

THESE

Présentée en vue de

l'obtention du titre de

Docteur

de

l'université Aix-Marseille

Spécialité : Sciences du Mouvement humain

Ecole doctorale 463 : Sciences du Mouvement humain

Implication des projections spinales de l'aire motrice supplémentaire lors de contrôle précis de force : étude par TMS et EEG

Présenté par :

Jonathan ENTAKLI

Prévu le :

Le 18 Décembre 2013

Devant un jury composé de :

Jean-Jacques Temprado	PU., Université Aix-Marseille	Président
Marc Maier	PU., Université Paris Descartes	Rapporteur
Vincent Nougier	PU., Université Joseph Fourier	Rapporteur
Alain Martin	PU., Université de Bourgogne	Examinateur
Thomas Brochier	DR., Institut des Neurosciences des Systèmes	Examinateur
Jozina.B De Graaf	MCU., Université Aix-Marseille	Directeur

THESE

Présentée en vue de

l'obtention du titre de

Docteur

de

l'université Aix-Marseille

Spécialité : Sciences du Mouvement humain

Ecole doctorale 463 : Sciences du Mouvement humain

Implication des projections spinales de l'aire motrice supplémentaire lors de contrôle précis de force : étude par TMS et EEG

Présenté par :

Jonathan ENTAKLI

Prévu le :

Le 18 Décembre 2013

Devant un jury composé de :

Jean-Jacques Temprado	PU., Université Aix-Marseille	Président
Marc Maier	PU., Université Paris Descartes	Rapporteur
Vincent Nougier	PU., Université Joseph Fourier	Rapporteur
Alain Martin	PU., Université de Bourgogne	Examinateur
Thomas Brochier	DR., Institut des Neurosciences des Systèmes	Examinateur
Jozina.B De Graaf	MCU., Université Aix-Marseille	Directeur

Résumé

La dextérité, notamment la pince de précision (i.e., opposition pouce-index) est une fonction très développée chez l'homme. Elle est basée sur l'habileté à contrôler précisément et indépendamment les forces et mouvements des doigts en relation avec les contraintes de la tâche. Les muscles de la main responsables du mouvement des doigts sont gouvernés par le système corticospinal (CS) latéral. La principale source de ce système CS est l'aire motrice primaire (M1), laquelle possède des projections CS directes sur les motoneurones des muscles de la main. Cependant, d'autres projections CS en provenance des aires motrices non primaires ont été trouvées, notamment en provenance de l'aire motrice supplémentaire (SMA). Chez l'homme, la fonctionnalité de cette voie dans le contrôle habile des doigts a peu été étudiée. L'objectif de cette thèse est d'étudier, chez l'homme, l'implication des projections CS de la SMA lors de contrôle manuel précis de force. Pour ce faire, nous avons utilisé la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) et l'électroencéphalographie (EEG).

Dans une première étude nous avons étudié les caractéristiques des projections CS issues de la SMA. Pour cela nous avons demandé aux sujets de réaliser une tâche visuomotrice de contrôle précis de faibles forces impliquant la pince de précision. A l'aide de la TMS, nous avons comparé les réponses musculaires évoquées par une stimulation de SMA avec celles évoquées par la stimulation de M1. Nous avons mis en évidence la similarité des réponses en termes d'amplitude et latence. Nous en concluons que SMA et M1 fonctionnent en parallèle et ont toutes deux une influence directe sur la production de force.

Dans une seconde étude nous avons étudié si les projections CS de la SMA sont fonctionnelles lors d'une tâche similaire à celle de l'étude précédente. Pour ce faire nous avons déterminé la cohérence entre les signaux EEG et les signaux électromyographiques. Une cohérence corticomusculaire (CCM) dans la bande de fréquences bêta reflète la communication CS. Les résultats montrent des cohérences entre SMA et les muscles intrinsèques de la main lorsque le contrôle de force exige une haute précision.

Dans une dernière étude nous avons étudié si les retours afférents sensoriels sont indispensables dans la génération de CCM au niveau de SMA. Pour cela nous avons déterminé les CCM chez deux patients désafférentés dans une tâche similaire à celle des précédentes études. Nous avons mis en évidence que les retours afférents ne sont pas indispensables à la génération des CCM entre SMA et les muscles de la main.

A travers ces différentes études, nous avons pu mettre en évidence l'importante implication de la SMA dans la dextérité. Il semblerait que cette aire puisse agir en parallèle à M1 en régulant directement l'excitabilité des motoneurones de la moelle épinière. En conclusion, nos résultats suggèrent que M1 et SMA ont une influence directe et efficace sur la production de force pendant des tâches motrices manuelles fines.

Abstract

Human dexterity is a highly developed function based on the ability to independently and precisely control forces and movements of the fingers related to the constraints of the task. Hand muscles for finger movements are steered by the lateral corticospinal (CS) system. The main source of this CS system is the primary motor area (M1), which has direct CS projections on motoneurons innervating hand muscles. Recently, CS projections from non-primary motor area have also been found, especially from the supplementary motor area (SMA). However, the functionality of this CS tract in human manual force control is little studied. The aim of this thesis was to study the implication of the CS projections from SMA in precision manual force control, using electroencephalography (EEG) and transcranial magnetic stimulation (TMS).

In the first experiment we studied the characteristics of the CS projections from SMA. For that, subjects were required to perform a visuomotor task of precise force control with their precision grip. Using TMS, we compared the characteristics of muscles responses evoked by stimulation of SMA with those evoked by stimulation of M1. The results show similar responses in terms of amplitude and latency. We conclude that SMA and M1 function in parallel and both have a direct influence on manual force production.

In the second experiment we studied whether the CS projections from SMA are functional during precise manual force control using a similar task as in the previous study. We analyzed the coherence between EEG and EMG signals. Corticomuscular coherence (CMC) in the beta frequency band is known to reflect CS communication. The results show significant coherences between SMA and intrinsic hand muscles only when force control requires high precision.

In the last experiment we studied whether the peripheral sensory feedback is essential for generation of CMC over SMA. For that, we determined CMC in two deafferented patients performing a similar task as in the previous studies. We found CMC over SMA, suggesting that afferent information is not indispensable to generate CMC.

Altogether, the results obtained in these different studies show the important implication of SMA in dexterity. It appears that this area can act in parallel with M1, directly influencing excitability of spinal motoneurons. We conclude that M1 and SMA both have direct and efficient influence on force production during fine manual motor tasks.

Remerciements...

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse **Jozina. B De Graaf** sans qui ces travaux de recherches n'auraient pas été aussi stimulants et ludiques. Je la remercie de m'avoir supporté durant ces 3 ans... non que dis-je... durant ces 8 ans d'étude universitaire et surtout de m'avoir apporté toutes les connaissances et compétences dans le domaine de la recherche neuroscientifique. Durant toutes ces années, elle a su être là pour moi, elle a su me montrer le chemin à prendre et surtout elle a su me faire grandir intellectuellement. Je la remercie donc pour tout cet enthousiasme et sa bonne humeur qui ont contribué de près à mon savoir-faire et à mon goût pour la recherche.

Je remercie également **Caroline Nicol** qui en acceptant d'être ma marraine de thèse a participé à son bon déroulement. Sa joie, son énergie étaient toujours au rendez-vous.

Je tiens également à remercier **Mireille Bonnard** qui m'a connu très tôt dans mon cursus universitaire. Je la remercie de m'avoir transmis ses connaissances sur la stimulation magnétique transcrânienne et de m'avoir suivi tout au long de mes travaux.

Un grand merci au professeur **Eric Berton** de m'avoir accueilli au sein de son équipe performance motrice et modélisation. Merci également à toute cette équipe d'avoir enrichi mes connaissances durant ces trois années de thèse. Merci également à tous les thésards Patrick Sinton, Hugo Loeches de la Fuente, Claude Pothrat, Céline Poletti, Hannah Lefumat, Numa Basilio, Benjamin Goisard de Monsabert, Noémie Duclos, Vincent Pertici.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude aux professeurs **Marc Maier** et **Vincent Nougier** qui ont accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit et de siéger à ce jury.

Je tiens également à remercier deux autres personnes Laure Spieser et Sophie Chen ma « partenaire » sans qui je n'aurais pas pu acquérir autant de connaissances sur les logiciels de programmation et surtout sans qui je n'aurais pas pu passer deux ans de ma thèse dans la joie et la bonne humeur.

Je tiens aussi à remercier Jean-Pierre Grimaldi sans qui ces années de thèse n'auraient pas été aussi sympathiques et aussi agréable, merci d'être aussi joyeux au quotidien et surtout merci de le transmettre à ton entourage.

Je tiens à remercier mes amis, Mr Chiper, Frediz & Mel, les dadidouilles, Coccoche, Peco & Amélie, Seb & Maria, qui ont toujours été présent pour moi dans les bons comme les mauvais moments.

Enfin, je voulais finir mes remerciements avec toutes les personnes qui me sont le plus cher au monde et que j'aime par-dessus tout : *ma petite famille*. Plus particulièrement, ma **mère** qui a su m'apporter tout l'amour dont un enfant a besoin à sa bonne construction et à son équilibre. Je la remercie du fond du cœur pour tous ces conseils; ma **sœur**, ma moitié, mon sang, qui a su me donner le rythme du travail pour arriver à mes fins et qui a su être, quoique Dieu fasse, toujours présente pour moi. Un grand merci aussi à mon **BF**, personne qui m'est très importante et qui sait prendre soin de ma sœur; mes **grands-parents** qui n'ont jamais compris ce que je faisais (☺) mais qui ont toujours été là pour moi. Je remercie enfin celle qui a su prendre mon cœur, celle qui me supporte au quotidien, celle avec qui je veux construire une famille et finir ma vie : **Jessica**. Merci d'être aussi attentionnée et de me transmettre tout l'amour dont j'ai besoin.

Entakli Jonathan

Adresse Professionnelle:
Institut des Sciences du Mouvement UMR 7287
163 avenue de Luminy, 13288, Marseille, France
e-mail: jonathan.entakli@univ-amu.fr
t: +33 (0)4 91 17 22 06

Adresse Personnelle
44 Boulevard Saint Jean, 13010
Marseille, France
e-mail: jonanthony@live.fr
t: +33(0)6 22 25 88 94

Education

Doctorat – Faculté des sciences du sport	2010 – 2013
Université Aix-Marseille	Marseille, France
Titre: Implication de l'aire motrice supplémentaire pendant un contrôle précis de force : étude TMS et EEG	
Master – Neurosciences Cognitives et intégratives	2008 - 2010
Université Aix-Marseille	Marseille, France
Titre: Interaction hémisphérique pendant une tâche bi-manuelle de contrôle précis de force : étude en EEG	
Licence STAPS – Sciences du Sport Humain	2005 - 2008
Université Aix-Marseille	Marseille, France

Expérience professionnelle

Doctorat en Neurosciences, Institut des Sciences du Mouvement, UMR 7287, Université Aix-Marseille & CNRS, 2010-2013, Marseille, France.

Supervisé par J.B. De Graaf, j'ai principalement travaillé avec la stimulation magnétique transcrânienne neuronaviguée (TMS/IRM), l'Electroencéphalographie (EEG) and l'Electromyographie (EMG) sur l'organisation des commandes motrices chez le sujet sain et le sujet dépourvu de proprioception. J'ai pu acquérir de l'expérience dans la construction de protocole, en relation avec des hypothèses. La plupart de mes analyses ont été réalisées avec Matlab, principalement avec Fieldtrip (boite à outil de Matlab permettant de traiter les données électrophysiologiques). Les analyses statistiques ont été réalisées avec Statistica. J'ai aussi analysé, résout, interprété et discuté les résultats obtenus des différentes études. J'ai écrit un papier scientifique.

Moniteur, Institut des Sciences du Mouvement, UMR 7287, Université Aix-Marseille & CNRS, 2010-2013, Marseille, France.

240 heures d'enseignement. Durant ces heures, j'ai préparé et enseigné les cours suivants :

- **Biomécanique**, Sept-Mai 2010-2011 (L2): J'ai enseigné l'anatomie fonctionnelle, histologie, la myologie et la biomécanique des membres supérieurs. Puis j'ai enseigné les mathématiques et la mécanique des différentes articulations des membres supérieurs appliqués aux mouvements humains.
- **comportement et Evolution de l'espèce humaine**, Jan-Mai 2011 et Jan-Mai 2012 (L1). Le but principal de ce cours était de comprendre l'évolution de l'espèce humaine (évolutions cérébrale, comportementale...) de la préhistoire à nos jours.
- **Bureautique/office**, Jan-Mai 2012 et Jan-Mai 2013 (L2). J'ai enseigné les bases de CALC et Writer sur Open Office (version gratuite de Microsoft Office) dans le but que les étudiants obtiennent leur diplôme informatique (C2i).

Master Neurosciences, spécialité Neurosciences Cognitives et Intégratives, Institut des Neurosciences Cognitives de la Méditerranée UMR 6193, CNRS 2008-2010, Marseille, France.

Durant les deux ans de Master, supervisés par J.B. De Graaf, j'ai étudié, à l'aide de la Magnétoencéphalographie (MEG) et de l'Electroencéphalographie (EEG), respectivement le fonctionnement des aires motrices primaire et somatosensorielle pendant une tâche bi-manuelle de contrôle précis de force.

Licence Science du Mouvement Humain, Institut des Sciences du Mouvement, UMR 7287, Université Aix-Marseille & CNRS, 2005-2008, Marseille, France.

Sur la dernière année de licence, j'ai réalisé un stage, supervisé by L. Fernandez, dont le sujet portait sur le "Contrôle Perceptivo-Moteur et apprentissage". J'ai étudié l'influence de l'information visuelle sur l'organisation du mouvement ; plus précisément, sur l'influence du partage de cette information dans une tâche de coopération.

Compétences en logiciel Informatique

- Acquisition de données électrophysiologiques (**EEG, MEG, EMG (BIOPAC, MP150)**) and comportementales (dynamique and cinétique) chez le sujet sain et chez une patiente dépourvue de proprioception.
- Guidage de la stimulation magnétique transcrânienne neuronaviguée (**TMS, Nexstim, NBS/IRM**).
- Analyse de données avec **Matlab/Fieldtrip**.
- Analyse statistique réalisée avec le logiciel **Statistica**.

Autres compétences et formation

Langue

- **Français** (langue maternelle)
- **Anglais** (Niveau intermédiaire. Pendant ma thèse, j'ai pris des cours d'anglais, assisté à des conférences internationales en anglais et j'ai présenté des posters à plusieurs conférences internationales.
- **Italien** (Niveau avancé)

Connaissances informatiques:

- Je suis un utilisateur habitué à manipuler une large variété de logiciels impliquant notamment Microsoft Word, Excel, Powerpoint, Open office Writer, Calc (version gratuite de Microsoft Office). Je m'adapte facilement aux logiciels présents dans les entreprises.

Logiciel de programmation:

- Initiation au logiciel Labview : Participé à une formation de 35h sur ce logiciel.

Formation complémentaire:

- *On human balance* (présenté par Dr FitzPatrick Richard): Pendant cette formation, j'ai pu manipuler la stimulation vestibulaire galvanique et la vibration tendineuse dont le but était de modifier l'équilibre et l'orientation perçue par le sujet (articulation et peau, organe vestibulaire de l'oreille interne, vue et son). Cette formation m'a permis de comprendre les mécanismes et le rôle de ces différentes sensations impliqués dans l'équilibre chez l'homme.

Style de travail

- Capable de réaliser des tâches basiques et de résoudre des problèmes complexes,
- Capable d'acquérir rapidement de nouvelles connaissances et de s'adapter rapidement à mon nouvel environnement de travail,
- Fortes autodiscipline et motivation lorsque je travaille seul, et excellentes compétences de travail d'équipe,
- Très passionné par le fonctionnement du corps humain et plus particulièrement par le fonctionnement neuromusculaire.

Conférences (voir annexes)

Entakli, J., Bonnard, M., Chen, S., Berton, E., De Graaf, J.B. TMS révèle une influence directe des projections corticospinales de l'AMS chez l'Homme lors de la production de force avec la pince de précision. *EDSMH*, Marseille, 2013. Présentation Oral.

Entakli, J., Bonnard, M., Chen, S., Berton, E., De Graaf, J.B. Corticospinal projections from Human SMA in a precise force control task. A TMS study. *Euromov Inaugural conference*, Montpellier, 2013. Présentation Poster.

Entakli, J., Bonnard, M., Chen, S., Berton, E., De Graaf, J.B. TMS of human SMA leads to similar MEP as those for M1 but with smaller silent periods in a precise force control task. *18th international congress of European college of sport science (ECSS)*, Barcelona, 2013. Présentation Poster.

Entakli, J., Bonnard, M., Chen, S., Berton, E., De Graaf, J.B. TMS evoked similar motor potentials on intrinsic hand muscles as TMS of M1 during a precise visuomotor tracking task. *18th international conference on Biomagnetism*, Paris, 2012. Présentation Poster.

Chen S, **Entakli J**, De Graaf JB. EMG-coherent EEG maps suggest communication between SMA and muscles during a manual precision task. *18th international Conference on Biomagnetism*, Paris, 2012

Entakli, J., Chen, S., Bonnard, M., De Graaf, J.B. Corticomuscular coherence between the SMA and the muscles of the right hand during a bimanual precision grip task. *14th international congress of ACAPS*, Rennes, 2011. Présentation Oral.

Chen S, **Entakli J**, Bonnard, M, De Graaf JB. Cortico-muscular coherence over the SMA region in a bimanual precision grip task: a human EEG study. *10ème Colloque de la Société Française des Neurosciences*, Marseille, France, 2011.

Publications (voir annexes)

Chen, S., **Entakli, J.**, Bonnard, M., Berton, E., De Graaf, J.B. (2013). Functional corticospinal projections from human supplementary motor area revealed by corticomuscular coherence during precise grip force control. *PLoS ONE*, 8(3):e60291.

Entakli, J., Bonnard, M., Chen, S., Berton, E., De Graaf, J.B. TMS reveals a direct influence of spinal projections from human SMAp on force control production with the precision grip, *Eur. J. Neurosci*, (accepted).

*La connaissance s'acquiert par
l'expérience, tout le reste n'est que de
l'information*

Albert Einstein

Table des matières

Positionnement du problème	1
Chapitre I : CADRE THEORIQUE	5
1.1 Les neurosciences : Bref historique	6
1.2 La motricité.....	9
1.2.1 La dextérité.....	10
1.2.2 Propriétés de la main	11
1.2.3 La pince de précision.....	12
1.3 La motricité dans le système nerveux central.....	13
1.3.1 Organisation du cortex	14
1.3.2 Le cortex moteur primaire ou BA 4	15
<i>Définition anatomique</i>	15
<i>Efférences et afférences de M1</i>	17
1.3.3 Les aires motrices non primaires ou aire BA 6	18
<i>Définition anatomique</i>	18
<i>Efférences et afférences de SMA et son rôle potentiel</i>	19
1.3.4 Le système corticospinal	20
1.4 Approches permettant d'étudier l'implication de la voie CS	23
1.4.1 Enregistrement de l'activité cérébrale.....	23
<i>Origine de l'EEG</i>	24
<i>Principe de fonctionnement</i>	25
<i>Analyse de l'EEG</i>	25
1.4.2 La stimulation cérébrale	28
<i>Principe de fonctionnement</i>	28
<i>Domaines d'utilisation</i>	30
<i>Système de neuronavigation</i>	33
1.5 Rappels électromyographiques.....	35
1.5.1 Caractéristiques du signal.....	35
1.5.2 Positionnement des électrodes.	35
1.5.3 Analyse de l'EMG.....	36
1.6 Choix de la tâche expérimentale.....	37
1.6.1 Choix de la pince de précision.	37
1.6.2 Importance du niveau de force et du type de contraction	38

1.6.3	Influence du niveau de précision.....	38
Chapitre II : ETUDES EXPERIMENTALES.....		40
Etude 1 : TMS révèle une influence directe des projections corticospinales de l'aire motrice supplémentaire proper chez l'homme lors de la production de force avec la pince de précision.		42
1.1	Introduction	44
1.2	Matériel et méthode	44
1.2.1	Protocole expérimental.....	45
1.2.2	TMS Neuronaviguée	46
1.2.3	Acquisition des données.....	49
1.2.4	Analyse des données	49
1.3	Résultats.....	52
1.3.1	Caractéristiques de la TMS	52
1.3.2	Sélection des essais corrects.....	53
1.3.3	Force évoquée globale.....	54
1.3.4	Réponses musculaires évoquées.....	55
1.4	Discussion.....	57
1.4.1	Remarque méthodologique sur les deux tailles de curseur	58
1.4.2	Recrutement des projections CS de la SMAp	58
1.4.3	Projections CS de la SMAp chez l'homme aussi rapides et efficaces que celles de M1	60
1.4.4	Période de silence.....	61
1.5	Conclusion.....	62
Etude 2 : Projections corticospinales fonctionnelles de l'aire motrice supplémentaire chez l'homme révélées par la cohérence corticomusculaire pendant une tâche de contrôle précis de force avec la pince.		63
1.1	Introduction	65
1.2	Matériel et Méthode.....	66
1.2.1	Participants	66
1.2.2	Paradigme expérimental	67
1.2.3	Enregistrements	69
1.2.4	Analyse des données	70
1.3	Résultats.....	74
1.3.1	Performance comportementale.....	74

1.3.2	Patron d'activité EMG	75
1.3.3	Cohérences corticomusculaires	76
1.4	Discussion.....	83
1.4.1	Remarques méthodologiques	84
1.4.2	Spécificités du protocole	86
1.5	Conclusion.....	89
Etude 3 : Les retours sensoriels afférents ne sont pas indispensables dans la génération des cohérences entre SMA et les muscles de la main : Etude de deux patients désafférentés		
90		
1.1	Introduction	92
1.2	Matériel et Méthode.....	93
1.2.1	Participants	93
1.2.2	Protocole expérimental.....	94
1.2.3	Analyse des données	96
1.3	Résultats.....	98
1.3.1	Performance comportementale.....	98
1.3.2	Patrons d'activité EMG	98
1.3.3	Cohérence corticomusculaire	100
1.4	Discussion.....	100
1.4.1	Performance comportementale.....	101
1.4.2	Décours temporel de l'EMG	102
1.4.3	Cohérences corticomusculaires	103
1.5	Conclusion.....	104
Chapitre III : Discussion générale.....		
106		
1.1	Ce que nous a appris la période de silence	107
1.2	La voie CS de SMAp : un rôle dans l'anticipation d'une perturbation ?	108
1.3	Cibles spinales des projections de la SMAp et évolution de la voie CS	110
1.4	Influence du vieillissement sur la communication CS	111
Annexes		
113		
	Méthode de la différence consécutive moyenne.....	113
	Publication Internationale 1.....	115
	Publication Internationale 2.....	126
	Conférence internationale : ACAPS 2011, Rennes	135
	Communication affichée internationale 1: BIOMAG 2012, Paris	137

Communication affichée internationale 2: ECSS, 2013, Barcelone.....	139
Abréviations	141
Bibliographie	142

Positionnement du problème

La dextérité manuelle est considérée être à l'origine de l'évolution rapide de l'homme. C'est probablement en grande partie grâce à la dextérité que le cerveau a augmenté de volume et que les capacités cognitives et motrices se sont autant développées. En effet, que ce soit pour effectuer des actions abstraites (i.e., accompagner un discours de gestes pour y ajouter du sens) ou plus concrètes (i.e., manger, boire, écrire), la dextérité est de nos jours une fonction très importante chez l'homme (Lemon et al 1995). Nous considérons la dextérité comme l'habileté à contrôler précisément et indépendamment les forces et mouvements des doigts en relation avec les contraintes de la tâche. Une des caractéristiques propre au primate humain (et certains non humains) est la capacité à pouvoir opposer le pouce aux autres doigts, en particulier à l'index. Cette « opposition pouce-index » (aussi appelée la pince de précision) peut être considérée comme l'expression reine de la dextérité. Cette capacité permet à l'individu de manipuler de très petits objets et d'intégrer de la précision dans la réalisation de ses gestes (Pennarrhur et al., 2003).

Chez l'homme, le contrôle habile des doigts est gouverné par un réseau cortical d'aires sensorimotrices composées d'aires primaires et non-primaires. La Figure 1 montre les aires corticales les plus pertinentes. On y trouve les aires motrice et somatosensorielle primaires (respectivement M1 et S1), l'aire motrice supplémentaire (SMA) et le cortex prémoteur (PM) (Ehrsson et al., 2000, 2001) (Figure 1). De manière synthétique, lors d'un mouvement volontaire de la main, les aires motrices envoient les commandes motrices, plus ou moins directement, via la moelle épinière aux muscles. En retour, grâce aux afférences sensorielles (proprioceptives, tactiles) qui passent par la moelle, les aires sensorimotrices sont informées sur le déroulement de l'action (i.e., sur le niveau de force produit, les résistances rencontrées, la position et le mouvement des segments corporels). On comprend alors que les habiletés manuelles dépendent *à la fois* du fonctionnement cortical *et* spinal (Schieber et Santello 2004).

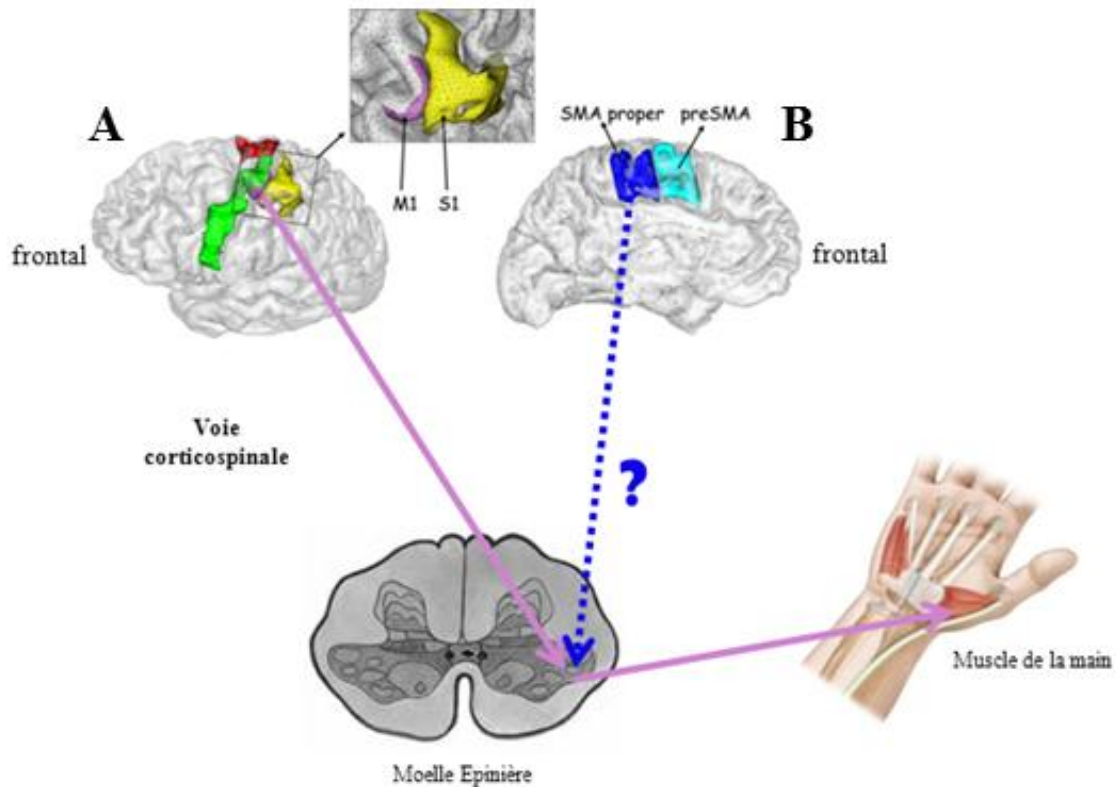


Figure 1. Réseau sensorimoteur impliqué dans la production du mouvement volontaire de la main. A. Vue latérale sur laquelle on peut voir S1 (jaune), M1 (rose), PM (PMd en rouge et PMv en vert). Notez que M1 se situe sur la face antérieure du sillon central. B. Vue médiale montrant SMA (SMA propre en bleu foncée et préSMA en bleu claire). L'insertion entre les vues latérale et médiane montre en détail les aires de la main de M1 et S1. En ce qui concerne le contrôle de la musculature de la main, les commandes motrice partent de M1, empruntent la voie corticospinale et terminent sur les motoneurones et interneurones de la moelle épinière (controlatérale à M1) lesquels activent en retour la musculature distale. *Adaptée de De Graaf et al., 2009.*

La communication entre le réseau sensorimoteur cortical et spinal se fait par la voie corticospinale, (CS) qui est la seule voie d'envoi d'information directe du cortex vers les motoneurones et interneurones de la moelle épinière. *Elle joue un rôle prépondérant dans le contrôle de l'action manuelle, en particulier dans le contrôle moteur fin impliquant la pince de précision (Lemon, 1995).*

Comme le montre la Figure 1, l'origine principale de la voie CS est considérée être l'aire motrice primaire, laquelle est particulièrement bien étudiée chez le singe (Maier et al., 1993; Porter & Lemon, 1993; Armand et al., 1996). Cependant, d'autres études chez le singe (He et al., 1993 ; Picard & Strick., 1996 ; Lemon et al., 1998 ; Natchev et al., 2008) ont mis en avant que les aires motrices secondaires

projetent également sur la moelle épinière, ce qui suggère fortement ces structures corticales peuvent *directement* intervenir sur l'action motrice. Un rôle particulier dans le contrôle de la pince de précision a été attribué à la SMA, notamment la partie caudale (SMA proper ou SMAp). Par exemple, une étude de Brinkman et al (1984) réalisée chez le singe, a montré qu'une ablation de la SMAp entraîne l'incapacité à produire une opposition du pouce et l'index. Une autre étude chez le singe a montré qu'une ablation sélective de la SMA entraîne une augmentation excessive de la force lors de la préhension d'un objet avec la pince de force (Smith, 1981). Ceci montre l'importance de la voie CS en provenance de la SMA pour la dextérité. Cependant, chez l'Homme, peu d'information concernant cette voie est disponible. Cette voie, est-elle aussi rapide et efficace que la voie CS provenant de M1 ? Est-ce que cette voie est réellement impliquée (i.e., active) lors de contrôle de force manuelle ? Quel est le rôle de ces projections CS, qui sont après tout, *en parallèle* avec celles issues de M1, ce dernier étant considéré comme siège principal de la motricité volontaire ? La problématique de cette thèse tourne autour de l'implication de la voie CS issue de la SMAp dans le contrôle de la musculature de la main chez l'Homme.

Cette thèse se décompose en 3 chapitres :

Dans le *premier chapitre* sera abordé le *cadre théorique*. Tout d'abord, nous verrons un bref historique des neurosciences permettant de mettre en avant l'hypothèse d'une corrélation entre structure et fonction. Ensuite, nous détaillerons les propriétés du système effecteur qu'est la main en décrivant précisément le cas de la pince de précision. Nous détaillerons aussi les principales structures impliquées dans l'exécution du mouvement volontaire et dans le contrôle moteur en élaborant la communication entre structures cérébrales et la moelle épinière par la voie corticospinale. Aussi, nous aborderons les différentes techniques d'exploration cérébrale permettant l'étude de l'implication de la voie corticospinale.

Le *deuxième chapitre* se décline en 3 études distinctes.

Dans la *première* étude nous avons étudié l'excitabilité corticospinale de la SMAp par stimulation magnétique transcrânienne (TMS) dans le but d'explorer les caractéristiques de ses projections spinales lors d'une tâche de contrôle visumoteur de force. Pour cela, nous avons comparé les caractéristiques (en termes d'efficacité et de vitesse de transmission) des projections corticospinales de la SMAp avec celle de M1. La *deuxième* étude en électroencéphalographie (EEG) a pour but de savoir si les projections corticospinales de la SMAp sont fonctionnelles lors d'une tâche de

contrôle précis de force réalisée en uni- et –bi-manuelle, chez le sujet adulte jeune. Pour cela nous avons calculé la cohérence entre les signaux EEG et les signaux EMG (appelée cohérence corticomusculaire), laquelle est connue pour refléter la communication corticospinale. Une **troisième** étude, en EEG, a pour objectif de savoir si les feedbacks sensoriels afférents jouent un rôle dans la génération des cohérences entre la SMap et un muscle de la main. De la même manière que la deuxième étude, nous avons calculé la cohérence corticomusculaire lors d'une tâche de contrôle uni-manuelle précis de force, chez deux personnes totalement dépourvues de retour proprioceptif et tactile de leurs bras.

