10.7868/s0044467713050067>.
 46. Vanneste S, Pouthas V, Wearden JHW. Temporal control of rhythmic performance: a comparison between young and old adults. *Exp Aging Res.* 2001;27(1):83–102. <https://doi.org/10.1080/03610730125798>.
 47. Pinter MM, Hellscher RJ, Nasel CO, Riedl E, Schnaberth G. Quantification of motor deficit in Parkinson's disease with a motor performance test series. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect.* 1992;4(2):131–41. <https://doi.org/10.1007/BF02251476>.
 48. Heitz RP. The speed-accuracy tradeoff: History, physiology, methodology, and behavior. *Front Neurosci.* 2014. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00150>.
 49. Desrosiers J, Bravo G, Hébert R, Dutil E, Mercier L. Validation of the box and Block test as a measure of dexterity of elderly people: reliability, validity, and norms studies. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75:751–5.
 50. 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.
 51. Deary I, Der G. Reaction time, age, and cognitive ability: longitudinal findings from age 16 to 63 years in representative population samples. *Aging.* 2005. <https://doi.org/10.1080/13825580590969235>.
 52. Amirjani N, Ashworth NL, Olson JL, Morhart M, Chan KM. Discriminative validity and test-retest reliability of the Dellon-modified Moberg pick-up test in carpal tunnel syndrome patients. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16(1):51–8. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2011.00312.x>.
 53. Weir JP. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *J Strength Cond Res.* 2005;19(1):231–40. <https://doi.org/10.1519/15184.1>.
 54. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. *Health measurement scales: a practical guide to their development and use.* 5th ed. Oxford University Press; 2014.
 55. Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med.* 2016;15(2):155–63. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>.
 56. Portney LG, Watkins MP. *Foundations of clinical research: applications to practice,* 3rd Edition. 2007. Retrieved 3 January 2021, from <https://www.content-one-dot-com/one-dot-com/us/en/higher-education/program.html>.
 57. Lee DK, In J, Lee S. Standard deviation and standard error of the mean. *Korean J Anesthesiol.* 2015;68(3):220–3. <https://doi.org/10.4097/kjae.2015.68.3.220>.
 58. Stratford PW, Binkley J, Solomon P, Finch E, Gill C, Moreland J. Defining the minimum level of detectable change for the Roland-Morris questionnaire. *Phys Therapy.* 1996;76(4):359–65. <https://doi.org/10.1093/ptj/76.4.359>.
 59. Atkinson G, Nevill AM. Statistical methods for assessing measurement error (reliability) in variables relevant to sports medicine. *Sports Med.* 1998;26(4):217–38. <https://doi.org/10.2165/00007256-199826040-00002>.
 60. Parry R, Macias Soria S, Pradat-Diehl P, Marchand-Pauvert V, Jarrassé N, Roby-Brami A. Effects of hand configuration on the grasping, holding, and placement of an instrumented object in patients with hemiparesis. *Front Neurol.* 2019;10:240. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00240>.
 61. García Álvarez A, Roby-Brami A, Robertson J, Roche N. Functional classification of grasp strategies used by hemiplegic patients. *PLoS ONE.* 2017;12(11):e0187608. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187608>.
 62. Austin PC, Brunner LJ. Type I error inflation in the presence of a ceiling effect. *Am Stat.* 2003;57(2):97–104. <https://doi.org/10.1198/000313003130031450>.
 63. Glaister M, Howatson G, Lockey RA, Abraham CS, Goodwin JE, McInnes G. Familiarization and reliability of multiple sprint running performance indices. *J Strength Cond Res.* 2007;21(3):857–9. <https://doi.org/10.1519/R-20336.1>.
 64. Gottsdanker R. Age and simple reaction time 1. *J Gerontol.* 1982;37(3):342–8. <https://doi.org/10.1093/geronj/37.3.342>.
 65. Aoyama T, Kaneko F, Ohashi Y, Kohno Y. Neural mechanism of selective finger movement independent of synergistic movement. *Exp Brain Res.* 2019;237(12):3485–92. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05693-x>.
 66. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesth Analg.* 2018;126(5):1763–8. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>.
 67. Wells AJ, Hoffman JR, Beyer KS, Jajtner AR, Gonzalez AM, Townsend JR, Mangine GT, Robinson EH 4th, McCormack WP, Fragala MS, Stout JR. Reliability of the dynavision™ d2 for assessing reaction time performance. *J Sports Sci Med.* 2014;13(1):145–50.
 68. Resnik L, Borgia M, Cancio JM, Delikat J, Ni P. Psychometric evaluation of the Southampton hand assessment procedure (SHAP) in a sample of upper limb prosthesis users. *J Hand Ther.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2021.07.003>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions





OPEN ACCESS

EDITED BY

Sebastian Walther,
University of Bern, Switzerland

REVIEWED BY

Massimo Tusconi,
University of Cagliari, Italy
David Benrimoh,
McGill University, Canada

*CORRESPONDENCE

Quentin Le Boterff
✉ qu.leboterff@gmail.com

RECEIVED 05 April 2023

ACCEPTED 06 June 2023

PUBLISHED 26 June 2023

CITATION

Le Boterff Q, Rabah A, Carment L, Bendjemaa N, Térémetz M, Alouit A, Levy A, Tanguy G, Morin V, Amado I, Cuenca M, Turc G, Maier MA, Krebs M-O and Lindberg PG (2023) A tablet-based quantitative assessment of manual dexterity for detection of early psychosis.

Front. Psychiatry 14:1200864.
doi: 10.3389/fpsy.2023.1200864

COPYRIGHT

© 2023 Le Boterff, Rabah, Carment, Bendjemaa, Térémetz, Alouit, Levy, Tanguy, Morin, Amado, Cuenca, Turc, Maier, Krebs and Lindberg. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

A tablet-based quantitative assessment of manual dexterity for detection of early psychosis

Quentin Le Boterff^{1*}, Ayah Rabah¹, Loïc Carment¹, Narjes Bendjemaa^{1,2}, Maxime Térémetz¹, Anaëlle Alouit¹, Agnes Levy², Guillaume Tanguy², Valentine Morin², Isabelle Amado², Macarena Cuenca², Guillaume Turc^{1,2}, Marc A. Maier³, Marie-Odile Krebs^{1,2} and Pålvel G. Lindberg¹

¹INSERM U1266 Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris, Paris, France, ²GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences, Paris, France, ³CNRS, Integrative Neuroscience and Cognition Center, Université Paris Cité, Paris, France

Background: We performed a pilot study on whether tablet-based measures of manual dexterity can provide behavioral markers for detection of first-episode psychosis (FEP), and whether cortical excitability/inhibition was altered in FEP.

Methods: Behavioral and neurophysiological testing was undertaken in persons diagnosed with FEP ($N=20$), schizophrenia (SCZ, $N=20$), autism spectrum disorder (ASD, $N=20$), and in healthy control subjects ($N=20$). Five tablet tasks assessed different motor and cognitive functions: Finger Recognition for effector (finger) selection and mental rotation, Rhythm Tapping for temporal control, Sequence Tapping for control/memorization of motor sequences, Multi Finger Tapping for finger individuation, and Line Tracking for visuomotor control. Discrimination of FEP (from other groups) based on tablet-based measures was compared to discrimination through clinical neurological soft signs (NSS). Cortical excitability/inhibition, and cerebellar brain inhibition were assessed with transcranial magnetic stimulation.

Results: Compared to controls, FEP patients showed slower reaction times and higher errors in Finger Recognition, and more variability in Rhythm Tapping. Variability in Rhythm Tapping showed highest specificity for the identification of FEP patients compared to all other groups (FEP vs. ASD/SCZ/Controls; 75% sensitivity, 90% specificity, AUC=0.83) compared to clinical NSS (95% sensitivity, 22% specificity, AUC=0.49). Random Forest analysis confirmed FEP discrimination vs. other groups based on dexterity variables (100% sensitivity, 85% specificity, balanced accuracy=92%). The FEP group had reduced short-latency intra-cortical inhibition (but similar excitability) compared to controls, SCZ, and ASD. Cerebellar inhibition showed a non-significant tendency to be weaker in FEP.

Conclusion: FEP patients show a distinctive pattern of dexterity impairments and weaker cortical inhibition. Easy-to-use tablet-based measures of manual dexterity capture neurological deficits in FEP and are promising markers for detection of FEP in clinical practice.

KEYWORDS

schizophrenia, first-episode psychosis (FEP), autism spectrum disorder (ASD), manual dexterity, behavioral marker, tablet-based assessment, Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)

1. Introduction

First-episode psychosis (FEP), i.e., the period of appearance of full-blown symptoms of schizophrenia (1) or non-primary psychosis (2), is a critical window for patient-centered care to limit chronicity (3, 4), and possibly prevent transition to schizophrenia (5). Identifying relevant biomarkers may improve early clinical detection and care of FEP, including limiting the duration of untreated psychosis and fostering personalized care by focusing on specific deficits (6). This, however, remains challenging (7). Reliable quantitative markers may assist FEP detection and follow-up (8) currently based on neuropsychological tests and subjective questionnaires.

Similarities and differences between schizophrenia and autism spectrum disorders have been previously described (9). In particular, sensorimotor impairments, which appear early in schizophrenia and are not explained by age, gender or education (10, 11), may, if assessed quantitatively, provide complementary diagnostics. Sensorimotor impairments also occur in autism spectrum disorder and are partly similar (12), partly distinct (13, 14). For instance, eye tracking (smooth pursuit) is more affected in patients with schizophrenia (15). These and other sensorimotor differences need further investigation (i) since they may reflect the neurodevelopmental load of both disorders (4), and (ii) since schizophrenia and autism spectrum disorder share genetic variants linked to motor dysfunctions in the mice model (16). Furthermore, strong sensorimotor impairments are associated with worse functional outcome in schizophrenia (17). Clinically, sensorimotor impairments are routinely assessed by neurological soft signs (NSS), which measure motor coordination and sensorimotor integration, partly reflecting cerebral dysfunction (18). NSS have been investigated as behavioral markers of schizophrenia (18–20) and of FEP (21), and have been associated with cerebellar soft signs (22–24).

In terms of underlying cerebral mechanisms, MRI investigations showed that NSS scores in patients with schizophrenia or FEP were associated with decreased gray matter volume in the motor cortex, cerebellum and other structures (25–28), and correlated negatively with cerebellar white matter structure (29). These gray/white matter alterations in schizophrenia can be accompanied by weaker cortical inhibition (30, 31) and reduced cerebellar brain inhibition (32, 33), both measured with Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). Double pulse TMS can be used to measure GABA_A inhibitory circuits of the primary motor cortex (34), and other cortical regions such as the dorsolateral prefrontal cortex (35), which is related to cognitive deficits and widely described in schizophrenia (36, 37). GABA_A receptor density, implied in cortical inhibition, has also been linked to brain dysconnectivity measured with electroencephalography (EEG) in schizophrenia (38).

Here we used a tablet tool to assess sensorimotor (and related cognitive) impairments of manual control in a rapid, standardized and quantitative manner (39, 40). The first objective was to test whether patients with FEP show impaired dexterity compared to healthy control subjects, and to study whether dexterity measures allow discrimination of FEP from control participants. The second objective was to investigate whether tablet measures differentiate

patients with FEP from patients with stabilized schizophrenia (SCZ) and from patients with Autism Spectrum Disorder (ASD).

Our first hypothesis, based on previous studies showing greater NSS in SCZ patients and in Ultra-High-Risk individuals for psychosis (41), was that dexterity impairments would be greater in FEP compared to controls. Second, we hypothesized that patients with FEP would show differential tablet performance compared to patients with SCZ, since NSS scores in SCZ evolve in parallel with remission of symptoms (42, 43). Third, we expected that tablet performance would also differ between patients with FEP, SCZ or ASD, since sensorimotor accuracy differs in part between the latter two (13). Hence, this would allow for discrimination of patients with FEP against patients with SCZ or ASD. Fourth, we hypothesized that manual dexterity impairments in FEP would relate to reduced cortical and cerebellar inhibition, measured with TMS (30, 33, 44).

2. Materials and methods

2.1. Participants

We used a cross-sectional design with one measurement timepoint. Participants, recruited at GHU Psychiatrie et Neurosciences hospital (Paris, France), signed an informed consent. The study was approved by the ethical review board (CPP Sud Mediterranee V nr: 2018-A01945-50, PI MO Krebs).

This pilot sample consisted of four groups, each with $N=20$ participants, were included: a Control, FEP, SCZ and ASD group. The control, SCZ and ASD groups were age-matched, but the FEP group was younger, given that FEP is typically discovered prior to clinical diagnosis of schizophrenia (Table 1). The diagnoses were made by A.L., G.T, and V.M. before study inclusion.

The inclusion criteria were:

For all groups: age > 18 and < 50 years (except for FEP), be affiliated to a National Health Insurance (or equivalent) scheme.

For patients with SCZ: be diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder under DSM-V criteria. Stable symptomatology; treated with a stable dose of antipsychotics for >1 month.

For patients with FEP: >18 and < 30 years old, criteria for psychosis according to Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS), within 2 years.

For patients with ASD: diagnosed using DSM-V criteria.

The exclusion criteria were:

An IQ < 70 [assessed by WAIS-IV (45)]. Standard contraindications to TMS [as in (30)]. For healthy controls: any current or previous psychiatric disease or any familial psychiatric background at the first degree.

Clinical assessments: all patients were assessed using NSS (18), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (46), Brief Psychiatric Rating Scale-24 (BPRS) (47), and the Stroop test (48). The NSS scale covers 25 items divided into four subcategories: Motor Coordination (MoCo), Sensory Integration (SI), Motor Integration (MI), and Involuntary Movement. Clinical exams were followed by manual dexterity and TMS assessments.

TABLE 1 Demographical and clinical data for each group.

	Control	FEP	SCZ	ASD
N	20	20	20	20
Sex (M/F)	13/7	10/10	14/6	15/5
Age (years)	31 ± 9	21 ± 2*	32 ± 10	24 ± 5
Years of education	15 ± 3	12 ± 2	13 ± 3	14 ± 2
Age of first episode	NA	20 ± 2	21 ± 5	5 ± 3
STROOP (s)				
Reading	40 ± 9	48 ± 9	47 ± 8	47 ± 10
Denomination	55 ± 12	69 ± 14	71 ± 19*	68 ± 15
Interference	87 ± 21	113 ± 32	120 ± 32*	109 ± 30
PANSS				
Positive symptoms	NA	9 ± 2	10 ± 3	NA
Negative symptoms	NA	13 ± 6	15 ± 5	NA
BPRS	NA	36 ± 5	39 ± 6	38 ± 9
Medication (mg/day)	NA	182 ± 121	245 ± 267	258 ± 137 ∞

Demographical and clinical data (mean ± SD, except first two lines) for each of the four groups: Control subjects, patients with First-Episode Psychosis (FEP), with Schizophrenia (SCZ), and with Autism Spectrum Disorders (ASD). Years of education express school+higher education. Age of first psychotic episode, scores of clinical symptom scales, and medication (in mg of Chlorpromazine equivalent) were obtained for the relevant patient groups. All medicated patients received at least one atypical antipsychotic except one FEP and two SCZ patients. * denotes a significant difference from control (* $p < 0.05$) (t -test). (∞) All FEP and SCZ patients and 4 ASD patients were treated with antipsychotics. The nine subjects added specifically for the decision tree analysis (6 women and 3 men) had a mean age of 31 ± 4.5 years.

2.2. Tablet application

The tablet application tasks were developed in our lab in collaboration with Sensix.¹ The tasks were inspired from clinical NSS procedures and previously developed measures of dexterity (49). Validity and reliability of these tablet tasks has been studied previously in healthy subjects (39). During the tablet tasks, the subject's attention was directed to control of the fingers and use of visual/auditory task instructions and feedback. If a finger was positioned outside of the area where fingertip contacts and movements were detected, the task automatically stopped and restarted again when the fingers were correctly replaced. This procedure helped to control for drifts of attention. Furthermore, task duration was limited and pauses were inserted between tasks to reduce the risk of distraction and fatigue.

All tablet tasks were performed twice in a standardized manner (39), at least 1 h apart: first for familiarization, then for assessment. Performing all five tasks took ~20 min. The fingers must be placed and maintained on the screen during the whole task: if they moved too far, the tasks stopped. Each task is briefly described below.

Finger Recognition (FR): This task was designed to assess the ability for effector selection requiring mental rotation. A virtual hand appeared on the top half of the screen, opposite to the subject's hand (Figure 1A inset). The subject had to produce a single tap, i.e., extension and flexion in a single movement, with the finger corresponding to the virtual target finger, as fast as possible and without moving other fingers (referred to as coactivations). This task consisted of three conditions: (I) *Mirror* condition: target and tapping finger were vertically aligned (Figure 1A inset), requiring no mental rotation. (II) *Inverse* condition, requiring mental rotation: the virtual

hand, oriented vertically, was left/right inverted. (III) *Perpendicular* condition, requiring another type of mental rotation: the virtual hand was oriented horizontally (90° rotation). 30 trials (finger taps) were performed per condition, with 6 blocks (2 *Mirror*, 2 *Inverse*, 2 *Perpendicular*) of 5 randomized trials each.

Performance variables: reaction time, correct effector activation (% trials), and coactivation rate in non-instructed fingers (% trials).

Rhythm Tapping (RhT): This task was designed to assess temporal control of finger movements. The subject had to repeatedly tap with a single finger in synchrony with an auditory cue at a given constant (1, 2 or 3 Hz) frequency (Figure 1B inset). This *Feedback* condition was immediately followed by a *NoFeedback* condition, where the subject had to continue tapping at the same frequency without auditory cue. This was repeated separately for each finger.

Performance variables: mean inter-tap-interval (ITI), intra subject variability (ISV; the standard deviation of ITI).