Le *troisième chapitre* est une discussion et conclusion générale des travaux réalisés dans cette thèse. Pour finir, nous exposerons les perspectives de ces travaux.

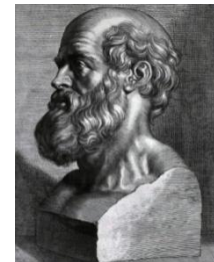
Chapitre I : CADRE THEORIQUE

1.1 Les neurosciences : Bref historique

Avant même de parler de cerveau, de fonctions motrices et l'attribution d'une fonction à une structure du cerveau, il est important d'introduire succinctement les neurosciences pour en comprendre leurs paradigmes actuels. Ce bref historique est extrait et adapté du livre Neurosciences : à la découverte du cerveau 2ème édition 2002 traduit par Nieoullon (Source Bear, Connors et Paradiso).

Les neurosciences désignent l'étude du système nerveux (cerveau, moelle épinière et nerfs) tant du point de vue de sa structure que de son fonctionnement, depuis l'échelle moléculaire jusqu'au niveau des organes voire de l'organisme tout entier. L'origine des neurosciences ne date pas d'hier. Les musées archéologiques comptent de nombreux crânes d'hominidés datant d'un million d'années et plus, qui montrent de lésions crâniennes. Par exemple, un crâne datant de 7000 ans (préhistoire) montre des traces présumées d'une intervention neurochirurgicale. Des écrits de médecins de l'Égypte ancienne (datant de 5000 ans) montrent la présence de symptômes liés à des lésions cérébrales. Seulement, les croyances considéraient que toutes atteintes du cerveau provenaient d'atteintes du cœur qui était censé être le siège de l'âme et des souvenirs.

Dans la Grèce antique, il était possible de considérer que toutes les parties du corps étaient différentes parce qu'elles avaient des fonctions différentes. C'est à partir de cette considération qu'est née l'idée de *corrélation entre structure et fonction*. De simples observations suffisaient pour montrer que la tête (grâce aux yeux, au nez, aux oreilles et à la langue) était faite pour percevoir l'environnement, que les pieds servaient à marcher et que les mains servaient à manipuler. Plusieurs savants grecs, notamment **Hippocrate**¹ (460-379 av J.C) le plus célèbre de l'époque et père de la médecine occidentale, avaient montré que le cerveau n'était pas seulement impliqué dans les *sensations* mais aussi qu'il était le siège de *l'intelligence*.



Hippocrate
(460-379 av J.C)

Sous l'Empire romain, notamment avec **Galien** (130-200), le point de vue sur le cerveau s'est précisé. En effet, celui-ci avait disséqué un cerveau de mouton en

¹ Célèbre médecin, il fut le premier à rejeter les superstitions et les croyances qui attribuaient la cause des maladies à des forces surnaturelles ou divines.

mettant en évidence le cerveau (à l'avant) et le cervelet (à l'arrière). A partir de cette découverte Galien défini le cerveau comme le réceptacle des sensations et le cervelet comme le centre de commande des muscles. Aussi improbable que ce soit, ses déductions étaient proches des pensées actuelles. Aujourd'hui on pense que le cerveau est fortement impliqué dans la sensation et la perception et que le cervelet est avant tout un centre de contrôle du mouvement.



René Descartes
(1596-1650)

Au 17^e siècle, on considérait que le fonctionnement du cerveau ressemblait fortement à celui d'une machine hydraulique : le fluide expulsé des ventricules à travers les nerfs pouvait « actionner la pompe » et entrainer les mouvements. Le français **René Descartes**² (1596-1650), mathématicien et philosophe, en était un ardent défenseur. Pour lui, dualiste, les mécanismes du cerveau contrôlaient le comportement humain seulement dans ce qu'il avait de semblable à celui des animaux ; Il considérait l'esprit humain comme une entité immatérielle qui perçoit les sensations et commande le mouvement en communiquant avec les mécanismes du cerveau par la glande pinéale. Les travaux de René Descartes, signes de progrès scientifiques, établissaient un lien entre la psychologie, l'anatomie et la physiologie avec des conséquences très directes sur la réflexion philosophique des Lumières (18^e siècle).

Au cours des 17^e et 18^e siècles, beaucoup de scientifiques se sont intéressés à la substance cérébrale et ont découvert qu'elle était composée de 2 parties : la *substance grise* et la *substance blanche* lesquelles permettaient d'expliquer la *relation entre la structure et la fonction*. A la fin du 18^e siècle, deux grandes parties de l'organisation du système nerveux étaient distinguées : le *système nerveux central* (composé du cerveau et de la moelle épinière) et le *système nerveux périphérique* (composé par l'ensemble des nerfs). Puis vint la découverte des circonvolutions et des sillons. Cette dernière a permis de délimiter le cerveau en 4 lobes distincts (lobe frontal, lobe pariétal, lobe temporal et lobe occipital) supposant que chaque lobe avait une fonction bien précise (Figure 2).

² Mathématicien, physicien et philosophe, il est considéré comme le fondateur de la philosophie moderne (le cogito), du mécanisme (liens de cause à effet), et est à l'origine de la géométrie analytique.

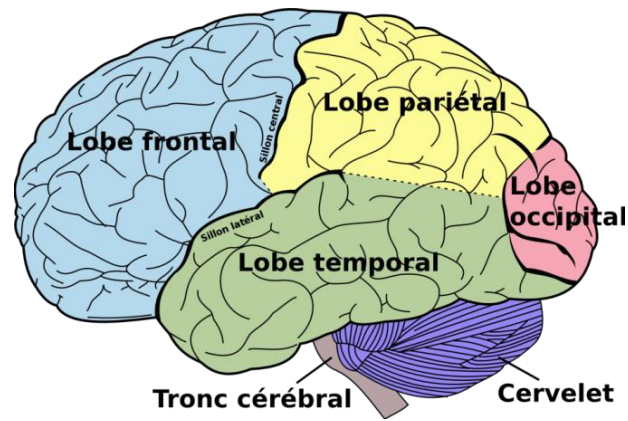
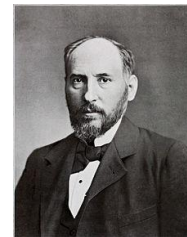


Figure 2: Lobes cérébraux chez l'homme. En bleu est représentée le lobe frontal, en jaune le lobe pariétal, en vert le lobe temporal et en rose le lobe occipital. La partie violette représente le cervelet (source internet).

Le 19^e siècle est l'ère de la théorie des localisations cérébrales. Au cours de ce siècle les connaissances sur l'organisation et les fonctions du cerveau progressèrent plus que dans toute l'histoire qui avait précédé notamment avec 1) **Luigi Galvani** qui a montré que les muscles se contractent lorsqu'ils sont stimulés électriquement et que le cerveau lui-même peut générer de l'électricité, 2) **Charles Bell** qui a montré que juste avant de se rattacher à la moelle épinière, les fibres des nerfs se divisent en deux racines : la racine dorsale qui pénètre vers l'arrière de la moelle épinière et la racine ventrale qui pénètre vers l'avant, 3) **Franz Joseph Gall** avec la phrénologie, 4) **Paul Broca**³ (1824-1880)



Santiago Ramon y Cajal (1852-1934).



Paul Broca (1824-1880)

pour la localisation précise des fonctions cérébrales (par exemple, le cerveau humain gauche est impliqué dans le langage), 5) **Charles Darwin** (1809-1882) avec la théorie de l'évolution qui explique comment les espèces évoluent par sélection naturelle suggérant que l'étude des animaux peuvent être employées pour comprendre les mécanismes humains, 6) la théorie du neurone formulée par **Santiago Ramon y Cajal**⁴ et complétée par **Heinrich Wilhelm**

³ Médecin, anatomiste anthropologue français, il fut un pionnier de l'imagerie fonctionnelle et fut convaincu que les différentes fonctions cérébrales pouvaient siéger dans des régions particulières du cerveau (exemple du « centre de la parole » dans le cerveau connu maintenant comme l'aire de Broca).

⁴ Histologiste et neuroscientifique espagnol, il mit en évidence que les neurones étaient des entités cellulaires séparées par de fins espaces (que Sherrington nommera « synapses »).

Waldeyer, qui ont introduit la notion que les neurones sont les unités structurales et fonctionnelles de base du système nerveux.

En ce début de 21^e siècle, l'approche des neurosciences est pluridisciplinaire et s'effectue en général à plusieurs niveaux d'analyse (Neurobiologie moléculaire, Neurobiologie cellulaire, neurosciences intégrées, neurosciences comportementales et neurosciences cognitives). L'évolution de l'étude du fonctionnement du cerveau a permis la mise en place de certains paradigmes (i.e., représentation du monde, sorte de rail de la pensée) lesquels intègrent quatre présupposés implicites. Ces présupposés permettent actuellement de considérer 1) que le cerveau humain est le produit de l'évolution, 2) que l'être humain appartient à une espèce qui n'est pas fondamentalement différentes des autres, 3) qu'il existe une corrélation directe entre des événements mentaux et des événements neuronaux, et 4) que tout comportement du vivant est la résultante d'un fonctionnement du système nerveux central (Roullet et Droulers, 2010). En conclusion, même si nous sommes actuellement habitués à considérer comme normal qu'une activation d'une partie du cerveau puisse entraîner une activation d'une partie du corps, cette idée n'est pas si évidente. La compréhension du fonctionnement cérébral implique la compréhension du fonctionnement des réseaux de neurones le composant et nécessite de connaître la structure anatomique ainsi que les propriétés dynamiques et fonctionnelles des réseaux en question.

1.2 La motricité

Comme j'ai pu l'introduire dans la partie « positionnement du problème », le but de cette thèse est d'étudier, chez l'homme, l'implication des projections spinales issues de la SMA, lors d'un mouvement volontaire de la main nécessitant un contrôle précis de force. On distingue généralement trois types de motricité : la motricité **volontaire** permettant d'agir sur les muscles squelettiques sous le contrôle de la conscience, la motricité **automatique**, hors du champ de la conscience, impliquant les structures sous-corticales, et la motricité **réflexe** permettant de produire une réponse musculaire involontaire, stéréotypée et très rapide à un stimulus externes, sans intervention du cerveau et de la volonté consciente (exemple du retrait soudain de la main lors d'une brûlure). Dans cette thèse je ne développerai pas la motricité

automatique et la motricité réflexe mais axerai directement sur le vif du sujet : la motricité volontaire fine de la main.

1.2.1 La dextérité

La dextérité (i.e., adresse et précision des mouvements manuels dans l'accomplissement d'une tâche) provient d'un long processus qui a transformé une lignée de primates en humain. Cette dextérité est fortement liée à la bipédie. En effet, c'est à partir du moment où les primates sont devenus bipèdes que les mains ont pu être libérées. La libération des mains a permis l'apparition et le développement de nombreuses activités manuelles favorisant ainsi le développement de l'espèce humaine. C'est notamment avec le développement de la dextérité que le cerveau a triplé de volume en moins de 4 millions d'années. Cette augmentation de volume est due à l'augmentation du nombre de neurones, du nombre de connexions nerveuses et à l'apparition de différentes connexions cortico-corticales et corticospinales.

Aujourd'hui, la dextérité est indispensable et constitue un support privilégié des interactions entre l'individu et son environnement (Figure 3). Le simple fait d'ouvrir une bouteille, d'ouvrir une porte, de rentrer la clé dans une porte, d'écrire, de boire, de conduire... permet à l'individu d'interagir avec le monde environnant. Comme je l'ai déjà dit, la dextérité est basée sur l'habileté à contrôler précisément et indépendamment les forces et mouvements des doigts en relation avec les contraintes de la tâche. On distingue deux types de dextérité: la dextérité **globale** qui est associée aux mouvements globaux des bras et des mains et la dextérité **fine** qui est associée à la manipulation d'objets et aux mouvements d'opposition des doigts (Pennarthur et al 2003 ; Goldberg et al 2008). On peut alors définir la dextérité fine comme une activité manipulative sollicitant l'intervention et le contrôle de petits muscles et nécessitant de la précision. Deux configurations de préhension en opposition sont généralement distinguées : la **pince de force**, impliquant plusieurs doigts permettant la préhension d'objets lourds (Fig. 3D et E) et la **pince de précision** permettant d'effectuer des mouvements qui demandent exactitude et délicatesse (Fig. 3A-C).



Figure 3: Les activités de la vie quotidienne nécessitent une position articulaire et un recrutement différents des doigts. Les figures A, B et C représentent des activités de dextérité manuelle fine impliquant la pince de précision et les figures D et E des activités de dextérité globale impliquant la pince de force. Notez que certaines activités nécessitent une coopération des mains pour parvenir à un résultat commun (figures A et D). *Source internet.*

1.2.2 Propriétés de la main

La main est l'organe préhensible effecteur situé à l'extrémité de l'avant-bras. Bien que la main ne représente qu'une toute petite partie du corps humain (environ 2 % de la surface corporelle et 0,6 % de la masse corporelle), elle fait néanmoins partie d'un grand complexe musculo-squelettique composé de 23 os et 42 muscles. Ce complexe offre de nombreux degrés de liberté permettant ainsi de réaliser un nombre infini de tâches. Parmi les 42 muscles, on trouve les **muscles intrinsèques** dont les insertions sont limitées à la région de la main (par exemple les muscles FDI, OP et APB, voir Fig. 4) et les **muscles extrinsèques** dont l'origine proximale est en dehors de la main (par exemple les muscles FCR, FDP). En général, les muscles intrinsèques sont destinés à la production de mouvement impliquant un travail séparé des doigts (par exemple le FDI, l'APB et l'OP sont très impliqués dans la pince de précision) alors que les muscles extrinsèques sont plutôt destinés à la réalisation des saisies impliquant l'ensemble des doigts (c'est le cas de la contraction du muscle fléchisseur profond des doigts qui entraîne la flexion de l'index, du majeur, de l'annulaire et de l'auriculaire). Cependant il a été montré chez le singe qu'il n'existe pas de relation simple entre un muscle et un mouvement des doigts (Schieber 1995). En effet, le mouvement d'un doigt isolé ne provient pas d'une activation d'un groupe musculaire responsable de ce doigt mais d'activations de muscles ayant des connexions directes sur plusieurs doigts. En d'autres termes le système musculo-squelettique de la main est un système complexe qui implique une importante coordination entre les muscles qui le composent.

La main dispose également d'une innervation afférente très riche permettant une sensibilité très fine. Composée d'environ 2500 récepteurs par cm² (dont les disques de Merkel situés à la base de l'épiderme, Corpuscules de Ruffini dans le derme, de Meissner sous l'épiderme et de Pacini dans le derme et tissus conjonctifs), la main est capable de détecter une simple pression, vibration ou un toucher ainsi que de discriminer différentes textures d'objets. D'autres récepteurs présents dans les muscles (i.e., les fuseaux neuromusculaires et les organes tendineux de Golgi) permettent une sensibilité plus profonde. Cette sensibilité concerne la proprioception. Les récepteurs responsables de la sensibilité proprioceptive (appelés propriocepteurs) informent sur la position des membres dans l'espace, sur l'allongement ou le raccourcissement d'un muscle (par exemple, c'est grâce à la sensibilité proprioceptive que l'on peut joindre ses mains dans le noir complet). Ainsi la main (mais aussi tout le corps), par le biais de la proprioception, permet d'entretenir une relation fonctionnelle avec l'environnement dans lequel elle évolue.

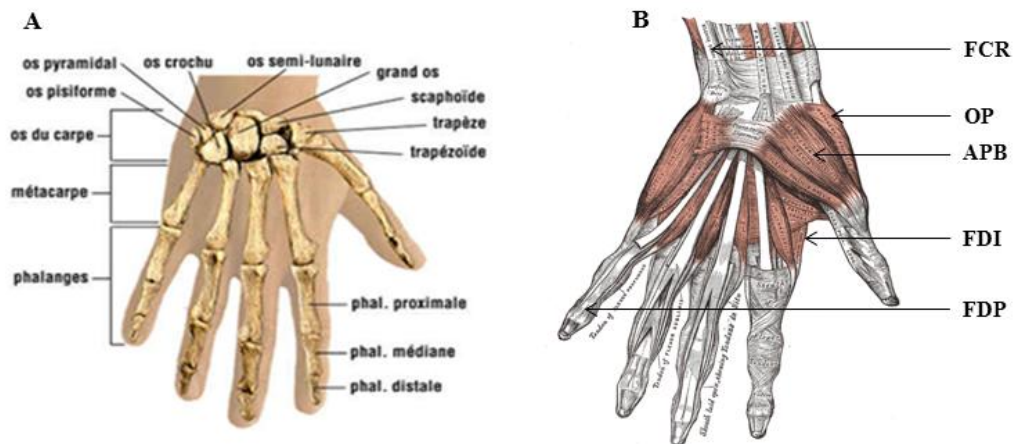


Figure 4: Anatomie et myologie de la main. A Squelette de la main. B Muscles intrinsèques de la main (OP, APB, FDI) et tendons des muscles extrinsèques de la main (FCR, FDP) dont l'origine des muscles est située dans l'avant-bras (non visibles sur la figure). Le FDI (premier interosseux dorsal) et l'OP (Opponens Pollicis) ont pour principale fonction d'opposer le pouce et l'index.

1.2.3 La pince de précision

La pince de précision est habituellement définie comme l'opposition du pouce et de l'index (Lemon et al 1995). Elle est utilisée dans le but de manier avec précaution et délicatesse de petits objets. Nous avons vu que les muscles intrinsèques étaient

impliqués dans la production du mouvement des doigts séparés. En effet, le mouvement d'opposition entre le pouce et l'index implique principalement le premier interosseux dorsal (FDI) et l'opposant du pouce (OP). Le FDI permet l'abduction de l'index et assiste l'adducteur du pouce dans le but de réaliser l'opposition pouce-index. L'OP quant à lui amène le pouce en avant et vers l'axe de la main, il permet d'opposer aux autres doigts (autrement dit l'OP est adducteur et antépulseur du pouce) (Figure 4).

De façon générale, le contrôle de la pince est gouverné par le système nerveux central dans lequel les aires primaires, secondaires et tertiaires et la moelle épinière communiquent en permanence, comme cela sera élaboré dans la section 3 de ce chapitre. Son rôle est de recevoir, enregistrer et interpréter les signaux afférents dans le but d'organiser au mieux la réponse à envoyer aux muscles. Dans cette thèse nous nous intéressons au versant exécutif gouverné par les aires motrices primaires et non-primaires, notamment à l'envoi des commandes motrices vers les muscles. Les projections des neurones pyramidaux corticaux vers les motoneurons de la moelle épinière (appelées projections corticomotoneuronales) sont reconnues pour avoir une importance majeure dans le contrôle impliquant la musculature distale, notamment l'utilisation de la pince (Brinkman 1984 ; Porter et Lemon 1993 ; Lemon et al 1995). En effet, le contrôle fin de la pince de précision dépend de l'intégrité des réseaux corticaux et de la voie corticospinale (Jeannerod et al., 1995 ; Fukaya et al., 2003). De plus, l'important nombre de faisceaux corticaux, qui ont des projections directes sur les motoneurons des muscles de la main, est fortement corrélé au degré de dextérité. Le développement de cette voie a contribué à notre capacité de pouvoir faire des mouvements indépendants des doigts de la main (Phillips et Porter, 1977). Dans la section suivante l'origine de cette voie sera élaborée après avoir décrit l'anatomie du réseau sensorimoteur.

1.3 La motricité dans le système nerveux central

Il est généralement accepté chez le primate que de multiples aires motrices du cortex frontal participent à la planification et au contrôle du mouvement (Wise et al., 1991; Tanji, 1994 ; Tanji et al, 1996). Parmi ces aires se trouvent notamment le cortex moteur primaire (M1), le cortex pré-moteur (PM) et l'aire motrice supplémentaire (SMA). Dans cette thèse, je porte un intérêt particulier sur

l'implication de la SMA dans des tâches motrices manuelles fines. Dans une étude réalisée en IRMf, Kuhtz-Buschbeck et coll (2001) ont identifié plusieurs régions du cerveau impliquées dans le contrôle fin de forces impliquant la pince de précision. Ces auteurs ont mis en évidence que maintenir une force délicatement implique une activité plus importante de la SMA par rapport à un maintien plus ferme de la contraction. De plus, d'autres études en IRMf ont montré que la SMA est plus active durant des tâches impliquant la pince de précision et durant un contrôle de force maintenu (Galléa et al., 2005 ; Haller et al., 2009). Dans une étude sur la comparaison du niveau d'activité cérébrale lors d'une tâche impliquant la pince de précision avec une tâche impliquant la pince de force, Ehrsson et al., 2000 ont montré une augmentation de l'activité des aires motrices secondaires lors de l'utilisation de la pince de précision, bien que les niveaux d'activités musculaires étaient plus importants pour la pince de force. Toutes ces études semblent indiquer que l'activité de la SMA est dépendante du contrôle précis de la main. La partie qui suit traite de l'organisation structurelle et fonctionnelle du cortex moteur.

1.3.1 Organisation du cortex

Le cerveau est divisé en 4 lobes (voir Fig. 2). Chaque lobe contient une aire primaire. Les aires primaires *sensorielles* sont les premières structures corticales où se terminent les voies de la périphérie véhiculant l'information visuelle (lobe occipital), auditive (lobe temporal) et somatosensorielle (lobe pariétal). L'aire *motrice* primaire (situé dans la partie postérieure du lobe frontal) est généralement vu comme le dernier stade cortical (mais nous verrons plus tard que ce n'est pas le cas) avant que les commandes motrices ne descendent vers les structures sous-corticales et la moelle épinière.

Le cortex est composé de 6 couches bien définies qui sont souvent subdivisées en sous-couches. L'organisation cellulaire corticale diffère suffisamment à travers les différentes régions du cortex pour que l'on puisse s'en servir comme critère pour délimiter des aires corticales distinctes au niveau fonctionnel. C'est ce qu'a fait l'anatomiste allemand **Korbinian Brodmann** (1868-1918) en établissant une carte cérébrale bien connue (Fig. 5) basée sur la cytoarchitecture des différentes régions du cortex. Chaque région du cortex ayant la même organisation cellulaire a reçu un numéro, allant de 1 à 52. En ce qui concerne le cortex moteur primaire, celui-ci est

contenu dans l'aire BA 4. L'aire pré-motrice et l'aire motrice supplémentaire sont contenues dans l'aire BA 6.

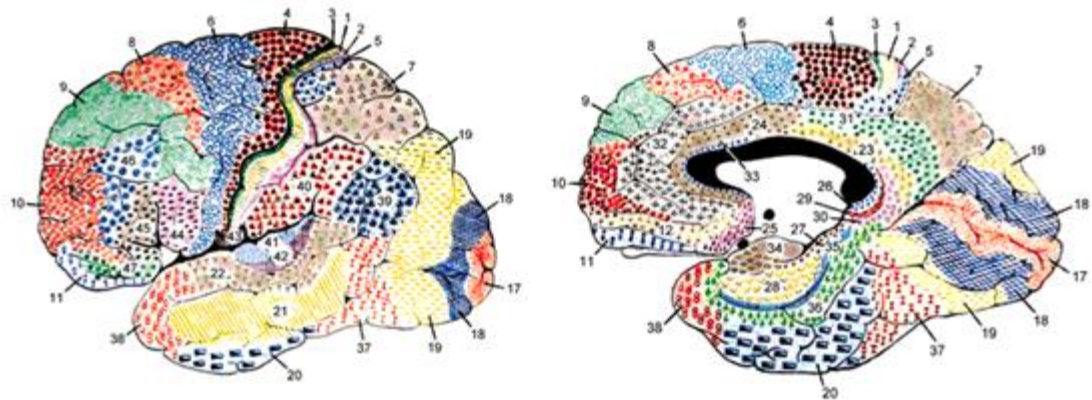


Figure 5 : Cytoarchitecture de Brodmann. Chaque région est indiquée par une couleur et un pattern différents. Gauche. Surface latérale de l'hémisphère gauche. Notez que M1 (4) se trouve en profondeur dans le sillon central de la face antérieure. Droite. Surface médiane de l'hémisphère droit. *D'après Mark Dubin- Uninesity of Colorado's website.*

1.3.2 Le cortex moteur primaire ou BA 4

Définition anatomique

L'aire motrice primaire (M1) ou aire BA 4, est située juste en avant de la scissure de Rolando, dans le gyrus précentral, dans la première circonvolution frontale. Elle s'étend depuis la scissure de Sylvius (ou scissure latérale) en bas, remonte jusqu'au sommet du cortex et plonge à la face médiane des deux hémisphères. Penfield, dans les années 1930, a mis en évidence la présence d'une somatotopie de l'ensemble des muscles striés que M1 contrôle, appelée « homoncule moteur ». L'homoncule moteur est une représentation du corps humain à petite échelle (Fig. 6). Penfield a pu le constituer par le fait que, si l'on stimule électriquement un point de cette surface, cela produit un mouvement dans la partie du corps concernée controlatérale au site de stimulation. Dans la figure 6 on peut voir que la surface corticale occupée par la main, le pied (membres distaux) et les lèvres occupent une surface corticale très importante par rapport à la surface corticale occupée par les membres proximaux (ayant pourtant une masse musculaire plus importante). En d'autres termes, une partie du corps est d'autant mieux représentée au niveau du cortex moteur qu'elle est richement innervée (unités motrices en grand nombre, peu de fibres musculaires par motoneurone α) et donc qu'elle est impliquée dans des mouvements fins et précis.

Bien que les représentations des différentes parties du corps semblent occuper une place bien définie sur l'homoncule moteur, des représentations multiples pour chaque muscle et chaque type de mouvement existent. On trouve aussi un « homoncule sensitif » dans le cortex somatosensoriel primaire. De la même manière, plus une partie du corps possède une sensibilité fine et riche, plus la partie du corps représentée dans le cortex occupera une place importante.

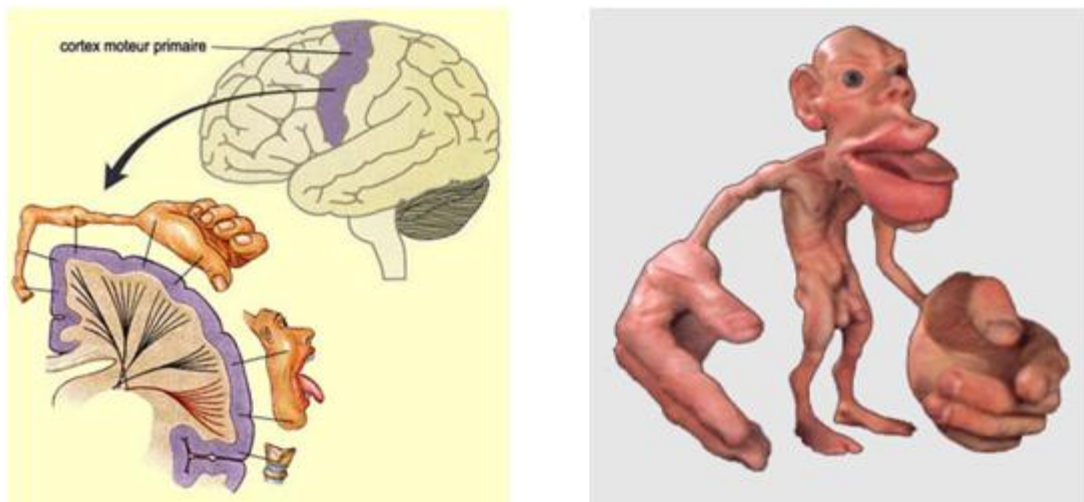


Figure 6 : L'homoncule moteur de Penfield (1937) permet de mettre en évidence la taille de la représentation corticale de la main, du pied et de la tête par rapport aux autres parties du corps.

L'aire motrice primaire présente des particularités par rapport aux autres structures. Premièrement, au niveau de la cytoarchitecture, elle est caractérisée par l'absence de la couche 4 contenant les cellules granulaires sur lesquelles arrivent les afférences des noyaux thalamiques qui relaient les informations sensorielles. On qualifie alors M1 de cortex **agranulaire**. Cette absence de couche 4 montre que M1 reçoit beaucoup moins d'entrées sensorielles que l'aire somatosensorielle primaire (S1, dont la couche 4 est d'une importante épaisseur). La deuxième particularité est la présence importante de grosses cellules pyramidales (appelées cellules de Betz) dans la **couche V** de M1 (figure 7). Ces cellules pyramidales constituent le seul type de neurones qui envoie des axones en dehors du cortex. En effet, les cellules de Betz donnent naissance aux projections descendantes de M1. Beaucoup de ces projections descendantes terminent dans la moelle épinière sans faire synapses au niveau du

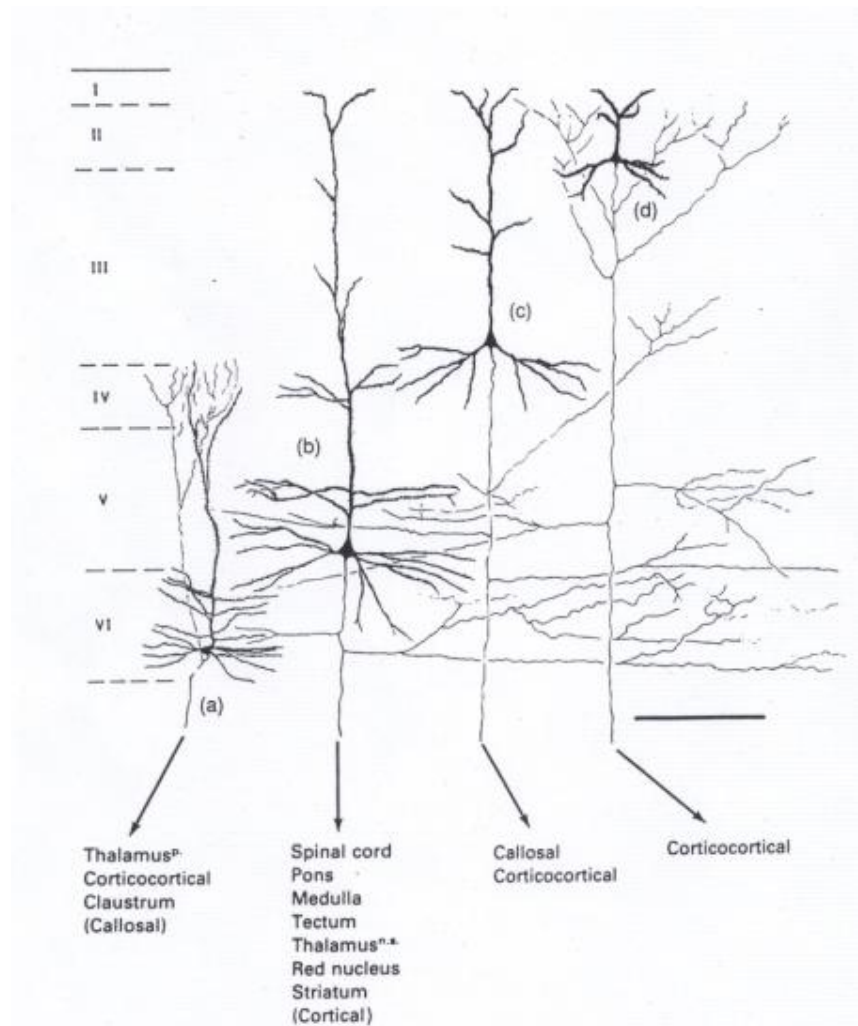


Figure 7 : Représentation des différentes couches corticales de M1 et leurs principales efférences. Dans la couche V se trouve les cellules de Betz (cellules pyramidales géantes) lesquelles donnent naissance aux efférences spinales de M1. Notez l'absence de couche IV. *D'après Jones (1984).*

thalamus et du tronc cérébral. Les projections directes des axones sur la moelle épinière forment la voie corticospinale. Certains de ces axones projettent directement sur les motoneurons (Mn) de la moelle épinière innervant surtout les muscles distaux, d'autres projettent sur des interneurons.

Efférences et afférences de M1

La fonction première de M1 est d'envoyer les commandes motrices vers la périphérie. Ces commandes motrices sont élaborées sur la base de l'état du corps, la tâche à accomplir, le contexte environnemental, ..., autrement dit à partir d'information cognitive (des aires motrices associatives) et d'afférences sensorielles

(de S1) et motrices (de PM, SMA) que M1 reçoit. En effet, les principales afférences corticales de M1 proviennent des projections du cortex somatosensoriel primaire (S1), du gyrus postcentral, de la SMA, de PM (ventral et dorsal) et de CMA (Dum et Strick, 2002). Par conséquent, M1 se trouve au sein d'un véritable carrefour intégratif de flux d'informations provenant d'une part des projections cérébrales motrices non primaires (processus top-down) et d'autre part de la périphérie (processus bottom-up), notamment d'afférences sensorielles proprioceptives (Wiesendanger et Miles, 1982).

1.3.3 Les aires motrices non primaires ou aire BA 6

Les aires motrices non primaires sont contenues dans l'aire BA 6 de Brodmann juste en avant de l'aire BA 4 (figure 5). Les aires motrices non primaires se subdivisent en aire motrice supplémentaire (SMA) et en aire pré-motrice (PM). Nous avons vu (page 13-14) que la SMA joue un rôle important dans le contrôle de la pince de précision. Je rappelle que l'objectif principal de cette thèse est centré autour de l'étude de l'implication des projections spinales de la SMA lors d'un contrôle précis de force. Par conséquent, dans cette partie concernant les aires motrices non primaires, je développerai seulement les caractéristiques propres à la SMA.

Définition anatomique

Le terme 'aire motrice supplémentaire' (SMA) a été introduit par Penfield en 1950 lors d'une étude réalisée chez l'homme. La SMA correspond à la partie médiane de l'aire BA 6 de Brodmann, dans la scissure interhémisphérique (Penfield en 1950 ; Woolsey et al 1952). Actuellement, on divise la SMA en deux parties : la pré-SMA localisée dans la partie rostrale de la SMA et plutôt vu comme aire corticale associative, et la « SMA-proper » (ou SMAp) dans la partie caudale, une aire motrice secondaire. Généralement, dans le plan sagittal, la SMAp est définie comme l'aire localisée entre les lignes commissurales antérieure (VAC) et postérieure (VPC) et, dans le plan coronal, à mi-distance entre le sillon cingulaire et la banque supérieure de la première circonvolution du cortex frontal (Picard et Strick 1996 ; Zilles 1996) (figure 8A). La SMAp présente une organisation somatotopique (He et al 1995; Fink et al 1997 ; Chainay et al 2004), toutefois moins fine et moins

précise que M1 (Picard et al Strick 1996) (figure 8B). La SMAp présente également une importante couche V contenant une densité importante de neurones corticospinaux, suggérant qu'elle peut intervenir directement au niveau de la moelle épinière (Murray et Coulter 1981 ; MacPherson et al 1982).

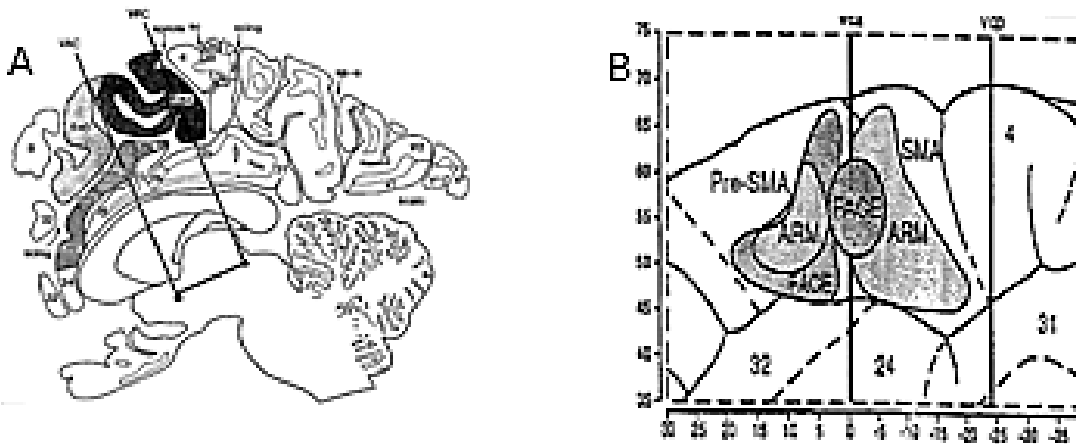


Figure 8 : Anatomie de l'aire motrice supplémentaire. A. Coupe axiale dans le plan sagittal d'un cerveau humain. Les lignes commissurales postérieures et antérieures (VAC et VPC) sont représentées et délimitent respectivement la partie rostrale et caudale de la SMAp. B. Organisation somatotopique de la SMAp. Notez que la somatotopie est moins fine que celle de M1. D'après *Picard et Strick (1996)* ; *Zilles et al (1996)*.

Efférences et afférences de SMA et son rôle potentiel

Les efférences corticales de SMAp se font principalement vers M1 ipsilatéral. La SMA envoie aussi des projections, via le corps calleux, à M1, PM et SMA controlatéraux. Donc, les connexions efférentes de SMA vers M1 se font de manière bilatérale (Cunnington et al 1996). Les sorties sous-corticales de la SMA projettent dans les ganglions de la base et le cervelet (Kunzle 1978). SMA reçoit des afférences corticales issues des cortex sensorimoteur primaire et non-primaire (Cunnington et al 1996). Elle reçoit également des entrées sous-corticales provenant notamment du cervelet et des ganglions de la base via le thalamus (Wiesendanger et Wiesendanger 1985a). Le rôle de la SMA reste, aujourd'hui, encore flou et ambigu. Actuellement, nous savons que la SMA est impliquée dans des fonctions de « haut niveau » (Fulton, 1935), telle que l'apprentissage et la réalisation de séquences de mouvements

(Hikosaka et al 1996 ; Isoda and Tanji 2004), la coordination de mouvements bi-manuels imposant un travail distinct des membres (comme par exemple rentrer du fil dans une aiguille) (Cunnington et al 1996), l'apprentissage et le contrôle cognitif (Nachev et al 2008), la préparation d'un mouvement manuel (Tokuno et al 2000), les mouvements prédictibles (Cunnington et al 1996) et le traitement des informations sensorielles pendant une tâche motrice (Mima et al., 1999 ; Romo et al., 1993). Le problème pour toutes ces études est qu'elles ne font rarement la distinction entre pré-SMA, qui est plutôt considérée être une aire associative, et SMAp, qui, elle, est une aire motrice secondaire. Il a été clairement démontré que l'activité de la SMAp soit très liée au contrôle de préhension nécessitant un contrôle précis de force, notamment ceux impliquant la pince de précision (Cunnington et al., 1996). En effet, comme déjà mentionné plus haut, une lésion de la SMAp entraîne une incapacité à opposer le pouce aux autres doigts (Brinkman et al., 1984).

1.3.4 Le système corticospinal

Les axones des neurones corticaux ou sous corticaux empruntent deux systèmes majeurs pour atteindre la moelle épinière, généralement regroupés en fonction de leur cible spinale : le **système ventromédian** (dont les faisceaux réticulospinal, tectospinal, vestibulospinal font partis) et le **système latéral** (dont les faisceaux corticospinal latéral et rubrospinal font partis) (figure 9). Le système ventromédian serait impliqué dans le contrôle de la posture et de la locomotion alors que le système latéral serait dédié à la réalisation de mouvements volontaires de la musculature distale.

Le système latéral est sous le contrôle direct du cortex cérébral. La composante majeure de ce système est le faisceau corticospinal latéral, considéré être la voie de la motricité volontaire de la musculature distale. Les axones corticospinaux sont majoritairement issus des aires 4 et 6 de Brodmann (2/3 des axones), des aires somatosensorielles et du lobe pariétal (1/3 des axones). Les axones issus de ces aires descendent dans le bras postérieur de la capsule interne (laquelle relie le télencéphale au thalamus), passent par le mésencéphale et le pont pour arriver dans le bulbe rachidien. A ce niveau, les axones se réunissent pour former un faisceau de fibres nerveuses dense dont la forme est pyramidale (d'où son nom de voie pyramidale). Juste en dessous du bulbe, la quasi-totalité des fibres traversent la ligne médiane

(9/10 des fibres) (on parle de décussation⁵) pour finir dans la partie dorsolatérale de la corne ventrale de la moelle épinière et dans la substance grise intermédiaire où sont localisés les motoneurones et interneurones de la musculature distale. Les fibres qui ne « décussent » pas (1/10) terminent dans le cordon antérieur de la moelle épinière plus précisément sur les Mn les plus médians qui permettent de contrôler les muscles axiaux. On parle de voie corticomotoneuronale lorsque les fibres pyramidales se projettent directement sur les Mn (i.e., sans l'intermédiaire d'interneurones). Ces connexions corticomotoneuronales sont présentes chez le primate humain et certains non humains et semblent être fortement liées au développement de la motricité distale. En effet, Nakajima et al., 2000 ont montré que le niveau de dextérité d'une espèce est directement lié au nombre de fibres corticospinales et de connexions corticomotoneuronales. De plus, les études sur les effets des lésions de la voie corticospinale montrent une incapacité à mobiliser les doigts indépendamment les uns des autres et une faiblesse musculaire des fléchisseurs distaux (Lawrence et Kuypers., 1968a,b). Par conséquent, le système corticospinal semble jouer un rôle primordial dans le contrôle fin de la main.

Nous avons vu précédemment que l'origine principale de la voie CS est M1. Des projections CS des aires motrices *non-primaires* ont aussi été trouvées, notamment de SMAp. L'étude de Dum et Strick (1996), chez le singe, a montré que les projections CS issues de la zone de représentation de la main dans SMA proviennent, comme pour M1, de neurones pyramidaux localisés dans la couche 5 du cortex. Cependant, des études chez le singe rapportent que ces projections CS sont inférieures en tailles, représenteraient seulement 12 à 19% des projections totale de la voie CS (contre 50% pour M1) (Boudrias et al., 2006), ont moins d'effets excitateurs que celle de M1 (Dum & Strick, 1991b; Maier et al., 2002), et possèdent une vitesse de conduction plus faible (Dum et Strick., 2002 ; Boudrias et al., 2006 ; Lemon, 2008). Malgré ces différences, la stimulation de la SMA provoque des mouvements de la main dans la partie controlatérale à la stimulation, suggérant que la SMA projette sur les motoneurones de la corne ventrale de la moelle épinière (Penfield 1950). Ceci a été confirmé récemment dans des études en TMS (Teitti et al., 2008 ; Vaalto et al., 2011).

⁵ En médecine, la décussation est un croisement en forme de X, plus particulièrement c'est le passage des fibres nerveuses connectant un hémisphère cérébral à la moitié controlatérale du corps.

Il n'est pas connu aujourd'hui si le rôle de la voie CS est différent en fonction de la provenance des projections, i.e., l'aire motrice primaire ou une aire secondaire. Il est peu probable que le rôle des projections CS de la SMA soit identique à celles issues de M1, le siège principal de l'envoi des commandes motrices. Notamment chez l'Homme, peu d'information concernant l'implication de cette voie est disponible puisque la plupart des études a été faite chez le singe. Les questions que nous nous posons concernent la rapidité et l'efficacité de la voie CS issue de SMAp, et le degré de son implication réel pendant une tâche de contrôle de force manuel précis. Nous avons essayé de répondre à ces questions à l'aide de plusieurs techniques d'exploration cérébrale, expliquées dans la section suivante.

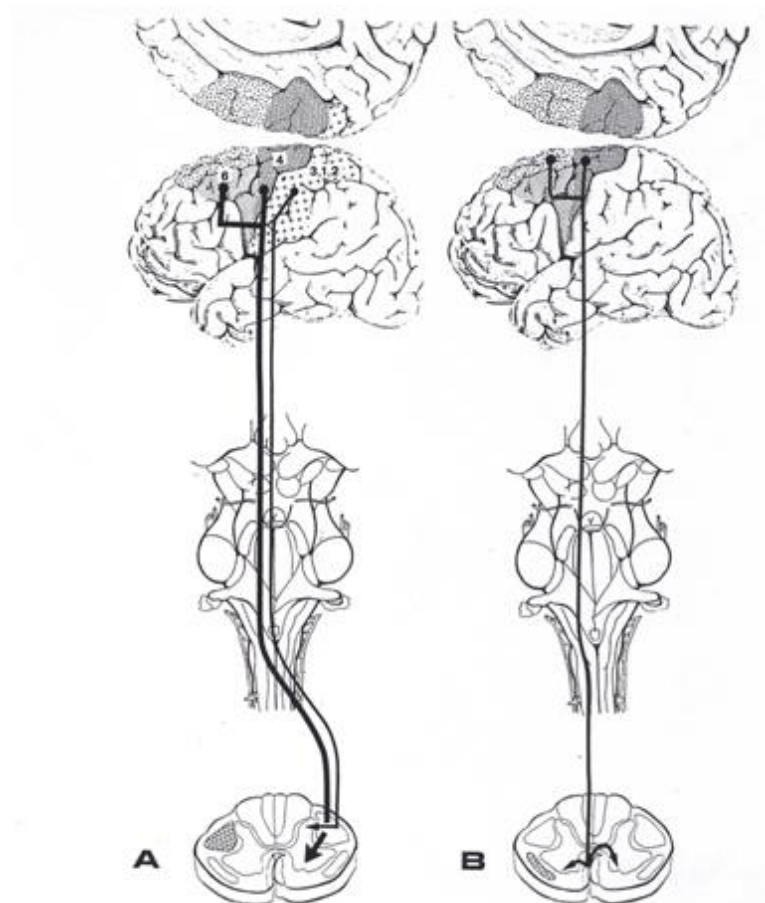


Figure 9: Les fibres CS sont issues majoritairement des aires 4 et 6 de Brodmann (M1 et aires motrices non primaires), et du cortex somatosensoriel primaire. **A.** Le faisceau latéral croise le plan médian au niveau des pyramides bulbaires et se terminent controlatéralement dans les noyaux moteurs dorso-latéraux de la moelle épinière. **B.** Le faisceau ventromédian se termine bilatéralement dans les noyaux moteurs ventraux-latéraux de la moelle épinière. *D'après Habib (1989).*

1.4 Approches permettant d'étudier l'implication de la voie CS

De nos jours, la neurophysiologie dispose d'un grand panel de techniques permettant d'étudier le fonctionnement des réseaux sensorimoteurs corticaux dans le contrôle volontaire du mouvement. Pour cela 3 grandes approches peuvent être employées : l'approche lésionnelle, l'enregistrement d'activité cérébrale et la stimulation. Ces différentes approches n'apportent pas le même type d'information puisqu'elles portent sur des niveaux d'intégration différents (résolution spatiale et temporelle différentes, figure 10). Elles sont complémentaires et permettent d'étudier le fonctionnement du système moteur et les contributions de la voie corticospinale considérée comme la voie finale commune de la motricité volontaire.

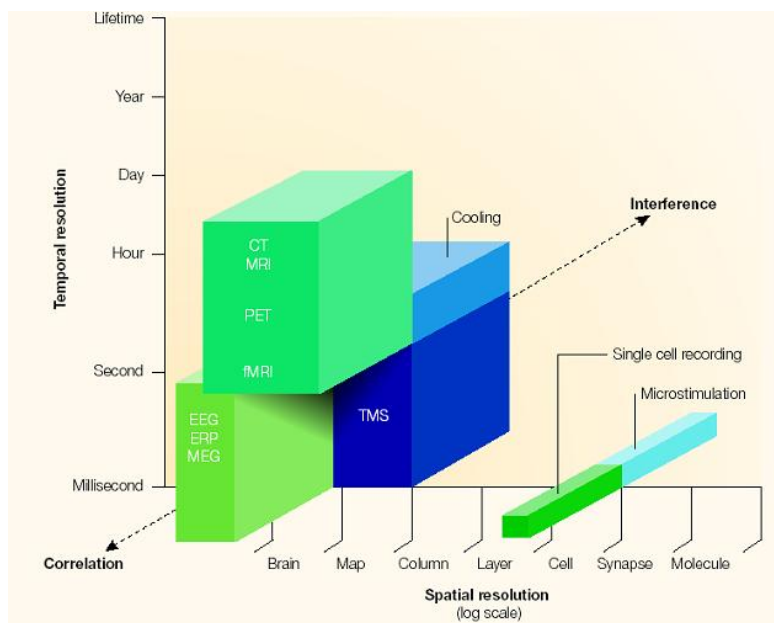


Figure 10 : Résolution spatiale et temporelle des techniques utilisées pour l'étude des fonctions cérébrales. CT, tomographie par ordinateur ; EEG, Electro-encéphalographie ; ERP, Potentiels liés à l'évènement ; MEG, Magnétoencéphalographie ; fMRI, Imagerie fonctionnelle par résonance magnétique ; PET, Tomographie par émission de positrons. D'après Walsh et Cowey (2000).

1.4.1 Enregistrement de l'activité cérébrale

L'enregistrement de l'activité cérébrale permet de mettre en relation une activité corticale avec un comportement. Autrement dit, cela permet l'observation de

corrélations entre cerveau et fonction. En termes générales, on distingue aujourd'hui deux types de méthodes d'enregistrements d'activité cérébrale. Le premier est basé sur l'enregistrement des variations hémodynamiques régionales secondaires aux modifications de l'activité neuronale. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est la plus connue et utilisée aujourd'hui. Cependant, en dehors de sa faible résolution temporelle, cette méthode ne donne que des informations *indirectes* sur le niveau d'activation neuronale. Il est impossible de connaître l'origine de l'activité neuronale qui a donné lieu à la modification hémodynamique dans la structure explorée. En effet, il peut s'agir d'une activité inhibitrice ou excitatrice, et il n'est pas possible de savoir s'il s'agit de neurones pyramidaux ou autres. Surtout que ce dernier point est important pour nous.

La deuxième méthode est basée sur l'enregistrement du champ électromagnétique induit par l'activité neuronale, et est donc une méthode *directe* d'exploration cérébrale. On connaît aujourd'hui trois méthodes directes : l'électroencéphalographie (EEG), la magnétoencéphalographie (MEG) et l'EEG intracérébrale (SEEG). Ces méthodes offrent une bonne résolution temporelle (correspondant à l'échelle temporelle du fonctionnement neuronal), mais une plus faible résolution spatiale, notamment pour l'EEG (figure 10). Ces techniques de mesure directe permettent de mettre en relation l'activité cérébrale avec l'activité musculaire. Seule l'EEG sera abordé dans cette thèse.

Origine de l'EEG

L'invention de l'EEG fut attribuée au physiologiste allemand, **Hans Berger** en 1929. En effet, il fut le premier à étudier l'activité électrique du cerveau de manière non-invasive chez l'homme et à amplifier le signal obtenu. Il fut aussi le premier à décrire les tracés en formes de vagues (qu'il appela « ondes alpha » et « bêta ») et à décrire les tracés inhabituels chez les patients épileptiques. Cependant, cette invention n'a été reconnue seulement qu'à partir de 1934, après que le médecin britannique **Edgar Adrian** eut repris et complété les travaux d'Hans Berger. Il faudra attendre les années 1950 pour que l'EEG soit couramment utilisé dans la pratique médicale, en particulier dans le diagnostic de l'épilepsie. L'EEG est l'une des techniques qui permet d'enregistrer l'activité corticale à la surface du scalp de façon non invasive.

Principe de fonctionnement

Le cerveau est composé d'environ 10^{11} neurones. Les réseaux de neurones du cortex forment des ensembles complexes. Une caractéristique marquante de ce type de réseaux est que les neurones impliqués dans une action sont activés de façon synchrone, c-à-d qu'une population importante de neurones décharge au même moment. L'activité des populations des neurones parallèles génèrent des champs électriques qui peuvent être mesurés à l'aide d'électrodes placées à la surface de la tête (figure 11). De manière générale, le signal enregistré à la surface du scalp provient des potentiels post-synaptiques engendrés dans les dendrites des cellules nerveuses (Garnero 2001). Observé à une distance importante, le potentiel post-synaptique est équivalent à un dipôle⁶ de courant placé dans une dendrite (Joliot 2002). Les signaux seront captés si de nombreuses synapses sont activées simultanément (de l'ordre du million), traduisant une sommation des champs électriques. Exprimé en surface corticale, il faut environ 10 cm^2 de neurones activés de façon synchrone afin de détecter un champ électrique. L'organisation dans les couches corticales des différents types de neurones (étoilés ou pyramidaux) est importante pour que la sommation des courants électriques soit non nulle. Puisque les neurones pyramidaux ont leurs dendrites orientées parallèlement entre elles et perpendiculairement à la surface corticale (favorisant ainsi la sommation des champs électriques de chaque arbre dendritique), l'EEG mesure principalement l'activité des neurones pyramidaux des couches 3 à 5 qui sont les sièges des potentiels post-synaptiques. L'EEG est peu sensible à l'activité pré-synaptique de ces neurones. En effet, le signal EEG est observable seulement si de nombreuses synapses s'activent en même temps. Or, la durée d'un événement pré-synaptique ne dure pas plus de quelques ms alors que celle d'un événement post-synaptique dure quelques dizaine de ms. En d'autres termes, la synchronisation temporelle des neurones aura moins de temps pour se faire pendant un événement pré-synaptique.

Analyse de l'EEG

La sensibilité de l'EEG est trop faible pour permettre l'analyse de l'activité corticale liée à l'exécution d'une seule action. En effet, lors de l'exécution d'une

⁶ En physique le dipôle est un ensemble rigide de deux charges séparées par une distance négligeable par rapport à la distance à laquelle on observe (Joliot, 2002). Le dipôle résume l'activité de toute la population active.

action isolée, l'activité électrique correspondante est noyée dans l'activité spontanée laquelle est composée de rythmes cérébraux physiologiques et de signaux parasites (i.e., bruits physiologiques, bruits environnementaux...). Le rapport entre le signal et le bruit ne permet donc pas d'extraire l'activité corticale liée à l'action unitaire. C'est pourquoi une action doit être répétée un grand nombre de fois.

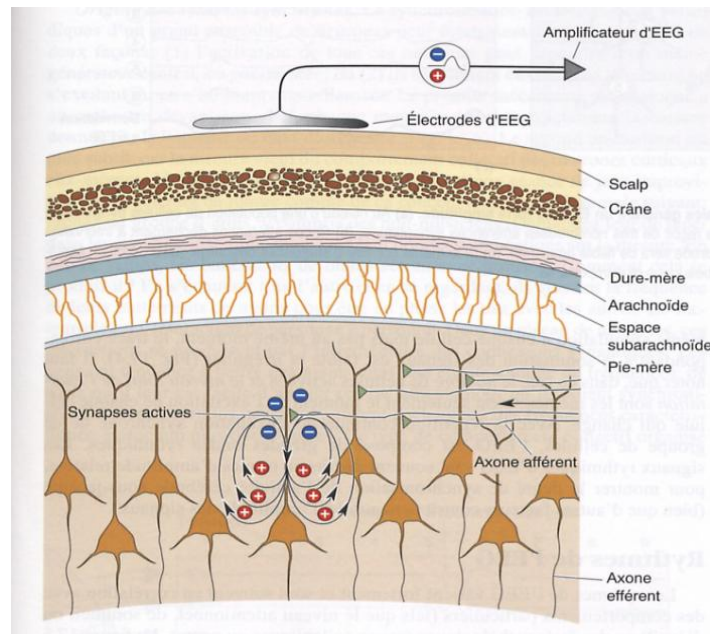


Figure 11 : L'électrode EEG est placée à la surface du scalp. L'activité post-synaptique des neurones pyramidaux engendre des courants intra- et extracellulaires. Lorsqu'un grand nombre de neurones est active simultanément, l'organisation parallèle des dendrites des neurones pyramidaux permet une bonne sommation de ces courants qui peuvent alors être recueillis par l'électrode EEG placée sur le scalp. *D'après Bear et al., 2002.*

Suite à un événement on distingue deux types d'activité : l'activité évoquée par l'événement et l'activité induite par celui-ci. Tallon-Baudry et Bertrand (1999) expliquent très clairement la différence entre ces deux types d'activités et la conséquence pour le traitement du signal (Fig. 12). *L'activité évoquée* apparaît toujours à la même latence par rapport à l'évènement et est donc en phase avec lui. Après avoir aligné tous les essais sur la référence temporelle (le « trigger » en anglais), la moyenne des signaux enregistrés lors de chaque répétition permet d'extraire, du signal EEG, l'activité évoquée (figure 12 A, B et C cadre bleu). Ceci signifie que seule l'activité en phase avec le trigger sera détectée, les activités déphasées seront atténuées voir éliminées. *L'activité induite* apparaît avec un délai

variable d'un essai à un autre. Compte tenu du caractère oscillatoire du signal EEG, si l'on moyenne les signaux des différents essais, cela pourrait tendre à supprimer l'activité induite (figure 12.B). Pour pouvoir observer l'activité induite par le stimulus il faut réaliser, essai par essai, une analyse temps-fréquence, essai par essai puis moyenner les spectres individuels (figure 12A, D E cadre vert). Notre étude en EEG a exigé un traitement spectral essai par essai du signal EEG (Chapitre II, Etude 2 et 3).

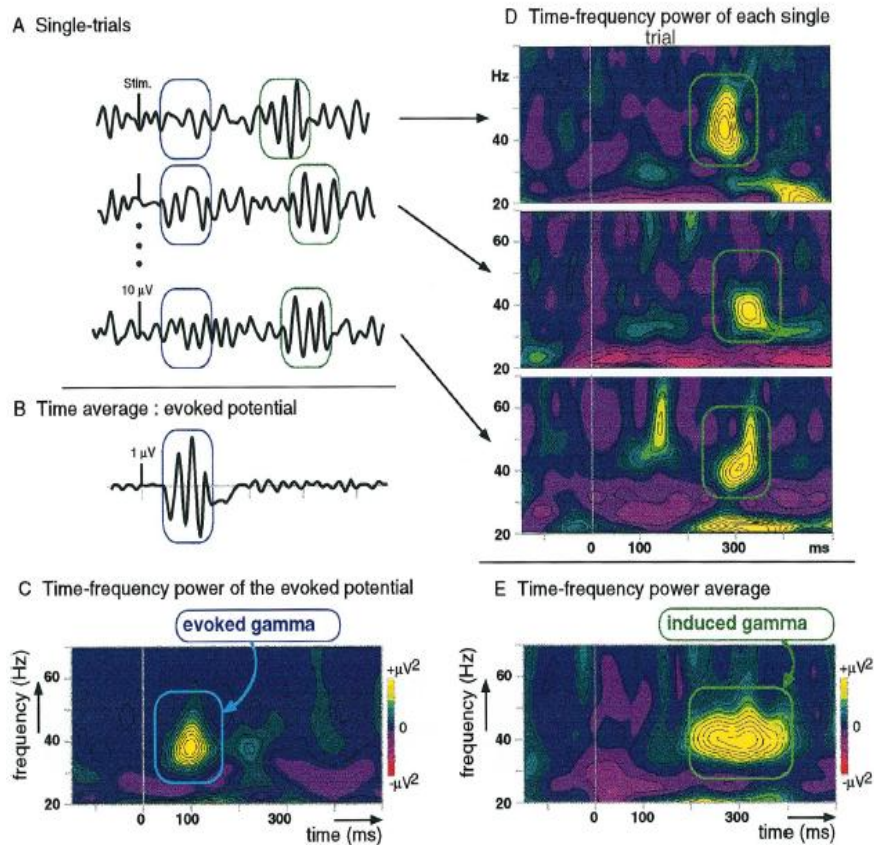


Figure 12 : Activité évoquée et activité induite. **A.** Tracés EEG pour une série d'essais consécutifs (données simulées). Notez une réponse présente à une latence fixe après l'événement (encadré bleu) et une réponse oscillatoire à un délai variable après l'événement (encadré vert). **B.** Le moyennage dans le domaine temporel à travers les essais révèle le potentiel évoqué par l'événement. **C.** Représentation temps fréquence de la puissance de la réponse évoquée gamma (notez l'absence de l'activité induite). **D.** Analyse de la puissance dans le domaine temps-fréquence pour chaque essai. **E.** La moyenne des puissances dans le domaine temps-fréquence à travers les essais fait clairement apparaître l'activité induite par le stimulus. *D'après Tallon-Baudry et Bertrand (1999).*

1.4.2 La stimulation cérébrale

Contrairement à l'enregistrement de l'activité cérébrale, la technique de stimulation offre la possibilité d'agir directement sur le fonctionnement en cours des aires corticales et ainsi d'établir des relations causales entre l'activité cérébrale et le rôle fonctionnel (Pascual-Leone et al., 2000). Chez l'homme, nous disposons aujourd'hui de la stimulation électrique transcrânienne (TES) et de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), permettant toutes deux de stimuler les structures nerveuses de manière non invasive. Ces techniques offrent une bonne résolution spatiale et temporelle par rapport aux autres techniques utilisées pour l'étude des fonctions cérébrales chez l'homme (i.e., EEG, MEG, IRMf).

C'est vers la fin du 19^{ème} siècle que de nombreuses tentatives ont été réalisées pour stimuler des régions du cerveau chez l'animal. La première tentative de stimulation invasive du cerveau humain a été faite par Bartholow en 1874. 80 années plus tard, Penfield et Jasper (1954) ont exploré le cerveau humain avec la stimulation électrique pendant des opérations chirurgicales et ont dessiné le célèbre homoncule dans lequel les représentations motrices des différentes parties du corps sont représentées schématiquement (illustrées plus haut Figure 6). Les premières stimulations corticales non-invasives *chez l'homme* ont été réalisées par Merton et Morton en 1980 à l'aide de la stimulation électrique transcrânienne (TES). Les stimulations, créées par un courant électrique de faible intensité circulant entre deux électrodes positionnées sur le scalp, évoquaient des mouvements de la main controlatérale. Cependant, même si les courants utilisés étaient de faibles intensités, cette technique n'était pas indolore pour les sujets (Merton et Morton 1980 ; Merton et al 1981). En 1985, Baker et collègues ont rapporté les premières stimulations magnétiques transcrâniennes (TMS). Comme la TES, la TMS permet de stimuler le cerveau humain de manière non-invasive et d'étudier l'excitabilité de la voie corticospinale. Le niveau d'excitabilité de cette voie renseigne à la fois sur l'état fonctionnel des neurones pyramidaux et des neurones moteurs. Par la suite je décris la technique de la TMS, technique utilisée dans notre étude.

Principe de fonctionnement

La base de la stimulation magnétique est l'induction électromagnétique, mise en évidence par M. Faraday en 1831. En pratique, une bobine est placée au-dessus de la

zone corticale que l'on souhaite stimuler. Le passage d'un courant rapide à l'intérieur des anneaux crée un champ magnétique transitoire entraînant par induction électromagnétique des courants électriques dans les tissus sous-jacents, notamment le tissu cérébral (Figure 13). Le courant électrique qui est induit par la bobine de stimulation est de sens opposé à la direction du courant électrique se déplaçant à l'intérieure de la bobine (visible sur la figure 13). Comme le corps est transparent pour le champ magnétique, le champ magnétique induit par le courant pénètre sans résistance et sans douleur à travers le scalp et le crâne avant d'atteindre la zone corticale stimulée. La valeur maximale du champ magnétique est comprise entre 1.5 et 2 Teslas qui est atteinte en 100µs et diminue ensuite pour revenir à 0 au bout de 1 ms. Dans l'espace, l'intensité du champ magnétique diminue rapidement en fonction de la distance depuis la bobine de stimulation (Epstein et al 1990). Ceci signifie qu'au-delà de 3-4 cm de profondeur la TMS n'a plus aucune action : la TMS est généralement utilisée comme technique pour la stimulation des *structures corticales* (Terao et al 2002). L'intensité du champ magnétique transitoire créée dépend de l'intensité du courant appliqué (en général exprimé en pourcentage de la puissance maximale du générateur, d'où l'importance de mentionner le matériel que nous utilisons), de la taille et de la forme de la bobine et du nombre de tours du bobinage.

Concernant la surface corticale stimulée, la focalisation du champ électrique induit dépend du type de bobine utilisé (Vidailhet et al., 2005). Deux types de bobines sont principalement utilisés pour stimuler le cortex. Les *bobines circulaires*, *lesquelles* induisent un champ électrique peu focal. Leur diamètre est d'environ 140 mm. Ces bobines peuvent activer les neurones de 1.5 à 2 cm en dessous du scalp et le champ magnétique maximal est atteint en 100 microsecondes (Epstein et al 1990). Les bobines dit en « *forme de 8* » (celle utilisée dans notre expérience) sont composées de 2 petites bobines circulaires, de 70 à 90 mm de diamètre, situées dans le même plan (Figure 14.A). Les bobines laissent passer un courant dans la direction opposée et induisent un champ magnétique qui résulte d'une sommation des deux champs magnétiques à leur croisement (Figure 14.A et B). Puisque le champ électrique induit maximal est proche de l'intersection des 2 bobines (représenté en rouge dans la figure 14 A et B) cette bobine permet ainsi une stimulation plus focale que la bobine circulaire (Yunokuchi et Cohen 1991).