Multi Finger Tapping (MFT): This task was designed to assess finger selection and individuation. The subject had to perform a single-finger tap or a simultaneous two-finger tap following a visual cue, as fast as possible and without moving non-target fingers. 30 single-tap trials (6 trials per finger) and 60 two-finger tap trials (6 trials per two-finger combination) were performed in randomized order.

Performance variables: reaction time, correct activations (% trials), and coactivation rate in non-instructed fingers (% trials).

Sequence Tapping (ST): This task was designed to assess the ability to perform and memorize motor tapping sequences. A sequence of 5 single-finger taps was displayed on the screen and the subject was instructed to tap to each cue with the respective finger. After 10 repetitions, the subject had to repeat (5 times) the learned sequence without visual cues. Sequence_A consisted of [3-4-2-5-1] (1 = thumb, 5 = little finger) and sequence_B of [4-3-5-2-1].

Performance variables: mean number of successful taps within a trial (Success Taps Trials, range: 0–5).

¹ www.sensix.fr

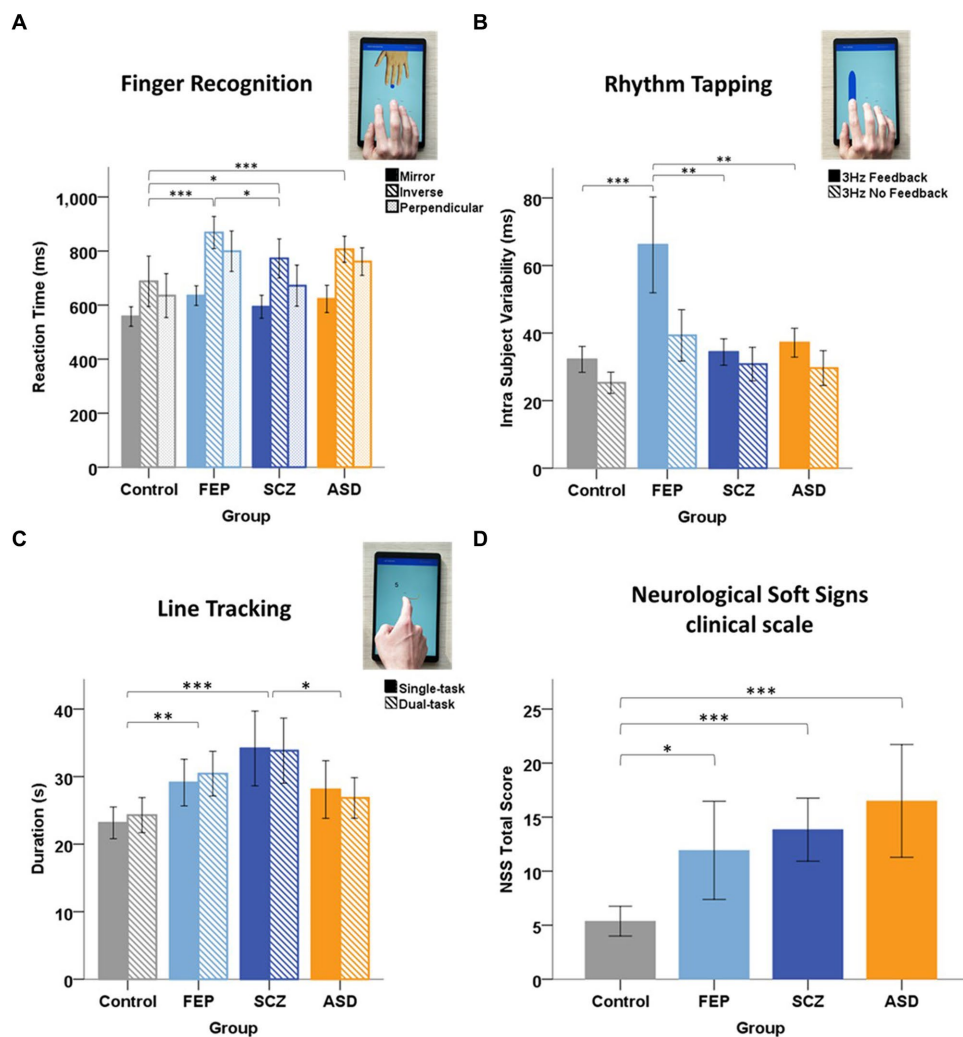


FIGURE 1

Group performance in Tablet task. (A) Finger Recognition task: mean reaction time in for each condition: mirror (filled bar), inverse (hatched), and perpendicular (light filled) for each group of subjects: Control, First-Episode Psychosis (FEP), Schizophrenia (SCZ), and Autism Spectrum Disorders (ASD). Error bars represent 95% CI. Horizontal brackets: significant differences with $*=p<0.05$; $**=p<0.01$; $***=p<0.001$. *Post-hoc* tests revealed that FEP patients performed significantly slower than control and SCZ subjects, and that SCZ and ASD patients also performed significantly slower than control subjects. (B) Rhythm task: mean Intra Subject Variability (ISV) at 3Hz in the *Feedback* (dark filled) and *NoFeedback* (hatched) condition, for each group. *Post-hoc* tests showed that FEP patients exhibited a larger variability (tapping irregularity) compared to control subjects in the *NoFeedback* condition and compared to all other groups in the *Feedback* condition. (C) Line tracking task: mean task duration in *Single-task* (dark filled) and *Dual-task* (hatched) conditions, for each group. *Post-hoc* tests revealed that SCZ patients performed significantly slower than control and ASD subjects, and that FEP also performed slower than control subjects, in both *Single* and *Dual-task* conditions. No significant differences were found between the two conditions. (D) Mean Total NSS score for each group. *Post-hoc* tests revealed that FEP, SCZ, and ASD patients had a significantly higher NSS Total score compared to control subjects. Total score (Kruskal-Wallis, $H(3)=25.90$, $p<0.001$) ($p<0.001$ for SCZ and ASD) ($p=0.047$ for FEP). But no significant differences between the three psychiatric groups were found [$H(2)=4.403$, $p=0.111$].

Line Tracking (LT): This task was designed to assess visuomotor integration and attentional capacities. The subject had to follow a curved unpredictably moving line on the screen with the index finger (Figure 1C inset). A dual-task paradigm was also implemented by adding a cognitive task: during line-tracking, shapes or single numbers (1–9) appeared briefly on the screen. The subject was instructed to ignore shapes (distractors), but to mentally subtract numbers successively from 50. Details in [Supplementary methods](#).

Performance variables: total task duration (which depended on tracking accuracy and velocity), mean number of velocity peaks per second extracted from the entire trajectory, and number of micromovements (noise) during the task.

2.3. Transcranial magnetic stimulation (TMS)

2.3.1. Apparatus

Subjects were seated in a chair with the right arm resting on a table. A TMS figure-of-eight Magstim coil² was used with a Magstim BiStim stimulator and neuronavigation³ to stimulate the left hand

² www.magstim.com

³ <https://www.ant-neuro.com/products/visor2>

knob of the primary motor cortex (M1). Motor Evoked Potentials (MEPs) were recorded with Ag/AgCl surface electromyography (EMG) electrodes⁴ on the First Dorsal Interosseus (FDI) and Abductor Digiti Minimi (ADM). EMG signals were amplified with a CED 1902, sampled at 1 kHz using a CED Power1401 connected to a computer running Spike2V6.⁵ All TMS measures were obtained at rest.

The M1 hotspot was defined as the location where TMS elicited the largest FDI MEP amplitude.

2.3.2. Measures of cortical excitability

Resting motor threshold (rMT) was defined as the percentage of maximum TMS intensity required to obtain 5/10 MEPs with amplitude >50 mV (50).

Recruitment curve was obtained by the slope of the mean MEP amplitude of 10 TMS pulses across each of the following intensities: 90/95/100/105/110/115 and 120% rMT.

2.3.3. Measures of cortical inhibition

Short-interval Intracortical Inhibition (SICI) represents the inhibition of M1 given a conditioning TMS pulse 2 ms prior to a M1 test pulse (30). The conditioning pulse was at 80% rMT, the test pulse at 120% rMT. SICI was defined as the percentage reduction of the conditioned MEP relative to the unconditioned MEP.

Cerebellar Brain Inhibition (CBI) represents the inhibition of a M1-evoked MEP given a cerebellar conditioning pulse. The conditioning pulse, through a Magstim double-cone coil (see text footnote 2) at 50% stimulator output to minimize discomfort, was applied over the right cerebellum (5 cm lateral to occiput), 5 ms before the M1 test pulse at 120% rMT (51). CBI was quantified as percentage reduction of the conditioned relative to the unconditioned MEP.

2.4. Statistics

Tablet performance was analyzed with MATLAB⁶ and statistical analysis was performed with SPSS⁷ and R⁸. Normal distribution of data was assessed through Shapiro–Wilk tests. The following tablet measures were normally distributed: FR and MFT reaction times, and RhT IntraSubject Variability (ISV). TMS measures were normally distributed. Normally distributed variables were analyzed with ANOVAs with factors GROUP (Control, FEP, SCZ, and ASD), CONDITION (task-related) factors, and the CONDITION*GROUP interaction, including Bonferroni correction for post-hoc tests. RhT ISV was also analyzed for CUE and for GROUP*CUE interaction. Skewed variables were analyzed with non-parametric Scheirer–Ray–Hare tests (52, 53) with the same factors, and Dunn's post-hoc test (corrected for multiple comparisons). The level of significance was set to $p < 0.05$. Radar plots with z-scores for each group were calculated to summarize performance results.

Correlations between tablet performance variables and age, medication, NSS outcomes, and other clinical scales were tested with Spearman's rank-order correlation.

Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were used to evaluate group discrimination according to area under the curve (AUC), sensitivity and specificity of three dexterity measures (which showed the most significant group differences), and of NSS. We tested FEP vs. controls (One-vs-One approach), then FEP vs. controls, SCZ and ASD (One-vs-All approach). Cut-off points were identified with the Youden Index.

A decision tree analysis based on tablet performance was computed to classify the subjects according to groups. Data from our previous study (39) of 9 healthy control subjects was added to this analysis to increase statistical power. These subjects were examined using the same protocol, but without TMS measures. Twelve performance variables with most significant group differences, three from each of four tablet tasks (FR, RhT, MFT, and LT), were used for the decision tree analysis. A complementary Random forest analysis was performed, with training and validation samples (additional information in [Supplementary methods](#)).

3. Results

3.1. Clinical and demographical data

All groups (except FEP) comprised slightly more men than women. Patients with FEP were younger; the other groups were age-matched. Age of first episode was lowest in ASD, and equivalent in FEP and SCZ. Medication was similar among patients. This and symptom scores are detailed in [Table 1](#).

3.2. Group differences in tablet performance

In the *Finger Recognition task*, the ANOVA on reaction times showed a main effect of GROUP [$F(3) = 11.995$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.142$] and CONDITION [$F(2) = 36.832$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.253$], but no GROUP*CONDITION interaction [$F(6) = 0.953$, $p = 0.458$, $\eta^2 = 0.026$]. The Inverse condition produced slower reaction times compared to Perpendicular ($+62 \pm 22$ ms $p = 0.014$, Bonferroni corrected, here and in the following *post hoc* tests) and Mirror conditions ($+184 \pm 22$ ms: $p < 0.001$). Slower reaction times were observed in Perpendicular vs. Mirror condition ($p < 0.001$). Patient groups performed significantly slower than controls: FEP ($+137 \pm 25$ ms, $p < 0.001$), SCZ ($+69 \pm 25$ ms, $p = 0.040$), and ASD ($+114 \pm 25$ ms, $p < 0.001$), and FEP were slower than SCZ ($+68 \pm 25$ ms, $p = 0.041$) ([Figure 1A](#)). Percentage of Correct trials ([Supplementary Figure S1](#)) and percentage Coactivation showed similar group differences ([Supplementary Figure S2](#)).

Taken together, these results show significant deficits in the Finger Recognition task for patients with FEP, SCZ or ASD compared to control subjects, with generally highest deficits for FEP patients.

In the *Rhythm Tapping task*, no significant group differences were found in inter-tap-interval (ITI) accuracy [Scheirer-Ray-Hare, $H(3) = 7.542$, $p = 0.056$]. Still, ASD patients tended to show a decreased mean ITI under auditory Feedback (40% faster than required), but a better ITI in the NoFeedback condition, resulting in the largest group difference in ITI between Feedback vs. NoFeedback conditions ([Supplementary Figure S3](#)).

4 www.adinstruments.com

5 www.ced.co.uk

6 www.mathworks.com

7 www.ibm.com

8 <https://www.r-project.org/>

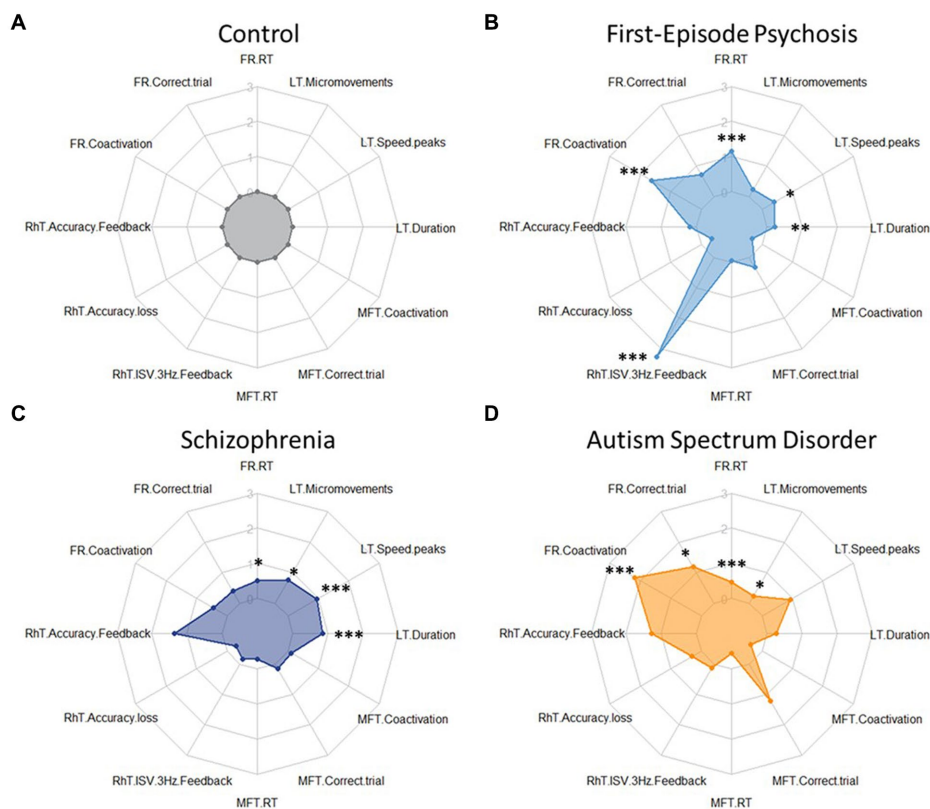


FIGURE 2

Radar plots for tablet task performance for each group Z-scores (clock-wise, starting from 12h) for key variables differentiating group performances: Finger Recognition (FR) task: reaction time, correct trial, and coactivations in *inverse* condition; Rhythm tapping (RhT) task: inter-tap-interval *Feedback*, inter-tap-interval *Feedback-NoFeedback*, and Intra Subject Variability 3Hz *Feedback*; Multi Finger Tapping (MFT) task: reaction time, correct trial, and coactivations for double taps; Line Tracking (LT) task: duration, number of velocity peaks, and number of micromovements in *single-task* condition. (A) Control group: performance data were normalized to 1 (and respective performance of the patient groups expressed as z-scores). Patient groups do not show generally decreased performance (i.e., uniformly increased radius of the plot), but show deficits in particular tasks and variables. (B) FEP patients showed higher (worse) scores in Finger Recognition (FR) reaction time and coactivations, and in Rhythm Tapping (RhT) ISV 3Hz *Feedback*. (C) SCZ patients showed higher (worse) scores in Rhythm Tapping (RhT) ITI *Feedback*, ITI *Feedback-NoFeedback*, and ISV 3Hz *Feedback*. (D) ASD patients showed higher (worse) scores in Finger Recognition coactivations and Multi-Finger Tapping correct trial. * show significant differences from control: *= $p < 0.05$; **= $p < 0.01$; ***= $p < 0.001$.

The three-way ANOVA of Intra Subject Variability (ISV) showed a significant GROUP [$F(3) = 11.485, p < 0.001, \eta^2 = 0.076$] (Figure 2B), CONDITION [$F(2) = 247.145, p < 0.001, \eta^2 = 0.541$], and CUE effect (Feedback or NoFeedback) [$F(1) = 182.096, p < 0.001, \eta^2 = 0.303$], and also a GROUP*CONDITION interaction [$F(6) = 2.250, p = 0.038, \eta^2 = 0.031$]. No GROUP*CUE interaction was found [$F(3) = 0.587, p = 0.624, \eta^2 = 0.004$]. Patients with FEP had a significantly higher average ISV across conditions and cues than all other groups (control $p < 0.001$; SCZ $p < 0.001$; ASD $p = 0.006$, Bonferroni corrected). At 3 Hz, patients with FEP showed a two-fold higher variability in the Feedback condition than the three other groups (Figure 1B).

No significant group differences were found in the *Multi Finger Tapping task*, nor in the *Sequence Tapping task*.