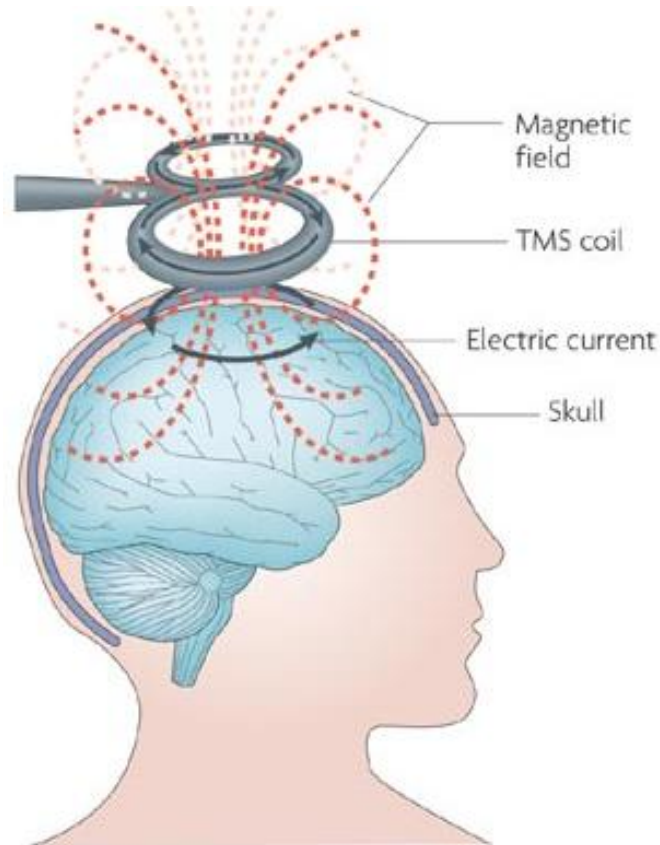


Figure 13 : Principe de fonctionnement de la TMS. Le passage d'un courant dans les anneaux d'une bobine positionnée au-dessus de la zone corticale à stimuler, induit un champ électrique dans le tissu cortical sous-jacent provoquant une activation des neurones corticaux. Notez la direction opposée entre le courant électrique induit par la bobine et le courant présent dans la bobine. *D'après Edgley et al. (1990).*

Domaines d'utilisation

La TMS est utilisée dans 3 grands domaines. Le premier domaine incorpore les techniques de stimulation *simple et double pulses*. Ces deux techniques permettent de tester, à un moment donné, l'état fonctionnel de la voie corticospinale en étudiant les réponses musculaires évoquées par la stimulation (appelées potentiel évoqués moteurs ou MEP (en anglais)). Ces protocoles sont surtout utilisés dans les diagnostics neurologiques et la recherche fondamentale. Le deuxième domaine incorpore les techniques *d'inactivation temporaire* de la zone cible (plus communément appelé « lésion virtuelle »). La TMS vient interférer avec les processus corticaux impliqués dans la réalisation de la tâche par la mise en état d'inactivation pendant un bref instant, ce qui permet d'en déduire le rôle de la région

impliquée. Ce type de technique est particulièrement utilisé en neurosciences cognitives. Le dernier domaine incorpore les techniques de stimulation *répétitive*. La TMS répétitive permet de stimuler une zone cérébrale pendant un intervalle de temps donné, de manière à modifier sensiblement son excitabilité à plus ou moins long terme. La TMS répétitive est souvent proposée à des fins thérapeutiques pour traiter des pathologies neurologiques (fibromyalgies, acouphènes) ou psychiatriques (dépression, schizophrénie). Dans cette thèse nous n'avons utilisé que la technique de stimulation par simple pulse des structures corticales motrices. Nous ne détaillerons donc que celle-ci maintenant.

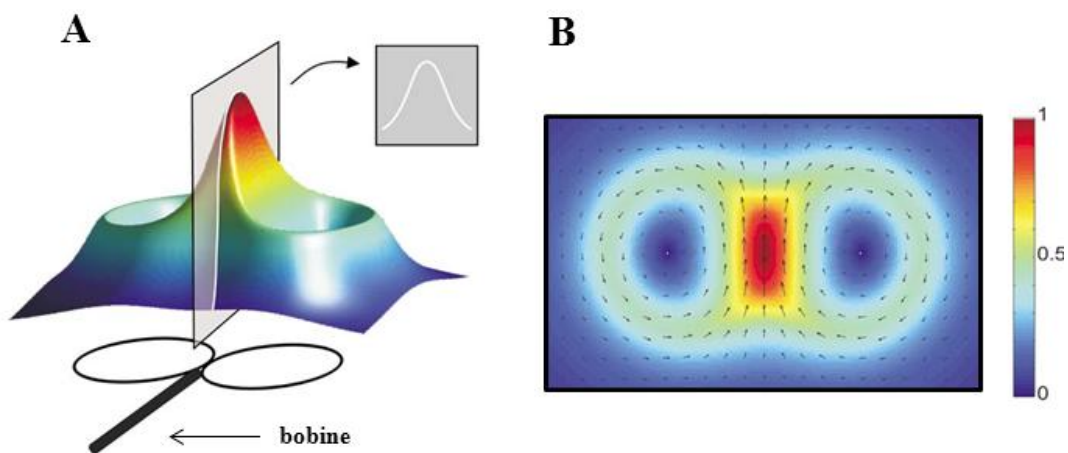


Figure 14 : Représentation du champ électrique induit générée par la bobine forme de 8 . A. Force du champ électrique calculée sur un plan de 1cm au-dessus du plan de la bobine. La force du champ est codée par la couleur et la hauteur. **B.** Représentation 2D du champ électrique sur le même plan. La force est codée par la couleur. Les flèches indiquent la direction des courants induits. Notez que le champ électrique induit est très focal dont la valeur maximale se situe entre les deux anneaux. *Adaptée de Thielscher et Kammer (2002)*

Une stimulation simple pulse appliquée au niveau de la zone de représentation de la main, par exemple dans M1 (ceci est possible grâce à la somatotopie de M1, figure 6), provoque une activation synchrone des neurones pyramidaux géants de la couche V du cortex moteur (ainsi que d'autres cellules CS, d'autres cellules corticofuges et très probablement des neurones locaux), laquelle entraîne des volées descendantes le long de la voie corticospinale vers les motoneurons (Mn) de la moelle épinière. Si l'intensité de stimulation est suffisante, la stimulation crée un *potentiel évoqué moteur* (MEP) au niveau des muscles de la main que l'on peut enregistrer à l'aide de l'électromyographie de surface (EMG). Suite au MEP, une série de mécanismes

corticaux et spinaux inhibiteurs entraîne une période de silence musculaire (i.e., le signal EMG est à zéro). La figure 15 montre le type de réponse obtenue au niveau des muscles de la main ainsi que la période de silence, lors d'une stimulation de l'aire de la main de M1.

L'amplitude du MEP dépend de l'intensité de la stimulation (i.e., le MEP augmente, jusqu'à un certain niveau, avec l'augmentation de l'intensité de stimulation) *et* du niveau d'activité musculaire au moment de la stimulation (i.e., le MEP est plus grand lorsque le muscle est plus actif). Pour un niveau d'EMG initial donné (appelé « *background* »), l'amplitude du MEP renseigne donc sur le niveau d'excitabilité corticospinale, qui dépend à la fois du niveau d'excitabilité corticale et du niveau d'excitabilité spinale (Schmidt et al 2009). La TMS simple pulse est une technique appropriée à l'étude de l'excitabilité corticospinale *globale* c-à-d incluant les circuits moteurs corticaux, et les motoneurones spinaux, sans que l'on puisse pour autant attribuer des changements de l'ensemble à l'un des éléments.

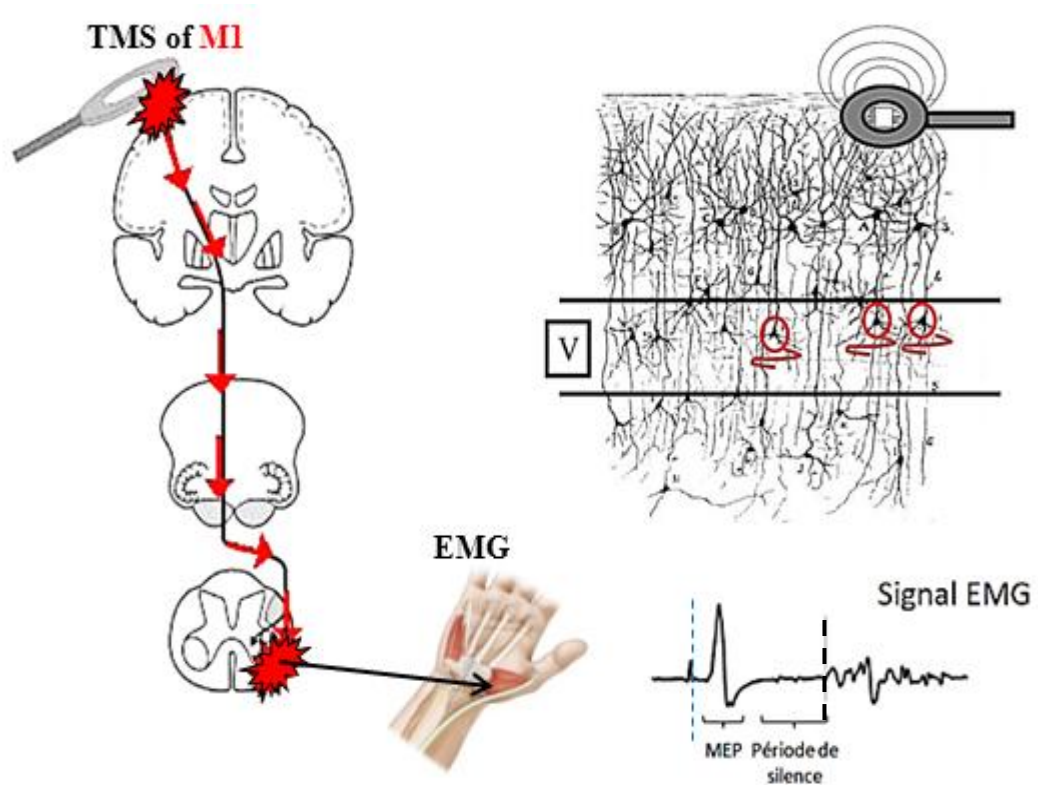


Figure 15 : La bobine est placée de manière à stimuler la zone de représentation de la main dans M1. Le champ électrique induit dans le tissu cortical excite les neurones pyramidaux de la couche V (entourés en rouge sur la figure en haut à droite), dont les volées descendantes sont transmises par la voie corticospinale (flèches rouges sur la figure de gauche) aux motoneurones de la moelle épinière, entraînant ainsi une réponse musculaire dans le muscle de la main. Cette réponse (visible en bas à droite) apparaît environ 20 ms après la TMS (les pointillés bleus représentant le moment de la stimulation). Suite à ces 20 ms, on observe un potentiel évoqué moteur (MEP) suivi par une période de silence musculaire dans laquelle le muscle n'est plus actif (la fin de cette période est marquée par la ligne en pointillée noire).

Système de neuronavigation

Récemment, la TMS a pris un essor spectaculaire dans la recherche scientifique du fait de son association avec l'IRM. Grâce à cette association, la localisation précise de la stimulation par rapport à l'anatomie individuelle du sujet est possible, permettant ainsi de tenir compte des particularités anatomo-fonctionnelles de chaque sujet. Le système de neuronavigation décrit par la suite est celui utilisé dans cette recherche (système de neuronavigation NBS, pour Navigation Brain System, Nexstim, Helsinki, Finlande). (Figure16).

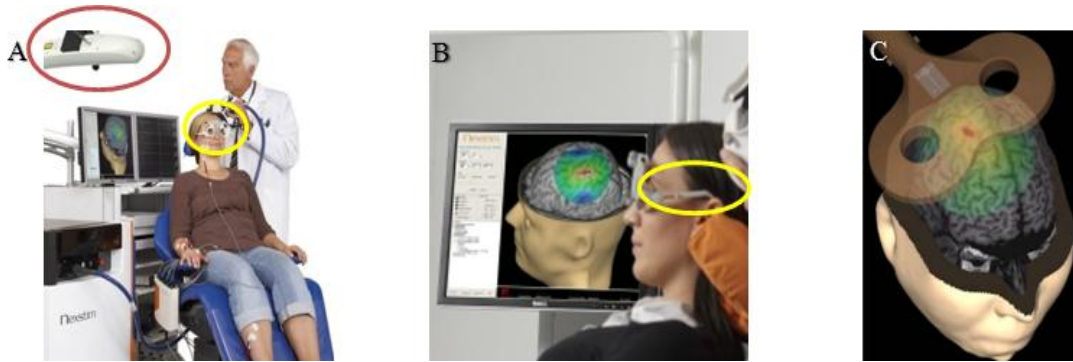


Figure 16: TMS neuronaviguée. La TMS neuronaviguée nécessite l'acquisition, au préalable, d'une IRM du sujet. Le système de neuronavigation comprend une caméra infra-rouge (**A** cercle rouge) et un ordinateur présentant la position de la bobine par rapport à la région stimulée (**A et B**). La caméra suit le déplacement de marqueurs réfléchissants positionnés sur la bobine et sur des lunettes placées au préalable sur le sujet (**A et B** cercle jaune). Le système de neuronavigation permet aussi de visualiser en temps réel le champ électrique engendré par la stimulation. Le point rouge sur la figure **C** représente le champ électrique maximal induit par la stimulation.

Pour chaque sujet, une IRM individuelle est acquise et importée dans le logiciel qui calcule un rendement 3D détaillé de la tête et des structures intracrâniennes. Puis, 3 points anatomiques spécifiques au choix (dans notre cas, nasion, méats auriculaires droit et gauche) sont localisés sur les images. Pendant l'expérience, un système de marqueurs et de caméras infrarouge permet de localiser la bobine de stimulation et des lunettes munies de 3 marqueurs que le sujet porte (Figure 16 A et B, cercle jaune). Afin de repositionner l'image IRM par rapport aux lunettes, les 3 points anatomiques repérés sur l'IRM sont pointés par l'expérimentateur. La position des repères anatomiques par rapport aux lunettes étant connue, l'image IRM peut être repositionnée dans l'espace de la tête du sujet. La bobine est aussi munie de marqueurs infrarouge permettant à chaque instant de connaître sa position exacte par rapport à la tête, et donc par rapport au cerveau du sujet.

Grâce à un modèle de diffusion du champ électrique dans les tissus incorporé dans la NBS, il est possible de modéliser le champ électrique induit par la TMS et de le visualiser en temps réel sur l'image IRM du sujet. Ce système permet également de localiser le champ électrique induit par chaque stimulation et d'enregistrer la valeur maximale du champ électrique induit à une profondeur donnée. Finalement, le logiciel permet de définir précisément une cible corticale de stimulation. Grâce au champ électrique estimé, il « guide » la stimulation en indiquant l'endroit de

stimulation maximale à chaque instant. On peut alors suivre et corriger en temps réel la position de la bobine.

En résumé, le système de neuronavigation permet de guider la stimulation de façon précise. La présence de caméras infrarouges et de marqueurs sur le sujet et la bobine, permet d'enregistrer la position et l'orientation exacte de la bobine par rapport aux structures anatomiques au cours de stimulations successives ; cela assure la précision et la stabilité des stimulations au cours des sessions de passations. De plus, grâce à un logiciel interfaçant la tête, la bobine, le cerveau et la stimulation, le système permet de visualiser en temps réel le champ électrique induit par la stimulation au niveau de l'encéphale.

1.5 Rappels électromyographiques

L'électromyographie (EMG) est surtout employée dans les domaines de l'étude du mouvement humain et du diagnostic neuromusculaire. Deux types d'EMG existent : l'EMG *élémentaire* (locale) laquelle nécessite de petites électrodes-aiguilles coaxiales intramusculaires permettant de mesurer l'activité des fibres musculaires et l'EMG *de surface* laquelle utilise des électrodes de surface collées sur la peau afin de mesurer l'activité musculaire sous-jacente globale, correspondant à plusieurs unités motrices. Dans les études réalisées présentées par la suite, nous avons seulement utilisé l'EMG de surface qui sera donc ici élaboré.

1.5.1 Caractéristiques du signal.

Les caractéristiques du signal EMG dépendent beaucoup des propriétés des unités motrices (UM) actives. L'EMG de surface correspond à la sommation de potentiels d'action issus de multiples UMs asynchrones, irrégulièrement disposées. La somme des phénomènes électriques génère un champ électrique suffisamment important pour pouvoir être recueilli par des électrodes de surface. L'enregistrement de surface est possible grâce au volume conducteur c'est-à-dire grâce à l'ensemble des tissus présents entre le muscle et les électrodes.

1.5.2 Positionnement des électrodes.

Le positionnement des électrodes est important pour la détection du signal (Hogrel et al 1998). En effet, un signal optimal est obtenu par deux électrodes

positionnées entre la jonction neuromusculaire (zone d'innervation) et le tendon (zone terminale), parallèles aux fibres musculaires. Lorsqu'un muscle est activé, les unités motrices sont recrutées et des potentiels d'action sont générés. Ces potentiels d'action se propagent le long des fibres musculaires à partir de la jonction neuromusculaire jusqu'aux tendons des deux côtés du muscle. L'EMG enregistre alors, à chaque instant donné, la différence entre le potentiel recueilli par ces deux électrodes de surface (Merletti et Parker, 2004) (Figure 17).

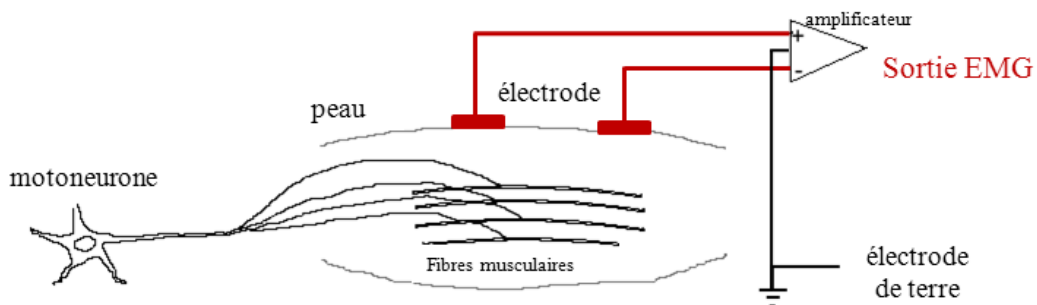


Figure 17 : Enregistrement EMG de surface. Les électrodes, positionnées sur la peau du muscle (rouge), enregistrent chacune un signal provenant de la dépolarisation des fibres musculaires. La sortie de l'EMG correspond alors à la différence des signaux captés par les électrodes. L'amplificateur permet de supprimer le bruit commun aux deux électrodes (grâce à l'électrode de terre) et d'amplifier la différence obtenue entre les électrodes. *Figure adaptée de Muhammad Zahak, 2012.*

1.5.3 Analyse de l'EMG

Comme nous avons déjà vu pour l'EEG, il existe globalement deux façons d'analyser des signaux électrophysiologiques. La première est l'analyse temporelle du déroulement du signal. La deuxième est l'analyse dans le domaine fréquentiel, i.e., l'analyse des fréquences contenu dans le signal enregistré. Les deux méthodes d'analyse sont complémentaires, et ne donnent pas la même information sur le processus physiologique sous-jacent. Ceci est également vrai pour l'EMG. *L'analyse temporelle* informe sur l'activité musculaire en fonction du temps. Le but de cette analyse est de déterminer des grandeurs caractéristiques sur les signaux avec pour objectif final de pouvoir les comparer. Généralement, cette analyse nécessite une série d'étapes avant d'être réalisée (rectification, normalisation, moyenne). Au cours de cette analyse, il est possible d'améliorer la qualité des signaux enregistrés

en diminuant le bruit. Pour cela il faut transformer le signal à l'aide d'un filtre. *L'analyse fréquentielle* permet d'exprimer la puissance de l'EMG en fonction de la fréquence. Cette analyse nécessite une transformée de Fourier ou un traitement en ondelettes pour convertir le signal temporel en fréquence. Il est aussi possible de combiner les analyses temporelles et fréquentielles. Ce traitement dans le domaine temps-fréquence permet d'étudier les évolutions temporelles du contenu spectral d'un signal. La façon dont nous avons traité nos signaux EMG sera élaborée dans des différentes sections expérimentales.

1.6 Choix de la tâche expérimentale

Comme mentionné au début de ce chapitre, l'objectif principal de ce travail de thèse est d'étudier, chez l'homme, l'implication des projections corticospinales issues de la SMA dans une tâche de contrôle manuel précis. Pour étudier l'implication de ces projections, nous avons élaboré un protocole sur la base d'une revue de littérature dont les principaux paramètres pris en compte sont décrits ci-dessous.

1.6.1 Choix de la pince de précision.

Comme nous avons pu le voir, manipuler un objet avec la main demande un contrôle coordonné des forces exercées par chaque doigt sur l'objet (Kouchtir-Devanne et al 2012). Nous avons vu également que les muscles de la main responsables du mouvement des doigts sont gouvernés par le système *corticospinal latéral* (section 3.4). Plusieurs études réalisées chez le singe ont montré que des lésions de la voie CS entraînent la dégradation de la motricité fine (Lawrence & Kuypers, 1968a,b; Porter & Lemon, 1993 ; Lemon & Griffiths, 2005). Ce résultat souligne l'implication des projections CS dans le contrôle de la musculature distale.

D'autres études chez le singe, ont montré l'importante contribution des neurones cortico-motoneuronaux dans le mouvement indépendant des doigts, notamment pour l'utilisation de la pince de précision (Muir et Lemon 1983 ; Buys et al 1986). Chez l'homme, plusieurs études réalisées en TMS lors d'une tâche comparant la pince de précision, la pince de force et l'abduction simple de l'index, ont montré que l'amplitude de la réponse musculaire évoquée par la TMS était plus grande pour la pince de précision par rapport à l'abduction isolé de l'index (Flament et al., 1993).

Ces résultats suggèrent fortement que les neurones de la voie corticospinale sont plus actifs pendant une tâche impliquant la pince de précision. La réalisation de tâches manipulatoires impliquant la pince de précision semble donc être un excellent outil pour l'étude des projections corticospinales issues de M1 et de la SMA (Kuypers 1981 ; Porter et Lemon 1993 ; Dafotakis et al 2008 ; Nachev et al 2008 ; Haller et al 2009).

1.6.2 Importance du niveau de force et du type de contraction

La tâche comportementale, utilisée dans les trois études (décrites dans le deuxième chapitre de cette thèse), imposait aux sujets de produire une contraction de faible force isométrique soutenue. Il est connu que la production d'une faible force maintenue entraîne une augmentation de l'activité neurale notamment dans les aires motrice primaire, prémotrice et pariétales (Ehrsson et al., 2000). Par exemple l'étude en IRMf, de Liu et coll (2003) a reporté une augmentation significative de l'intensité d'activation dans le S1, M1 et la SMA, lors de contractions sous maximales soutenues. De plus, maintenir une contraction dont le niveau de force est supérieur à 25 % de la contraction maximale volontaire induit de la fatigue motrice (Rohmert, 1960), laquelle est connue pour entraîner une diminution de l'activité dans la SMA (Van Duinen et al., 2007).

Dans les tâches motrices utilisées dans nos études, nous avons instauré une période de production de force dynamique isométrique juste avant la période de production de force stable isométrique. Ce point était important d'un point de vue technique. En effet, il est connu de la littérature que la corrélation entre l'activité musculaire et l'activité cérébrale atteint les valeurs importantes pendant une période de production de force stable juste après un mouvement (Kilner et al., 2000, 2003 ; Feige et al., 2000). Dans l'étude 2 nous avons calculé cette corrélation, connue pour refléter le couplage fonctionnel entre ces deux signaux (Baker et al., 1997) (nous verrons plus en détails la cohérence dans le chapitre II, Etude 2).

1.6.3 Influence du niveau de précision.

Plusieurs études ont montré que l'activité des aires motrices augmente lorsque les demandes en précision augmente (Kutzt-Buschbeck et al., 2001 ; Bonnard et al

2007 ; Galléa et al 2008). En effet, dans l'étude de Bonnard et coll (2007) en imagerie par résonance magnétique (IRM), les sujets devaient maintenir un petit curseur sur une courbe de force sinusoïdale qui défilait dans le temps. Le niveau de précision était imposé par la taille du curseur, le plus petit curseur demandant plus de précision. Les résultats montrent que plus la demande de précision augmente (c-à-d plus la taille du curseur est petite) plus le niveau BOLD augmente dans l'aire de la main de M1 et SMA controlatérales et de l'aire prémotrice ventrale et dorsale (respectivement, PMv et PMd). Dans cette même étude, Bonnard et coll (2007) ont montré avec l'aide de la TMS, que plus la demande en précision augmente, plus l'excitabilité corticospinale de M1 augmente pour un même niveau de force. Des résultats similaires ont aussi été trouvés dans les études en TMS de Hasegawa et coll(2001), Tinazzi et coll(2003) et Pearce et Kidgell (2010).

Ceci nous a permis de mettre en place une tâche permettant d'étudier, dans les meilleures conditions, l'implication des projections CS de la SMA. Dans les études qui vont suivre, nous avons demandé aux sujets de produire avec précision une contraction isométrique stable de faible force afin de faire coïncider un petit curseur avec un profil de force affiché sur un écran (la tâche sera décrite de manière plus approfondie dans les différentes études présentées dans le chapitre II ci-dessous).

Chapitre II : ETUDES EXPERIMENTALES

Nous venons de voir que le système corticospinal (CS) joue un rôle important pour l'organisation des mouvements de la main (Porter & Lemon, 1993), en particulier pour la pince de précision. Ceci suggère que la voie CS est fortement liée, neuro-anatomiquement parlant, aux motoneurones des muscles distaux. Nous avons vu que seuls les neurones pyramidaux projettent sur cette voie en particulier ceux issus de l'aire motrice primaire et de l'aire motrice supplémentaire propre. Autrement dit M1 et SMA semblent jouer un rôle fondamental dans l'exécution de tâches manipulatoires impliquant la pince de précision. Nous avons pu également voir que l'excitabilité CS est fortement dépendante du niveau de force, du type de contraction et du niveau de précision imposés par la tâche.

L'objectif principal de ce travail de thèse, réalisé à travers les différentes études présentées par la suite, est d'étudier l'implication des projections corticospinales de la SMA lors d'une tâche de contrôle précis de force impliquant la pince de précision à l'aide de deux techniques : la stimulation (TMS) et l'enregistrement d'activité cérébrale (EEG). Le but de **l'étude 1** (en TMS) était de comparer les caractéristiques des projections CS de la SMA avec celles de M1 en termes d'efficacité et de vitesse de transmission. Pour cela nous avons comparé les caractéristiques des réponses musculaires (latence et amplitude) évoquées par la stimulation de SMAp ainsi que la durée de la période de silence suivant le MEP avec celles de M1. Le but de **l'étude 2** (en EEG) était de savoir si les projections CS de la SMA étaient fonctionnelles pendant un contrôle précis de force impliquant la pince de précision. Pour cela nous avons analysé les cohérences corticomusculaires (CCM) dans la bande de fréquence bêta (14-35 Hz) lors de la production de force isométrique. La 3^e étude avait pour objectif de savoir si les afférences proprioceptives jouaient un rôle dans la génération des cohérences entre la SMAp et les muscles de la main lors d'un contrôle isométrique précis de faibles forces. Pour cela, nous avons calculé les cohérences corticomusculaires chez deux patients dépourvus de toute proprioception. Ces trois études sont présentées ci-dessous.

Etude 1 : TMS révèle une influence directe des projections corticospinales de l'aire motrice supplémentaire propre chez l'homme lors de la production de force avec la pince de précision.

Cette étude a fait l'objet d'une publication dans la revue **European Journal of Neuroscience** :

Entakli, J., Bonnard, M., Chen, S., Berton, E. & De Graaf, J.B. TMS reveals a *direct* influence of spinal projections from human SMAp on precise force production. *Europ. J. Neurosci (accepted)*.

Résumé de l'étude 1

Le système corticospinal (CS) joue un rôle important dans le contrôle moteur fin, plus particulièrement dans des tâches impliquant la pince de précision. Bien que les projections corticospinales soient majoritairement issues du cortex moteur primaire (M1), d'autres projections ont été trouvées, notamment en provenance de l'aire motrice supplémentaire propre (SMAp). Dans le but d'étudier les caractéristiques de ces projections CS issues de SMAp, nous avons comparé les réponses musculaires d'un muscle intrinsèque de la main (FDI) évoquée par stimulation de M1 et SMAp pendant une tâche isométrique de contrôle de faibles forces statiques. Les sujets avaient pour but de maintenir un petit curseur sur une courbe de force cible en appliquant une pression sur un capteur de force avec la pince de la main droite. En utilisant la TMS neuronaviguée, nous avons stimulé soit M1 gauche soit SMAp gauche en prenant soin d'égaliser les valeurs de champ électrique induit au niveau des cibles corticales que nous avons définies. Les résultats montrent que la stimulation de la SMAp évoque des réponses musculaires reproductibles avec des latences et amplitudes similaires à celles évoquées lors de la stimulation de M1, et avec une période de silence claire et significativement plus courte. Ces résultats suggèrent (1) que les projections CS de la SMAp chez l'homme sont aussi rapides et efficaces que celles issues de M1, (2) que les projections CS de la SMAp sont directement impliquées dans le contrôle de l'excitabilité des motoneurons spinaux et (3) que la SMAp possède un réseau inhibiteur intracortical différent de celui de M1. Nous avons conclu que chez l'homme, SMAp et M1 ont toutes les deux des influences directes sur la production de force pendant des tâches motrices manuelles fines.

1.1 Introduction

L'étude présente a pour but de comparer les caractéristiques (vitesse de transmission et d'efficacité) des projections CS de la SMAp avec celles de M1, en utilisant la TMS neuronaviguée chez des sujets sains engagés dans une tâche de contrôle précis de force manuelle. Quelques études en TMS ont déjà reporté la présence de potentiels évoqués moteurs (MEP) suite à la stimulation de la SMAp (Teitti et al., 2008; Vaalto et al., 2011; Spieser et al., 2013). Les MEPs montraient des latences comparables à celles obtenues suite à la stimulation de M1, suggérant l'existence de projections CS de SMAp vers les motoneurons des muscles de la main chez l'Homme. Cependant, certaines de ces études (Teitti et al., 2008; Vaalto et al. 2011) étaient réalisées chez le sujet au repos, i.e., pas engagé dans une tâche motrice spécifique. Par conséquent, les projections CS ne sont pas actives au moment de la stimulation, ni celles de M1 ni celles de SMAp, ce qui rend une comparaison de réponses musculaires évoquées entre les deux structures difficile. De plus, dans aucune de ces études, les champs électriques induits n'étaient égalisés pour les deux structures anatomiques rendant, là aussi, la comparaison entre les structures des réponses musculaires évoquées difficile (Edgley et al., 1990). Comme la profondeur de ces deux structures corticales est différente (Picard & Strick 1996), nous avons pris le soin d'égaliser les valeurs de champ électrique au niveau des cibles définies sur la base de l'anatomie de chaque sujet individuellement. Par conséquent, la comparaison des amplitudes des MEPs obtenus par stimulation des deux structures sera possible et reflétera l'efficacité des projections CS des deux structures. Dans cette étude, nous avons quantifié et comparé les latences et amplitudes des MEP ainsi que les périodes de silence d'un muscle intrinsèque de la main (FDI) évoquée par TMS sur SMAp et M1.

1.2 Matériel et méthode

Neuf sujets droitiers volontaires (4 femmes, 5 hommes ; 25-46 ans) sans antécédents neurologiques connus, ont participé à cette étude. Tous ont donné leur consentement éclairé. L'expérience a été validée par le comité d'éthique local (CPP Sud-Méditerranée I) et était en accord avec la déclaration d'Helsinki. Afin d'éviter les effets d'apprentissage pendant l'expérience, tous les sujets étaient familiarisés

avec la tâche de force quelques jours avant l'expérience pour garantir une performance stable. Tous les sujets réalisaient la tâche avec la main droite.

1.2.1 Protocole expérimental

Les sujets étaient confortablement assis dans un fauteuil d'examen clinique face à un écran, leur bras et poignet droits immobilisés horizontalement en position semi-pronation dans un moule en plastique. Cette configuration nous permettait de stabiliser la position de la main et des doigts, connue pour avoir une grande influence sur les patrons électromyographiques (EMG). Le bras gauche était confortablement maintenu dans un coussin et ne participait pas à la tâche (Figure 18A). Les sujets tenaient un capteur de force, fixé à un dispositif, entre le pouce et l'index de la main droite. L'écran affichait une courbe de force qui se déplaçait à vitesse constante de droite à gauche sur l'écran ainsi qu'un curseur de petite taille. La position horizontale du curseur était fixée au centre de l'écran alors que sa position verticale était contrôlée par le sujet.

Les sujets devaient réaliser une tâche visuomotrice de poursuite de force. Le curseur devait être maintenu sur la courbe de force par des pressions appliquées sur un capteur de force par la pince de la main droite. Le curseur montait avec une augmentation de force. La force exercée était mesurée par une jauge de contrainte fixée sur le capteur. Dans le but d'avoir une tâche moins répétitive et par conséquent de maintenir l'attention des sujets, nous avons utilisé deux tailles de curseur imposant un haut niveau de précision (0,2 N et 0,4 N par rapport à l'échelle de force affichée sur l'écran).

L'expérience était composée de deux blocs de 40 essais. Dans chaque bloc, 20 essais étaient réalisés avec le curseur 0,2 N et 20 avec le curseur 0,4 N, présentés de manière aléatoire. Le profil de force pour chaque essai était composé d'une pente montante atteignant 1.5 N en 4.5 s suivi par un niveau de force constant de 1.5 N d'une durée de 5.5 s (Figure 18B). La durée totale d'un essai était de 10 s. A la fin de chaque essai, la force à produire passait instantanément de 1.5 N à 0 N et restait à 0 N sur une période de 7 s. Cette période de 7 s constituait une période de repos, pendant laquelle les sujets pouvaient relâcher les muscles de la main pour se détendre. La durée totale d'un bloc était de 12 minutes.

La stimulation était délivrée soit sur la zone de représentation de la main dans M1 gauche soit sur la zone de représentation de la main de SMAp gauche. Pendant un bloc, le site cortical de stimulation était inchangé. La TMS n'était déclenchée qu'une seule fois par essai durant la période de force constante. Afin d'éviter l'anticipation de la stimulation, la TMS était déclenchée à l'une des quatre latences (2,5 s ; 3,0 s ; 3,5 s ; 4,0 s après le début de la période de production de force constante) (Figure 18B). Les sujets étaient informés que la TMS pouvait induire de petites perturbations de la position du curseur sur l'écran. Si cela se produisait, les sujets devaient repositionner le curseur sur le niveau de force exigé et continuer la tâche. Tout au long de l'expérience, l'expérimentateur contrôlait visuellement sur l'écran la force générée par chaque sujet. De plus, l'expérimentateur surveillait le niveau EMG des muscles enregistré pendant la tâche. Durant la période séparant les blocs (càd durant le placement de la bobine de la TMS sur l'autre site), les sujets pouvaient se reposer pour éviter la fatigue.

1.2.2 TMS Neuronaviguée

Les stimulations étaient induites par un stimulateur Magstim200 (Magstim Company, Whitland, UK). Ce stimulateur peut générer un champ magnétique monophasique d'un maximum d'environ 1.7 Tesla. Il était connecté à une bobine coplanaire en forme de 8 avec une boucle externe de diamètre de 90 mm. La bobine était maintenue dans une position désirée grâce à un porte-bobine articulé situé à l'arrière du fauteuil sur lequel les sujets étaient assis. Grâce à ce porte-bobine, la bobine pouvait être placée, stabilisée et dirigée de manière optimale tout au long de l'expérience. Le stimulateur était connecté à un système de neuronavigation (Navigated Brain Stimulation, Nexstim, Helsinki, Finland), lequel nous permettait de nous placer précisément sur la zone de représentation de la main dans M1 et SMAp gauche (voir chapitre 1, pages 33, 34 35). De plus ce système évaluait en temps réel la distribution et la force du champ électrique intracrânien induit par le pulse de TMS et la projetait sur l'IRM du sujet. Il enregistrait aussi la localisation et l'orientation de la bobine au moment de la stimulation ainsi que la valeur du champ électrique au niveau des cibles définies.

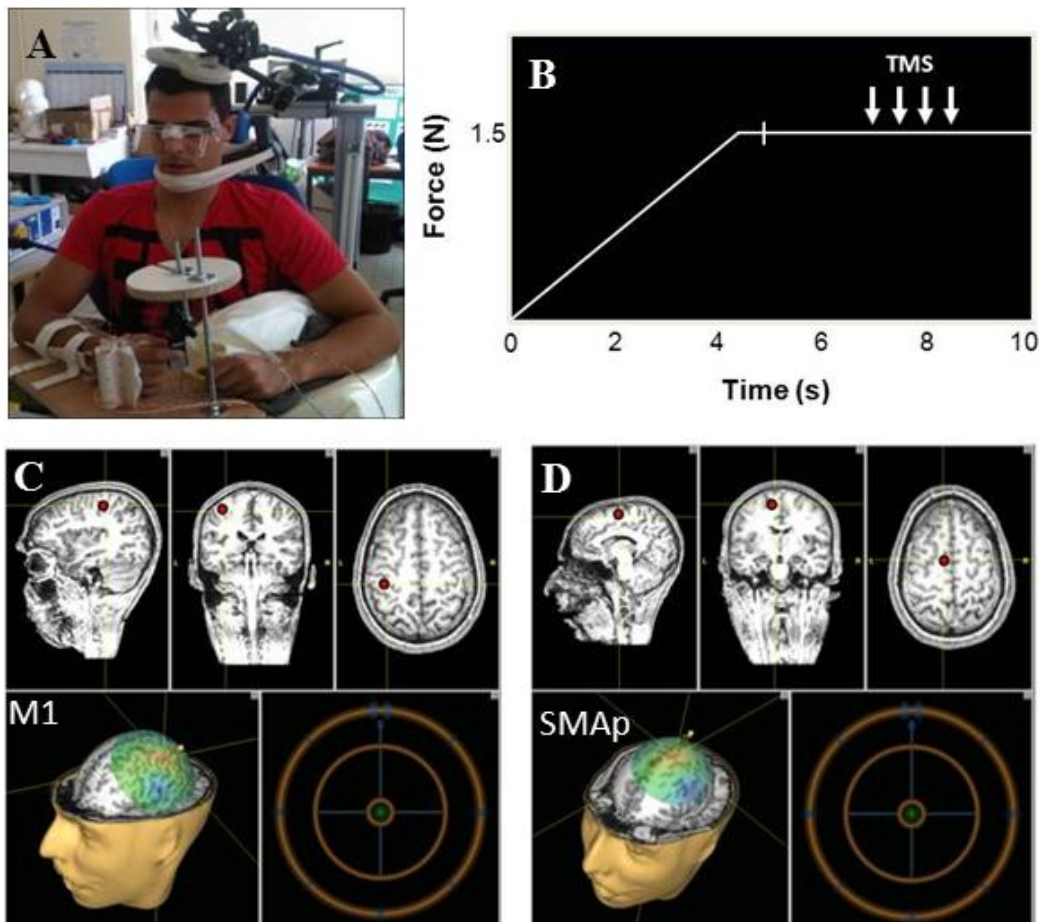


Figure 18: Dispositif expérimental. A. La bobine de la TMS est positionnée sur le site de stimulation (ici SMAp). Le système de neuronavigation peut faire correspondre la position de la bobine avec l'image anatomique du sujet grâce aux marqueurs placés sur les lunettes et sur la bobine de TMS. B. Courbe de force en fonction du temps (pour le plus petit curseur). Les quatre instants possibles de stimulation sont représentés par les flèches blanches. C et D. Représentations 3D des cibles définies pour M1 (C) et SMAp (D), représentées par le point rouge sur l'image anatomique. La distribution et la force du champ électrique induit par TMS sur chacune des cibles, sont représentées par le cercle de couleur dont le rouge représente la valeur du champ électrique maximale.

Stimulation de M1

La bobine était placée de manière à stimuler le bord antérieur du sillon central gauche au niveau de l'oméga. Ce site de stimulation correspond à la représentation corticale de la main droite dans M1 (Rumeau et al., 1994; Sastre-Janer et al., 1998; Yousry et al., 1997). La poignée de la bobine était orientée vers l'arrière, tournée de 45° dans le sens des aiguilles d'une montre par rapport à la ligne centrale, pour obtenir un courant induit dirigé vers l'avant, perpendiculaire au sillon central (Mills et al., 1992; Ziemann et al., 1999; Thielscher & Kammer, 2002; Bonnard et al., 2007; Nardone et al., 2008; Bashir et al., 2013). Pour chaque sujet la cible de stimulation était définie comme étant à la mi-distance entre le fond et la marge supérieure du sillon. La figure 18C montre la cible M1 pour un sujet individuel. Pour chaque sujet pris individuellement, le seuil moteur actif était défini comme l'intensité de stimulation minimale nécessaire pour produire une réponse musculaire évoquée de 50 μ V dans pour 5 essais sur 10 durant, dans notre cas, la production d'une force isométrique constante de 1,5 N (Rossini et al., 1988). La valeur d'intensité du stimulateur au seuil moteur actif, moyennée sur tous les sujets, correspondait à $40,2 \pm 5.8$ % de l'intensité maximale du stimulateur (moyenne \pm écart-type). Ensuite, l'intensité de stimulation était choisie à 110% du seuil moteur actif. A travers tous les sujets, cela résultait en une moyenne de 43.7 ± 5.7 % de l'intensité maximale du stimulateur, l'écart-type étant due à des différences inter-sujets.

Stimulation de la SMA

Dans le plan sagittal, la SMAp est définie comme la région localisée entre les commissures antérieure et postérieure (CA-CP), limitée par le bord supérieur du gyrus cingulaire et le bord supérieur du cortex au niveau de la première circonvolution frontale (Arai et al., 2011; Arai et al., 2012; Lu et al., 2012; Matsunaga et al., 2005). Pour chaque sujet, nous avons défini la cible de la stimulation à mi-distance entre ces deux bords. Dans le plan sagittal, la cible corticale était latéralisée à gauche et positionnée sur la face interne frontale en région juxta-corticale. La Figure 18D montre un exemple pour un sujet typique. La queue de la bobine était initialement orientée vers l'arrière tournée d'environ 15° dans le sens des aiguilles d'une montre par rapport à la ligne centrale. Cette position était ensuite optimisée de manière à évoquer le plus fort MEP sur le FDI (suivant Spieser et al.,

2013). Pour chaque sujet individuellement, nous avons égalisé le champ électrique à la cible avec celui induit par la stimulation de M1 à la cible de M1, ainsi égalisant les champs électriques induit par la stimulation dans les deux structures. La valeur moyenne de l'intensité de stimulation était alors de 55.7 ± 5.8 % de l'intensité maximale du stimulateur. Comme la cible de SMap est plus profonde que celle de M1, l'intensité de stimulation était plus grande pour la cible de SMap que pour celle de M1. En effet, il est généralement connu que le champ électrique induit par la stimulation est dépendant de sa distance au centre de la bobine (Deng et al., 2013).

1.2.3 Acquisition des données

La visualisation de la courbe de force et du curseur était contrôlée par le logiciel Labview (carte d'acquisition NI-6212). Les muscles intrinsèques de la main enregistrés étaient le premier interosseux dorsal droit et gauche (FDI). Ce muscle permet l'abduction de l'index et assiste l'adducteur pollicis dans l'adduction du pouce dans le but de réaliser une opposition pouce-index (pince de précision). Les signaux EMG étaient acquis à l'aide de petites électrodes bipolaires de surface placées sur le ventre du muscle. L'électrode de terre était placée sur le processus styloïde de l'ulna. Le FDI de la main gauche était enregistré dans le but de détecter d'éventuelles projections CS de SMap. La force produite et les données EMG étaient acquises en continu sur la même chaîne d'acquisition (BrainAmp ExG, Brain Product Company, Gilching, Germany) à une fréquence d'échantillonnage de 2500 Hz. Les signaux EMG étaient filtrés entre 5 et 450 Hz avant de commencer le traitement. Pour chaque sujet et chaque stimulation, les caractéristiques du champ électrique induit (localisation, valeur maximale) étaient enregistrées par le système de neuronavigation. Tous les signaux étaient sauvegardés sur disque dur pour une analyse à posteriori.

1.2.4 Analyse des données

Sélections des essais corrects

Les analyses comportementales et électrophysiologiques ont été réalisées dans Matlab (version 7.8). Dans le but de vérifier l'absence de différence dans la force de sortie et le background de l'activité musculaire entre les deux tailles de curseur, nous avons initialement séparé les essais en fonction de la taille des curseurs. Tout

d'abord, pour chaque sujet et chaque essai, nous avons vérifié que le curseur était bien sur la courbe de force pendant toute la seconde précédant la stimulation. Si ce n'était pas le cas, l'essai était supprimé de l'analyse. Ensuite, dans le but de comparer entre les deux tailles de curseur, le niveau de force produit par la pince et sa variabilité, nous avons calculé la force de la pince moyenne ainsi que son écart-type durant la seconde précédant la stimulation. Enfin, comme la quantité d'activité d'EMG au moment de la stimulation (càd « background ») influence la réponse motrice évoquée par la stimulation, nous devons nous assurer que le background de l'EMG était similaire pour chaque site de stimulation et chaque taille de curseur (Aranyi et al., 1998; Gagné & Schneider, 2007; Hasegaw et al., 2001). Donc, pour chaque essai, nous avons moyenné les signaux EMG rectifiés sur une période de 100 ms précédant la stimulation (Park & Li, 2011). Pour chaque sujet individuel, nous avons regroupé les valeurs de background par site de stimulation cortical et taille de curseur, et avons déterminé un intervalle commun des valeurs de background sur toutes les conditions (0.2/M1, 0.4/M1, 0.2/SMA, 0.4/SMA, respectivement taille du curseur/site de stimulation). La valeur maximale de cet intervalle correspond à la plus petite valeur des valeurs maximales des quatre conditions confondues. De la même manière, la valeur minimale de cet intervalle correspond à la plus grande valeur des valeurs minimales des conditions. Si pour un essai donné la valeur du background n'était pas comprise dans cet intervalle commun, l'essai était supprimé de l'analyse (Schieppati et al., 1996).

Réponses comportementales globales

Comme l'intensité de stimulation était fixée à 110% du seuil moteur actif, la TMS évoquait une brève augmentation de la production de force entre le pouce et l'index. Cette augmentation de force (càd la réponse comportementale globale) est le résultat net de l'activité évoquée dans tous les muscles impliqués dans la tâche de contrôle de force. Dans le but d'analyser la réponse comportementale globale à la stimulation, pour chaque essai correct, chaque curseur et chaque site de stimulation, nous avons déterminé l'augmentation du pic de force suivant le pulse de la TMS en calculant la différence entre le pic de force obtenu après la TMS et le niveau de force moyenné sur une période de 100 ms précédant la stimulation.

Caractéristiques spatiales de la TMS

Pour chaque sujet, nous avons déterminé la distance Euclidienne entre les deux cibles anatomiques de stimulation (M1 gauche et SMAp gauche). Nous avons aussi déterminé la valeur du champ électrique induit au niveau de la cible défini dans M1 lors de la stimulation de la SMA.

Réponses musculaires évoquées

L'amplitude du potentiel évoqué était déterminée pour chaque essai individuellement. Elle était définie comme la différence absolue entre la plus grande et la plus petite valeur des signaux EMG durant 50 ms suivant la stimulation. Puis, pour chaque sujet et chaque site de stimulation, ces valeurs individuelles d'amplitudes de MEP étaient moyennés sur tous les essais, en combinant les deux tailles de curseur (pour lesquelles les tests statistiques n'ont révélé aucune différence dans la production de force et dans le background EMG, voir résultats). La latence des MEP ainsi que la durée de la période de silence étaient déterminées suivant la méthode de la différence consécutive moyenne (MCD) illustrée dans la **Figure 19** (Garvey et al., 2001 ; voir annexe pour plus de renseignements sur le déroulement de cette méthode). Cette méthode est complémentaire à celle de l'inspection visuelle (Garvey et al., 2001; Saisanen et al., 2008) et communément basée sur contrôle de traitement statistique avec un niveau de confiance fixé habituellement à 99,76% (équivalent à plus ou moins 3 fois l'écart-type de l'EMG rectifié moyen) (Garvey et al., 2001; Wheeler, 1993). La *latence* des MEP était définie de l'instant de la stimulation jusqu'au 1^{er} des 5 premiers échantillons consécutifs tombant au-dessus de la limite haute de l'intervalle de confiance (intervalle 1 dans les **Figures 19**). La *durée de la PS* correspondait à l'intervalle entre l'instant de la stimulation et le 1^{er} point qui tombait au-dessus de la limite de variation basse si plus de 50 % des points de données dans une fenêtre de 5 ms suivant étaient aussi supérieurs à la limite de variation basse de l'intervalle de confiance (intervalle 2 dans les **Figures 19**).

La production de force par la pince précédant la stimulation était comparée entre les deux tailles de curseur à l'aide d'un Test-t de Student pour données appariées. Le background de l'EMG ainsi que les réponses comportementales globales étaient comparées entre les deux tailles de curseur et les sites de stimulation en utilisant un

test ANOVA à mesures répétées Puisqu'aucune différence n'était trouvée entre les deux tailles de curseur (voir résultat), un Test-t de Student pour données appariées était utilisé pour comparer les caractéristiques de la TMS (càd la distance entre les cibles et les valeurs du champ électrique induit) et les réponses musculaires évoquées par TMS. Toutes les analyses statistiques étaient réalisées dans Statistica (version 6) et le seuil de significativité était fixé à $p=0,05$.

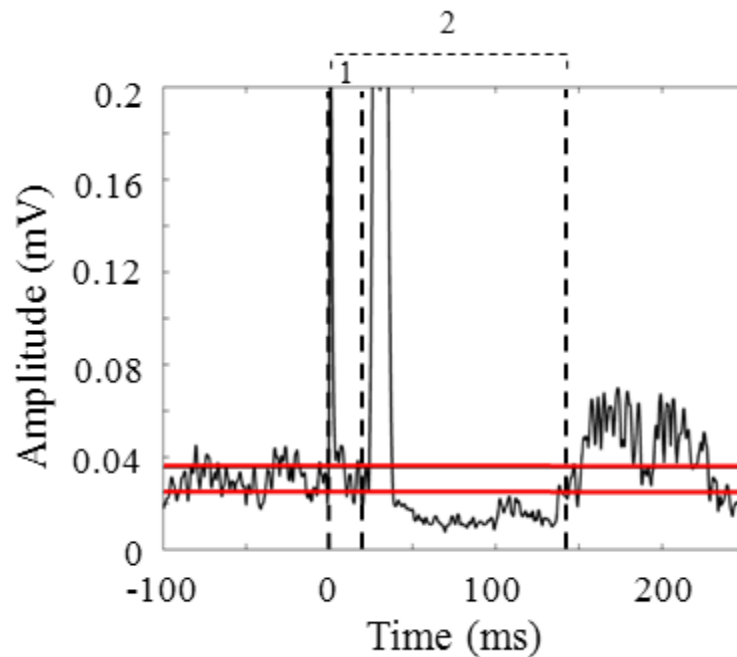


Figure 19. Méthode de la différence consécutive moyenne appliquée sur la réponse musculaire évoquée par la stimulation de M1, moyennée sur tous les essais pour un sujet. Les lignes rouges représentent l'intervalle de la variation du signal EMG moyen. Les lignes en pointillées délimitent la latence (intervalle 1) et la durée de la période de silence (intervalle 2). 0 s correspond au pulse de la TMS.

1.3 Résultats

1.3.1 Caractéristiques de la TMS

Le tableau 1 présente, pour chaque sujet et pour les deux sites de stimulation, les intensités de stimulation et les champs électriques induits au niveau de la cible dans M1 et dans SMAp. La profondeur moyenne de la cible placée dans M1 était de $24,3 \pm 1,7$ mm. Le champ électrique moyen induit, au niveau de la localisation de la cible, par la stimulation de M1 était de $53,0 \pm 6,0$ V/m. La profondeur moyenne de la

cible placée dans SMAp était de $28,5 \pm 22,1$ mm. Le champ électrique moyen induit était de $54,1 \pm 6,3$ V/m au niveau de la localisation de la cible de SMAp, c'ad similaire à celui de la cible de M1 induit par stimulation de M1 ($p > 0,05$) ce qui était cohérent avec le design expérimental. La distance Euclidienne entre les cibles M1 et SMAp était de $35,3 \pm 3,8$ mm (moyenne \pm écart-type, le dernier étant due à des variations inter-sujets en termes d'anatomie). Au moment de la stimulation de la SMAp, le champ électrique induit au niveau de la cible de M1 était de $42,9 \pm 4,3$ V/m, lequel était significativement plus faible que celui trouvé lors de la stimulation directe de M1 ($t(8)=5,5$, $p < 0,0005$) et, de plus, en dessous du seuil moteur actif (c'ad 48 V/m).

Tableau 1: Réglages TMS. Profondeur de la cible, intensité de stimulation (en % de la sortie maximale du stimulateur) et valeurs de champ électrique induit (champ élec) au niveau des cibles dans M1 et SMAp, définies pour chaque sujet individuellement ainsi que les valeurs moyennes et écart-types. La valeur du champ électrique induit au niveau de la cible de M1 pendant la TMS sur SMAp est aussi donnée (dernière colonne).

Sujet	M1			SMAp			
	Profondeur (mm)	Intensité de stim (%)	champ élec (V/m)	Profondeur (mm)	Intensité de stim (%)	champ élec (V/m)	champ élec M1 (V/m)
1	23,5	40	54	27,4	50	55	41
2	27,0	46	49	31,8	63	50	44
3	23,3	38	49	28,9	47	49	40
4	27,0	45	55	30,7	59	55	37
5	25,1	57	64	26,1	65	65	47
6	22,8	42	59	25,7	55	58	45
7	22,8	45	53	27,2	53	60	50
8	22,8	40	50	27,9	55	50	44
9	24,7	40	44	30,7	54	45	38
Moyenne	24,3	43,7	53,0	28,5	55,7	54,1	42,9
Écart-type	1,7	5,7	6,0	2,2	5,8	6,3	4,3

1.3.2 Sélection des essais corrects

Pour les deux tailles de curseur, tous les sujets maintenaient le curseur sur la courbe de force pendant toute la seconde précédant la stimulation. Donc, aucun essai basé sur l'analyse comportementale n'était supprimé. La force de la pince pendant cette période était de 1.44 ± 0.03 N (moyenne sur tous les sujets \pm écart-type) pour le curseur 0.2 N et 1.44 ± 0.04 N pour le curseur 0.4 N, montrant ainsi l'absence de

différence dans la production de force par la pince entre les deux curseurs ($p > 0.05$). Après suppression des essais basés sur le background EMG, pour chaque sites de stimulation et chaque taille de curseur, l'analyse était réalisée sur 16 ± 3 essais pour les curseurs 0.2 N et 0.4 N pour M1, et 17 ± 3 essais pour le curseur 0.2 N et 16 ± 3 essais pour le curseur 0.4 N pour SMAp (moyenné sur tous les sujets \pm l'écart-type). Un test ANOVA à mesures répétées à deux niveaux ne montrait ni d'effet principal pour le site de stimulation ($F(1,8)=0,0006$; $p > 0,05$) et la taille du curseur ($F(1,8)=0,43$; $p > 0,05$), ni une interaction entre le site de stimulation et la taille du curseur ($F(1,8) = 4,0$; $p > 0,05$). Donc, aucune différence significative de background EMG était trouvée entre le site de stimulation et les tailles de curseur. Par conséquent, les différences dans les réponses musculaires évoquées par TMS ne pourront pas être expliquées par des différences dans les valeurs EMG au moment de la stimulation.

1.3.3 Force évoquée globale

Les réponses comportementales à la stimulation étaient similaires pour les deux tailles de curseur et les deux sites de stimulation. En effet, le test ANOVA à deux niveaux pour mesures répétées n'a révélé ni des effets globaux pour le site de stimulation ($F(1,8)=0,9$; $p > 0,05$) et pour la taille du curseur ($F(1,8)=0,57$; $p > 0,05$), ni une interaction entre site de stimulation et taille de curseur ($F(1,8)=0,03$; $p > 0,05$). Comme attendu, étant donné l'absence de différence dans la production de force précédant la stimulation (mentionnée auparavant), aucune différence entre les deux tailles de curseur n'était trouvée. Par conséquent, pour chaque site de stimulation, nous avons réunis, pour les deux tailles de curseur, les essais et avons moyenné les pics de force obtenus. La Figure 20 montre le décours temporel de la force globale de la pince, incluant la réponse à la TMS. Aucune différence n'était trouvée entre les pics de force obtenus pour la stimulation de M1 ($1,73 \pm 0,17$ N) et SMAp ($1,68 \pm 0,08$ N) ($t(8) = 0.9$; $p > 0.05$).

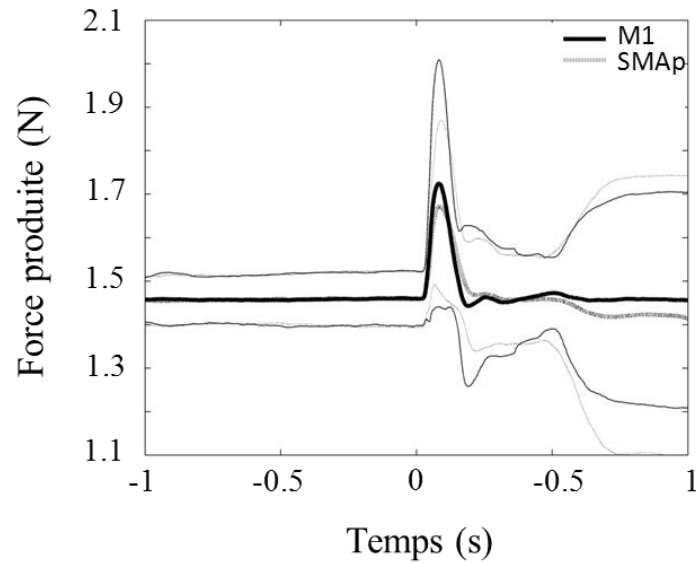


Figure 20: La force produite, moyennée sur tous les sujets (\pm écart-type) d'une seconde avant jusqu'à une seconde après la stimulation de M1 (tracé continu noir) et de SMAp (tracé en pointillé). Tous les tracés sont alignés à l'instant de la stimulation, 0 s correspondant au pulse de la TMS.

1.3.4 Réponses musculaires évoquées

Aucune réponse EMG n'était obtenue pour le FDI gauche, ni pour la stimulation de M1 ni pour la stimulation de SMAp. Par conséquent, les résultats suivants concernent seulement le FDI droit. La figure 21 montre, pour un sujet type, la grande reproductibilité entre les essais de l'orientation et la localisation de la bobine (Figure 21A), et les réponses musculaires évoquées par la stimulation de M1 (Figure 21B) et de SMAp (Figure 21C). Une reproductibilité similaire était trouvée pour tous les autres sujets.

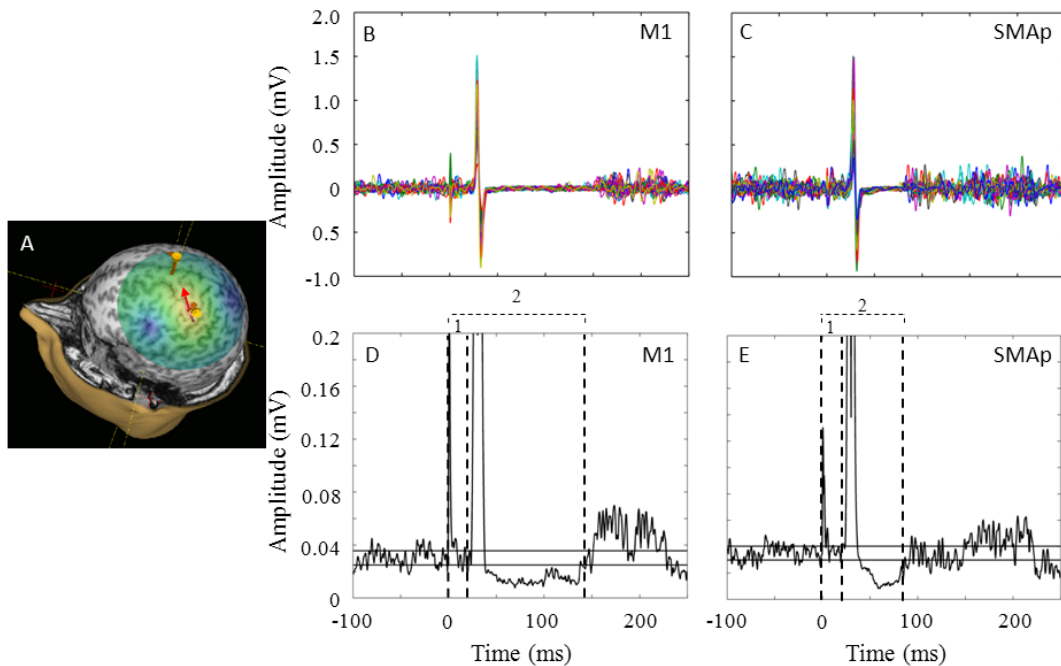


Figure 21: Réponses musculaires évoquées. **A.** Superposition des marqueurs (points jaunes) placée par le logiciel de neuronavigation sur l'image anatomique pour chaque TMS sur M1 et SMAp. Les valeurs du champ électrique induit par TMS au niveau de la cible de M1 sont représentées par une échelle de couleur et superposées sur l'image (la valeur la plus intense se situe au niveau de la cible). La flèche rouge indique l'orientation de la bobine. **B et C.** Réponses EMG superposées suite à la TMS sur M1 (B) et sur SMAp (C), enregistré sur le FDI droit pendant le suivi de la courbe de force pour les essais corrects. 0 s correspond au moment de la stimulation. Notez la similarité des potentiels évoqués moteurs pour les deux sites de stimulation. **D et E.** Moyenne des réponses EMG rectifiées suite à la stimulation de M1 (D) et de SMAp (E), mesurée sur le FDI droit pendant le suivi de la courbe de force. Les lignes pointillées verticales délimitent les différentes parties des réponses musculaires analysées (intervalle 1 : Latence ; intervalle 2 : Période de silence). L'intervalle de confiance est représenté par les deux lignes noires horizontales. 0 s correspond au moment de la stimulation.

La latence et l'amplitude des MEP ainsi que la durée de la PS, moyennées sur tous les sujets, sont données dans le **tableau 2** pour chaque condition. Les tests-t de Student n'ont pas révélé de différence entre les sites de stimulation, ni pour la latence ($t(8)=1.34$; $p>0.05$) (intervalle 1 de la figure 21D et E) ni pour l'amplitude des MEPs ($t(8)=0.54$; $p>0.05$). Cependant, le test-t de Student a montré une PS plus courte pour la stimulation de la SMAp que pour la stimulation de M1 ($t(8)=2.8$; $p<0.02$)

(intervalle 2 de la figure 21D et E). Pour résumer les principaux résultats, la stimulation de la SMAp évoque des MEPs sur le FDI de la main droite avec des latences et amplitudes similaires à celles de M1, mais avec des périodes de silence significativement plus courtes.

Tableau 2: Réponses musculaires. Moyenne générale sur tous les sujets et écart-type des valeurs de latence des MEP, d'amplitude des MEP et de PS pour la stimulation de M1 et SMAp.

	M1	SMAp
Latence MEP (ms)	23.1 ± 1.9	22.6 ± 1.7
Amplitude MEP (mV)	1.4 ± 0,9	1.3 ± 0,7
Période de silence (ms)	115.6 ± 31.4	87.4 ± 20.1

1.4 Discussion

Le but de cette étude était d'explorer les caractéristiques des projections CS de la SMAp pendant une tâche de contrôle précis de force avec la pince de précision. Les sujets avaient pour instruction de réaliser une tâche précise visuomotrice de poursuite de force avec l'opposition pouce-index, connue pour impliquer de manière importante les projections CS (Lemon et al., 1998). Nous avons comparé les réponses d'un muscle intrinsèque de la main évoquées par TMS sur SMAp et M1 gauche. Quatre principaux résultats ont été obtenus. Premièrement, ni la stimulation de M1 ni celle de SMAp n'évoquaient de réponses musculaires sur la main gauche. Deuxièmement, aucune différence n'était trouvée dans les réponses comportementales globales produit par la stimulation entre les deux sites de stimulation. Troisièmement, la latence et l'amplitude des potentiels évoqués moteurs étaient similaires pour les deux sites de stimulation. Pour finir, pour un champ électrique induits comparable pour les deux sites de stimulation, nous avons montré que la durée de la période de silence suivant la stimulation de la SMAp était significativement plus courte (30 ms en moyenne) que celle suivant la stimulation de M1.