In the *Line Tracking task*, no significant differences were found between Single- and Dual-task conditions in duration, number of velocity peaks, and number of micromovements. Task duration showed significant differences for GROUP [Scheirer-Ray-Hare, $H(3) = 22.355, p < 0.001$] with FEP and SCZ groups being slower than controls (respectively $+5 \pm 3$ s; $p = 0.003$ and $+10 \pm 3$ s; $p < 0.001$, Dunn's test), SCZ being also significantly slower than ASD ($+5 \pm 3$ s; $p = 0.013$) (Figure 1C). Number of velocity peaks also showed significant

differences for GROUP [Scheirer-Ray-Hare, $H(3) = 18.336, p < 0.001$] with FEP and SCZ producing less smooth movement tracking than control (respectively $p = 0.010$ and $p < 0.001$, Dunn's test). Finally, micromovements showed a significant effect of GROUP [Scheirer-Ray-Hare, $H(3) = 8.893, p = 0.031$] with ASD (Dunn's test, $p = 0.030$) and SCZ ($p = 0.043$) exhibiting more micromovements than controls.

All significant differences presented here remained significant when comparing the FEP group with age-matched controls.

Dexterity impairment profiles: The performances in the four tablet tasks (in Finger Recognition, Rhythm Tapping, Multi Finger Tapping, and Line Tracking) are summarized as radar plots (Figure 2).

3.3. Absence of correlation between tablet performance and clinical scores

No significant correlations were found between age or medication and tablet performance variables used for patient identification ($N = 72$, all $r < 0.261, p > 0.267$). No consistent significant correlations were found between tablet measures and clinical scores across the 4 groups (or within the 3 patient groups for PANSS or BPRS).

3.4. Group differences in clinical NSS scores

The control group had significantly lower NSS total scores compared to the 3 patient groups (Figure 1D). Significantly higher scores were found in NSS subscales for the SCZ and ASD group compared to controls (Supplementary Figure S5). NSS (total or subscale) scores were not significantly different between patient groups. Patients with FEP and those with SCZ has similar PANSS scores (Total, Positive, and Negative; Supplementary Figure S7). No correlations were found between NSS scores and tablet measures.

3.5. Sensitivity and specificity of tablet performance variables for discriminating FEP patients from controls or other psychiatric groups

Three measures, showing the most significant differences between FEP and control subjects, were used for calculating ROC curves: Reaction Time and Coactivations of the Finger Recognition task, and ISV of the Rhythm Tapping task. Tablet variables showed similar sensitivity, but better specificity and larger area under the curve than NSS scores (Table 2), whether for One-vs-One (Figures 3A,B) or One-vs-All approaches (Figures 3C,D). Similar results were found when comparing the FEP group against the SCZ group (Supplementary Figure S8).

3.6. Decision tree (classification) analysis

The CART decision tree (Figure 4) showed a fair classification of subjects, particularly for FEP patients in the first iteration with 13/20 subjects correctly classified using the Rhythm Tapping task. Further iterations allowed the identification of 25/29 controls, 18/20 FEP patients, 18/20 ASD, but only 13/20 SCZ patients.

The complementary Random Forest analysis (Table 3) provided improved results: Good sensitivity (>92%) and specificity (>72%) for classification of control subjects vs. FEP patients. Classification of patients with SCZ or ASD showed high specificity (>90%), but low sensitivity (<38%). The model shows a 100% positive predictive value for ASD and between 50 and 70% for the other groups, while the negative predictive values scale better (between 80 and 100%), specifically for the FEP group with no false negative result. The corresponding confusion matrix from the validation sample (30% of subjects, $N=30$) showed that the model predicted correctly

11/12 control subjects, 4/4 FEP, 3/8 SCZ, and 1/6 ASD patients (Table 3).

3.7. Neurophysiological (TMS) group differences and relation to tablet performance

No significant group differences were found in cortical excitation measures, i.e., for resting Motor Threshold [ANOVA, $F(3)=1.648$, $p=0.186$] and slope of Recruitment Curve [ANOVA, $F(3)=1.597$, $p=0.198$]. Detailed results in Supplementary Table S1.

Regarding motor cortex inhibition, ANOVA of SICI showed a significant effect of GROUP [$F(3)=8.791$, $p<0.001$]. Post-hoc showed significantly lower SICI (40%) in FEP patients (Figure 5A), compared to control subjects (75%, $p<0.001$), to SCZ (60%, $p=0.025$) and ASD patients (63%, $p=0.009$). SICI was similar in SCZ ($p=0.271$) and ASD ($p=0.498$) compared to controls. When controlling for antipsychotic medication, the difference in SICI between FEP and SCZ remained significant (ANCOVA, $F=5.89$, $p=0.021$).

Cerebellar inhibition (CBI) did not show any significant effect of GROUP [ANOVA, $F(3)=2.433$, $p=0.073$]. Nonetheless (Figure 5B), we found weakest CBI in FEP (0% = no CBI) compared to SCZ (3%), ASD (4%) and controls (10%).

4. Discussion

In this study we provide novel tablet-based multi-component data on manual dexterity in patients with FEP. These data discriminate FEP from healthy controls, and from patients with SCZ and ASD. We also show a specific decrease of cortical inhibition in FEP.

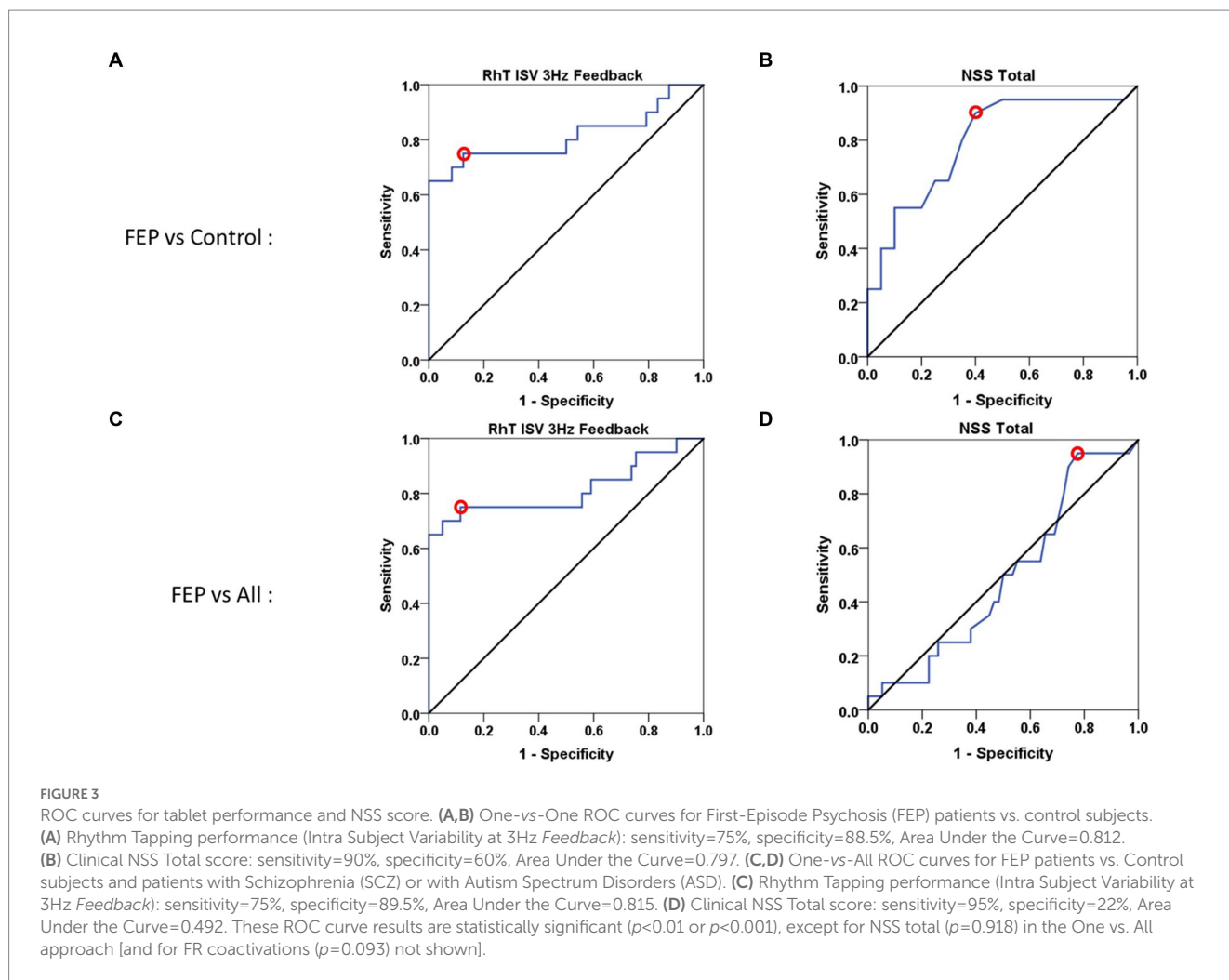
4.1. Identification of patients with FEP through manual dexterity tasks (tablet vs. NSS)

Using direct comparison *via* ROC curves, two tablet performance variables (from the Rhythm Tapping task and Finger Recognition task) discriminated FEP patients from control subjects with similar sensitivity (~75%), but higher specificity (~90%) compared to clinical NSS scores. Better specificity was particularly clear in distinguishing FEP from Control, SCZ and ASD groups (specificity: NSS = 22% vs. dexterity > 70%). The One-vs-All approach used here allowed distinguishing between FEP and pooled Control/SCZ/ASD groups.

TABLE 2 Comparative ROC curve results for three tablet performance measures and for NSS score.

Variable	One-vs-One ROC curve			One-vs-All ROC curve		
	Sensitivity	Specificity	AUC	Sensitivity	Specificity	AUC
Finger Recognition task Var: Reaction Time	93%	80%	0.81 ± 0.08	93%	70%	0.80 ± 0.05
Finger Recognition task Var: Coactivation	90%	50%	0.76 ± 0.09	90%	40%	0.65 ± 0.08
Rhythm Tapping task Var: ISV	75%	90%	0.83 ± 0.08	75%	90%	0.83 ± 0.08
NSS total score	90%	60%	0.80 ± 0.07	95%	22%	0.49 ± 0.07

One-vs-One analysis of FEP patients vs. Control subjects, and One-vs-All analysis of FEP vs. Control vs. SCZ vs. ASD. AUC, area under the curve (±SD). Variables: Reaction Time in the *Inverse* condition. Coactivation in the *Inverse* condition. ISV, Intra Subject Variability in the *3 Hz Feedback* condition.



Good discrimination was also found between FEP and SCZ groups (Supplementary Figure S8). One-vs-all comparison was undertaken to test the tablet in an ecological manner, with the rationale of detecting FEP against a population with large variability, i.e., approaching that of the general population, in order to use the tablet as a screening instrument for detection of at-risk population.

Decision tree and Random forest analysis, that use (in contrast to ROC curves) multiple tablet performance measures, were applied to attempt distinguishing subjects of each group. Detection of FEP patients through these methods corroborated our ROC results: according to the positive and negative prediction values and balanced accuracy, patients with FEP were distinguished with least error, followed by Control subjects and patients with SCZ. Classification of patients with ASD was most difficult. Thus Decision tree and Random Forest analysis allow for partial discrimination between all four groups. Although promising, the model requires larger samples to be improved. Together, quantitative tablet-derived measures of manual dexterity provide better behavioral diagnostic markers of FEP than clinical NSS.

4.2. Comparison to other markers

Rapid, easy-to-use, quantitative and non-subjective tools remain a key challenge in psychiatry (54). Several approaches have been

investigated to identify SCZ and/or FEP by symptom/neuropsychological criteria, by other behavioral abnormalities (e.g., gaze), by cognitive deficits (attention, language), or by biological markers (brain imaging, genotype) (55). It seems therefore worthwhile to compare the detection accuracy of the tablet markers against other markers.

First, symptom criteria: Clinical scales can detect FEP with ~77% sensitivity and ~70% specificity among new referrals to mental health services (56), though patients with mild symptoms remain typically undetected (57). Second, other behavioral markers: gaze abnormalities, e.g., antisaccades or number of fixations (58–63), show comparable FEP detection accuracy (~77% sensitivity, ~81% specificity). Third, cognitive abilities: abnormal language production detects FEP patients with sensitivity and specificity of about 70–80% (64, 65). Our dexterity measures thus achieved similar or better sensitivity and specificity than most other symptomatological/behavioral/cognitive approaches. However, none of these markers achieves sufficient detection accuracy on its own, but they may be useful in early screening, which would need complementary confirmation through more costly, but typically more accurate biological markers, whether molecular (66) or brain imaging (55, 67–69). More generally, a multimodal approach to FEP detection seems to be warranted.

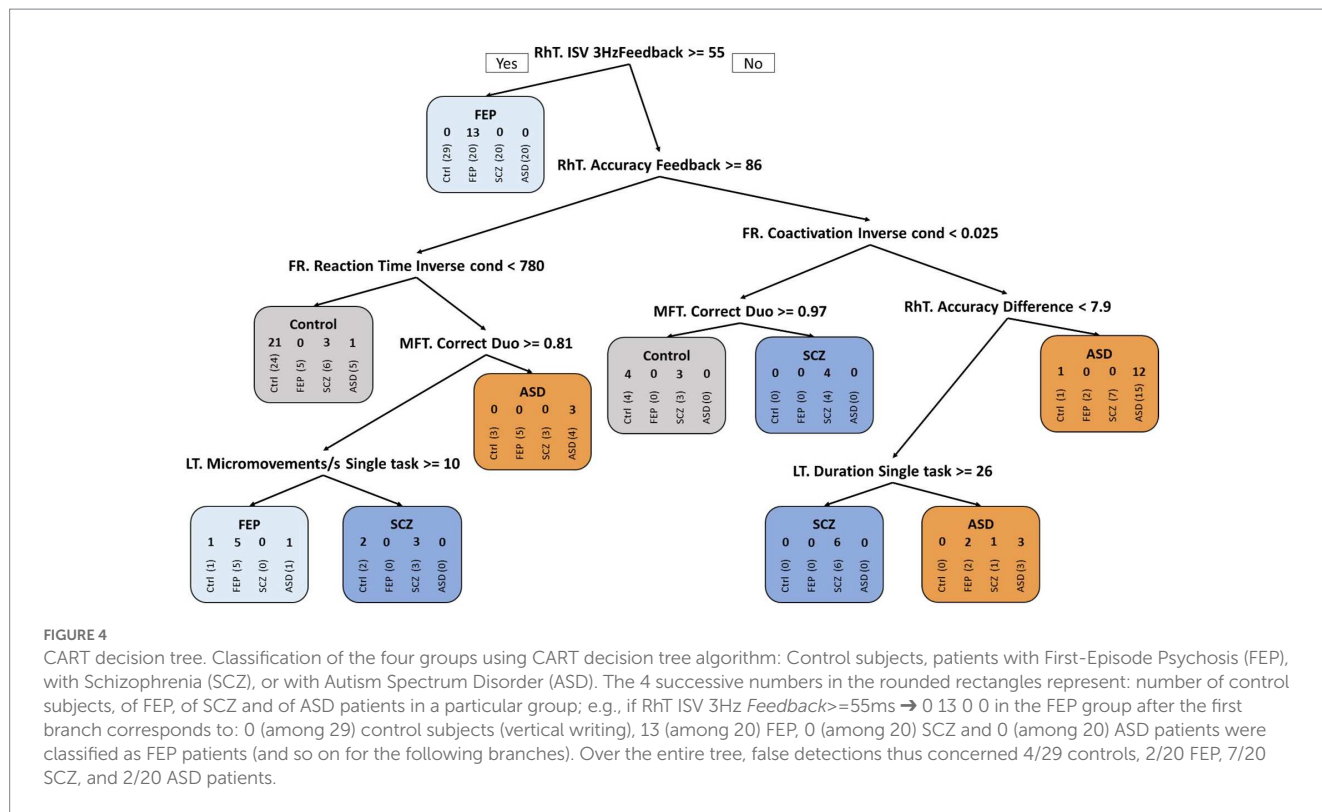


Table 3 Random Forest analysis for the four groups: control subjects, FEP patients, SCZ patients, and ASD patients.

A. Random Forest statistics				
	Control	FEP	SCZ	ASD
Sensitivity	92%	100%	38%	17%
Specificity	72%	85%	91%	100%
Pos. Pred. Value	69%	50%	60%	100%
Neg. Pred. Value	93%	100%	80%	83%
Balanced accuracy	82%	92%	64%	58%

B. Confusion Matrix from validation sample (N=30)				
Pred/Ref	Control N=12	FEP N=4	SCZ N=8	ASD N=6
Control	11	0	4	1
FEP	1	4	1	2
SCZ	0	0	3	2
ASD	0	0	0	1

Random Forest statistics over the four groups: Good classification (92% sensitivity, 72% specificity) for control subjects and for FEP patients (100% sensitivity, 85% specificity). ASD and SCZ groups showed high specificity (>90%) but low sensitivity (<38%).

Confusion Matrix of the four groups (after training on 70% of the group populations, N = 59): Correct classification in the validation subgroup (N = 30) of 11/12 control subject, 4/4 FEP patients, 3/8 SCZ patients, and 1/6 ASD patients. Thus, ASD patients were most difficult to classify/identify. See Supplementary Figure S6 for importance of the selected variables.