1.4.1 Remarque méthodologique sur les deux tailles de curseur

Notre remarque méthodologique concerne la similarité des réponses musculaires obtenues pour les deux tailles de curseur. Il est généralement accepté que la difficulté du contrôle de force augmente lorsque les demandes en précision augmentent (Bonnard et al., 2007; Flament et al., 1993; Galléa et al., 2007; Tinazzi et al., 2003). Au niveau comportemental, dans une précédente étude, nous avons montré que pendant une tâche isométrique dynamique de contrôle de faible force, le niveau de performance diminue avec l'augmentation des demandes en précision (Bonnard et al., 2007). Dans cette même étude, nous avons montré une augmentation de l'amplitude du MEP suite à la stimulation de M1 lorsque la précision du contrôle augmentait. Cependant, dans l'étude présentée dans cette thèse, nous n'avons pas trouvé de différence entre les deux niveaux de précision ni au niveau comportemental ni au niveau des réponses musculaires évoquées par la stimulation de M1 et SMAp. Ceci est probablement dû aux tâches comportementales. Bien que dans ces deux études les sujets devaient suivre une courbe de force avec des curseurs de différentes tailles, la tâche dans l'étude de Bonnard et coll (2007) était basée sur un contrôle isométrique dynamique (les sujets suivaient une courbe de force sinusoïdale pseudo-aléatoire) alors que dans l'étude présente la force requise était stable. Il a déjà été montré que le maintien d'une contraction isométrique constante résulte en une plus faible augmentation du flux sanguin dans les aires motrice qu'une contraction isométrique dynamique (Roland et al., 1980), probablement parce que les neurones sont moins engagés pendant le maintien de forces et positions que pendant des conditions dynamiques. En d'autres termes, la tâche présente n'était probablement pas assez difficile pour obtenir des différences dans le niveau de performance et dans les réponses musculaires pour les deux tailles de curseurs.

1.4.2 Recrutement des projections CS de la SMAp

Evidemment, dans le but d'interpréter correctement ces résultats, il est important de confirmer que le champ électrique induit par la stimulation de la SMAp ne *co-active* pas les neurones de M1. Premièrement, il est connu que la force du champ magnétique diminue avec le carré de la distance du centre de la bobine (Deng et al., 2013). En raison de la distance entre les cibles anatomiques de M1 et SMAp (35 mm

en moyenne), la valeur du champ électrique induit au niveau de la cible de M1 lors de la stimulation de SMA (42.9 V/m) était en effet significativement plus petite que la valeur du champ électrique induit lors de la stimulation directe de M1 à 110% du niveau du seuil moteur actif (càd 53 V/m), et, même plus petite que celle au seuil moteur actif (48 V/m). Par conséquent, elle était significativement plus faible que le champ électrique nécessaire pour obtenir des MEP reproductibles, comme nous les avons trouvés lors de stimulation de M1. Deuxièmement, les réponses à la TMS sont extrêmement sensible à la direction du courant induit (Bashir et al., 2013). Un test récent (avec des sujets faisant partis des sujets de cette expérience) a montré que l'application de la TMS sur un site entre M1 et SMAp mais très proche de M1, avec la même intensité de stimulation et la même orientation de la bobine que celles utilisées pour la stimulation de la SMAp, évoquait seulement de très petites réponses musculaires (voir Spieser et al., 2013 pour plus de détails). De plus, nous n'avons pas trouvé de réponses évoquées sur le FDI gauche suite à la stimulation de SMAp. Bien que la main gauche soit détendue (c-à-d non engagée dans une tâche), nous aurions dû avoir quelques réponses évoquées si le champ électrique induit par la TMS sur SMAp gauche avait activé les neurones CS de la SMAp droite. Donc, bien que la distance entre SMAp gauche et SMAp droite soit très petite, l'orientation de la bobine pour la stimulation optimale de la SMAp gauche (10-15° dans le sens des aiguilles d'une montre relatif à la ligne centrale, càd presque parallèle au sillon interhémisphérique) n'était pas adaptée pour la stimulation de la SMAp droite, montrant une fois de plus la sensibilité extrême à l'orientation de la bobine. Pris ensemble, ces résultats sont cohérents et indique fortement que le champ électrique induit par la stimulation de la SMAp n'est pas suffisant pour stimuler efficacement M1. Nous pouvons donc conclure que les réponses musculaires présentes suite à la TMS sur SMAp ne sont pas dues à la co-activation de M1.

Les réponses musculaires évoquées par la stimulation de la SMAp ne sont également pas dues à la stimulation de M1 via les projections de SMAp à M1, ces dernières projetant sur la moelle épinière. En effet, la connexion cortico-corticale directe entre M1 et SMAp est connue pour transmettre l'information à une vitesse de conduction d'environ 10 m/s, et donc cette transmission mettra environ 6 ms (Arai et al., 2012; Civardi et al., 2001). Si les réponses musculaires à la stimulation de la SMAp étaient dues à un recrutement massif des neurones CS de M1 suivant la

stimulation de SMAp, nous devrions observer une différence de latence d'au moins 6 ms. Ceci n'est clairement pas le cas puisque nous avons trouvé des latences de MEP similaires pour la stimulation de M1 et de SMAp, en accord d'ailleurs avec d'autres résultats reportés dans la littérature (Teitti et al., 2008; Vaalto et al., 2011 ; Spieser et al., 2013). Par conséquent, les réponses musculaires obtenues suite à la stimulation de la SMAp durant notre tâche de production de force fine sont bien dues au recrutement des projections CS de cette structure.

1.4.3 Projections CS de la SMAp chez l'homme aussi rapides et efficaces que celles de M1

La plupart des études sur les projections CS en provenance des aires motrices non primaires ont été réalisées chez le primate non humain (Boudrias et al., 2006; Lemon, 2008; Maier et al., 2002). En général, ces études montraient moins neurones CS, des vitesses de conduction plus lentes et moins de connexions CS aux motoneurones spinaux pour les projections provenant de SMA (12-19% des fibres de la voie pyramidale) que pour ceux de M1. De plus, chez le primate non-humain, les projections CS de la SMAp ont moins d'effets excitateurs que celles de M1, et ont des potentiels post-synaptiques excitateurs plus petits (Lemon et al., 2002; Maier et al., 2002). Compte tenu de ces résultats, on pourrait naturellement s'attendre à des MEPs plus lents et plus petits lors de la stimulation de la SMAp que lors de la stimulation de M1. Il semble donc assez surprenant que nous ayons trouvé des latences, et des amplitudes de MEPs similaires pour les deux sites de stimulation.

Des latences similaires ont déjà été montrées dans deux autres études récentes en TMS sur les aires motrices humaines non primaires (Teitti et al., 2008; Vaalto et al., 2011 ; Spieser et al., 2013), mais dans ces deux dernières études les auteurs ont trouvé des amplitudes différentes. En fait, ils ont trouvé des amplitudes plus grandes pour les aires motrices non-primaires que pour M1, ce qui est surprenant étant donné les résultats mentionnés ci-dessus obtenus chez le primate non-humain. Il est cependant très difficile de comparer les amplitudes de MEPs entre différents sites de stimulation corticale. Les trois études TMS mentionnées n'ont pas égalisé les champs électriques induits au niveau des cibles, introduisant ainsi des différences dans le volume du cerveau stimulé entre les différents sites de stimulation. Dans l'étude présente, nous avons pris le soin de définir la cible à la mi-hauteur du sillon cortical

(voir méthode) et nous avons adapté l'intensité de stimulation de manière à égaliser le champ électrique induit au niveau des deux cibles. Dans ces conditions, nous avons trouvé des amplitudes des réponses musculaires similaires suite à la stimulation de M1 et de SMAp.

Les résultats présents sont basés sur les réponses d'un seul muscle impliqué dans la tâche motrice. On peut croire que la similarité des MEP obtenus par stimulation des deux sites corticaux est obtenue par « chance » et que différents résultats pourraient être obtenus pour d'autres muscles impliqués dans la tâche. Cependant, nous avons trouvé des réponses comportementales globales similaires pour la stimulation des deux sites de stimulation, montrant que les réponses musculaires de l'ensemble des muscles impliqués dans la tâche de contrôle fin de force étaient similaires suivant la stimulation des deux sites corticaux. Par conséquent, nos résultats suggèrent une excitabilité similaire des neurones CS de M1 et SMAp chez l'homme pendant une tâche de contrôle de force précis, avec, en plus, des projections CS de SMAp aussi rapides et aussi efficaces que celles de M1.

1.4.4 Période de silence

Selon la littérature, la PS a deux origines. La première est liée à des mécanismes *spinaux* et concernerait seulement les 50-60 premières millisecondes suivant le moment de la stimulation (Inghilleri et al., 1993). La deuxième est supposée être liée à des mécanismes *corticaux* et concernerait le reste de la PS jusqu'à la reprise ininterrompue de l'activité musculaire ($PS > 60ms$) (Inghilleri et al., 1993). Puisque dans la présente étude nous avons trouvé une durée de PS d'environ 115ms suivant la stimulation de M1 et d'environ 90ms suivant la stimulation de SMAp, la différence de durée de PS entre les deux structures corticales est probablement liée aux mécanismes corticaux. La PS plus courte suivant la stimulation de SMAp par rapport à la stimulation de M1 pourrait refléter un réseau d'inhibition corticale moins développé dans SMAp. Cette hypothèse pourrait être testée avec la technique de TMS double pulses (Kujirai et al., 1993).

1.5 Conclusion

La présente étude a montré que, durant une tâche de contrôle de force précis, la TMS sur SMAp évoque des potentiels moteurs (MEPs) sur les muscles intrinsèques de la main similaires à ceux évoqués par la TMS sur M1. Pour des valeurs égales de champ électrique induit au niveau des cibles corticales, la latence et l'amplitude des MEPs étaient similaires, suggérant que les projections CS de la SMAp chez l'homme sont aussi rapides et efficaces que celles de M1. Puisque les fibres descendantes de M1 sont connues pour se projeter directement sur les motoneurones spinaux innervant les muscles intrinsèques de la main, la similarité des latences suggère fortement que la SMAp chez l'homme projette aussi directement sur les motoneurones spinaux. La période de silence était trouvée être plus courte suite à la stimulation de la SMAp que suite à la stimulation de M1, reflétant probablement des différences entre les projections inhibitrices intracorticales locales dans M1 et SMAp. En conclusion, nos résultats suggèrent fortement que M1 et SMAp ont une influence directe et efficace sur la production de force pendant des tâches motrices manuelles fines.

Etude 2 : Projections corticospinales
fonctionnelles de l'aire motrice
supplémentaire chez l'homme révélées par
la cohérence corticomusculaire pendant
une tâche de contrôle précis de force avec
la pince.

Cette étude a fait l'objet d'une publication dans la revue **PLoS ONE** :

Chen, S., Entakli, J., Bonnard, M., Berton, E. & De Graaf, J.B. (2013)
Functional corticospinal projections from human supplementary motor area
revealed by corticomuscular coherence during precise grip force control. *PLoS
ONE*, **8**, e60291.

Résumé de l'étude 2

Le but de cette 2ème étude était d'étudier, chez l'homme, si les projections corticospinales de l'aire motrice supplémentaire (SMA) sont fonctionnelles pendant un contrôle précis de force avec la pince de précision (opposition pouce/index). Puisque la cohérence corticomusculaire (CCM) dans la bande de fréquence beta est connue pour refléter la transmission corticospinale, nous avons analysé la CCM dans cette bande de fréquence beta obtenue par l'enregistrement simultané des signaux électroencéphalographiques (EEG) et électromyographiques (EMG).

Les sujets devaient réaliser une tâche visuomotrice précise bimanuelle de suivi de force en appliquant de faibles forces isométriques avec la pince de précision de la main droite sur un capteur de force munie de jauges de contrainte. La pince de la main gauche devait tenir le capteur pour permettre à la main droite de réaliser la tâche. Aucune contrainte de précision n'était imposée pour cette main gauche. Quelques sujets participaient aussi à une condition contrôle unimanuelle dans laquelle ils réalisaient la tâche avec seulement la pince de précision de la main droite avec le capteur maintenue par une pince artificielle. Nous avons analysé, sur l'ensemble du scalp, les topographies des CCM dans la bande de fréquence beta entre 64 électrodes EEG et quatre canaux EMG de muscles intrinsèques de la main, 2 pour chaque main. Pour comparer les différentes topographies, nous avons réalisé des tests statistiques non-paramétriques basés sur un regroupement spatio-spectral.

Pour la main droite, nous avons obtenu une CCM significative dans la bande de fréquence beta au niveau de MI controlatérale ainsi qu'au niveau de la SMA pendant les périodes de production de force stable. Pour la main gauche, cependant, la CCM dans la bande de fréquence beta était seulement trouvée au-dessus de MI controlatérale. En comparant les conditions uni-manuelle et bi-manuelle pour les muscles de la main droite, aucune différence significative entre MI et SMA n'était trouvée pour la CCM dans la bande de fréquence beta. Nous avons conclu que la CCM dans la bande de fréquence beta trouvé sur SMA pour les muscles de la main droite résulte des contraintes de précision et non pas de l'aspect bimanuelle de la tâche. Les résultats de cette étude suggèrent fortement que, chez l'homme, les projections corticospinales de la SMA deviennent fonctionnelles lorsqu'un contrôle de force de haute précision est requis.

1.1 Introduction

Les principaux résultats de la précédente étude ont montré que, lors d'une tâche motrice manuelle fine, la TMS simple pulse au niveau de la zone de représentation de la main dans SMAp évoque une réponse musculaire dont l'amplitude et la latence sont identiques à celles obtenues lors de la TMS sur M1 mais avec une période de silence plus courte. Ces résultats soulignent la similarité des caractéristiques des projections CS issues de la SMAp et de M1 en termes de vitesse de conduction (expliquée par la latence) et d'efficacité (expliquée par l'amplitude) et témoignent d'un réseau cortical inhibiteur différent (expliquée par la période de silence). Ces résultats suggèrent fortement que la SMA peut contrôler directement la sortie de force motrice et soulèvent la question de savoir si ces projections sont fonctionnelles lors d'une tâche manuelle motrice fine. En effet, la TMS ne permet pas de savoir si les projections CS issues de la SMAp sont réellement engagées dans le comportement observé.

Jusqu'à maintenant, l'existence de neurones corticospinaux de la SMA a principalement été révélée par des études anatomiques (Palmer et al 1981 ; Lemon 2008) et très peu d'études se sont penchées sur leur rôle fonctionnel (Boudrias et al 2006). De plus, les études précédentes en IRMf chez l'homme (Galléa et al 2005 ; Haller et al 2009) et en enregistrement intra cortical de spikes chez le primate non-humain (Smith 1979), ont montré la présence d'une activité dans la SMA durant des tâches impliquant la pince de précision et durant des tâche de contrôle de force maintenu. Il semblerait également que l'activité dans la SMA soit liée à l'aspect bi_manuel de la tâche (Sadato et al 1997 ; Krainik et al 2001). Malheureusement, ces différentes méthodes ne permettent pas d'identifier si l'activité de la SMA est liée à l'activité des neurones projetant sur la moelle épinière. La communication CS peut être étudiée de manière non invasive à l'aide de la cohérence corticomusculaire (CCM), laquelle reflète le couplage fonctionnel entre l'activité corticale et l'activité musculaire (Baker et al 1997 ; Mima and Hallet 1999). La CCM dans la bande de fréquence bêta (14-35 Hz) a été étudié de manière importante pendant un contrôle précis de force maintenue (Gerloff et al 2006 ; Lattari et al 2010) et est maintenant accepté comme reflétant la transmission neurale efférente (Riddle and Baker 2005 ; Patino et al 2008). Dans la littérature, la CCM dans la bande de fréquence bêta a

principalement été localisé au-dessus du cortex sensorimoteur primaire controlatéral mais rarement au-dessus de la région corticale frontale médiale (Ohara et al 2000 ; Meng et al 2008). Une des raisons à cela (d'autres seront élaborées dans la partie discussion) est que la plupart des études sur la CCM en EEG (Kristeva-Feige et al 2002 ; Kristeva et al 2007 ; Johnson et al 2011 ; Witham et al 2011) ainsi qu'en magnétoencéphalographie (MEG) (Conway et al 1995 ; Kilner et al 2000 ; Kilner et al 1999 ; Kilner et al 2003) ont reporté des résultats soit exclusivement pour des électrodes ou capteurs avec des valeurs maximales de CCM soit pour un sous ensemble d'électrodes ou capteurs présélectionnés, situés dans tous les cas dans la région sensorimotrice primaire controlatéral.

Le but de cette étude est d'étudier si les projections CS issues de la SMA sont fonctionnelles pendant un contrôle de force avec la pince de précision. L'étude présente s'intéresse donc à la transmission neurale CS des régions frontales médiales notamment de la SMA vers les muscles intrinsèques de la main. Pour cela nous avons analysé, sans sélectionner au préalable d'électrodes d'intérêt, la topographie des CCM dans la bande de fréquence bêta, obtenues par enregistrement simultané du signal EEG et du signal EMG pendant une tâche de contraction isométrique uni-manuelle et/ou bi-manuelle. La tâche bi-manuelle imposait une *coopération* indispensable de la main gauche et de la main droite. La tâche uni-manuelle était pour nous une condition contrôle dans la mesure où elle nous permettait de savoir si les résultats obtenus sont liés ou non à l'aspect bi-manuel de la tâche.

1.2 Matériel et Méthode

1.2.1 Participants

Neuf sujets volontaires droitiers (âge moyen : 32 ; 25-46 ans, 5 femmes) avec une vue normale ou portant des verres de correction ont participé à la condition bi-manuelle. Cinq d'entre eux (âge moyen : 29 ; 25-45 ans, 2 femmes) ont aussi participé à la condition uni-manuelle. Les sujets n'avaient aucune pathologie neurologique connue. Des questions sur les activités quotidiennes ont permis de confirmer que les sujets étaient droitiers. Afin d'éviter les effets d'apprentissage pendant l'expérience, chaque sujet était entraîné plusieurs jours avant la passation durant 30 minutes minimum. Le protocole était validé par le comité d'éthique CPP

Sud-Méditerranée II. Les expériences ont été effectuées avec le consentement écrit et éclairé de tous les participants et menées en conformité avec la déclaration d'Helsinki.

1.2.2 Paradigme expérimental

Dans les conditions bi- et uni-manuelle, les sujets étaient confortablement assis sur une chaise médicale avec leurs deux avant-bras posés sur un accoudoir et la nuque posée sur un oreiller. Le but de cette disposition était d'éviter la fatigue et des contractions musculaires excessives. Comme décrit précédemment, les sujets devaient effectuer une tâche visuomotrice de suivi de force précise en appliquant de faibles forces isométriques avec leur pince de précision (opposition pouce/index) de la main droite sur un capteur de force. Le but était strictement le même que la précédente étude. Nous avons placé une deuxième jauge de contrainte en haut du capteur de force dans le but de mesurer la force produite par la main gauche lors de la condition bi-manuelle (**Figure. 22A, B, D**). Contrairement à la première étude en TMS nous avons choisi ici une seule taille de curseur, étant donné qu'aucune différence comportementale et d'activité musculaire évoquée par la stimulation sur M1 et sur SMAp, n'était trouvée. Nous avons choisi de conserver le curseur de plus petite taille, correspondant, je le rappelle, à 0,2 N selon l'échelle de force sur l'écran d'affichage (Figure 22C). De plus, à la différence de l'étude en TMS, la courbe de force, qui défilait de droite à gauche de l'écran et qui était continuellement visible sur une fenêtre de 10 s, était divisée en 4 périodes caractéristiques de même durée totale (13,5 s). Ces 4 périodes représentaient un essai (Figure 22E). Chaque essai commençait avec une pente montante pendant laquelle la force cible augmentait linéairement de 0 N à 1,5 N en 4,5 s suivi par une période de force statique pendant laquelle la force cible restait stable à 1,5 N durant 3 s (nommée à présent **SF1.5**) jusqu'ici strictement identique à la précédente étude. Cependant, nous avons rajouté, à la fin du plateau de force stable de 1,5 N une pente descendante pendant laquelle la force cible diminuait linéairement de 1,5 N à 0,5 N en 3 s suivi par une période de force statique pendant laquelle la force cible restait à 0,5 N durant 3 s (**nommée à présent SF0.5**). L'ajout d'un second plateau de force de 0,5 N permettait d'augmenter la difficulté de la tâche. A la fin de chaque essai, la force cible diminuait instantanément de 0,5 N à 0 N et restait à 0 N durant une période inter-essais de 7 s. Durant cette dernière période, les sujets pouvaient se relaxer et bouger

leurs doigts et tête. Les sujets réalisaient un total de 90 ou 120 essais en 3 ou 4 blocs de 30 essais. Entre chaque bloc, les sujets se reposaient pendant quelques minutes pour éviter la fatigue. En moyenne, la partie comportementale de l'expérience nécessitait 50 minutes.

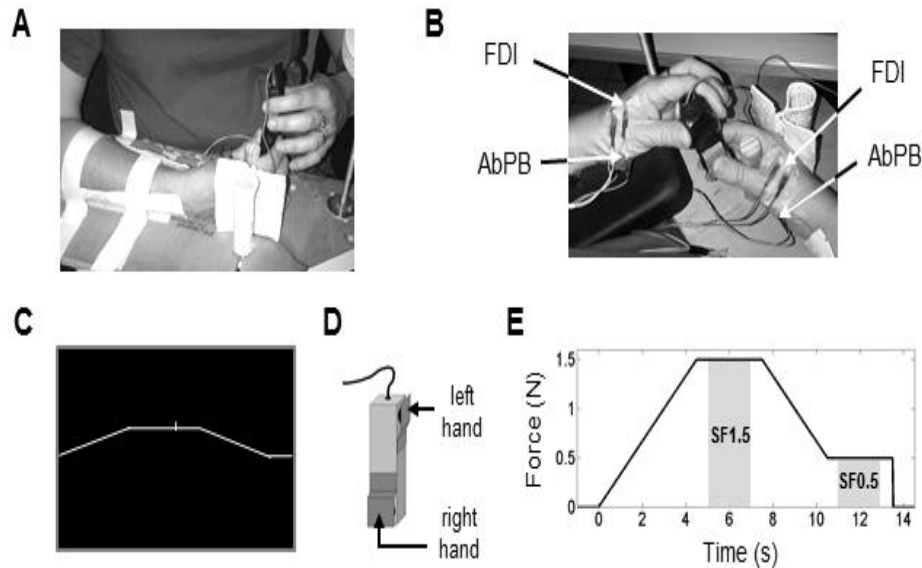


Figure 22. **A** Tâche visuomotrice de suivi de force imposant une coopération bi-manuelle. La main gauche tenait le capteur de force à une extrémité pendant que la main droite réalisait la tâche visuomotrice de suivi de force en produisant de faibles forces à l'autre extrémité du même capteur. **B.** EMG était simultanément enregistré sur deux muscles de la main droite et gauche, le premier interosseux dorsal (FDI) et l'Abducteur Pollicis Brevis (AbPB). **C.** Le profil de force cible pour la main droite était continuellement présenté dans une fenêtre de 10 s, se déplaçant de droite à gauche sur l'écran d'ordinateur. La production de force de la main droite était représentée par la position d'un curseur se déplaçant verticalement, vers le haut avec une augmentation de force, 1 N correspondant à 3 cm sur l'écran. La position horizontale du curseur était fixe au centre de l'écran. Les sujets devaient positionner la position verticale du curseur sur la force cible. Aucun feedback sur la production de force par la main gauche n'était donné. **D.** Le capteur de force était composé de 2 jauges de contraintes lesquelles détectaient les forces produites par la pince de la main droite respectivement de la main gauche. **E.** Décours temporel d'un essai, tous les essais ont le même profil de force et la même durée. Chaque essai était divisé en périodes caractéristiques : une pente montante de 4,5 s avec un niveau de force augmentant linéairement de 0 à 1,5 N, une période de force stable de 3 s dont le niveau était fixé à 1,5 N (**SF1.5**), une pente descendante de 3 s dont le niveau de force diminuait linéairement de 1,5 à 0,5 N, et une période de force stable de 3 s dont le niveau de force était fixé à 0,5 N (**SF0.5**). L'étude présente a focalisé son attention sur les périodes de temps SF1.5 et SF0.5 (zones grisées).

Dans la condition bi-manuelle, les sujets tenaient le capteur à l'une des extrémités avec leur pince de la main gauche pendant que la pince de la main droite réalisait la tâche visuomotrice de suivi de force à l'autre extrémité du capteur (Figure 22A, D). La jauge de contrainte placée au niveau de la partie supérieure du capteur enregistrait la force de la pince de la main gauche (Figure 22D). Le poids du capteur (84 g), imposé une coopération bi-manuelle *obligatoire* dont le but était d'atteindre un objectif commun (Guiard 1987). En effet, la force minimale de la pince de la main droite requise pour empêcher le capteur de tomber était supérieure à la force imposée pour tous les niveaux de force de la tâche. Par conséquent, la main gauche jouait un rôle crucial (celui de tenir le capteur) permettant ainsi à la main droite de produire les faibles forces imposées par la tâche visuomotrice. En ce qui concerne la pince de la main gauche, les sujets devaient maintenir le capteur avec leur propre niveau de force naturel. Aucun feedback n'était donné sur la production de force de la pince de la main gauche. Pour réduire l'interaction entre les forces des pinces produites par les deux mains, les pinces de précision étaient orientées orthogonalement (**Figure 22A, B, D**). En ce qui concerne la condition uni-manuelle (identique à l'étude précédente), la pince mécanique remplaçait le rôle de la main gauche. La main droite quant à elle réalisait la même tâche qu'en bi-manuelle.

Compte tenu de la durée de chaque essai (13,5 s) et de la bande de fréquence d'intérêt (14-35 Hz, bande de fréquence bêta), aucune instruction concernant le clignement des yeux n'était donnée aux sujets. En effet, l'artéfact dû aux clignements des yeux se situe à des composantes de fréquence qui sont inférieures à 6 Hz, alors que les artéfacts dus à la contraction musculaire de la tête (facilement induit par la restriction des clignements des yeux) ont des composantes de fréquence qui chevauchent la bande de fréquence d'intérêt qui nous intéresse.

1.2.3 Enregistrements

L'EEG haute résolution était enregistré avec le système ANT (Advanced Neuro Technology, Enschede, The Netherlands) utilisant la référence moyenne commune. Le champ électrique était détecté par 64 électrodes Ag/AgCl montées sur un bonnet élastique avec des fils blindés et positionnées selon le système 10-20 (WaveGuard cap system of ANT). Les impédances des électrodes sur le scalp étaient maintenues en dessous de 5 k Ω pendant toute la durée de l'expérience. L'EMG bipolaire de

surface de deux muscles de chaque main, Premier Interosseux Dorsal (FDI) et l'Abducteur Pollicis Brevis (AbPB), était enregistré simultanément (Figure 22B). L'électrode de terre, commune à l'EEG et l'EMG, était une électrode faisant partie du bonnet positionné sur la tête des sujets. Les signaux EEG et EMG étaient amplifiés et enregistrés à une fréquence d'échantillonnage de 1024 Hz. Les deux jauges de contraintes placées aux deux extrémités du capteur permettaient d'enregistrer simultanément les forces de la pince de chaque main (Figure 22D) à une fréquence d'échantillonnage de 100 Hz. Le signal de la production de force par la main droite était traduit en ligne en position verticale du curseur. Tous les signaux étaient sauvegardés sur un disque dur pour une analyse hors ligne.

1.2.4 Analyse des données

Toutes les analyses étaient réalisées dans MATLAB. L'analyse spectrale et les statistiques étaient calculées dans FieldTrip, une boîte à outil de MATLAB pour l'analyse de données neurophysiologiques. Comme la variabilité de production de force est plus importante autour des transitions entre les périodes de pentes et de forces stables, nous avons seulement considéré les fenêtres de temps de 2 s au milieu des différentes périodes pour la plupart des analyses.

Sélection des essais

La sélection des essais corrects était basée sur la performance de la main droite, et réalisée pour chaque sujet individuellement. Premièrement, nous avons réalisé un contrôle visuel afin d'exclure les essais pendant lesquels la production de force différait clairement du profil de force cible. Pour chaque période de profil de force et chaque essai, nous avons calculé la proportion d'échantillons corrects dans la fenêtre des 2 s. Un échantillon correct correspond à un échantillon pour lequel la valeur de la force cible était contenue dans celle du curseur. La moyenne et l'écart-type de la performance entre les essais étaient calculées. Deuxièmement, pour chaque période de profil de force, les essais dont la performance était inférieure à la moyenne moins deux fois l'écart-type étaient exclus. Cette procédure permet d'obtenir une sélection des essais corrects par période. Pour chaque sujet, nous avons sélectionné les essais pour lesquels chaque période de profil de force était réalisée correctement.

Prétraitement de l'EMG

Les données EMG étaient d'abord analysées dans le domaine temporel dans le but de déterminer le niveau d'activation relatif de chaque muscle. Pour cela, les étapes suivantes étaient réalisées pour chaque sujet : (1) Les signaux EMG étaient filtrés hors ligne avec un passe bande entre 10 et 450 Hz. (2) Les signaux EMG filtrés étaient rectifiés en prenant la valeur absolue. (3) Un filtre passe bas de 5 Hz était appliqué sur les données EMG rectifiées. (4) Pour obtenir l'enveloppe moyenne de l'EMG pour chaque sujet, les données analysées étaient moyennées entre les essais corrects. Avant de moyennier entre les sujets, l'enveloppe EMG moyenne de chaque muscle était normalisée par la valeur maximale de l'enveloppe EMG moyenne. Le filtrage était réalisé en utilisant un filtre Butterworth de second ordre bidirectionnel.

Analyses de la cohérence EEG-EMG

On a vu (dans la partie EEG, page 25) que les réseaux de neurones du cerveau forment des ensembles complexes. Lors d'une tâche motrice ou cognitive, les neurones impliqués de ces réseaux sont activés de façon synchrone c-à-d qu'une population de neurones décharge au même moment. Souvent ce comportement synchrone est associé à une dynamique oscillatoire. Les réseaux neuronaux peuvent montrer différents états de synchronie avec des oscillations de différentes fréquences. On peut regrouper ces différentes fréquences dans différents rythmes (appelés bandes de fréquence). Actuellement, on distingue les bandes de fréquence « alpha » (8-14 Hz, état de veille diffuse), « Mu » (10-14 Hz, rythme alpha moteur), « bêta » (14-35 Hz), état d'activité normal. Puisque la communication neuronale est basée sur une synchronie d'activité, on peut étudier la synchronie entre l'activité des aires motrices et l'activité du muscle pour étudier l'implication de la *voie corticospinale*. Cette communication neuronale via la synchronisation peut être décrite par la fonction de cohérence. La fonction de cohérence donne une mesure de la corrélation entre 2 signaux dans le domaine spectral et est exprimée en fonction d'une quantité normalisée donnant les valeurs comprises entre 0 et 1 (Challis and Kitney 1991 ; Rosenberg et al 1989). On appelle alors **cohérence cortico-musculaire** (CCM) une mesure de la synchronie entre l'activité de la population de neurones corticale et l'activité de la population de motoneurones activant le muscle concerné dans une

bande de fréquence (Conway et al 1995 ; Kilner et al 2003 ; Kristeva et al 2007 ; Omlor et al 2007 ; Yao et 2007 ; Chakarov et al 2009). La CCM est considérée refléter la communication entre le cortex et les motoneurones innervant le muscle enregistré, autrement dit la communication corticospinale.

La cohérence corticomusculaire (CCM) est déterminée en calculant la cohérence entre les canaux EEG et EMG selon plusieurs étapes de calculs bien connus de la littérature (Kristeva et al., 2007 ; Omlor et al., 2007). Sans rentrer dans les détails des formules, le cross-spectrum entre les signaux EEG et EMG est d'abord calculé. La cohérence entre les signaux EEG et EMG pour une fréquence donnée est calculée grâce au cross-spectrum (pour plus de détails voir annexe)

Comme une étape de prétraitement, les signaux EMG et EEG étaient filtrés avec un filtre passe haut de 1 Hz (filtre Butterworth de second ordre bidirectionnel). Par la suite, les signaux filtrés EMG étaient rectifiés en calculant la valeur absolue. Dans l'étude présente, nous nous sommes focalisés sur la fenêtre des 2 s au milieu des deux périodes de force statique (SF1.5 et SF0.5) (Figure 22E). L'estimation du cross spectrum et de l'auto spectre dépendant du temps était ensuite moyennée sur les essais corrects avant le calcul de la CCM dépendant du temps. Pour les analyses des CCM sur l'ensemble du scalp, le spectre de puissance et le cross spectrum étaient moyennés entre les segments de données des périodes SF1.5 et SF0.5 respectivement et entre les essais corrects avant le calcul de la CCM. Ces valeurs de CCM étaient ensuite utilisées pour des comparaisons statistiques (voir la partie Analyses Statistique).

Sélection des électrodes d'intérêt

Pour limiter notre analyse statistique à un sous-ensemble de paires de canaux EEG-EMG, nous avons défini spatialement un sous-ensemble d'électrodes d'intérêt basé sur les topographies des CCM Z-scorées. Les valeurs des CCM normalisées seraient référées à une **CCM Z-score**. Cette procédure était autrefois utilisée et décrite par Schoffelen et al 2011 et est nécessaire avant de moyenner entre les sujets puisque les valeurs de CCM sont spécifiques à chaque sujet (Mendez-Balbuena et al 2011). Pour chaque sujet et pour un muscle donné, dans l'estimation temps-fréquence de la cohérence de chaque combinaison de canaux EEG-EMG, nous avons

calculé la CCM Z-score pour chaque bin temps-fréquence, selon la formule suivante :

$$Coh_{Zscore}(t, f) = \frac{Coh(t, f) - \mu_{Coh}(t, f)}{\sigma_{Coh}(t, f)}$$

Où $\mu_{coh}(t, f)$ indique la moyenne des CCM des 64 combinaisons de canaux EEG-EMG pour un muscle donné et un bin de temps fréquence et $\sigma_{coh}(t, f)$ indique l'écart-type entre les CCM des 64 combinaisons pour un muscle donné et un bin de temps-fréquence. Les topographies utilisées pour définir les régions d'intérêt étaient obtenues après avoir moyennées des CCM Z-score pour chaque période SF1.5 et SF0.5 et sur la bande de fréquence bêta définie autour des valeurs maximales c'est-à-dire entre 20 et 30 Hz pour cette étude (voir partie résultats). Suite à cette analyse, nous avons défini des sous-ensembles de paires de canaux EEG-EMG comme régions d'intérêt.

Analyse statistique

L'inférence statistique sur les CCM était réalisée au niveau du groupe des sujets. Pour cela nous avons utilisé un test de permutation non-paramétrique basé sur le regroupement dans le domaine spatio-spectral. Cette méthode statistique basée sur le regroupement requiert une transformation en Z des valeurs de CCM (équation selon Schoffelen et al 2011 ; Maris et al 2007). Le spectre Z de la CCM était calculé pour chaque bin de fréquence. Nous avons testé si les spectres Z de la CCM des différentes conditions étaient significativement différents de 0 pour l'ensemble de la bande de fréquence 14-35 Hz. L'approximation de Monte Carlo était réalisée en calculant 5000 permutations pour chaque comparaison. Le niveau de significativité était fixé à la valeur de $p = 0,05$. Nous avons défini différents ensembles d'électrodes : pour la comparaison entre les conditions impliquant les muscles de la même main, nous avons pris les électrodes situées au-dessus de l'aire de la main du cortex moteur controlatéral (M1_R or M1_L) et au-dessus de l'aire motrice supplémentaire (SMA). Pour la comparaison entre les muscles de la main droite et ceux de la main gauche, nous avons considéré un ensemble d'électrodes situé au-

dessus des cortex moteurs ($M1_R$ or $M1_L$) et SMA. Quel que soit le groupe de sujets, pour les analyses dans l'expérience bi-manuelle, nous avons considéré neuf sujets. Pour la comparaison entre uni- et bi-manuelle, nous avons considéré cinq sujets ayant participé aux deux conditions.

1.3 Résultats

1.3.1 Performance comportementale

Dans la condition bi-manuelle, en moyenne 82,3 % des essais étaient identifiés comme essais corrects avec une performance moyenne de 96 % pour SF1.5 et 89,2 % pour SF0.5. Dans la condition uni-manuelle, 84,9 % des essais étaient identifiés comme essais corrects avec une performance moyenne de 97,1 % pour SF1.5 et 93,9 % pour SF0.5. Aucune différence dans la performance de la main droite n'était trouvée entre la condition bi- et uni-manuelle (test de Wilcoxon, $p > 0,05$).

La figure 23A montre la moyenne des forces des pinces exercées dans la condition bi-manuelle par la main droite (en rouge) et la main gauche (en bleue) en fonction du temps. Comme attendu, le pattern de production de force de la main droite suivait le profil de force cible. La production de force de la main gauche était essentiellement stable et variée en moyenne de 0,30 à 0,36 N. Pour étudier la variabilité inter-essais, pour chaque échantillon de temps l'écart-type entre les essais corrects était calculé pour chaque sujet et chaque main. La moyenne générale de l'écart-type entre essais est représentée par les aires grises claires dans la figure 23A. Nous pouvons voir que la variabilité de la main gauche inter-essais est plus grande que pour la main droite. Ces observations sont aussi valables pour les sujets individuels. Les résultats pour un sujet typique sont montrés dans la figure 24. Nous pouvons noter dans la figure 24A que la production de force par la main gauche est stable et proche de 0.5 N avec une plus grande variabilité inter-essais que la main droite. D'autres sujets montraient même une variabilité inter-essais plus grande avec une production force par la main gauche variant entre 0,5 et 1,5 N (non montré).

1.3.2 Patron d'activité EMG

La moyenne générale de l'enveloppe de l'EMG normalisé pour chaque muscle (FDI en bleue, AbPB en rouge) pour la main droite et la main gauche, obtenue pour la condition bi-manuelle est illustrée dans la figure 23B. Pour la main droite, le patron d'activité du FDI (en bleue) suivait le profil de force cible alors que l'activité de l'AbPB (en rouge) montrait un patron inverse. En d'autres termes, lorsque le niveau d'activation d'un muscle augmentait, l'autre diminuait. Par conséquent, pour la main droite, l'activité EMG de l'AbPB était plus grande pendant SF0.5 que pendant SF1.5, alors que l'activité EMG du FDI était plus grande pendant SF1.5 que pendant SF0.5. Cette corrélation négative des activités EMG était attendue compte tenu des fonctions de ces muscles et est connue comme le compromis synergétique (Sirin and Patla 1987). Comme attendu, en ce qui concerne les muscles de la main gauche, les niveaux d'activation des deux muscles étaient stables.

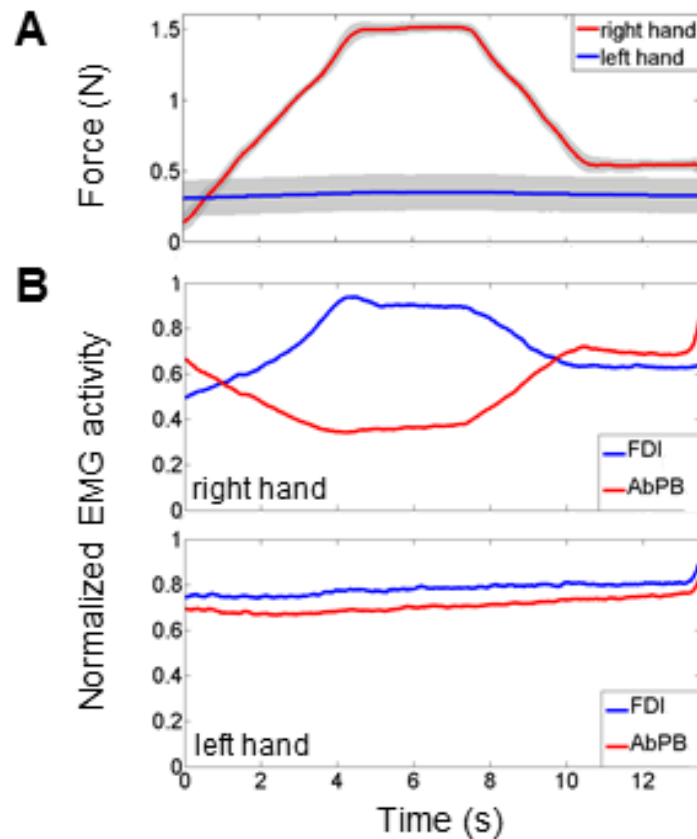


Figure 23. Production de force et niveau d'activation musculaire normalisé pour les deux mains en condition bi-manuelle. A. Moyenne générale des forces produites par la main droite (rouge) et la main gauche (bleue) en fonction du temps. B. Moyenne générale de l'enveloppe de l'activité EMG normalisée pour les muscles de la main droite (partie supérieure) et ceux de la main gauche (partie inférieure) : FDI (bleue) et AbPB (rouge). L'axe vertical représente l'activité EMG normalisée ; l'axe horizontal représente l'échelle de temps de 0 à 13,5 s avec 0 s correspondant au début de la pente montante.

1.3.3 Cohérences corticomusculaires

Les figures 24B et C montrent les résultats des CCM obtenues pour un sujet typique pour la condition bi-manuelle. Les tracés temps-fréquence des CCM Z-score (TFP_{CMC}) pour le FDI de la main droite (Figure 24B droite) montraient une CCM identifiable dans la bande de fréquence bêta pendant les périodes de force stables SF1.5 et SF0.5, pour les électrodes C3 (au niveau de M1 gauche) et FCz (au niveau de la région frontal médiale). Pour le FDI de la main gauche (Figure 24B gauche), le TFP_{CMC} montrait plus ou moins de CCM constante dans la bande bêta sur l'ensemble des essais pour l'électrode C4 (au niveau de M1 droit) mais aucune CCM identifiable

n'apparaissait pour l'électrode FCz. Des TFP_{CMC} similaires étaient obtenues pour l'AbPB des deux mains (non montré).

Les topographies correspondantes, moyennées sur la bande de fréquence avec les valeurs maximales des CCM (càd 20-30 Hz pour le FDI de la main gauche et 16-26 Hz pour celui de la main droite) sont illustrées dans la figure 24C pour SF1.5 et SF0.5. Nous pouvons clairement voir que pour le FDI de la main droite les valeurs de CCM Z-score sont trouvées au-dessus du cortex moteur primaire gauche ($M1_L$) et au-dessus de la région frontale médiale (Figure 24C droite). Pour le FDI de la main gauche, les plus grandes valeurs de CCM Z-score étaient seulement trouvées au-dessus du cortex moteur primaire droit ($M1_R$) (Figure 24C gauche). Une topographie supplémentaire pour le FDI de la main gauche est visible dans la Figure 24C (gauche), moyennée sur la bande de fréquence 20-30 Hz entre 2 et 4 s de la pente montante. Nous pouvons alors noter que la valeur de CCM Z-score pour $M1_R$ pour le FDI de la main gauche était similaire à celle trouvée pour $M1_L$, la valeur de CCM Z-score sur la région frontale médiale était proche de zéro.

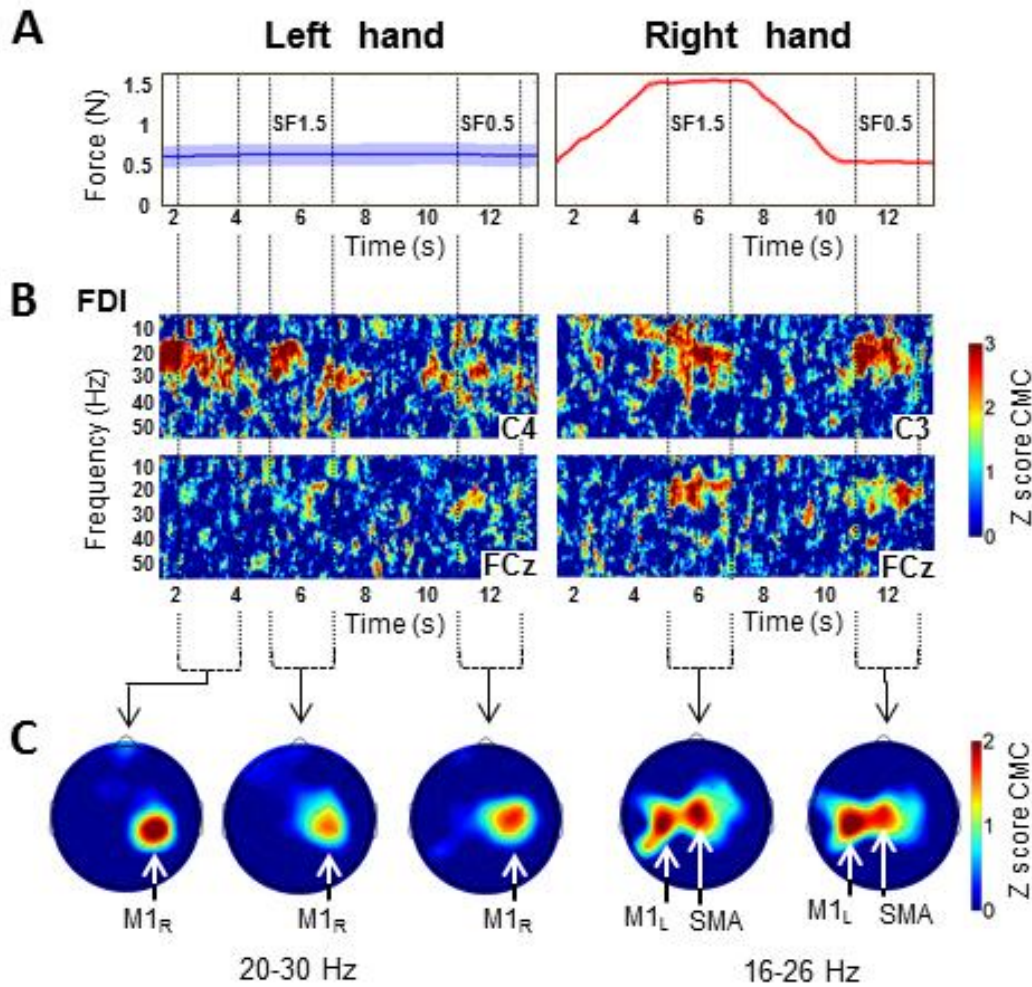


Figure 24. Résultats comportementaux et électrophysiologiques pour un sujet typique en condition bi-manuelle. **A.** Tracés de la production de force en fonction du temps et variabilité entre essais pour chaque échantillon de temps pour la main droite (en rouge) et la main gauche (en bleu). Les lignes pointillées verticales indiquent les fenêtres de temps sur lesquelles nous avons moyenné pour obtenir les topographies. **B.** Tracés temps-fréquence de la CCM Z-scores entre le FDI de la main gauche et les électrodes C4 et FCz (côté gauche) et le FDI de la main droite et les électrodes C3 et FCz (côté droit). L'échelle de couleur indique la valeur de la CCM Z-score, fixée entre 0 et 3 pour plus de clarté. L'axe vertical représente l'échelle des fréquences dans un intervalle allant de 10 à 50 Hz. L'axe horizontal représente l'échelle de temps dans un intervalle allant de 1,5 à 13,5 s (0 s correspond au début de la pente montante). **C.** Topographies des CCM Z-score moyennées sur la bande de fréquence 20-30Hz pour la main gauche, sur la bande de fréquence 16-26 Hz pour la main droite, et sur 2 s des périodes d'intérêt SF1.5 et SF0.5, respectivement. Pour la main gauche, une topographie additionnelle moyennée de 2 à 4 s après le début des essais est montrée. L'échelle de couleur indique les valeurs des CCM Z-score, fixée entre 0 et 2 pour plus de clarté. *M1_R*: cortex moteur primaire droit. *M1_L*: cortex moteur primaire gauche. *SMA*: aire motrice supplémentaire.

La Figure 25 résume les résultats des CCM obtenues pour la condition bi-manuelle. La moyenne générale du TFP_{CMC} pour l'AbPB de la main droite (Figure 25A droite) montrait une CCM identifiable dans la bande de fréquence bêta laquelle apparaissait pendant les périodes de force stable SF1.5 et SF0.5, pour l'électrode C3 (au niveau de M1 gauche) et FCz (au niveau de la région frontale médiale). Pour l'AbPB de la main gauche (Figure 25A gauche) la moyenne générale du TFP_{CMC} montrait plus ou moins de CCM constante dans la bande de fréquence bêta sur l'ensemble des essais pour l'électrode C4 (au niveau de M1 droit) mais aucune CCM identifiable n'apparaissait pour l'électrode FCz. Des moyennes générales similaires des TFP_{CMC} étaient trouvées pour le FDI des deux mains (non montré).

Les topographies correspondantes, moyennées sur la bande de fréquence avec les valeurs maximales des CCM (càd 20-30 Hz) sont montrées dans la Figure 25B pour SF1.5 et SF0.5 et chaque muscle enregistré. Nous pouvons clairement voir que pour les muscles FDI et AbPB de la main droite les valeurs de CCM Z-score sont trouvées au-dessus du cortex moteur primaire gauche ($M1_L$) et de la région frontale médiale (côté droit de la Figure 25B), correspondant aux électrodes FC1, FC3, FC5, C1, C3, C5, CP1, CP3, CP5 for $M1_L$ et Fz, FCz, Cz pour la région frontale médiale. Pour le FDI et l'AbPB de la main gauche, les plus grandes valeurs des CCM Z-score étaient seulement trouvées pour le cortex moteur primaire droit ($M1_R$) (côté gauche de la Figure 25B), correspondant aux électrodes FC2, FC4, FC6, C2, C4, C6, CP2, CP4, CP6.

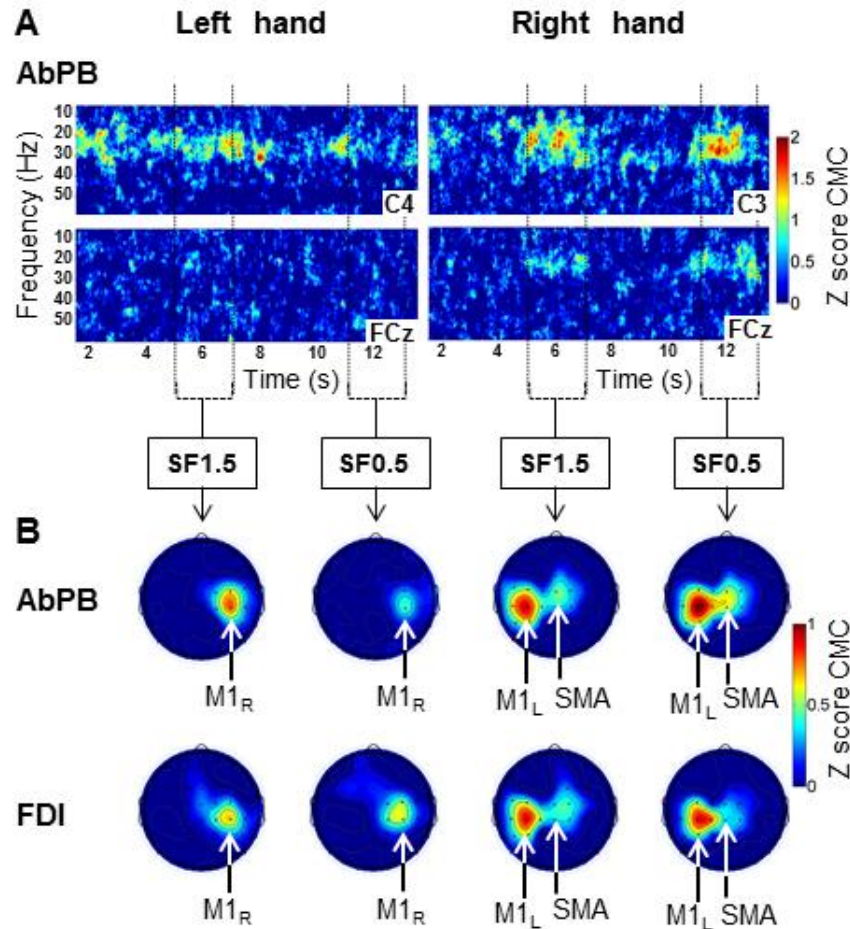


Figure 25. Cohérence corticomusculaire (CCM) obtenues pour les muscles de la main droite et gauche dans la condition bi-manuelle. **A.** Moyenne générale des tracés temps-fréquence des CCM Z-score entre l'AbPB de la main gauche et les électrodes C4 et FCz (côté gauche) et entre l'AbPB de la main droite et les électrodes C3 et FCz (côté droit). L'échelle de couleur indique les valeurs des CCM Z-score, fixée entre 0 et 2 pour plus de clarté. L'axe vertical représente l'échelle des fréquences s'échelonnant de 10 à 60 Hz. L'axe horizontal représente l'échelle de temps s'échelonnant de 1,5 à 13,5 s (0 s correspond au début de la pente montante). Les lignes horizontales en pointillées indiquent les fenêtres de temps sur lesquelles nous avons moyenné les CCM pour obtenir les topographies. **B.** Moyenne générale des topographies des CCM Z-score pour l'AbPB et le FDI de la main gauche (côté gauche) et de la main droite (côté droit), moyenné sur la bande de fréquence 20-30 Hz et sur 2 s des périodes d'intérêts SF1.5 et SF0.5, respectivement. L'échelle de couleur indique les valeurs des CCM Z-score, fixée entre 0 et 1 pour plus de clarté. *M1_R* : cortex moteur primaire droit. *M1_L* : cortex moteur primaire gauche. *SMA* : aire motrice supplémentaire. Les tracés temps-fréquence pour le FDI étaient similaires à ceux obtenus pour l'AbPB (non montré).

Aucune différence significative dans le domaine spatio-spectral n'était trouvée entre les deux périodes de temps SF1.5 et SF0.5 pour chacun des muscles. De manière similaire, alors même que l'AbPB et le FDI de la main droite avaient des niveaux d'activation relatifs différents pendant les deux périodes de force stables, pour les deux périodes de force stables SF1.5 et SF0.5 aucune différence significative n'était trouvée dans le domaine spatio-spectral entre les deux muscles. En comparant les valeurs des CCM obtenues pour les muscles de la main droite avec celle obtenues pour les muscles de la main gauche, pour chaque muscle et chaque période de production de force stable, nous avons trouvé des différences significatives pour les valeurs de CCM dans la bande de fréquence bêta pour les électrodes autour de M1_L et de la région frontale médiale. Les résultats statistiques du test de permutation non-paramétrique sont donnés dans le Tableau 3 pour chaque muscle et chaque période de production de force stable.

Tableau 3. Résultats du test de permutation non-paramétrique pour la comparaison des valeurs de CCM entre les mains gauche et droite dans la bande de fréquence bêta (Fréq).

		SF1.5		SF0.5	
		Fréq (Hz)	Valeur P	Fréq (Hz)	Valeur P
FDI	M1 _L	14-35	P < 0.05	15-32	P < 0.05
	SMA	15-28	P < 0.05	17-25	P < 0.05
AbPB	M1 _L	14-34	P < 0.001	14-34	P < 0.05
	SMA	16-25	P < 0.001	15-29	P < 0.05

La **Figure 26** montre la comparaison des résultats des CCM entre les conditions uni- et bi-manuelles, obtenue pour les 5 sujets qui ont participé aux deux conditions. Pour les muscles de la main droite (FDI et AbPB), les tests statistiques montrent aucune différence significative dans le domaine spatio-spectral entre les conditions uni- et bi-manuelle, ni pour SF1.5 ni pour SF0.5. De plus, pour la condition uni-manuelle, comme pour la condition bi-manuelle, ni la comparaison entre les muscles de la main droite pour chaque période de temps, ni la comparaison entre les deux périodes de temps SF1.5 et SF0.5 pour chaque muscle, ne révélait de différence significative. En d'autres termes, les valeurs de CCM et leurs topographies étaient similaires pour les conditions uni- et bi-manuelle.

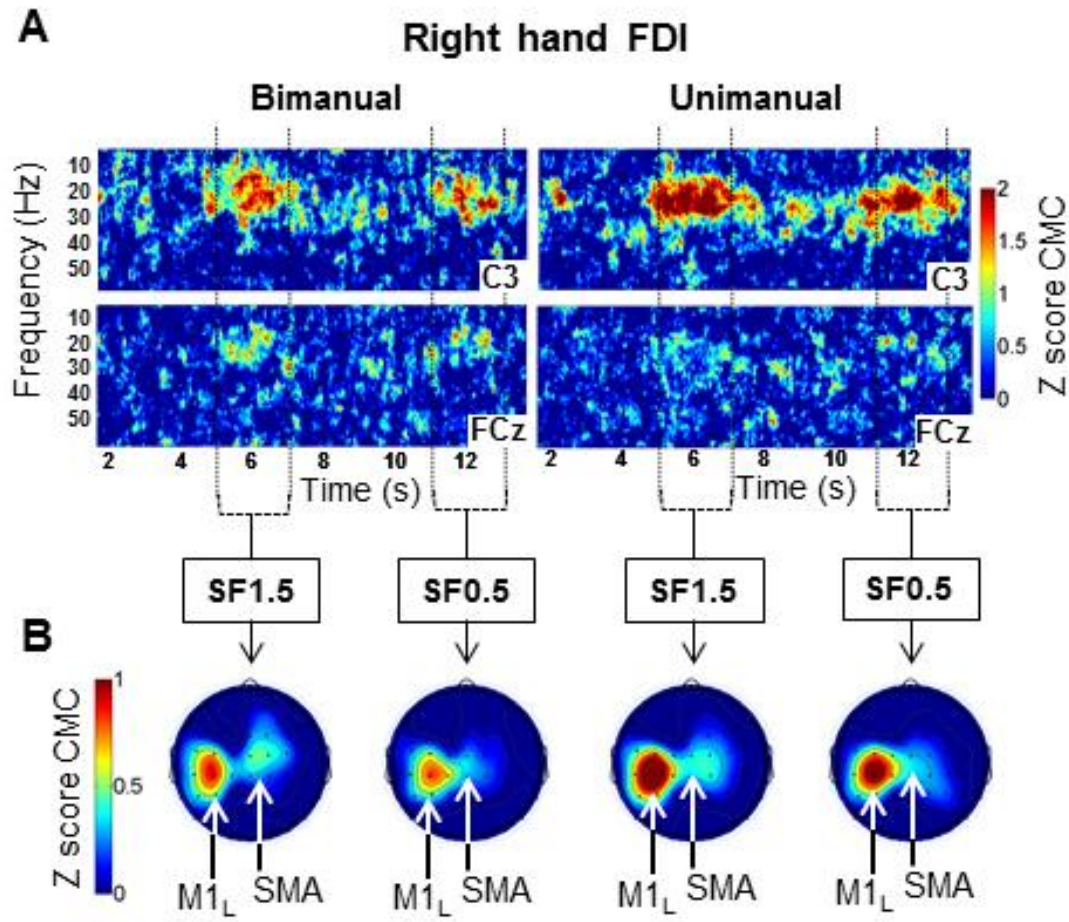


Figure 26. Cohérence corticomusculaire (CCM) obtenue pour les muscles de la main droite pour 5 sujets dans les conditions bi- et uni-manuelles. A. Moyenne générale des tracés temps-fréquence des CCM Z-score entre le FDI de la main droite et les électrodes C3 et FCz dans la condition bi-manuelle (côté gauche) et dans la condition uni-manuelle (côté droit). L'échelle de couleur indique les valeurs des CCM Z-score fixée entre 0 et 2 pour plus de clarté. L'axe vertical représente l'échelle des fréquences s'échelonnant de 10 à 60 Hz. L'axe horizontal représente l'échelle de temps s'échelonnant de 1,5 à 13,5 s (0 s correspond au début de la pente montante). Les lignes horizontales en pointillées indiquent les fenêtres de temps sur lesquelles nous avons moyenné les CCM pour obtenir les topographies. **B.** Moyenne générale des topographies des CCM Z-score, moyenné sur la bande de fréquence 20-30 Hz et sur 2 s des périodes d'intérêts SF1.5 et SF0.5 pour le FDI de la main droite obtenu pour la condition bi-manuelle (côté gauche) et pour la condition uni-manuelle (côté droit). L'échelle de couleur indique les valeurs des CCM Z-score, dont le seuil est fixé entre 0 et 1 pour plus de clarté. M1R : cortex moteur primaire droit. M1L : cortex moteur primaire gauche. SMA : aire motrice supplémentaire. Des résultats similaires étaient trouvés pour l'AbPB droit (non montré).

1.4 Discussion

Le but de cette expérience était d'étudier l'implication des projections corticospinales (CS) issues de l'aire motrice supplémentaire (SMA) dans une tâche impliquant un contrôle de force précis avec la pince de précision. Les sujets devaient réaliser une tâche visuomotrice de suivi de force avec la pince de précision, connue pour recruter de manière optimale les projections CS (Lemon et al 1998). Nous avons analysé la cohérence corticomusculaire (CCM) entre les signaux EEG de l'ensemble du scalp et les signaux EMG de quelques muscles intrinsèques de la main. Comme la CCM dans la bande de fréquence bêta reflète la transmission neurale efférente directe des aires corticales aux muscles (Patino et al 2008 ; Riddle and Baker 2005), étudier la CCM dans la bande de fréquence bêta constitue une manière non-invasive d'explorer l'implication des projections CS (Gerloff et al 2006 ; Kristeva et al 2007). La condition bi-manuelle imposait *une coopération* entre les deux mains pour atteindre un *but commun* mais avec des *rôles différents* pour chaque main (Guiard 1987). En effet, la main gauche avait un *rôle postural*, dont le but était de tenir le capteur de force sans contraintes de précision permettant ainsi à la main droite de produire de manière précise les faibles forces requises. La condition contrôle uni-manuelle était réalisée pour étudier si les résultats observés pour la main droite étaient liés à l'aspect bi-manuel de la tâche.

Les résultats comportementaux montraient que les deux mains réalisaient de manière satisfaisante la tâche : la production de force de la main droite variait avec le profil de force cible pendant que la main gauche maintenait le capteur. Dans cette tâche, la variabilité inter-essais de la production de force par la main gauche n'influençant pas la performance de la main droite, souligne une coopération bi-manuelle et non une coordination. Les résultats électrophysiologiques montraient une CCM dans la bande de fréquence bêta pendant les périodes de production de forces stables (SF1.5 et SF0.5). Les topographies des CCM montraient que, pour les deux muscles de la main, la CCM dans la bande de fréquence bêta était localisée au-dessus de leur cortex moteur controlatéral respectif ($M1_R$ et $M1_L$), lesquelles sont en accord avec les résultats reportés en EEG et en MEG chez les sujets humains (Conway et al 1995 ; Kilner et al 2003 ; Salenius et al 1997 ; Safri et al 2006 ; Naranjo et al 2010 ; Chakarov et al 2009) et en enregistrement intracérébral chez les singes (Baker et al

1999). Il est actuellement bien accepté que cette CCM dans la bande de fréquence bêta reflète la transmission neurale efférente directe du cortex moteur primaire aux muscles distaux de la main controlatérale via la voie CS. Cependant, pour les muscles de la main droite, et c'est le principal résultat de cette étude, la CCM dans la bande de fréquence bêta était aussi localisée au-dessus de la région frontale médiale. Ce résultat suggère fortement que les projections CS issues de la SMA sont fonctionnelles dans le contexte du protocole expérimental présent.

A notre connaissance, le couplage fonctionnelle dans la bande de fréquence bêta entre la région frontale médiale et les muscles de la main pendant une contraction isométrique maintenue a seulement était reporté dans quelques études, utilisant soit l'électrocorticogramme (Ohara et al 2000) soit l'EEG (Meng et al 2008 ; Mima and Hallett 1999), et n'était pas trouvé pour tout le groupe de sujet mais seulement pour quelques sujets. Le manque de rapport dans la littérature concernant le couplage fonctionnel entre la région frontale médiale et les muscles de la main mérite une discussion. La raison pour laquelle notre étude a pu démontrer ce résultat est sans doute due aux aspects méthodologiques et aux spécificités du protocole expérimental présent, lesquels nous élaborerons par la suite.

1.4.1 Remarques méthodologiques

Le choix de la référence de l'EEG est connu pour influencer l'estimation de la CCM (Mima and Hallett 1999). Dans l'étude présente, nous avons utilisé une référence moyenne pour laquelle Mima et Hallett 1999 ont aussi observé une CCM significative dans la région frontale médiale dans une tâche de faible contraction tonique de l'AbPB de la main droite. L'utilisation très courante de Cz comme électrode de référence (Kristeva et al 2007 ; Feige et al 2000) diminue l'amplitude du signal mesuré sur l'aire frontale médiale. De manière intéressante, l'application d'une densité de source de courant (CSD), méthode utilisée pour se libérer de l'influence de la référence et augmenter la résolution spatiale, abolie également cette cohérence au-dessus de la région frontale médiale. Une des raisons pour laquelle la CCM au-dessus de l'aire frontale médiale a été rarement reporté dans la littérature pourrait donc être liée au fait que la CSD était appliquée aux données EEG dans la majorité des études dans lesquelles les sujets réalisaient une tâche de contraction

isométrique (Patino et al 2008 ; Mendez-Balbuena et al 2011 ; Naranjo et al 2010 ; Chakarov et al 2009 ; Andrykiewicz et al 2007).