4.3. Sensorimotor aspects of group differences in manual dexterity (tablet tasks)

As expected, patients with FEP or SCZ showed deficits in tablet performance, in line with previous studies on sensorimotor deficits assessed by NSS in SCZ (18, 43, 70, 71) and in Ultra-High-Risk

individuals (41). We further confirmed (Figure 2) differential group deficits in manual dexterity in patients with ASD (13). More specifically, weaker performance in Finger Recognition is consistent with slower and less accurate mental rotation in SCZ (72, 73) and FEP (74), but not in ASD (75, 76). In Rhythm Tapping, only FEP patients were impaired, in contrast to deficient temporal perception shown in SCZ and ASD (77, 78), a discrepancy likely due to task differences. Sensorimotor

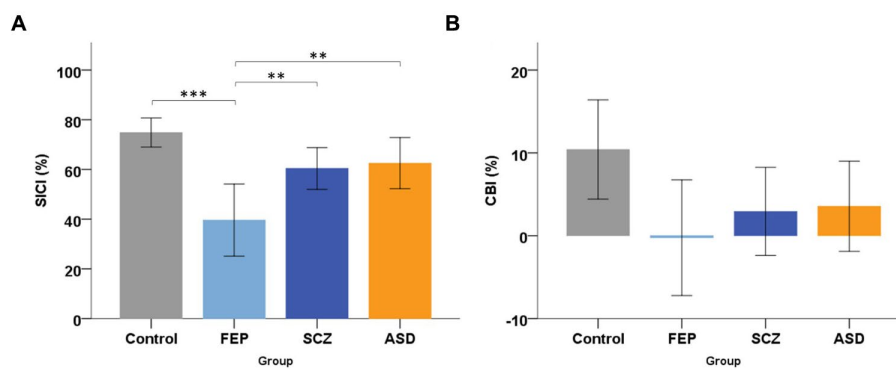


FIGURE 5

Transcranial magnetic stimulation group results. (A) Mean short-latency intracortical inhibition (SICI, %), for the four groups: Control subjects, patients with First-Episode Psychosis (FEP), with Schizophrenia (SCZ), or with Autism Spectrum Disorder (ASD). Error bars and horizontal brackets as in Figure 1. Post-hoc tests revealed that FEP patients had a significantly lower (weaker) SICI compared to Control subjects, to SCZ and ASD patients. (B) Mean Cerebellar Brain Inhibition (CBI, %) of M1 for the four groups. Error bars as in Figure 1. Post-hoc tests did not show any significant group difference in CBI. * show significant differences: $*=p<0.05$; $**=p<0.01$; $***=p<0.001$.

accuracy in Line Tracking was affected in SCZ and FEP groups, consistent with previous findings (30, 79), whereas ASD patients showed good tracking performance, unlike previously reported using grip force control measures (13). Expected group differences in divided attention, operationalized by the Line Tracking Dual-task condition, were not found, likely due to sub-optimal tablet task conditions.

4.4. TMS-related neurophysiological markers

Although there were no significant group differences in Cerebellar Brain Inhibition, the non-significant trend for reduced CBI in FEP vs. controls is in line with previous reports in SCZ (33).

However, significantly reduced SICI in FEP, and trends to reduced SICI in ASD and SCZ, were consistent with previous results in FEP (44), ASD (80–82), and SCZ (30, 83, 84). Age disparity (younger FEP subjects) is not likely to explain this SICI group difference since SICI was shown to not relate to age (85). We found no evidence for altered cortical excitability in patient groups, in line with our previous report (30), but in contrast to other studies (86, 87). Together these results suggest that reduced SICI is a stronger marker for FEP, a neurodevelopmentally volatile phase (5), than for SCZ or ASD. This needs confirmation in larger studies and might be expanded to Ultra-High-Risk patients.

4.5. Limitations

Here we discuss potential issues that may have affected our data and biased the results. This was a pilot study and our results need to be confirmed in larger samples. Expansion to ultra-high risk (UHR) subjects could provide valuable insights to sensorimotor signatures present early in the development of psychosis. Regarding the measures used, the (18) NSS scale, associated with structural motor cortex alterations (70), is not the only available NSS scale. We do not know whether other NSS scales would have given similar results. Subclinical attentional deficits may have affected our dexterity

measures (30). We attempted (without success) to quantify divided attention through the dual-task condition in the line-tracking task. Age difference across groups, unavoidable in comparisons of FEP against the other groups, may have contaminated results. However, we did find a similar difference in tablet performance in FEP when comparing to an age-matched sub-sample. Another potential methodological bias was that we added 9 control subjects in the classification analysis. However, FEP remained the best classified group even with 20 subjects in each group. Medication did not seem to confound our results since including medication in the ANCOVA analysis gave similar results. We did not have information on whether patients had received psychotherapy, which can improve symptoms and functioning of psychotic patients (88, 89). Regarding the interpretation of results, one could also argue that we did not distinguish FEP from SCZ and ASD, but only discriminated between acute psychotic disorder (FEP) and chronic psychotic disorder [as in SCZ and ASD; (4)]. However, patients with FEP and those with SCZ had similar PANSS scores (see Supplementary Figure S7), suggesting that our measures of dexterity capture sensorimotor aspects particular to FEP and not explained by severity of psychotic symptoms. Finally, in our TMS measurements of CBI we used rather low and constant stimulation intensity (to avoid discomfort) and CBI may have been stronger if using higher stimulation intensities (51).

4.6. Conclusion

Patients with first-episode psychosis showed impairments in manual dexterity compared to control subjects when assessed by a new tablet application. Differential manual deficits were also present in patients with schizophrenia or autism spectrum disorder. Tablet-based measures, used as behavioral markers, allowed identification of first-episode psychosis patients vs. control subjects, and differentiated FEP from patients with schizophrenia and patients with autism spectrum disorder with good sensitivity and specificity, and more accurately than detection using neurological soft signs. Neurophysiological alterations were also present with a strongly reduced cortical inhibition in patients with first-episode psychosis.

The behavioral results suggest that tablet-based measures of manual dexterity may serve as promising complementary markers for the detection of first-episode psychosis. Replication in a larger cohort is currently under investigation.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by CPP Sud Mediterranee V nr: 2018-A01945-50, PI MO Krebs. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

MM, M-OK, and PL designed the study. QL conducted the analysis and wrote first draft. AR, LC, MT, and AA collected eNSS and TMS data. LC designed the tablet application and data extraction scripts. NB performed clinical assessments. AL, GTa, VM, IA, and MC recruited patients and obtained patient consent. GTu supervised decision tree analysis. PL supervised data collection and analysis. MM and PL revised the drafts. All authors contributed to revision of the final draft and approved it.

Funding

AR and LC were financed by Fondation Pierre Deniker (Fondation de l'Avenir, FS-MAT-17), and QL was financed by the reference ANR-18-RHUS-0014 ("Project PsyCARE").

References

- Breitborde NJK, Srihari VH, Woods SW. Review of the operational definition for first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry*. (2009) 3:259–65. doi: 10.1111/j.1751-7893.2009.00148.x
- Stone JM, Fisher HL, Major B, Chisholm B, Woolley J, Lawrence J, et al. Cannabis use and first-episode psychosis: relationship with manic and psychotic symptoms, and with age at presentation. *Psychol Med*. (2014) 44:499–506. doi: 10.1017/S0033291713000883
- Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis: the critical period hypothesis. *Br J Psychiatry*. (1998) 172:53–9. doi: 10.1192/S0007125000297663
- Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. (2016) 15:485–515. doi: 10.1038/nrd.2016.28
- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. (2010) 468:187–93. doi: 10.1038/nature09552
- Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry*. (2017) 16:251–65. doi: 10.1002/wps.20446
- Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*. (2013) 150:3–10. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.028
- Joa I, Bjornestad J, Johannessen JO, Langeveld J, Stain HJ, Weibell M, et al. Early detection of ultra high risk for psychosis in a Norwegian catchment area: the two year

Acknowledgments

We thank the 'Delegation à la Recherche Clinique et Innovation' (DRCI) of Sainte-Anne Hospital for their help in conducting the study, which was in part financed by Fondation Pierre Deniker (Fondation de l'Avenir, FS-MAT-17), and by the French government's "Investissements d'Avenir" program, which is managed by the Agence Nationale de la Recherche (ANR), under the reference ANR-18-RHUS-0014 ("Project PsyCARE").

Conflict of interest

MT and PL own shares in Dextrain company (www.dextrain.com) which develops and commercializes solutions for measurement and rehabilitation of manual dexterity. MT, MM, and PL have a patent on the DexTrain manipulandum (WO2020070305A1) and method for evaluating manual dexterity (WO2016184935A2).

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

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2023.1200864/full#supplementary-material>

- follow-up of the prevention of psychosis study. *Front Psych*. (2021) 12:573905. doi: 10.3389/fpsy.2021.573905
- Hirjak D, Wolf RC, Koch SC, Mehl L, Kelbel JK, Kubera KM, et al. Neurological abnormalities in recent-onset schizophrenia and asperger-syndrome. *Front Psych*. (2014) 5:91. doi: 10.3389/fpsy.2014.00091
- Manschreck TC, Maher BA, Candela SF. Earlier age of first diagnosis in schizophrenia is related to impaired motor control. *Schizophr Bull*. (2004) 30:351–60. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a007084
- Molstrom IM, Nordgaard J, Urfer-Parnas A, Handest R, Berge J, Henriksen MG. The prognosis of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis with meta-regression of 20-year follow-up studies. *Schizophr Res*. (2022) 250:152–63. doi: 10.1016/j.schres.2022.11.010
- Martinez G, Mosconi E, Daban-Huard C, Parellada M, Fananas L, Gaillard R, et al. "A circle and a triangle dancing together": alteration of social cognition in schizophrenia compared to autism spectrum disorders. *Schizophr Res*. (2019) 210:94–100. doi: 10.1016/j.schres.2019.05.043
- Carment L, Khoury E, Dupin L, Guedj L, Bendjema N, Cuenca M, et al. Common vs. distinct visuomotor control deficits in autism spectrum disorder and schizophrenia. *Autism Res*. (2020) 13:885–96. doi: 10.1002/aur.2287
- Spek AA, Wouters SGM. Autism and schizophrenia in high functioning adults: behavioral differences and overlap. *Res Autism Spectr Disord*. (2010) 4:709–17. doi: 10.1016/j.rasd.2010.01.009

15. Shishido E, Ogawa S, Miyata S, Yamamoto M, Inada T, Ozaki N. Application of eye trackers for understanding mental disorders: cases for schizophrenia and autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology Reports*. (2019) 39:72–7. doi: 10.1002/npr.2.12046
16. Domínguez-Iturza N, Lo AC, Shah D, Armendáriz M, Vannelli A, Mercaldo V, et al. The autism-and schizophrenia-associated protein CYFIP1 regulates bilateral brain connectivity and behaviour. *Nat Commun*. (2019) 10:3454. doi: 10.1038/s41467-019-11203-y
17. Walther S, Eisenhardt S, Bohlhalter S, Vanbellingen T, Müri R, Strik W, et al. Gesture performance in schizophrenia predicts functional outcome after 6 months. *Schizophr Bull*. (2016) 42:1326–33. doi: 10.1093/schbul/sbw124
18. Krebs MO, Gut-Fayand A, Bourdel MC, Dischamps J, Olié JP. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res*. (2000) 45:245–60. doi: 10.1016/S0920-9964(99)00206-6
19. Rossi A, De Cataldo S, Di Michele V, Manna V, Ceccoli S, Stratta P, et al. Neurological soft signs in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. (1990) 157:735–9. doi: 10.1192/bjp.157.5.735
20. Schröder J, Niethammer R, Geider FJ, Reitz C, Binkert M, Jauss M, et al. Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res*. (1991) 6:25–30. doi: 10.1016/0920-9964(91)90017-L
21. Dazzan P, Murray RM. Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *Br J Psychiatry*. (2002) 181:S50–7. doi: 10.1192/bjp.181.43.s50
22. Chrobak AA, Siuda-Krzywicka K, Soltys Z, Siwek GP, Bohaterewicz B, Sobczak AM, et al. Relationship between neurological and cerebellar soft signs, and implicit motor learning in schizophrenia and bipolar disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. (2020) 111:110137. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110137
23. Picard H, Amado I, Mouchet-Mages S, Olié JP, Krebs MO. The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences. *Schizophr Bull*. (2008) 34:155–72. doi: 10.1093/schbul/sbm049
24. Picard H, Le Seac'h A, Amado I, Gaillard R, Krebs MO, Beauvillain C. Impaired saccadic adaptation in schizophrenic patients with high neurological soft sign scores. *Psychiatry Res*. (2012) 199:12–8. doi: 10.1016/j.psychres.2012.04.039
25. Herold CJ, Essig M, Schröder J. Neurological soft signs (NSS) and brain morphology in patients with chronic schizophrenia and healthy controls. *PLoS One*. (2020) 15:e0231669. doi: 10.1371/journal.pone.0231669
26. Hirjak D, Rashidi M, Fritze S, Bertolino AL, Geiger LS, Zang Z, et al. Patterns of co-altered brain structure and function underlying neurological soft signs in schizophrenia spectrum disorders. *Hum Brain Mapp*. (2019) 40:5029–41. doi: 10.1002/hbm.24755
27. Hirjak D, Thomann PA, Kubera KM, Stieltjes B, Wolf RC. Cerebellar contributions to neurological soft signs in healthy young adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. (2016) 266:35–41. doi: 10.1007/s00406-015-0582-4
28. Quispe Escudero D, Herold CJ, Kong L, Schröder J. Neurological soft signs (NSS) and gray matter volume (GMV) in first-episode psychosis: an analysis of NSS motor subscores. *Psychiatry Res Neuroimaging*. (2020) 300:111067. doi: 10.1016/j.psychres.2020.111067
29. Mouchet-Mages S, Rodrigo S, Cachia A, Mouaffak F, Olié JP, Meder JF, et al. Correlations of cerebello-thalamo-prefrontal structure and neurological soft signs in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. (2011) 123:451–8. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01667.x
30. Carment L, Dupin L, Guedj L, Térémetz M, Krebs MO, Cuenca M, et al. Impaired attentional modulation of sensorimotor control and cortical excitability in schizophrenia. *Brain*. (2019) 142:2149–64. doi: 10.1093/brain/awz127
31. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry*. (2002) 59:347–54. doi: 10.1001/archpsyc.59.4.347
32. Cai XL, Wang YM, Wang Y, Zhou HY, Huang J, Wang Y, et al. Neurological soft signs are associated with altered cerebellar-cerebral functional connectivity in schizophrenia. *Schizophr Bull*. (2021) 47:1452–62. doi: 10.1093/schbul/sbaa200
33. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Fountain SI, Chen R. Reduced cerebellar inhibition in schizophrenia: a preliminary study. *Am J Psychiatry*. (2005) 162:1203–5. doi: 10.1176/appi.ajp.162.6.1203
34. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Ranieri F, Ricci V, et al. Segregating two inhibitory circuits in human motor cortex at the level of GABA_A receptor subtypes: a TMS study. *Clin Neurophysiol*. (2007) 118:2207–14. doi: 10.1016/j.clinph.2007.07.005
35. Cash RFH, Noda Y, Zomorodi R, Radhu N, Farzan F, Rajji TK, et al. Characterization of glutamatergic and GABA_A-mediated neurotransmission in motor and dorsolateral prefrontal cortex using paired-pulse TMS-EEG. *Neuropsychopharmacology*. (2017) 42:502–11. doi: 10.1038/npp.2016.133
36. Bunney WE, Bunney BG. Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Res Rev*. (2000) 31:138–46. doi: 10.1016/S0165-0173(99)00031-4
37. Carment L, Dupin L, Guedj L, Térémetz M, Cuenca M, Krebs M-O, et al. Neural noise and cortical inhibition in schizophrenia. *Brain Stimulation*. (2020) 13:1298–1304. doi: 10.1016/j.brs.2020.06.015
38. Adams RA, Bush D, Zheng F, Meyer SS, Kaplan R, Orfanos S, et al. Impaired theta phase coupling underlies frontotemporal dysconnectivity in schizophrenia. *Brain*. (2020) 143:1261–77. doi: 10.1093/brain/awaa035
39. Rabah A, Le Boterff Q, Carment L, Bendjema N, Térémetz M, Dupin L, et al. A novel tablet application for assessment of manual dexterity and its components: a reliability and validity study in healthy subjects. *J Neuroeng Rehabil*. (2022) 19:35. doi: 10.1186/s12984-022-01011-9
40. Térémetz M, Carment L, Brénugat-Herne L, Croca M, Bleton JP, Krebs MO, et al. Manual dexterity in schizophrenia—a neglected clinical marker? *Front Psych*. (2017) 8:120. doi: 10.3389/fpsy.2017.00120
41. Chan RCK, Cui HR, Chu MY, Zhang TH, Wang Y, Wang Y, et al. Neurological soft signs precede the onset of schizophrenia: a study of individuals with schizotypy, ultra-high-risk individuals, and first-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. (2018) 268:49–56. doi: 10.1007/s00406-017-0828-4
42. Bachmann S, Degen C, Geider FJ, Schröder J. Neurological soft signs in the clinical course of schizophrenia: results of a meta-analysis. *Front Psych*. (2014) 5:185. doi: 10.3389/fpsy.2014.00185
43. Herold CJ, Lässer MM, Seidl UW, Hirjak D, Thomann PA, Schröder J. Neurological soft signs and psychopathology in chronic schizophrenia: a cross-sectional study in three age groups. *Front Psych*. (2018) 9:98. doi: 10.3389/fpsy.2018.00098
44. Hasan A, Wobrock T, Grefkes C, Labusga M, Levold K, Schneider-Axmann T, et al. Deficient inhibitory cortical networks in antipsychotic-naïve subjects at risk of developing first-episode psychosis and first-episode schizophrenia patients: a cross-sectional study. *Biol Psychiatry*. (2012) 72:744–51. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.03.005
45. Wechsler SD. Wechsler Adult Intelligence, and Fourth Edition. *Technical and interpretive manual*. (2008) San Antonio: Psychological Corporation.
46. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. (1987) 13:261–76. doi: 10.1093/schbul/13.2.261
47. Ventura J, Green MF, Shaner A, Liberman RP. Training and quality assurance with the Brief Psychiatric Rating Scale: “The drift busters.”. *Int J Methods Psychiatr Res*. (1993) 3:221–44.
48. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. (1935) 18:643–62. doi: 10.1037/h0054651
49. Térémetz M, Colle F, Hamdoun S, Maier MA, Lindberg PG. A novel method for the quantification of key components of manual dexterity after stroke. *J Neuroeng Rehabil*. (2015) 12:64. doi: 10.1186/s12984-015-0054-0
50. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. (1994) 91:79–92. doi: 10.1016/0013-4694(94)90029-9
51. Fernandez L, Major BP, Teo WP, Byrne LK, Enticott PG. Assessing cerebellar brain inhibition (CBI) via transcranial magnetic stimulation (TMS): a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. (2018) 86:176–206. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.11.018
52. Scheirer CJ, Ray WS, Hare N. The analysis of ranked data derived from completely randomized factorial designs. *Biometrics*. (1976) 32:429–34. doi: 10.2307/2529511
53. Sokal RR, Rohlf FJ. *Biometry. The principles and practice of statistics in biological research*. 3rd edn. New York: WH Freeman & Co.
54. Burton BK, Hjorthøj C, Jepsen JR, Thorup A, Nordentoft M, Plessen KJ. Research review: do motor deficits during development represent an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatr*. (2016) 57:446–56. doi: 10.1111/jcpp.12479
55. Pettersson-Yeo W, Benetti S, Marquand AF, Dell’acqua F, Williams SCR, Allen P, et al. Using genetic, cognitive and multi-modal neuroimaging data to identify ultra-high-risk and first-episode psychosis at the individual level. *Psychol Med*. (2013) 43:2547–62. doi: 10.1017/S003329171300024X
56. Boonstra N, Wunderink L, Sytema S, Wiersma D. Improving detection of first-episode psychosis by mental health-care services using a self-report questionnaire. *Early Interv Psychiatry*. (2009) 3:289–95. doi: 10.1111/j.1751-7893.2009.00147.x
57. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Pickler H, Steinmeyer EM, Ruhrmann S. Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. *Clin Neuropsychiatry*. (2007) 4:11–22.
58. Benson PJ, Beedie SA, Shephard E, Giegling I, Rujescu D, St Clair D. Simple viewing tests can detect eye movement abnormalities that distinguish schizophrenia cases from controls with exceptional accuracy. *Biol Psychiatry*. (2012) 72:716–24. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.04.019
59. Bittencourt J, Velasques B, Teixeira S, Basile LF, Salles JL, Nardi AE, et al. Saccadic eye movement applications for psychiatric disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. (2013) 9:1393–409. doi: 10.2147/NDT.S45931
60. Caldani S, Bucci MP, Lamy JC, Seassau M, Bendjema N, Gadel R, et al. Saccadic eye movements as markers of schizophrenia spectrum: exploration in at-risk mental states. *Schizophr Res*. (2017) 181:30–7. doi: 10.1016/j.schres.2016.09.003
61. Hutton SB, Crawford TJ, Puri BK, Duncan LJ, Chapman M, Kennard C, et al. Smooth pursuit and saccadic abnormalities in first-episode schizophrenia. *Psychol Med*. (1998) 28:685–92. doi: 10.1017/S0033291798006722

62. Reilly JL, Frankovich K, Hill S, Gershon ES, Keefe RSE, Keshavan MS, et al. Elevated antisaccade error rate as an intermediate phenotype for psychosis across diagnostic categories. *Schizophr Bull.* (2014) 40:1011–21. doi: 10.1093/schbul/sbt132
63. Wolf A, Ueda K, Hirano Y. Recent updates of eye movement abnormalities in patients with schizophrenia: a scoping review. *Psychiatry Clin Neurosci.* (2021) 75:82–100. doi: 10.1111/pcn.13188
64. Corcoran CM, Cecchi GA. Using language processing and speech analysis for the identification of psychosis and other disorders. *Biol Psychiatry.* (2020) 5:770–9. doi: 10.1016/j.bpsc.2020.06.004
65. de Boer JN, Brederoo SG, Voppel AE, Sommer IEC. Anomalies in language as a biomarker for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* (2020) 33:212–8. doi: 10.1097/YCO.0000000000000595
66. Chan MK, Krebs MO, Cox D, Guest PC, Yolken RH, Rahmoune H, et al. Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. *Transl Psychiatry.* (2015) 5:e601. doi: 10.1038/tp.2015.91
67. Cao H, Wei X, Hu N, Zhang W, Xiao Y, Zeng J, et al. Cerebello-thalamo-cortical hyperconnectivity classifies patients and predicts long-term treatment outcome in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull.* (2021) 48:505–13. doi: 10.1093/schbul/sbab112
68. Haller S, Borgwardt SJ, Schindler C, Aston J, Radue EW, Riecher-Rössler A. Can cortical thickness asymmetry analysis contribute to detection of at-risk mental state and first-episode psychosis?: a pilot study. *Radiology.* (2009) 250:212–21. doi: 10.1148/radiol.2501072153
69. Vieira S, Gong QY, Pinaya WHL, Scarpazza C, Tognin S, Crespo-Facorro B, et al. Using machine learning and structural neuroimaging to detect first episode psychosis: reconsidering the evidence. *Schizophr Bull.* (2020) 46:17–26. doi: 10.1093/schbul/sby189
70. Gay O, Plaze M, Oppenheim C, Mouchet-Mages S, Gaillard R, Olié JP, et al. Cortex morphology in first-episode psychosis patients with neurological soft signs. *Schizophr Bull.* (2013) 39:820–9. doi: 10.1093/schbul/sbs083
71. Walther S, Mittal VA. Why we should take a closer look at gestures. *Schizophr Bull.* (2016) 42:259–61. doi: 10.1093/schbul/sbv229
72. de Vignemont F, Zalla T, Posada A, Louvegnez A, Koenig O, Georgieff N, et al. Mental rotation in schizophrenia. *Conscious Cogn.* (2006) 15:295–309. doi: 10.1016/j.concog.2005.08.001
73. Mazhari S, Moghadas Tabrizi Y. Abnormalities of mental rotation of hands associated with speed of information processing and executive function in chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* (2014) 68:410–7. doi: 10.1111/pcn.12148
74. Bâ MB, Curtis L, Pellizzer G. Viewer and object mental rotation in young adults with psychotic disorders. *Schizophr Res.* (2022) 240:92–102. doi: 10.1016/j.schres.2021.12.040
75. Soulières I, Zeffiro TA, Girard ML, Mottron L. Enhanced mental image mapping in autism. *Neuropsychologia.* (2011) 49:848–57. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.027
76. Thérien VD, Degré-Pelletier J, Barbeau EB, Samson F, Soulières I. Differential neural correlates underlying mental rotation processes in two distinct cognitive profiles in autism. *Neuroimage.* (2022) 36:103221. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.103221
77. Giersch A, Poncelet PE, Capa RL, Martin B, Duval CZ, Curziotti M, et al. Disruption of information processing in schizophrenia: the time perspective. *Schizophr Res.* (2015) 2:78–83. doi: 10.1016/j.schres.2015.04.002
78. Lambrechts A, Falter-Wagner CM, van Wassenhove V. Diminished neural resources allocation to time processing in autism spectrum disorders. *Neuroimage.* (2018) 17:124–36. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.09.023
79. Silver H, Shlomo N, Schwartz M, Hocherman S. Impaired visuomotor function in schizophrenic patients compared with control subjects. *JNP.* (2002) 14:72–6. doi: 10.1176/jnp.14.1.72
80. Enticott PG, Kennedy HA, Rinehart NJ, Tonge BJ, Bradshaw JL, Fitzgerald PB. GABAergic activity in autism spectrum disorders: an investigation of cortical inhibition via transcranial magnetic stimulation. *Neuropharmacology.* (2013) 68:202–9. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.017
81. Masuda F, Nakajima S, Miyazaki T, Yoshida K, Tsugawa S, Wada M, et al. Motor cortex excitability and inhibitory imbalance in autism spectrum disorder assessed with transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *Transl Psychiatry.* (2019) 9:1–9. doi: 10.1038/s41398-019-0444-3
82. Oberman L, Ifert-Miller F, Najib U, Bashir S, Woollacott I, Gonzalez-Heydrich J, et al. Transcranial magnetic stimulation provides means to assess cortical plasticity and excitability in humans with fragile x syndrome and autism spectrum disorder. *Front Synaptic Neurosci.* (2010) 2:26. doi: 10.3389/fnsyn.2010.00026
83. Bunde T, Wobrock T, Strube W, Padberg F, Palm U, Falkai P, et al. Motor cortical excitability assessed by transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: a systematic review. *Brain Stimul.* (2014) 7:158–69. doi: 10.1016/j.brs.2013.08.009
84. Lindberg PG, Térémets M, Charron S, Kebir O, Saby A, Bendjema N, et al. Altered cortical processing of motor inhibition in schizophrenia. *Cortex.* (2016) 85:1–12. doi: 10.1016/j.cortex.2016.09.019
85. Bhandari A, Radhu N, Farzan F, Mulsant BH, Rajji TK, Daskalakis ZJ, et al. A meta-analysis of the effects of aging on motor cortex neurophysiology assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* (2016) 127:2834–45. doi: 10.1016/j.clinph.2016.05.363
86. Eichhammer P, Wiegand R, Kharraz A, Langguth B, Binder H, Hajak G. Cortical excitability in neuroleptic-naïve first-episode schizophrenic patients. *Schizophr Res.* (2004) 67:253–9. doi: 10.1016/S0920-9964(03)00223-8
87. Pascual-Leone A, Manoach DS, Birnbaum R, Goff DC. Motor cortical excitability in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* (2002) 52:24–31. doi: 10.1016/S0006-3223(02)01317-3
88. Haram A, Fosse R, Jonsbu E, Hole T. Impact of psychotherapy in psychosis: a retrospective case control study. *Front Psych.* (2019) 10:204. doi: 10.3389/fpsy.2019.00204
89. Mc Glanaghy E, Turner D, Davis GA, Sharpe H, Dougall N, Morris P, et al. A network meta-analysis of psychological interventions for schizophrenia and psychosis: impact on symptoms. *Schizophr Res.* (2021) 228:447–59. doi: 10.1016/j.schres.2020.12.036

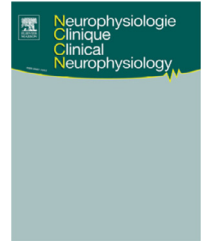
Glossary

ASD	Autism Spectrum Disorder
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CAARMS	Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States
CART	Classification and Regression Trees
CBI	Cerebellar Brain Inhibition
FEP	First-Episode Psychosis
FR	Finger Recognition
ISV	Intra Subject Variability
LT	Line Tracking
M1	Primary motor cortex
MEP	Motor Evoked Potential
MFT	Multi Finger Tapping
NSS	Neurological Soft Signs
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
RC	Recruitment Curve
RhT	Rhythm Tapping
rMT	resting Motor Threshold
ROC	Receiver Operating Characteristic
RT	Reaction Time
SCZ	Schizophrenia
SICI	Short-latency IntraCortical Inhibition
ST	Sequence Tapping
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation



Available online at
ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

Age- and task-dependent effects of cerebellar tDCS on manual dexterity and motor learning—A preliminary study



Påvel G. Lindberg^{a,*}, Marion Verneau^a, Quentin Le Boterff^a,
 Macarena Cuenca-Maia^a, Jean-Claude Baron^{a,b}, Marc A. Maier^c

^a Université Paris Cité, INSERM U1266, Institute of Psychiatry and Neuroscience of Paris, Paris, France

^b Department of Neurology, Centre Hospitalier Sainte-Anne, GHU Paris, Paris, France

^c Université Paris Cité, CNRS, Integrative Neuroscience and Cognition Center, Paris, France

Received 25 April 2022; accepted 19 July 2022

Available online 6 August 2022

KEYWORDS

Aging;
 Brain stimulation;
 Force control;
 Independent finger
 movements;
 Manual dexterity;
 Motor learning

Abstract

Objectives: The role of the cerebellum in motor learning of dexterous control and interaction with aging remains incompletely understood. We compared the effect of age and cerebellar transcranial direct current stimulation (CRB-tDCS) on motor learning in two different manual dexterity tasks, visuomotor force control vs. effector selection (independent finger movements). **Methods:** Twenty younger and 20 older adults were randomized (double-blinded) to anodal or sham CRB-tDCS during dexterity training over three consecutive days, and followed-up at day 10. Motor learning was measured as (i) overall learning (across 10 days), (ii) within-day (short-term) learning, (iii) between-day learning (consolidation), and (iv) retention (long-term learning; day 3 to day 10).

Results: Younger and older subjects showed significant overall learning in both tasks. Subjects with poor initial performance showed stronger learning. No effects of CRB-tDCS were observed in younger adults. A significant Age*CRB-tDCS interaction showed that CRB-tDCS improved within-day learning in finger independence (improved reaction time in effector selection) in older adults. However, a significant Age*CRB-tDCS interaction showed that CRB-tDCS impacted consolidation negatively in older subjects. No stimulation effects were found on retention. Finally, we found that degree of within-day learning in finger independence (change in reaction times) correlated with baseline (pre-training) reaction times in both young and old subjects.

Discussion: The results suggest that CRB-tDCS may improve short-term learning of manual dexterity in older adults in a task-dependent manner, specifically in difficult tasks requiring effector

* Corresponding author.

E-mail address: pavel.lindberg@inserm.fr (P.G. Lindberg).

(action) selection. However, cerebellar tDCS stimulation may also interfere with consolidation in older subjects. These results need confirmation in a larger sample.

© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

The role of the cerebellum in human motor learning encompasses both action execution and action selection [38]. Execution and selection are essential for dexterous control of finger movements necessary for precision gripping and object manipulation - both essential for activities of daily living [2,25,39]. A high degree of manual dexterity requires learning and control of (precision) grip force [31]. But it also requires effector selection, i.e. determining which finger or combinations of fingers to use for a particular manual action. Finger selection is a prerequisite for dexterous movements, and typically matures prior to precise control of force [40]. The cerebellum has been shown to be involved in finger force control tasks [32] as well as in finger (effector) selection [7]. Regarding force control, the cerebellum is directly involved in control of timing and real-time error-based signal processing and adaptation [24] as well as in prediction of force [32]. The role of the cerebellum in effector selection is less clear-cut: evidence for a direct role is lacking in human fMRI studies [15,22,23], in line with recordings in non-human primates [30]. However, due to its extensive striatal and cortical connections, the cerebellum seems to be indirectly involved in effector selection through its role in learning various sensori-motor input/output mappings [8] based on cerebello-cortical plasticity.

Non-invasive transcranial direct current stimulation applied to the cerebellum (CRB-tDCS) is a promising technique to assess the role of the cerebellum in motor control and for enhancing motor learning [29]. CRB-tDCS is considered to induce long term potentiation-like plasticity in the lateral cerebellum and its cerebello-cortical projections [42]. Thus, studies in young healthy adults showed that CRB-tDCS concurrent with behavioral training can improve motor learning of various motor tasks, such as learning of finger motor sequences [9], gait [19] and motor adaptation [12–14]. However, online CRB-tDCS did not affect force control in healthy subjects, either in reaching [28] or in grip force tasks [20]. Motor adaptation of finger movements was also unaffected [41]. It thus remains an open question whether CRB-tDCS affects the learning of certain motor tasks, but not others, and if so, why?

The effects of age on control of dexterity are well studied, but whether and how the cerebellum contributes to these age-dependent consequences is poorly understood. Notably, the reported effects of CRB-tDCS according to age have been inconsistent. Motor adaptation was increased in older adults with anodal CRB-tDCS [13], as was motor adaptation of arm movements, but not of hand movements [41]. Positive effects were also reported on learning of finger motor sequences and on walking [17,45]. This suggests that anodal CRB-tDCS has potential for improving motor control in older adults [34], although some studies report negative effects in older healthy adults, e.g. in learning of a balance task [35]. A positive effect of anodal CRB-tDCS in older adults would allow for future development of training

protocols including brain stimulation, in particular for manual dexterity which is impaired with aging, including both reduced force control and less independent finger movements [10,11,26,27]. Cerebellar activity decreases with aging [3,4] and may thus benefit from the increased excitatory potential generated by anodal CRB-tDCS. One aspect that may complicate interpretation of previous studies is that motor learning occurs over different time-scales. Short-term improvements include online learning (improvement during training) and offline learning or consolidation, i.e., improved task performance after a training-free interval, e.g. [5,21,44]. Retention most often denotes improvements maintained at long-term, i.e. days and months after training [9,36].

In the current investigation, subjects trained on three consecutive days (days 1-3) and we studied improvements occurring during training sessions (within-day change), overnight consolidation (between-day change) and long-term retention one week after training (follow-up at day 10). Although previous CRB-tDCS studies have investigated tasks involving either visuomotor force control or action selection (finger sequences), studies directly comparing learning of force control and effector selection tasks are lacking. We therefore set out to study whether anodal CRB-tDCS has similar effects on visuomotor force control and action selection in the same subjects, i.e., whether there is a task-dependence between different components of manual dexterity. Thus, two complementary manual tasks were used within the same subjects: (1) finger force-tracking, to assess learning of real-time motor execution and (2) multi-finger tapping, to assess effector selection and independent finger movements [39]. Since enhancing motor learning with CRB-tDCS has specific potential for older subjects we also investigated effects of aging. We hypothesized that anodal CRB-tDCS would have less effects of on motor learning in older subjects since plasticity and motor learning are reduced or slowed with aging [37].

Methods

Participants

Twenty healthy young adults aged 18 to 30 yrs (10 females, 2 left-handed, mean age (\pm SD) 24 ± 2.8 yrs) and twenty healthy older adults aged 50-75 yrs (10 females, 1 left-handed, 65 ± 8 yrs) were recruited. In each age group participants were randomly assigned to the active or sham CRB-tDCS group using a computerized procedure by the hospital's clinical research facility (active young age 24 ± 2.2 yrs; active old age 65 ± 8.1 yrs; sham young age 24 ± 3.3 yrs; sham old age 65 ± 6.9 yrs). The stimulation group was double-blinded, i.e. to both participants and experimenter (MV). Participants provided written informed consent prior to the experiment. The protocol was approved by the local ethics board (Comité de Protection des Personnes (CPP): Am7991-

2-3420). All methods were performed in accordance with the Declaration of Helsinki. Demographic data along with sensory and motor hand function of each group measured during Day 1 are detailed in Table 1.

Apparatus and stimuli

The participant was seated in front of a table facing a screen (tablet) placed at 40 cm and elevated by 20 cm (Fig. 1A). The finger force manipulandum (FFM; see details below) rested on the table and was placed on the left or right side according to the tested hand. Its position was adjusted by the participant so as to have the forearm supported by the table (Fig. 1B).

Manual dexterity tasks

The FFM is a device for measurement of multiple components of manual dexterity (developed in collaboration with Sensix®; www.sensix.fr). In this study the FFM was used to perform two manual dexterity tasks: (1) the finger force-tracking task for assessment of force control accuracy [26,27] and (2) the multi-finger tapping task for the assessment of independent finger movements (correct selection of response finger and simultaneous inhibition of unwanted finger movements) [10,39]. The FFM consists of four pistons, each measuring the flexion force applied by the finger with a sample frequency of 100 Hz. Each piston has a 10 mm *dynamic* force range (corresponding to 1 N flexion force), followed by a *static* force range (> 1 N). The force applied on each piston was recorded via a National Instrument acquisition card (NI USB-6000 OEM) and dedicated in-house software (Dextrain 1.0.0.30) was used to run the two dexterity tasks. Visual stimuli and feedback of applied force were displayed on the tablet. In the finger force-tracking task, the visual stimulus consisted of a moving (from right-to-left) white target-line representing the target force trial-by-trial. The participant had to vary the index finger force, displayed online by a red cursor, according to the target force (Fig. 2A). The target force increased from 0 N up to 0.7 N (1.5 s ramp phase), then remained at 0.7 N during 4 s (hold phase), and then decreased instantaneously to 0 N. During the multi-finger tapping task (Fig. 2B), each of the four pistons was represented on the screen by a pair of vertical bars. Each pair was differently colored. For each pair, the left bar represented the target stimulus, i.e. which finger (or combination of fingers) to be activated (flexion of selected fingers - effectors) and the right bar represented the applied online force of the respective piston (the maximal height of the bar corresponded to 1 N of exerted force).

Cerebellar tDCS

A DC Stimulator Plus (NeuroCONN) and two electrodes of 35 cm² were used to apply anodal cerebellar tDCS of 2 mA during 20 minutes. A sponge, soaked in saline solution, covered each electrode. The anode was centered over the cerebellar hemisphere of the tested hand (i.e., laterally 3 cm away from the inion position toward the tested hand) whereas the cathode was placed over the buccinator muscle of the same side. Skin in contact with the electrodes was cleaned using a scrubbing paste and

Table 1 Demographic data of each age and treatment group.

Group	tDCS condition	Age (yrs) ± SD	Sex	Dominant hand	Education (yrs) ± SD	Music training (Y/N)	Moberg pick-up test (s) ± SD	Semmes Weinstein (mm) ± SD	Maximal grip force (Kg) ± SD
Young (N=20)	active	23.7 ± 2.4	4W/5M	8R/1L	4.1 ± 2.8	5/4	13.8 ± 3.0	2.9 ± 0.3	43 ± 10
	sham	24.3 ± 3.1	6W/5M	10R/1L	2.9 ± 1.9	6/5	15.6 ± 2.7	3.0 ± 0.4	39 ± 8
Older (N=20)	active	67.3 ± 7.3	5W/5M	9R/1L	0.5 ± 3.3	4/5	19.0 ± 6.0	3.6 ± 0.5	37 ± 12
	Sham	62.4 ± 6.7	5W/5M	10R	2.3 ± 1.7	2/8	16.7 ± 4.5	3.2 ± 0.4	39 ± 10

(W: women, M: men, R: right-handed, L: left-handed). Handedness was evaluated using the Edinburgh Handedness Inventory [33]. Education refers to third-level education. Semmes-Weinstein two-point discrimination on the finger pad (<6 mm is considered normal). Moberg Pick-Up Test results show time taken to pick-up small objects. For comparison, normative cut-off values are 12 s for young group and 16-17 s for older group [1].

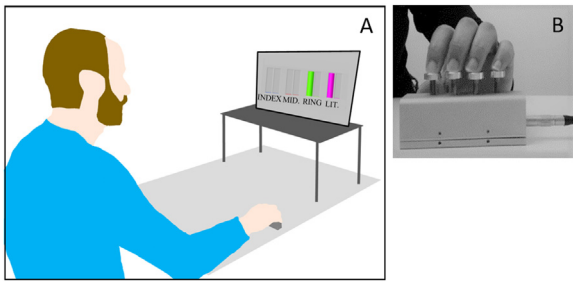


Fig. 1 Experimental setup. **A.** Scheme of a participant practicing the multi-finger tapping task using the finger force manipulandum connected to a real-time display representing each of the four active fingers (INDEX=index finger; MID=middle finger; RING=ring finger; LIT=little finger). The instruction (colored vertical bars) indicates a two-finger tap (ring and little finger). **B.** Finger force manipulandum, positioned on the table, with index, middle, ring and small finger each acting on a separate piston.

both electrodes were maintained in position by a head-strap. In each age-group, half of the participants were randomly assigned to a sham stimulation, whereas the remaining participants received active stimulation. For all subjects, the stimulation current was first gradually increased from 0 to 2 mA over 30 s. For sham participants, current intensity was then gradually decreased back to 0 mA. The same gradual decrease was applied in the other participants 30s before the end of the active stimulation.

Design and instructions

All participants were tested on four days (days 1, 2, 3 and 10; Fig. 3), each visit lasting about 1h. The first three visits (day 1, day 2, day 3) took place on consecutive days with individual sessions 24h apart. These visits started with assessing manual dexterity using the dominant hand for the

finger force-tracking and multi-finger tapping tasks (the order of the tasks was pseudo-randomized to avoid any systematic order effects). The CRB-tDCS was delivered during the three consecutive days of training. During the learning protocol, one finger force-tracking block (32 trials) and one multi-finger tapping block (104 trials) were performed before the CRB-tDCS protocol. Subsequently, one block of finger force-tracking and two blocks of multi-finger tapping (208 trials) were performed throughout the 20 minutes of cerebellar stimulation (active or sham). On day 10, the participants again performed each task. This resulted in a total of two finger force-tracking blocks (one of them with CRB-tDCS) and three multi-finger tapping blocks (two of them with CRB-tDCS) on day 1. This was repeated on day 2 and on day 3. A single block of finger force-tracking and of multi-finger tapping was performed on day 10.

The finger force-tracking task allowed the accuracy of motor execution to be assessed (improved performance reflecting enhanced precision of force control), whereas the multi-finger tapping task permitted measurement of action selection (better performance reflecting quicker and more accurate identification and activation of fingers that match the effector instruction). This allowed comparison of changes in control of a single finger (force-tracking) versus changes in effector selection (multi-finger tapping). The repeated measures of dexterity performance over subsequent days allowed assessment of different motor learning indices: i) overall learning across all days, ii) the average short-term change in performance occurring on each training day (average within-day change), iii) the average change in performance from one training day to the next indicated consolidation (average between-day change, i.e., day 1 to day 2, and day 2 to day 3), iv) and the change between the end of the last training day and day 10 (one week after training) indicated long(er)-term retention. Participants were randomly assigned to active or sham CRB-tDCS according to age, resulting in four groups: young active (n=9), young sham (n=11), older active (n=10), older sham (n=10).

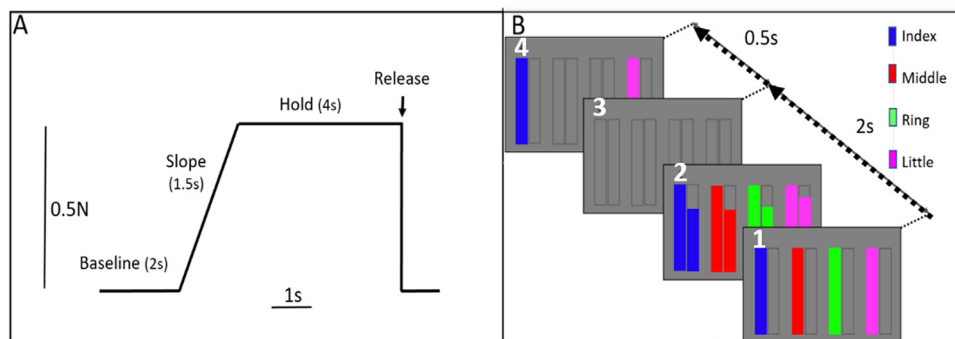


Fig. 2 Temporal organization of a force-tracking trial and a multi-finger tapping trial. **A.** Target force profile of one finger force-tracking trial. Each trial consists of (i) a baseline period of 0 N force during 2 s, (ii) a slope phase with linearly increasing force up to 0.7 N in 1.5 s, (iii) a static hold phase (0.7 N maintained for 4 s), and finally (iv) an abrupt force release (i.e., from 0.7 N to 0 N in less than 10ms). **B.** Illustration of one multi-finger tapping trial. One trial consists of: first a display of the target finger (left bar in each pair of columns) to be activated (lasting 2 s). The example in panel '1' shows a target tap of all 4 pistons (fingers). The participant is instructed to press the corresponding piston(s) and a real-time visual feedback (right bar of each pair) shows the executed tap (2nd panel: correct activation of all four digits together). After a pause (3rd empty panel) of 0.5 s a new trial is initiated: the 4th panel shows the target taps in the next trial, here a two-finger tap with the index and little finger.

Day 1		Day 2		Day 3		Day 10
MFT(1) 104 trials	MFT(2&3) 2x104 trials	MFT(1)	MFT(2&3)	MFT(1)	MFT(2&3)		MFT(1)
FFT(1) 32 trials	FFT(2) 32 trials	FFT(1)	FFT(2)	FFT(1)	FFT(2)		FFT(1)
	CRB-tDCS or sham		CRB-tDCS or sham		CRB-tDCS or sham		

Fig. 3 Flow diagram of the 4 experimental sessions. During each successive training day (day 1, day 2, day 3) one block of multi-finger tapping (MFT) and one block of finger force-tracking (FFT) was followed by two blocks of MFT and one block of FFT either with active tDCS or with sham tDCS. One week later, day 10 comprised a single block of MFT and of FFT for assessing retention.

Instructions for finger force-tracking task

Participants were asked to match the index finger flexion force (red cursor moving vertically as a function of applied force) to the target force (white moving line). One block consisted of 32 trials divided into 4 series of 8 consecutive trials each (all trials were similar, Fig. 2A). Series were separated by 5s of rest at 0N force.

Instructions for multi-finger tapping task

Participants were instructed to respond to stimuli, i.e. bar(s) indicating the target finger(s) (effectors) by pressing the correct piston(s) as fast as possible, while inhibiting movements in non-target (unwanted) fingers. Participants were informed that trials could require pressing a single (single-finger tap), two (two-finger tap) or all four pistons at a time (four-finger tap). One block consisted of a random distribution of single-finger (4 fingers, 10 repetitions each), two-finger (6 combinations, 10 repetitions each), and four-finger taps (10 repetitions; not analyzed), resulting in a total of 104 trials in a block (Fig. 2B). The task was thus a reaction-time task with no memorization of finger tapping sequences. On day 1, all subjects underwent familiarization to ensure that both tasks were correctly understood.

Data analysis

Several performance measures were extracted from the two tasks to analyze 1) motor learning, 2) age effects and 3) effects of CRB-tDCS. Four indices of motor learning were evaluated separately for each performance measure across the two tasks: (i) overall learning (over all blocks on the 10 days of the protocol), (ii) within-day learning (within-day change, i.e., [first block performance]-[last block performance] averaged across each of the three training days), (iii) average between-day change (consolidation, i.e., [last block of previous day]-[first block of next day]) and (iv) retention (day 3 to day 10 change, i.e., [last block of day 3]-[day 10 performance]).

Finger force-tracking

The precision of index finger force-tracking, reflecting motor execution, was measured during the dynamic ramp phase of each trial (ramp error, RampEr), since previous work showed that this is the most age-sensitive force

precision parameter [10, 27]. RampEr was calculated as the root mean square (RMS) of the difference between the force applied by the index and the force-tracking target trajectory during the ramp phase (across 150 10ms time bins), according to formula (1).

$$\text{RMS} = \sqrt{\frac{1}{n} (\text{diff}1^2 + \text{diff}2^2 + \dots + \text{diff}n^2)};$$

$$n = \text{number of bins}; \text{diff}$$

$$= \text{force applied} - \text{force required} \quad (1)$$

Improved precision of force control was indicated by a decreased RampEr across blocks.

Multi-finger tapping

Finger taps were defined by force peaks exceeding a threshold of 0.0175N/s in the derivative of the force occurring after stimulus appearance. This threshold was determined after visual analysis of data from the first multi-finger tapping block in all participants.

Three variables were calculated to assess effector selection performance: reaction times, extra taps and error trials. Reaction time (RT) was calculated as the time taken to perform a correct tap after stimulus appearance. A correct response was a tap occurring at least 150 ms after stimulus appearance (to avoid anticipation) and not preceded by a previous tap in an unwanted finger within a 200 ms window. For two-finger trials, RT was measured in each finger and the average RT was then calculated. RT for one and two-finger trials were analyzed separately but since the results were similar, we present average RT across both one and two-finger trials. Improvement corresponded to a decrease of RT across blocks.

Extra Taps (ExtraTaps) in unwanted fingers occurred in trials with correct responses. These ExtraTaps were defined as occurring in a +/-200 ms window around the correct tap (s). For each trial, only one tap was detected for each piston (i.e., the first tap). Improvement corresponded to decreased ExtraTaps across blocks.

Error Trials in tapping (ErTaps) occurred when all detected taps were wrong. An ErTap also included a wrong tap occurring more than 200ms before a correct tap. For each block of 104 trials, ErTaps were summed. Again, improvement corresponded to decreased ErTaps across blocks.

In summary, changes in the four performance indices (force-tracking: RampE; multi-finger tapping: RT, ErTaps and ExtraTaps) were studied across the four time scales (overall learning, within-day learning, consolidation and retention).

Statistical analysis

Given the small sample size and the non-normal data distribution (Shapiro-Wilks test, $p < 0.05$), we used non-parametric statistics throughout. Presence of overall motor learning was analyzed using Friedman's ANOVA across data collected on all days (day 1,2,3,10) separately in each age and stimulation group. This was assessed using the average performance from each block

for each performance parameter, i.e., for each of the 7 blocks for finger force-tracking, and for each of the 10 blocks of multi-finger tapping. We then used Wilcoxon's matched pairs test to study whether significant learning occurred within single days, i.e. between two training blocks of a single day (within-session learning), or between successive blocks of two consecutive days (consolidation), and finally between the last block of day 3 and the single block of day 10 (retention). Mann-Whitney U test was used to test for differences between young and old adults in baseline performance during the first block and to test age effect on overall learning rates ([first block of day 1]-[block of day 10] in each variable). Mann-Whitney U Test was also applied to compare CRB-tDCS (active vs sham) effects on the four performance variables averaged over the learning periods (average within-day learning, consolidation and retention) separately within the younger and older adults. In the presence of a significant stimulation effect, we studied interaction of Age*CRB-tDCS using non-parametric testing by subtracting performance between treatment groups subject by subject (i.e., subj1_CRB-tDCSreal-subj1CRB-tDCSsham) and then applied Mann-Whitney U Test. Spearman Rank Order correlation was used to analyze the relation between baseline (initial) performance and learning indices. Statistical analysis was performed under Statistica v13 (www.tibco.com) and level of significance set to two-sided $P < 0.05$.

Results

Occurrence of overall learning

We first investigated whether learning of manual dexterity occurred during our training protocol. Fig. 4 shows task performance over time for each subject group (young vs. older) and each treatment group (active vs. sham) for the precision of force-tracking (RampEr, Fig. 4A), and for the reaction time (RT), error taps (ErTaps) and extra taps (ExtraTaps) from the finger-tapping task (Fig. 4B-D). Lower scores in all measures shown represent improved performance.

Force-tracking

Separate Friedman ANOVAs revealed that both age groups and both treatment groups showed significant overall learning, graphically represented by monotonic decreasing error values in Fig. 4A. Post hoc tests across all block combinations showed significant changes between certain blocks: Young active: RampEr block1=0.1N and block7=0.05, $X^2_{df(6)} = 30.2$, $p < 0.001$; Young sham: RampEr block1=0.1N and block7=0.05, $X^2_{df(6)} = 31.8$, $p < 0.001$; Older active: RampEr block1=0.13N and block7=0.09, $X^2_{df(6)} = 20.7$, $p = 0.002$; Older sham: RampEr block1=0.11N and block7=0.06, $X^2_{df(6)} = 426$, $p < 0.001$.

Finger-tapping

Performance was characterized by three variables: reaction time (RT), error taps (ErTaps, i.e. wrong effector selection) and taps using non-required fingers

(ExtraTaps). Improved performance was seen for reaction time (Fig. 4B): RT decreased for both subject and treatment groups. Post hoc tests across all blocks showed overall learning in RT in young active (block1=587ms to block10=448ms, $X^2_{df(9)} = 50.2$, $p < 0.001$), young sham (block1=655ms to block10=471ms, $X^2_{df(9)} = 47.5$, $p < 0.001$), older active (block1=889ms to block10=631ms, $X^2_{df(9)} = 54.6$, $p < 0.001$) and older sham (block1=688ms to block10=529ms, $X^2_{df(9)} = 59.0$, $p < 0.001$). However, more mitigated results were obtained for ErTaps (Fig. 4C). Three groups showed significant overall learning: young sham ($X^2_{df(9)} = 40.9$, $p < 0.001$), older sham ($X^2_{df(9)} = 25.5$, $p = 0.003$), and older active ($X^2_{df(9)} = 19.6$, $p = 0.02$), but not the young active group ($X^2_{df(9)} = 12.5$, $p = 0.19$). In contrast, there was no overall learning in ExtraTaps (Fig. 4D): whether in young active ($X^2_{df(9)} = 16.5$, $p = 0.06$), young sham ($X^2_{df(9)} = 15.3$, $p = 0.08$), older active ($X^2_{df(9)} = 12.5$, $p = 0.19$), or older sham ($X^2_{df(9)} = 11.4$, $p = 0.18$).

Block-dependent learning

We then investigated whether significant learning occurred within single days, i.e. between two training blocks of a single day (within-session learning), or between successive blocks of two consecutive days (consolidation), and finally between the last block of day 3 and the single block of day 10, i.e. retention.

Force-tracking

Wilcoxon matched pairs test showed the following instances of significant between-block learning. This occurred in the sham treatment group of younger subjects with better performance in block 2 vs. block 1 within day one (Fig. 4A). Two further instances occurred in older subjects, the sham group, between block 2 and block 3 indicating consolidation (from day 1 to day 2), and between block 5 and block 6, a within-day improvement. No other occurrences of block-dependent learning were detected during force tracking.

Finger-tapping

Again, the three variables RT, ErTaps and ExtraTaps were considered separately. For RT, three instances of within day learning were found among the young subjects (Fig. 4B). More were found among the older group: seven in total, 4 within days and 3 across days (consolidation). The majority occurred in the active treatment group. No single occurrence of significant between-block learning was found for ErTaps (Fig. 4C) or for ExtraTaps (Fig. 4D).

Retention

No significant differences between performance in the last training block (day 3) and the single block in day 10 were found for any measures. This indicates a maintained performance level (no improvement or deterioration) and that gains made during training were retained. Such retention occurred for the two groups (young/older), the two treatment conditions (active, sham) and for all 4

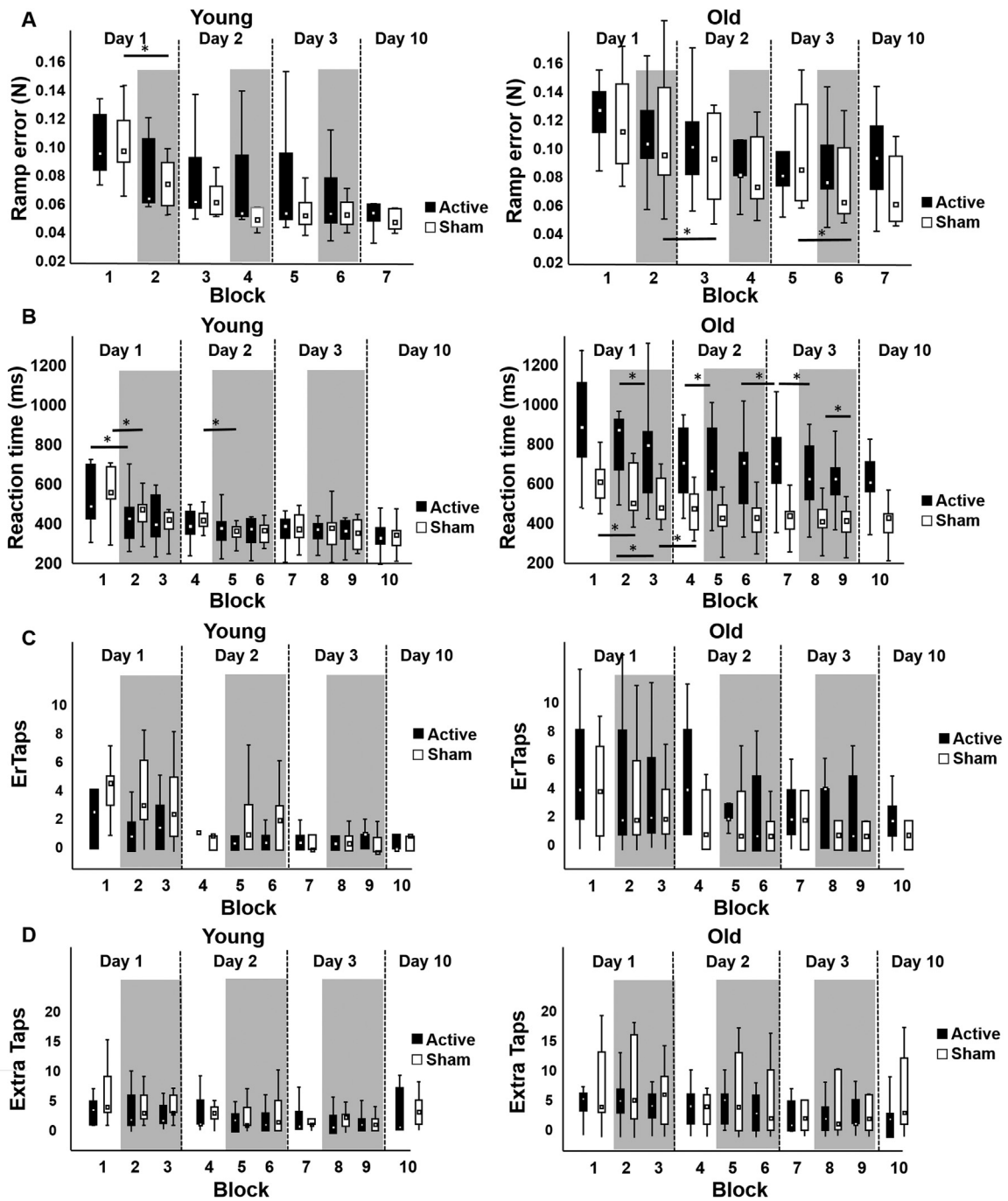


Fig. 4 Manual dexterity performance across all test days (day 1-3: learning and consolidation, day 10: retention). Periods with active/sham CRB-tDCS stimulation on days 1-3 are shaded in grey. Black boxes: active tDCS group; white boxes: sham CRB-tDCS group. Small square: median value; box: 25% to 75% range; whisker: min. and max. value. Black horizontal bars (with an asterisk) indicate significant post-hoc difference using Wilcoxon paired test between blocks for each treatment group separately ($p < 0.05$). **A.** Ramp error (force tracking error during the ramp) decreased across all blocks in both young (left) and older adults (right). Significant overall learning occurred in the two treatment groups for both young and old subjects. But older adults had larger initial and final tracking error. Significant learning was found between some consecutive blocks in two within-day and one between-day periods. **B-D.** Performance in the multi-finger tapping task. **B.** Reaction times (RT) (median of single and two-finger combinations) across each learning block. Both treatment groups, at both ages, showed significant overall learning, but older subjects performed less well. Eleven occurrences of significant learning in consecutive blocks occurred altogether (3 in young, 8 in older subjects). **C.** The number of error taps (ErTaps) during multiple-finger tapping generally decreased over the learning days: Overall learning was seen in three of the four groups, but was absent in the young-active group. **D.** ExtraTaps (unwanted finger movements) were more frequent and had larger variability in older subjects. But none of the four groups showed overall learning of ExtraTaps.

performance measures. However, this is meaningful only for groups and conditions where overall learning occurred, i.e. for RampEr in force tracking and for RT and ErTaps in multi-finger tapping, except for young-active for ErTaps. Since no overall learning occurred in ExtraTaps, and performance did not change at day 10, no conclusion can be drawn on retention for this performance variable.

Age differences

Clinical measures (Table 1) showed a tendency for prolonged pick-up time for small objects (MPUT scores) in the older group (Mann-Whitney U Test, $P=0.06$), significantly reduced tactile sensibility in older subjects ($P=0.01$), and similar maximal grip force across age groups ($P=0.42$).

Error measures for force tracking (Fig. 4A) and for multi-finger tapping (Fig. 4B-D) indicated that older subjects started their learning curve at lower levels of performance than young subjects. Group differences in first block values in RampEr, MFT RT and ErrTaps showed trends for statistical difference (Mann-Whitney U Test Young vs Old: RampEr: $Z=-1.81$, $P=0.07$; MFT RT $Z=-1.7$, $P=0.09$; ErTaps: $Z=-1.03$, $P=0.31$; ExTaps: $Z=-1.8$, $P=0.08$). This suggests that the two tasks (identical for the two groups) were more difficult for the older subjects. However, older subjects showed qualitatively stronger learning across blocks in RT for multi-finger tapping. Young subjects showed an average decrease in RT (from the 1st block in day 1 to the last block day 10) of -140 ms (active group) and -185 ms (sham group). Older subjects showed a greater change, with an average decrease in RT of -300 ms and -160 ms in active and sham groups, respectively. However, despite these qualitative changes, the rate of overall learning (change from first to last block tested) was not significantly different in young vs old age groups in the four performance variables (Mann-Whitney U Test $P>0.37$).

CRB-tDCS effects

We used the Mann-Whitney U Test to compare CRB-tDCS (active vs sham) effects on the four performance variables (finger force-tracking task: RampE change; multi-finger tapping task: RT change, ErTaps change and ExtraTaps change) averaged over the learning indices (average within-day learning, consolidation and retention). The results are summarized in Table 2. No CRB-tDCS effects were found in young subjects. In older subjects RT in multi-finger tapping showed greater within-day improvement in the active vs. the sham group (Fig. 5A). A significant Age*CRB-tDCS ($P=0.045$) indicated enhanced within-day RT change in older subjects compared to young. However, an inverse effect was found for the same older subjects when assessing consolidation (Fig. 5B): the older active CRB-tDCS group showed significantly less consolidation than the sham group. A significant Age*CRB-tDCS ($P=0.019$) indicated reduced consolidation in older subjects compared to young. No active vs. sham CRB-tDCS effect was found for the degree of retention in this group of older adults (Fig. 5C).

Table 2 Performance measures for the tracking task (RampEr) and the multi-finger tapping task (RT, ErTaps, ExtraTaps), separately for within day learning, for consolidation (between day learning) and for retention.

	Young				Old			
	Active tDCS	Sham	Z score	p-value	Active tDCS	Sham	Z score	p-value
Within day RampEr change	0.01 (0.007)	0.01 (0.01)	-0.42	0.68	0.01 (0.009)	0.01 (0.01)	-0.78	0.43
Consolidation RampEr change	0.004 (0.005)	0.004 (0.005)	-0.11	0.91	0.002 (0.009)	0.006 (0.02)	0.04	0.97
Retention RampEr change	0.003 (0.02)	0.004 (0.02)	0.26	0.79	-0.01 (0.03)	0.009 (0.02)	-1.53	0.13
Within day RT change	53.4 (52.3)	79.4 (68.8)	-0.94	0.34	81.5 (120.0)	45.3 (36.3)	2.10	0.04*
Consolidation RT change	-5.3 (40.8)	-14.9 (75.8)	0.87	0.38	-18.2 (60.6)	20.0 (35.0)	-2.02	0.04*
Retention RT change	19.0 (59.3)	9.4 (54.6)	0.26	0.79	15.0 (66.3)	-10.8 (39.9)	0.12	0.90
Within day ErTaps change	0.0 (1.0)	0.3 (1.7)	-0.94	0.34	1.3 (2.3)	0.3 (2.7)	0.58	0.56
Consolidation ErTaps change	0.3 (1.5)	1.0 (1.5)	-1.32	0.19	-0.5 (1.5)	0.0 (1.5)	-0.41	0.68
Retention ErTaps change	0.0 (1.0)	-0.5 (2.0)	1.29	0.20	0.0 (4.0)	0.0 (2.0)	0.00	1.00
Within day ExtraTaps change	0.3 (1.3)	0.3 (1.3)	0.53	0.60	0.0 (2.0)	1.5 (2.7)	-1.33	0.18
Consolidation ExtraTaps change	0.0 (3.0)	0.5 (3.0)	-1.02	0.31	0.0 (1.5)	0.8 (2.5)	-0.04	0.96
Retention ExtraTaps change	0.0 (1.0)	-1.5 (2.0)	1.13	0.26	1.0 (5.0)	-0.5 (4.0)	-1.16	0.25

Motor learning across time-frames for active and sham CRB-tDCS groups in young and old subjects shown as medians (interquartile range).

Significant differences between treatment groups denoted by* ($p<0.05$).

Table shows Mann-Whitney Z scores for treatment-group comparisons (active CRB-tDCS vs. sham) for both young and old subjects separately.

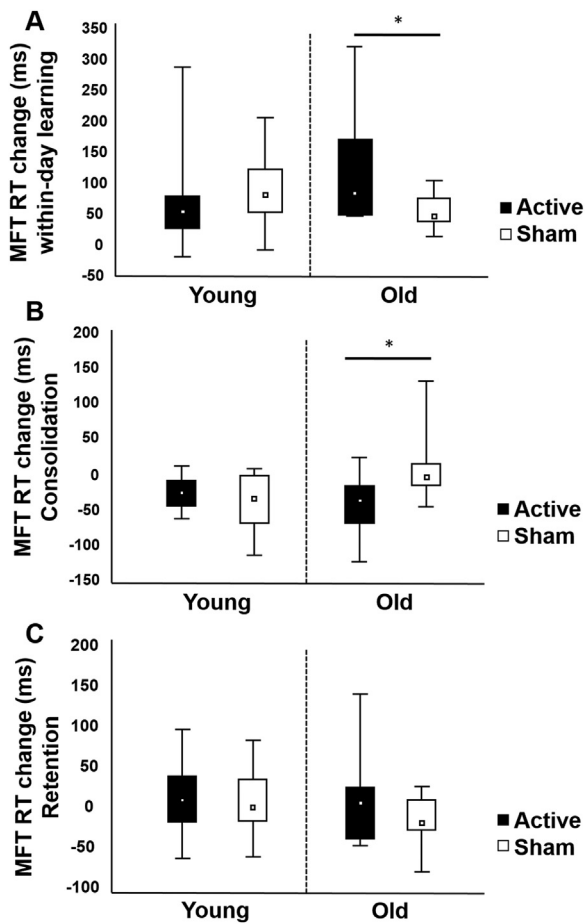


Fig. 5 Median reaction time (RT) change (single and two-finger trials) during the multi-finger tapping (MFT) task for age groups (young vs. older) and treatment groups (active vs. sham CRB-tDCS). Black boxes: active tDCS group; white boxes: sham CRB-tDCS group. Small square: median value; box: 25% to 75% range; whisker: min. and max. value. **A.** Averaged within day learning (RT block 2-1, 5-4, 8-7). RT change values >0 indicate improvement in ms relative to the first block in the day, values around 0 designate maintenance and values <0 decreased performance. Improvement is significantly stronger in the old active group vs. the older sham group, indicating a positive CRB-tDCS effect. A significant Age*CRB-tDCS interaction showed that this positive effect of active stimulation was specific to the older group. **B.** Across day learning (average consolidation, i.e. last measure of a given day minus first measure of the subsequent day). The older sham group is the only group to show significantly increased performance across days, i.e. presence of consolidation. A significant Age*CRB-tDCS interaction showed that consolidation after sham stimulation was specific to the older group. **C.** Retention (block 9 of day 3 – block 10 of day 10). No significant differences of RT were observed, indicating that retention was present similarly among age and treatment groups.

Initial performance differences and degree of learning

Given the age differences in initial performance and learning reported above we explored whether initial performance might be related to the degree of learning. This was assessed

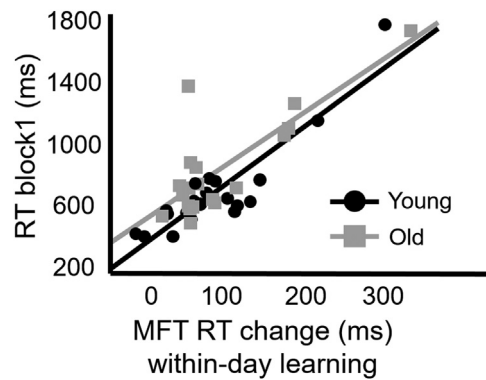


Fig. 6 Correlation between initial task performance and degree of learning in the multi-finger tapping (MFT) task. Average within-day change in reaction time (MFT RT: average RT block 2-1 and 5-4 and 8-7) as a function of initial RT in block 1 (RT₁: the very first block of day 1). Significant positive correlation in younger subjects ($N=20$, $Rho=0.77$, $p<0.001$) as well as for older subjects ($N=20$, $Rho=0.49$, $p=0.03$) indicating that higher initial task difficulty (slower RT) correlates with stronger learning. Grey symbols and regression line: for older subjects. Black: younger subjects. Treatment groups (active, sham) have been merged in young and old cases.

for force tracking performance and for reaction time in multi-finger tapping (the two variables showing overall learning in all groups). None of the learning indices correlated with initial RampEr. However, a significant correlation between initial RT in multi-finger tapping and change of RT (reflecting within-day improvement) was found (Fig. 6). This held for younger ($Rho=0.77$, $p<0.001$) as well as for older subjects ($Rho=0.49$, $p=0.03$). Excluding very slow RT values (>1600 ms; one young and one old subject) resulted in significant correlation in the young ($Rho=0.73$, $p<0.001$) and a non-significant trend in the old ($Rho=0.4$, $p=0.09$). This indicates that higher initial task difficulty, as expressed by longer initial reaction time, relates to higher on-line gains in (shorter) reaction times during training.

Discussion

We studied the effects of cerebellar tDCS on motor learning in two motor tasks requiring manual dexterity, and assessed age-related differences. As expected, both age groups improved across the protocol (overall learning) on both the finger force control and the multi-finger tapping tasks. This gradual learning effect included some signs of significant short-term learning (within-day change) and consolidation (between-day), although not consistently across tasks and age groups. Task performance at the end of day 3 did not significantly change to day 10 in either task, suggesting performance retention in both age groups. Cerebellar tDCS, applied during the training of both tasks, significantly enhanced short-term learning in the multi-finger tapping task in the older participants, but not in the force control task. These participants showed greater gains during the 3 training days in reaction time of this finger selection task. However, the older sham group showed greater consolidation, suggesting that they caught up later on. Cerebellar

tDCS did not affect the younger age group and did not change retention, which was similar (with a maintenance of performance) in both groups. Finally, the rate of learning in the multi-finger tapping task was predicted by initial performance level, i.e., participants that were slow at the beginning of the protocol showed greatest gains in finger selection reaction time, in both young and old groups.

Learning of dexterous finger movements

The presence of overall learning is a prerequisite for the study of neuromodulatory effects achieved with cerebellar tDCS. We used two complementary dexterity tasks to assess task-dependent motor learning: a finger force control vs. a finger (effector) selection task. For the former, a single performance variable was investigated: tracking error (RampEr). Three performance variables were obtained for the latter task: reaction time (RT), finger selection (ErTaps), and unwanted finger movements (ExtraTaps). We found consistent overall learning in both age groups for the tracking task, when assessed over the entire 10-day period. Surprisingly, not all performance measures showed overall learning in the tapping task requiring independence of finger movements: RT did improve in all four groups, ErTaps only in three groups (not in the young/active group) and ExtraTaps in none of the groups. This suggests that learning in the effector selection task improved essentially reaction time (higher speed), somewhat improved effector selection, but did not decrease the amount of unwanted finger movements. Nonetheless, this latter property is key to independent finger movements. In general, the healthy subjects studied showed few ExtraTaps, suggesting a possible floor-effect for this measure.

When looking at the evolution of performance over time (consolidation and then retention), learning followed qualitatively a gradual, monotonic profile (Fig. 4). This gradual improvement across the training days was also accompanied by some significant improvements from one training-block to the next or from one training-day to the next. In force tracking, three significant instances of improvements between successive training blocks were found out of total of 12 comparisons. In finger selection, 10 significant block- or day-differences were found out of a total of 24 comparisons. Thus, some block- and day-comparisons showed significant learning, cumulatively large enough to result in significant overall learning.

A significant degradation of performance was only observed in a single comparison and concerned the reaction time in finger tapping in the older/active CRB-tDCS group (from block 6 to 7, Fig. 4B). This interference of CRB-tDCS may resemble recent reports of longer response latencies in a sequential tapping task the day after anodal CRB-tDCS [21]. Nonetheless, these results indicate that our behavioral protocol, spanning 10 days, was adequate for assessing CRB-tDCS-related learning effects at least for force control and for reaction time in finger selection.

Task and age-specificity of cerebellar tDCS

Our CRB-tDCS findings regarding age differences were not expected. Our hypothesis was that CRB-tDCS would enhance learning more in younger than older participants, and it

turned out to be the opposite for short-term learning, regarding execution speed (RT) in the multi-finger tapping task. No cerebellar tDCS effect was found, in any group, in the force-tracking task. This was surprising since this task was considered a motor control task based on real-time signal processing [31] including a (visual) error signal. However, this finding was in line with lack of CRB-tDCS-induced improvement in force control reported for both healthy subjects and patients with cerebellar lesions [16,20] and in patients with Parkinson's disease [46]. One research group, testing visuomotor adaptation in a large group of healthy subjects, also failed to replicate positive effects of cerebellar tDCS on motor learning [47]. The multi-finger tapping task, which required a quick response that cannot be corrected online, was considered to require learning of a visuomotor mapping between the visual target information and the effector to be selected, dependent on neural plasticity [40]. Such neural plasticity may be more susceptible to CRB-tDCS [9,12,44] than signal processing required for force-tracking [20,41]. No CRB-tDCS effect was found regarding error taps (ErTaps) or unwanted finger movements (ExtraTaps). This was not surprising for ExtraTaps, since this did not show significant overall learning across days in any group. However, although ErTaps did improve (in most groups), they were not affected by CRB-tDCS either. This suggests that CRB-tDCS can improve efficiency (RT), but not accuracy of action (effector) selection (ExtraTaps, ErTaps) for independent finger movements. The significant interaction of Age*CRB-tDCS indicates that this improved reaction time with stimulation was specific to older subjects. We also found that sham CRB-tDCS in older subjects resulted in enhanced consolidation, and the significant interaction indicated that this was again specific to the old group (Fig. 5). This seems to suggest that real CRB-tDCS may interfere with the neural processes involved in consolidation, such as frontoparietal beta oscillatory activity that predicts rapid consolidation across minutes or hours [5]. Together the results suggest that CRB-tDCS can impact learning of different components of manual dexterity [10,26,39] differentially, with a greater effect on finger selection in older participants. This was the only significant finding suggesting a positive effect of cerebellar tDCS.

However, the fact that we found a cerebellar tDCS effect in the action selection task only, and not in the force control task, could also be explained by task difficulty. Older subjects showed poorer initial and also final performance, whether for force tracking (larger error) or finger selection (longer RT). Comparison of initial task performance and degree (gain of RT) of learning showed that the worse the initial task performance the better the degree of learning. This held for younger and older subjects. However, since older subjects showed generally worse initial performance their degree of learning was stronger. Therefore, the observed CRB-tDCS effects in older subjects may have been caused by their greater learning potential: they indeed improved RT by about twice as much as the younger subjects under CRB-tDCS. Greater learning potential may therefore offset reduced cerebellar plasticity with aging [3,4]. However, this improvement was only temporary, since it only held for within-day learning, but not for consolidation. Retention occurred in all groups but CRB-tDCS did not affect it, in line with the absence of consolidation effects of CRB-

tDCS. Together, this suggests that CRB-tDCS has task-dependent effects on motor learning and that task-type (dependent vs. independent of plasticity), as well as task difficulty (large vs. small learning potential) are factors to be considered.

Limitations

Three experimental limitations impacted this study. (i) Aging slows motor learning and older participants may require a larger number of repetitions to reach similar performance increases as young participants [6]. It is an open question whether to investigate learning dynamics in young vs. older adults at similar absolute performance levels (requiring more training for older subjects) or at their relative performance levels (as we did). (ii) Small sample size: a greater number of participants in each group would have increased statistical power of analyses and might have allowed two-way ANOVA into tDCS dependence on task-type (task-difficulty) and age. (iii) We did not measure neural mechanisms directly [18,43] which might have provided more direct insights on task-dependent mechanisms subserving the CRB-tDCS mediated improvements in older subjects.

Conclusions

Overall, we found little evidence of positive effects of cerebellar tDCS applied during training of both tasks. However, the results showed that (1) cerebellar tDCS can be beneficial (though only temporarily) to performance in older adults in terms of improved learning (better reaction time) of individualized finger movements; no such effect was seen in younger subjects. (2) Cerebellar tDCS does not affect precision of finger force control regardless of age. This suggests, in the framework of manual dexterity, that action selection is susceptible to cerebellar tDCS, but not force tracking, which may tentatively be related to different neural processing subserving force control (signal processing for error-based learning) and effector selection (acquiring a novel visuomotor mapping). (3) The positive correlation between degree of initial manual dexterity and degree of learning may explain the absence of cerebellar tDCS effects in younger (better performing) subjects. This suggests that task type and task difficulty (learning potential) are critical parameters for the efficacy of cerebellar tDCS. Together, these findings support a role of the cerebellum in action selection and suggest that CRB-tDCS can temporarily, but not in the longer term, influence dexterous motor learning. These results emphasize the importance of considering both the specificity of dexterous tasks (motor execution vs. action selection) and age (learning potential) of the participants when designing future CRB-tDCS protocols for motor learning to enhance dexterity in healthy older subjects or in pathological conditions.

Declaration of Competing Interest

MAM and PGL have patented a method for measurement of manual dexterity (EP2659835A1). MV, QLB, MC, and JCB declare no competing interests.

Acknowledgements

We thank the “Delegation à la Recherche Clinique et l’Innovation” (DRCI) of Groupe Hospitalier Universitaire Paris Psychiatrie et Neurosciences for their helpful contribution to this work. MV was supported by a grant from Gossweiler Foundation. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

References

- [1] Amirjani N, Ashworth NL, Gordon T, Edwards DC, Chan KM. Normative values and the effects of age, gender, and handedness on the Moberg Pick-Up Test. *Muscle Nerve* 2007;35:788-92.
- [2] Backman C, Gibson SCD, Parsons J. Assessment of hand function: the relationship between pegboard dexterity and applied dexterity. *Can J Occup Ther* 1992;59:208-13.
- [3] Bernard JA, Seidler RD. Relationships between regional cerebellar volume and sensorimotor and cognitive function in young and older adults. *Cerebellum* 2013;12:721-37.
- [4] Bernard JA, Seidler RD. Moving forward: age effects on the cerebellum underlie cognitive and motor declines. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;42:193-207.
- [5] Bönstrup M, Iturrate I, Thompson R, Cruciani G, Censor N, Cohen LG. A rapid form of offline consolidation in skill learning. *Curr Biol* 2019;29:1346-51.
- [6] Bootsma JM, Caljouw SR, Veldman MP, Maurits NM, Rothwell JC, Hortobágyi T. Failure to engage neural plasticity through practice of a high-difficulty task is accompanied by reduced motor skill retention in older adults. *Neuroscience* 2020;51:22-35.
- [7] Brandauer B, Hermsdörfer J, Geissendörfer T, Schoch B, Gizewski E R, Timmann D. Impaired and preserved aspects of independent finger control in patients with cerebellar damage. *J Neurophysiol* 2012;107:1080-93.
- [8] Caligiore D, Pezzulo G, Baldassarre G, Bostan AC, Strick PL, Doya K, et al. Consensus paper: towards a systems-level view of cerebellar function: the interplay between cerebellum, basal ganglia, and cortex. *Cerebellum* 2017;16:203-29.
- [9] Cantarero G, Spampinato D, Reis J, Ajagbe L, Thompson T, Kulkarni K, et al. Cerebellar direct current stimulation enhances on-line motor skill acquisition through an effect on accuracy. *J Neurosci* 2015;5:3285-90.
- [10] Carment L, Abdellatif A, Lafuente-Lafuente C, Paniel S, Maier MA, Belmin J, et al. Manual dexterity and aging: a pilot study disentangling sensorimotor from cognitive decline. *Front Neurol* 2018;9:910.
- [11] Diermayr G, Mclsaac TL, Gordon AM. Finger force coordination underlying object manipulation in the elderly - a mini-review. *Gerontology* 2011;57:217-27.
- [12] Galea JM, Vazquez A, Pasricha N, de Xivry JJO, Celnik P. Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: the motor cortex retains what the cerebellum learns. *Cereb Cortex* 2011;21:1761-70.
- [13] Hardwick RM, Celnik PA. Cerebellar direct current stimulation enhances motor learning in older adults. *Neurobiol Aging* 2014;5:2217-21.
- [14] Herzfeld DJ, Pastor D, Haith AM, Rossetti Y, Shadmehr R, O’Shea J. Contributions of the cerebellum and the motor cortex to acquisition and retention of motor memories. *Neuroimage* 2014;98:147-58.
- [15] Hirose S, Nambu I, Naito E. Cortical activation associated with motor preparation can be used to predict the freely chosen effector of an upcoming movement and reflects response time: an fMRI decoding study. *Neuroimage* 2018;183:584-96.

- [16] Hulst T, John L, Küper M, van der Geest JN, Göricke SL, Donchin O, et al. Cerebellar patients do not benefit from cerebellar or M1 transcranial direct current stimulation during force-field reaching adaptation. *J Neurophysiol* 2017;118:732-48.
- [17] Hummel FC, Heise K, Celnik P, Floel A, Gerloff C, Cohen LG. Facilitating skilled right hand motor function in older subjects by anodal polarization over the left primary motor cortex. *Neurobiol Aging* 2010;31:2160-8.
- [18] Jalali R, Chowdhury A, Wilson M, Miall RC, Galea JM. Neural changes associated with cerebellar tDCS studied using MR spectroscopy. *Exp Brain Res* 2018;236:997-1006.
- [19] Jayaram G, Tang B, Pallegadda R, Vasudevan EV, Celnik P, Bastian A. Modulating locomotor adaptation with cerebellar stimulation. *J Neurophysiol* 2012;107:2950-7.
- [20] John L, Küper M, Hulst T, Timmann D, Hermsdörfer J. Effects of transcranial direct current stimulation on grip force control in patients with cerebellar degeneration. *Cerebellum Ataxias* 2017;4:15.
- [21] Jongkees BJ, Immink MA, Boer OD, Yavari F, Nitsche MA, Colzato LS. The effect of cerebellar tDCS on sequential motor response selection. *Cerebellum* 2019;18:738-49.
- [22] Jouen AL, Verwey WB, van der Helden J, Scheiber C, Neveu R, Dominey PF, et al. Discrete sequence production with and without a pause: the role of cortex, basal ganglia, and cerebellum. *Front Hum Neurosci* 2013;7:492.
- [23] Jueptner M, Weiller C. A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. *Brain* 1998;121:1437-49.
- [24] Keisker B, Hepp-Reymond MC, Blickenstorfer A, Meyer M, Kollias SS. Differential force scaling of fine-graded power grip force in the sensorimotor network. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2453-65.
- [25] Lawrence EL, Fassola I, Werner I, Leclercq C, Valero-Cuevas FJ. Quantification of dexterity as the dynamical regulation of instabilities: comparisons across gender, age, and disease. *Front Neurol* 2014;5:53.
- [26] Lindberg P, Ody C, Feydy A, Maier MA. Precision in isometric precision grip force is reduced in middle-aged adults. *Exp Brain Res* 2009;193:213-24.
- [27] Lindberg PG, Feydy A, Maier MA. White matter organization in cervical spinal cord relates differently to age and control of grip force in healthy subjects. *J Neurosci* 2010;30:4102-9.
- [28] Mamlins A, Hulst T, Donchin O, Timmann D, Claassen J. No effects of cerebellar transcranial direct current stimulation on force field and visuomotor reach adaptation in young and healthy subjects. *J Neurophysiol* 2009;121:2112-25.
- [29] Miterko LN, Baker KB, Beckinghausen J, Bradnam LV, Cheng MY, Cooperrider J, et al. Consensus paper: experimental neurostimulation of the cerebellum. *Cerebellum* 2019;18:1064-97.
- [30] Nashef A, Cohen O, Harel R, Israel Z, Prut Y. Reversible block of cerebellar outflow reveals cortical circuitry for motor coordination. *Cell Rep* 2019;27:2608-19.e4.
- [31] Nowak DA, Hermsdörfer J, Rost K, Timmann D, Topka H. Predictive and reactive finger force control during catching in cerebellar degeneration. *Cerebellum* 2004;3:227-35.
- [32] Nowak DA, Glasauer S, Hermsdörfer J. Force control in object manipulation—a model for the study of sensorimotor control strategies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1578-86.
- [33] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.
- [34] Parikh PJ, Cole KJ. Transfer of learning between hands to handle a novel object in old age. *Exp Brain Res* 2013;227:9-18.
- [35] Rauscher M, Yavari F, Batsikadze G, Ludolph N, Ilg W, Nitsche MA, et al. Lack of cerebellar tDCS effects on learning of a complex whole body dynamic balance task in middle-aged (50-65 years) adults. *Neurol Res Pract* 2020;2:38.
- [36] Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E, et al. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:1590-5.
- [37] Ren J, Wu YD, Chan JSY, Yan JH. Cognitive aging affects motor performance and learning. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:19-27.
- [38] Taylor JA, Ivry RB. Cerebellar and prefrontal cortex contributions to adaptation, strategies, and reinforcement learning. *Prog Brain Res* 2014;210:217-53.
- [39] Térémetz M, Colle F, Hamdoun S, Maier MA, Lindberg PG. A novel method for the quantification of key components of manual dexterity after stroke. *J Neuroeng Rehabil* 2015;12:64.
- [40] van Duinen H, Gandevia SC. Constraints for control of the human hand. *J Physiol* 2011;589:5583-93.
- [41] Weightman M, Brittain JS, Punt D, Miall RC, Jenkinson N. Targeted tDCS selectively improves motor adaptation with the proximal and distal upper limb. *Brain Stimul* 2020;13:707-16.
- [42] Wessel MJ, Zimerman M, Timmermann JE, Heise KF, Gerloff C, Hummel FC. Enhancing consolidation of a new temporal motor skill by cerebellar noninvasive stimulation. *Cereb Cortex* 2016;26:1660-7.
- [43] Wessel MJ, Hummel FC. Non-invasive cerebellar stimulation: a promising approach for stroke recovery? *Cerebellum* 2018;17:359-71.
- [44] Wessel MJ, Draaisma LR, de Boer AFW, Park CH, Maceira-Elvira P, Durand-Ruel M, et al. Cerebellar transcranial alternating current stimulation in the gamma range applied during the acquisition of a novel motor skill. *Sci Rep* 2020;10:11217.
- [45] Zimerman M, Nitsch M, Giroux P, Gerloff C, Cohen LG, Hummel FC. Neuroenhancement of the aging brain: restoring skill acquisition in old subjects. *Ann Neurol* 2013;73:10-5.
- [46] de Albuquerque LL, Pantovic M, Clingo MG, Fischer KM, Jalene S, Landers MR, et al. Long-term application of cerebellar transcranial direct current stimulation does not improve motor learning in Parkinson's disease. *Cerebellum* 2022;21:333-49.
- [47] Jalali R, Miall RC, Galea JM. No consistent effect of cerebellar transcranial direct current stimulation on visuomotor adaptation. *J Neurophysiol* 2017;118:655-65.