Dans le but d'expliquer l'absence de CCM dans la région frontale médiale avec l'utilisation de la CSD, Mima et Hallett 1999 ont proposé deux possibilités. La première est que la CCM dans la région de la SMA est le résultat direct d'un potentiel de conduction de volume du générateur au cortex sensorimoteur primaire lequel est correctement supprimé par l'effet du filtrage spatial de la CSD. La seconde est que cela est dû à un générateur profond, tel que SMA, qui est atténué par l'effet du lissage spatial excessif de l'analyse de la CSD. Les résultats de notre étude ne sont pas en accord avec la première explication. En effet, les topographies dans les Figures 24 et 25 montrent clairement la cohérence entre l'AbPB de la main gauche et M1_R sans CCM dans la région frontale médiale (Figures 24C et 25B gauche). Cela est particulièrement clair dans le résultat pour un sujet typique (Figure 24) pour la période de 2-4 s, où pour le FDI de la main gauche nous avons trouvé une CCM au-dessus de M1_R (Figure 24C gauche) avec des valeurs comparables à celles trouvées au-dessus de M1_L pour le FDI de la main droite pendant les périodes d'intérêt mais sans CCM au-dessus de la région frontale médiale. Si la CCM sur la région frontale médiale était exclusivement due à un effet de la conduction du volume, une CCM significative sur cette région aurait aussi été trouvée pour les muscles de la main gauche. Par conséquent, nos résultats sont en accord avec la deuxième explication et suggèrent fortement l'existence d'un générateur profond entraînant une CCM sur la région frontale médiale.

Outre les projections CS de M1 et SMA_p, d'autres projections corticospinales, en provenance de l'aire motrice cingulaire (CMA), ont été trouvées (Dum and Strick 1996 ; Maier et al 2002 ; Rouiller et al 1996). Anatomiquement, la CMA se situe juste en-dessous de la SMA. Les neurones de la CMA seraient activés en parallèle à l'activation de la SMA pendant un mouvement de préhension (Cadoret & Smith., 1997). Par conséquent, on pourrait se demander si la cohérence que l'on observe, dans la bande de fréquence bêta, entre la région frontale médiale et les muscles de la main ne provient pas en partie de la CMA. Bien que cela ne puisse pas être totalement exclu, cela semble vraiment improbable puisque l'analyse spectrale était réalisée sur chaque essai séparément avant d'être moyenné. En effet, le signal arrivant d'une structure si profonde (laquelle est, de plus, localisée en-dessous d'une

aire motrice *active*) n'est pas suffisant pour être détecté par des électrodes de surface pour donner de telle CCM significative. Donc, les résultats présents suggèrent fortement que la CCM dans la bande de fréquence bêta trouvée sur la région frontale médiale reflète une communication neurale entre la SMA et les muscles intrinsèques de la main droite laquelle transite par la voie pyramidale.

1.4.2 Spécificités du protocole

D'autres raisons de la rareté sur les rapports de la communication neurale entre la SMA et les muscles intrinsèques de la main peuvent être liées aux protocoles expérimentaux. Si cette communication apparaît seulement dans quelques tâches particulières, les analyses des protocoles peuvent révéler la fonctionnalité des projections spinales de la SMA. Nous allons maintenant mettre en évidence deux aspects spécifiques du protocole présent.

Dans la condition bi-manuelle présente, la configuration de la pince de précision ainsi que les niveaux de forces produits étaient similaires pour les deux mains. Cependant, nous avons seulement trouvé une CCM entre la SMA et les muscles de la main droite mais pas pour la main gauche. Par conséquent, la différence semble être due à des aspects autres que le contrôle général de la pince de précision et la production de force stable. Indéniablement, les deux mains réalisaient une tâche comportementale différente : la main gauche avait un rôle postural c-à-d « simplement » tenir le capteur, alors que la main droite réalisait le contrôle précis de force basé sur une instruction visuelle continue et un feedback de la production de force. Cette différence était très bien reflétée dans la plus grande variabilité entre les essais de la production de force par la main gauche en comparaison avec la main droite. En effet, puisque ni instruction ni feedback n'étaient donnés concernant la production de force de la main gauche, les sujets accordaient peu d'attention au niveau de force avec lequel ils tenaient le capteur, entraînant une plus grande variabilité dans le niveau de force entre les essais. Cette différence dans la précision du contrôle de force entre les deux mains a probablement conduit à la différence de CCM sur SMA, suggérant que la communication entre SMA et les muscles intrinsèques de la main est liée à la précision du contrôle de force.

La relation entre l'activité de la SMA et la précision du contrôle de force corrobore avec les résultats d'une étude de Kuhtz-Buschbeck et collègues (2001) en IRMf. Ils ont trouvé que l'activité de la SMA augmente quand les sujets tiennent délicatement un objet (c-à-d avec le niveau de force le plus faible possible pour ne pas faire glisser l'objet) comparé à un maintien normal ou ferme. Puisque le maintien délicat nécessite un haut niveau de précision du contrôle de force, cela suggère fortement que l'activité de la SMA augmente avec la précision du contrôle de force. Néanmoins, l'IRMf ne peut pas révéler si l'augmentation de l'activité dans SMA est liée à l'augmentation de l'activité des neurones projetant sur la moelle épinière. Toutefois, dans une étude parallèle en IRMf et TMS, nous avons récemment montré pour M1 que la réponse BOLD ainsi que le contrôle corticospinal de la pince de précision augmentaient avec le niveau de précision du contrôle (Bonnard et al 2007). Si nous supposons que cela tienne aussi dans l'étude de Kuhtz-Buschbeck et coll (2001), leurs résultats seraient en accord avec les nôtres, suggérant que la communication entre SMA et les motoneurones spinaux est liée à la précision du contrôle de force.

Hormis la précision du contrôle de force, la courbe de force cible qui était présenté aux sujets pouvait aussi avoir une influence sur la CCM dans la bande de fréquence bêta au-dessus de la SMA. Dans une étude en MEG (Kilner et al 2000), les sujets réalisaient une tâche avec un aspect similaire à la présente étude, c-à-d produire une force avec la pince de précision en suivant des forces cibles imposées par des périodes de force stables, des pentes montantes et descendantes. Mais, la localisation des sources corticales de l'activité cohérente avec l'activité musculaire de la main controlatérale montraient seulement des dipôles dans M1 et pas dans SMA. Mais une différence intéressante entre leur protocole et le nôtre est la courbe de force qui était présenté aux sujets : la force cible était présentée par une zone qui montait ou descendait de l'écran, et un feedback visuel de la force produite était donné par un curseur rectangulaire que les sujets devaient maintenir sur la zone cible. Donc, les sujets n'avaient pas d'information visuelle concernant les variations de force cible à venir, c-à-d aucune information liant le timing du contrôle de force. Ce type de présentation visuelle de la force cible a aussi été utilisé dans d'autres études (par exemple Feige et al 2000). Dans notre étude, la force cible était une courbe visible continuellement sur une fenêtre de 10 s. Comme la position horizontale du

curseur était fixée au centre de l'écran, le sujet était au courant du profil de force requis 5 s avant. De manière intéressante, l'implication de la SMA dans la planification du contrôle de la pince de précision a déjà été démontrée dans une précédente étude (Haller et al 2009). Nous proposons alors que la communication CS entre la SMA et les motoneurones des muscles intrinsèques de la main est liée à la précision du contrôle de force, en particulier lorsque la modification du profil de force cible peut être anticipé.

On pourrait argumenter que l'effet de la dominance de la main pourrait contribuer aux résultats présents. Si cela été le cas, inverser le rôle des mains aurait moins engagé la SMA. Cependant, l'étude présente incluait seulement des participants droitiers, donc produire une force de haute précision est plus facile avec la main droite qu'avec la main gauche : Witte et coll (2007) et Kristeva et coll (2007) ont montré une corrélation positive entre la CCM et la performance. Donc si les sujets droitiers devaient réaliser notre tâche avec la main gauche, cela entraînerait de moins bonnes performances et par conséquent des valeurs de CCM plus faibles que dans l'étude présente. Comme les projections CS existent aussi de la SMA vers les muscles de la main gauche (Wiesendanger et al 1996), il est fortement probable que nous puissions aussi trouver (après entraînement) une CCM significative entre la SMA et la main gauche quand cette dernière réalise des tâches de contrôle de haute précision. De plus, une étude récente en IRMf (Koenke et al 2004) sur des sujets droitiers, a montré une implication bilatérale de la SMA dans des tâches visuomotrices de haute précision de suivi de force. En effet, les auteurs ont trouvé que la SMA est active de manière bilatérale, indépendamment de la main réalisant la tâche, ce qui suggère une absence de dominance de la main dans l'implication de la SMA.

Le manque de différence de CCM dans la bande de fréquence bêta entre les conditions uni- et bi-manuelles sont en accords avec les résultats de l'étude mentionnée ci-dessus (Koenke et al 2004), montrant une implication égale de la SMA dans les conditions uni- et bi-manuelles. Dans l'étude présente, lorsque les sujets tenaient le capteur avec leur main gauche ou non, nous avons trouvé une CCM dans la bande de fréquence bêta entre la SMA et les muscles de la main droite. Bien que plusieurs précédentes études en IRMf aient montré une implication spécifique de la SMA dans des tâches bi-manuelles (Sadato et al 1997 ; Toyokura et al 1999 ;

Krainik et al 2001), les résultats présents suggèrent fortement que la communication entre la SMA et les motoneurones spinaux de la main droite ne dépend pas de l'aspect bi-manuel de la tâche. Bien que la main gauche ait un rôle indispensable dans la condition bi-manuelle, la communication neurale entre la SMA et la main droite n'est pas affectée par le contrôle de la main gauche. Il est intéressant de noter que ce résultat montre encore une fois que le signal BOLD ne reflète pas directement l'activité des neurones CS. En effet, même si la SMA est active bilatéralement, nous avons seulement trouvé une CCM avec les muscles de la main droite, c'est-à-dire avec la main réalisant la tâche de contrôle de haute précision.

1.5 Conclusion

L'étude présente a montré des cohérences dans la bande de fréquence bêta entre la région frontale médiale et les muscles de la main droite, impliquée dans une tâche de contrôle précis de force, mais pas pour les muscles de la main gauche, impliquée dans une tâche posturale. Nous avons argumenté que cette cohérence corticomusculaire (CCM) est générée par une source profonde dans SMA qui pourrait être révélée par l'utilisation d'une référence moyenne dans l'acquisition EEG. Comme la CCM dans la bande de fréquence bêta est bien connue pour refléter la transmission neurale efférente, cela suggère fortement une communication neurale entre la SMA et les motoneurones des muscles intrinsèques de la main. Puisque pour la main droite aucune différence n'était trouvée entre les conditions uni- et bi-manuelles, cette transmission neurale CS de SMA ne semble pas être liée à l'aspect bi-manuel de la présente tâche. De plus, la condition bi-manuelle, dans laquelle les deux mains produisaient des forces similaires avec une configuration de la pince similaire mais avec des contraintes de précision très différentes, fournissait un moyen pour démontrer que la communication neurale entre SMA et les motoneurones des muscles de la main est liée à la précision du contrôle de force. Nous avons conclu que les projections corticospinales de SMA deviennent fonctionnelles lorsque le contrôle manuel de la force requiert une grande précision.

Etude 3 : Les retours sensoriels afférents
ne sont pas indispensables dans la
génération des cohérences entre SMA et les
muscles de la main : Etude de deux patients
désafférentés

Cette étude est en cours de préparation en vue d'une publication dans une
revue scientifique

Entakli, J., Berton, E. & De Graaf, J.B.

Résumé de l'étude 3

La cohérence entre un signal EEG et un signal EMG (appelée cohérence corticomusculaire ou CCM) est généralement vu comme un phénomène efférent dans lequel les oscillations se propagent d'une source corticale vers les motoneurons de la moelle épinière. Dans cette étude on se propose d'étudier si les retours afférents sensoriels peuvent également participer à la génération de cohérence entre la SMA et un muscle intrinsèque de la main. Pour cela, nous avons calculé les CCM chez deux sujets désafférentés et les avons comparés à des sujets contrôles.

Les sujets devaient réaliser une tâche visuomotrice précise uni-manuelle de suivi de force en appliquant de faibles forces isométriques avec la pince de précision de leur main dominante sur un capteur de force munie de jauges de contraintes. Nous avons analysé les CCM dans la bande de fréquences bêta sur l'ensemble du scalp pour un muscle de la main dominante.

Les résultats ont montré une CCM significative dans la bande de fréquence bêta au niveau de M1 ainsi qu'au niveau de la SMA pendant les productions de faibles forces stables pour les sujets contrôles et les patients désafférentés. Nous avons conclu que les afférences sensorielles n'étaient pas indispensables à la génération des CCM entre SMA et les muscles de la main.

1.1 Introduction

Après avoir montré des réponses musculaires à une TMS de SMAp similaires à celles obtenues par une TMS de M1, nous venons de voir des cohérences dans la bande de fréquences bêta entre l'activité de la SMA et celle de deux muscles impliqués dans une tâche manuelle de contrôle précis de force. Les résultats ont montré que les valeurs de cette cohérence corticomusculaire étaient similaires lors de la réalisation de la tâche en uni- ou bi-manuelle suggérant que l'implication de la voie CS de SMA n'est pas liée à l'aspect bi-manuel de la tâche. En revanche, l'absence de cohérence entre la SMA et les muscles de la main gauche (main pour laquelle aucune contrainte de précision n'était imposée) suggère que l'implication de la voie CS issue de SMA est liée à la précision du contrôle. Ainsi, suite à ces deux études, nous avons conclu que les projections CS de la SMA sont fonctionnelles et agissent aussi rapidement et efficacement que celles issues de M1 lors d'une tâche imposant des contraintes importantes de précision.

La cohérence corticomusculaire est une mesure de corrélation et ne permet donc pas de savoir la direction de l'interaction entre le signal EEG et le signal EMG (Witham et al., 2011). La CCM est généralement vu comme un phénomène efférent, dans lequel les oscillations se propagent d'une source corticale vers les motoneurons de la moelle épinière, probablement via la voie corticomotoneuronale (Salenius et al., 1997 ; Gross et al., 2000). Cependant, bien que le débat soit flou et controversé, il a été proposé que les retours sensoriels contribuent à la CCM (Meng et al. 2008 ; Riddle et al., 2005). Les cellules corticales motrices reçoivent beaucoup d'entrées sensorielles de la périphérie (Lemon, 1979), dont des fuseaux neuromusculaires sont extrêmement sensibles à la détection de petites perturbations (Matthews, 1972). Il se pourrait alors que ces récepteurs fournissent un retour sensoriel au cortex à des fréquences autour de 20 Hz (Vaillancourt et Newell., 2000) qui pourraient bien participer à la génération des CCM dans la bande de fréquence bêta (15-30 Hz). Une récente étude en EEG chez une patiente désafférentée, a mis en évidence la présence de cohérences entre M1 et les muscles de la main impliqués dans une tâche de précision (Patino et al., 2008) suggérant alors que les retours sensoriels ne participent pas forcément à la génération des CCM entre M1 et les muscles de la main. Cependant, bien que la voie CS issue de SMA semble être aussi

efficace et rapide que celle de M1, les rôles respectifs de M1 et SMAp dans le contrôle précis de force ne sont pas élucidés. Il n'est pas exclu que les retours sensoriels afférents jouent un rôle dans la génération des CCM pour SMA. En effet, la SMA possède une entrée directe⁷ de retours sensoriels, notamment proprioceptifs (Wiesendanger et al., 1987). Des études chez le sujet sain en tomographie par émission de positrons (PET) ont montré qu'une stimulation par vibration tactile des doigts de la main entraîne une activation de la SMA et du cortex somatosensoriel primaire (Fox et al., 1987 ; Tempel & Perlmutter, 1992). D'autres études ont montré que des neurones de la SMA étaient activés lors d'un mouvement passif (c-à-d non volontaire) du membre supérieur de manière similaire à l'activation lors d'un mouvement volontaire (Hummelsheim et al., 1988 chez le singe ; Reddy et al 2001 chez l'homme). Ces résultats suggèrent fortement que les feedbacks sensoriels jouent un rôle important dans l'activation de la SMA. Cependant, à notre connaissance, peu d'études se sont penchées sur le rôle des afférences sensorielles dans l'activation de la voie CS issue de SMA.

Dans la présente étude nous avons exploré si les retours sensoriels sont indispensables dans la génération de la cohérence entre SMA et les muscles de la main. Nous avons eu l'occasion d'étudier la cartographie des cohérences corticomusculaires lors de l'exécution de notre tâche de contrôle précis de force chez deux patients dépourvus de toute proprioception. Deux sujets sains aux mêmes âges que les patients servaient comme sujets contrôle.

1.2 Matériel et Méthode

1.2.1 Participants

L'expérience a été menée chez 2 patients déafférentés, dont une femme droitrière de 66 ans (GL), et un homme gaucher de 63 ans (IW). Ces deux personnes souffrent de polyneuropathie qui a entraîné une forte déficience sensorielle de l'ensemble du corps jusqu'en dessous du nez pour GL et jusqu'à la base du cou pour IW. Cette déficience sensorielle est due à la détérioration des fibres sensorielles périphériques myélinisées de gros diamètres. Les sensations de douleur et de température sont

⁷ Avant de pénétrer dans la SMA les informations sensorielles passent obligatoirement par le thalamus. On considère comme directe la transmission moelle-thalamus-SMA.

encore présentes, mais les patients ont une perte totale du toucher, de la vibration, de la pression et des sens kinesthésiques, et ne possèdent plus de réflexes tendineux pour tous les membres. Cependant, les fibres motrices n'étant pas affectées, les patients peuvent réaliser des tâches motrices complexes sous guidage visuel.

Deux sujets droitiers sains, une femme et un homme de 63 ans, sans pathologie neurologique connue, ont participé dans cette étude comme sujets contrôles. La préférence manuelle des patients et des sujets était testée en utilisant le questionnaire d'Oldfield (1971). Dans le but d'éviter les effets d'apprentissage pendant l'expérience, les patients et les sujets étaient familiarisés avec la tâche avant l'expérience pour garantir une performance stable. Tous les participants réalisaient la même tâche avec leur main dominante, dans les mêmes conditions.

1.2.2 Protocole expérimental

Le protocole était identique à celui de notre première étude en TMS (voir Etude 1, page 45-46). Le but de la tâche, je le rappelle, était de maintenir un curseur de petite taille sur une courbe de force à l'aide de pressions appliquées sur un petit capteur de force (MEAS, XFTC300-100N) par la pince de la main dominante. Le curseur (taille 0,2 N selon l'échelle de force affichée sur l'écran) montait avec une augmentation de pression. La force exercée était mesurée par une jauge de contrainte fixée sur le capteur. Pour les patients, les extrémités du capteur étaient munies d'anneaux permettant de le fixer sur leur pouce et index (**figure 27**). En effet, sans vision les patients désafférentés sont incapables de tenir le capteur avec leur pince de précision sans le regarder en permanence, les empêchant ainsi de voir le curseur et le profil de force sur l'écran.

L'expérience était composée de 120 essais, présentés en trois blocs de 40 essais. Chaque essai commençait avec une pente montante pendant laquelle la force cible augmentait linéairement de 0 N à 1,5 N en 4,5 s suivi par une période de force statique pendant laquelle la force cible restait stable sur 1,5 N pendant 4,5 s. A la fin de chaque essai, la force cible diminuait instantanément de 1,5 N à 0 N et restait à 0 N durant une période de 5 s entre deux essais. Cette période de 5 s constituait une période de repos pendant laquelle les sujets pouvaient se relâcher. La durée totale d'un bloc était de 10 minutes. Entre chaque bloc, les sujets se reposaient pendant

plusieurs minutes pour éviter la fatigue. En moyenne, la partie comportementale de l'expérience nécessitait 50 minutes.

Compte tenu de la durée de chaque essai (10 s) et de la bande de fréquence d'intérêt (15-30 Hz, bande de fréquence bêta), aucune instruction concernant le clignement des yeux n'était donnée aux sujets. Comme déjà expliqué auparavant, l'artéfact due aux clignements des yeux se situe à des composantes de fréquence qui sont inférieures à 6 Hz, alors que les artéfacts dus à la contraction musculaire de la tête (facilement induit par l'interdiction de cligner des yeux) ont des composantes de fréquence qui chevauchent la bande de fréquence d'intérêt dans la présente étude.

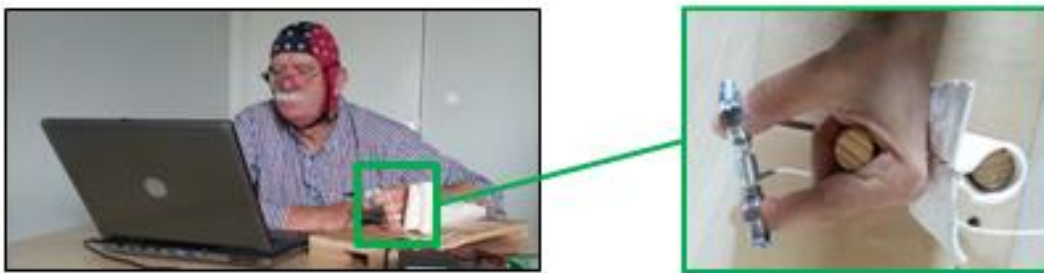


Figure 27. Sujet désafférenté. Il regarde l'écran sur lequel est affichée la tâche comportementale à réaliser. Il ne peut par conséquent regarder sa main (dans le petit cadre vert). Le capteur est ainsi muni de deux anneaux (visible dans le gros carré vert) permettant de se concentrer uniquement sur la tâche.

L'EEG de haute résolution était enregistré avec le nouveau système portable d'ANT, « *Eegsports* » (Advanced Neuro Technology, Enschede, The Netherlands) utilisant une électrode de référence CPz et une électrode de terre localisée sur la ligne médiane du cortex frontal. Le champ électrique était détecté par un bonnet élastique muni de 64 électrodes pour la patiente GL et de 32 électrodes pour le patient IW et les deux sujets contrôles. Les électrodes du bonnet étaient positionnées selon le système 10-20 (WaveGuard cap system of ANT). Les impédances des électrodes sur le scalp étaient maintenues en dessous de 5 k Ω pendant toute la durée de l'expérience. L'EMG bipolaire de surface d'un muscle intrinsèque de la main dominante impliqué dans la tâche était enregistré simultanément : le Premier Interosseux Dorsal (FDI). Pour le patient IW et les sujets contrôles, l'EMG était enregistré sur le même système que l'EEG. Pour la patiente GL, les muscles étaient

enregistrés à l'aide du système EMG BIOPAC (MP150) avec l'électrode de terre positionnée sur l'os du cubitus au niveau du coude. Les signaux EEG et EMG étaient amplifiés, et enregistrés à une fréquence d'échantillonnage de 1000 Hz. La force de la pince était enregistrée à une fréquence d'échantillonnage de 100 Hz. Un trigger permettait de synchroniser tous les signaux (EEG, EMG, force), sauvegardés sur un disque dur pour une analyse postérieure.

1.2.3 Analyse des données

Toutes les analyses étaient réalisées dans MATLAB. L'analyse spectrale était calculée dans FieldTrip, une boîte à outil de MATLAB pour l'analyse de données neurophysiologiques (Ootenveld et al., 2011). La durée des périodes des différents profils de la courbe de force était d'au moins 4.5 s. Cependant, comme les transitions entre les pentes et les plateaux ajoutaient de la variabilité dans les signaux EEG et EMG, nous avons choisi, comme pour l'étude précédente, des périodes stables au milieu du maintien de force stable, ici 3 s.

Sélection des essais

La sélection des essais corrects était basée sur la performance, et était réalisée pour chaque sujet individuellement. Premièrement, nous avons réalisé une analyse visuelle pour exclure les essais durant lesquels la production de force différée clairement du profil de force cible. Ensuite, la proportion d'échantillons corrects dans la fenêtre des 3 s pour chaque période de profil de force et chaque essai était calculée, que nous appellerons « performance ». Un échantillon correct correspondait à un échantillon pour lequel la valeur de la force cible était contenue dans celle du curseur. La moyenne de la performance et l'écart-type inter-essais étaient calculées. Enfin, pour chaque période de profil de force, les essais dont la performance était plus faible que la moyenne moins deux fois l'écart-type étaient exclus. Pour étudier la variabilité entre-essais, l'écart-type pour chaque échantillon de temps sur tous les essais corrects était calculé pour chaque sujet.

Prétraitement de l'EMG

Les données EMG étaient d'abord analysées dans le domaine temporel dans le but de déterminer le niveau d'activation relatif de chaque muscle. Pour cela, les étapes successives suivantes étaient réalisées pour chaque sujet : (1) Les signaux EMG étaient filtrés *posteriori* avec un passe bande entre 10 et 450 Hz. (2) Les signaux EMG filtrés étaient rectifiés en prenant la valeur absolue. (3) Un filtre passe bas de 5 Hz était appliqué sur les données EMG rectifiées (Butterworth de second ordre bidirectionnel) pour déterminer l'enveloppe. (4) L'enveloppe de l'EMG était moyennée sur tous les essais corrects pour chaque sujet. Avant de moyennner ces enveloppes de tous les sujets, l'enveloppe EMG moyenne de chaque muscle était normalisée par la valeur maximale de l'enveloppe de l'EMG moyen.

Analyses de la cohérence EEG-EMG

Le calcul des cohérences est le même que celui utilisé dans la précédente étude en EEG. Je rappelle que la fonction de cohérence donne une mesure de la corrélation entre 2 signaux dans le domaine spectral et est exprimée avec des valeurs comprises entre 0 et 1 (Rosenberg et al 1989 ; Challis and Kitney 1991). Cette cohérence corticomusculaire (CCM) est déterminée dans une bande de fréquence donnée selon une série d'équations décrites dans l'étude précédente (voir pages 71-72). Le cross-spectrum et l'auto spectre dépendant du temps était moyennée sur les essais corrects avant de calculer la CCM en fonction du temps. Pour les analyses des CCM sur l'ensemble du scalp, le spectre de puissance et le cross-spectrum étaient moyennés pour tous les segments de données des périodes de production de force stable et pour tous les essais corrects. Pour chaque sujet et patient, la bande de fréquences bêta dans laquelle nous avons calculé les CCM étaient déterminée en fonction de la valeur maximale de la CCM au niveau de M1.

Analyse statistique

Pour la comparaison de la performance comportementale entre les patients et les sujets contrôles, le test non paramétrique de Mann-Whitney était utilisé.

1.3 Résultats

1.3.1 Performance comportementale

Pour les sujets sains, 83 % des essais étaient identifiés comme essais corrects avec une performance moyenne de 97.3 ± 2.0 % pour la production de force stable. Pour les patients déafférentés, 82 % des essais étaient identifiés comme essais corrects avec une performance moyenne de $72,1 \pm 6,1$ % pour la production de force stable. Le test de Mann-Whitney a montré une différence significative de performance entre sujets sains et patients (test de Mann-Whitney, $p < 0,05$).

La **figure 28** montre la moyenne des forces produites par la pince de la main réalisant la tâche pour les sujets sains (rouge) et pour les patients (bleue) en fonction du temps. Les patients comme les sujets sains ont parfaitement suivi la courbe (ce qui est attendu puisqu'il s'agit des essais réussis). L'écart-type inter-essais pour les sujets contrôles et les patients est représenté respectivement par les aires rouges claires et bleues claires dans la **figure 28**. On peut voir que les patients et les sujets contrôles ont correctement effectué la tâche. Cependant, l'écart-type inter-essais était plus important pour les patients. En effet, l'écart-type inter-essais moyenné sur toute la durée de l'essai était 0,105 N pour les sujets contrôles et 0,164 pour les patients.

1.3.2 Patrons d'activité EMG

Les enveloppes EMG normalisées pour le FDI et moyennés sur les deux patients respectivement les deux sujets sains sont représentées dans la figure 29 (respectivement bleue et rouge). On observe une activité du FDI qui suit le profil de force pour les sujets contrôles, i.e., on peut voir la montée de l'activité lorsque les sujets suivent avec le curseur la pente montante, et ensuite le plateau lorsqu'ils maintiennent le curseur à une force stable. Ceci n'est, cependant, pas ce que nous observons pour les patients désafférentés. En effet, nous avons du mal à voir la différence d'activité musculaire entre la pente et le plateau de force, l'EMG continue à monter là où chez les sujets contrôles le niveau reste stable. Une dernière observation est qu'à la fin de l'essai, les patients diminuent leur activité musculaire un peu plus tard (une demie seconde plus tard) que les sujets contrôles.

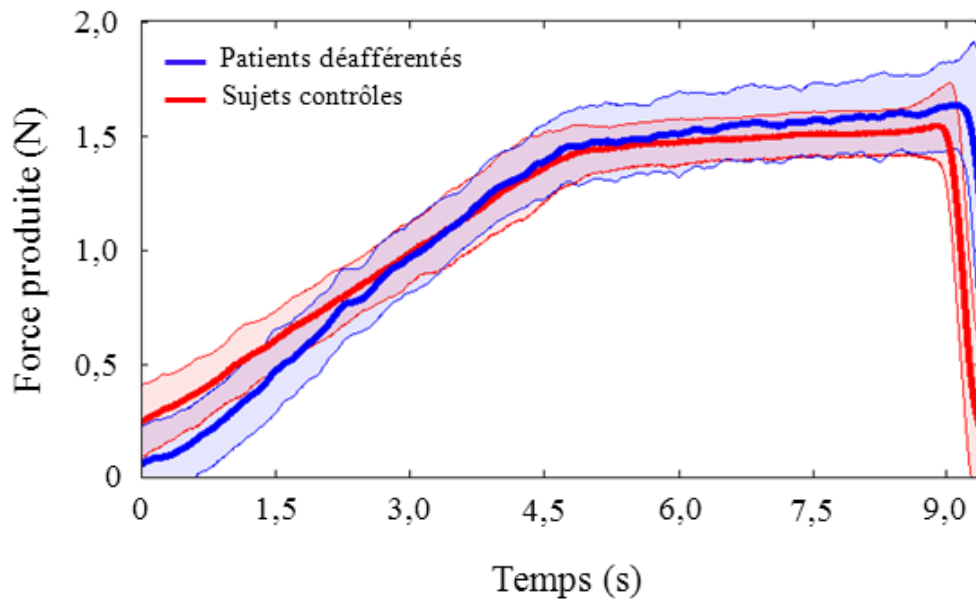


Figure 28. Production de force par la main dominante. La courbe rouge représente la force produite par la main droite moyennée pour les deux sujets contrôles. En bleu est représentée la moyenne des forces produites par la main droite pour GL et la main gauche pour IW. Les zones bleues claires et rouges claires représentent respectivement l'écart-type inter-essais, moyenné sur les deux patients et les deux sujets. Notez la variabilité inter-essais plus grande pour les patients.

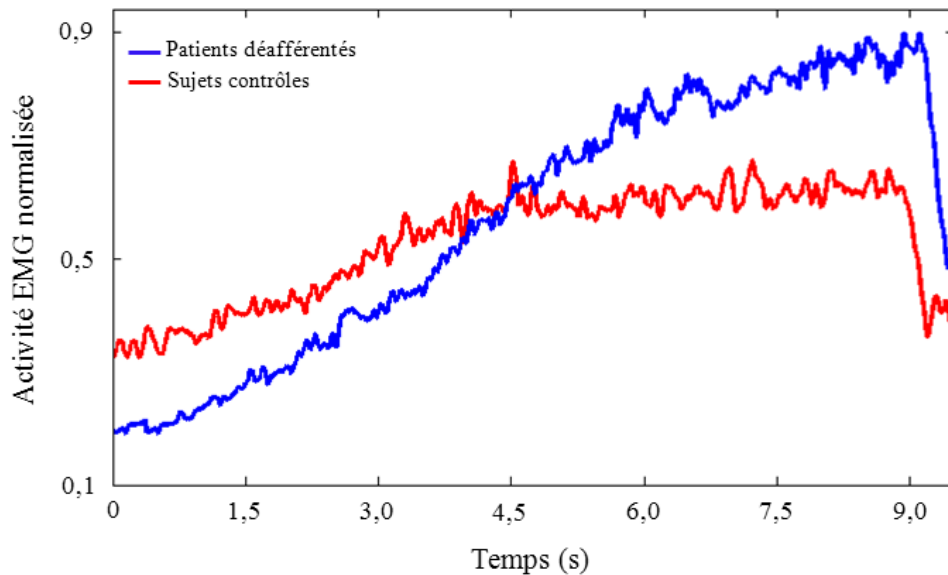


Figure 29. Niveau d'activation normalisé du FDI moyenné sur les deux sujets sains (rouge) et sur les deux patients désafférentés (bleue).

1.3.3 Cohérence corticomusculaire

Les topographies des CCM pour le FDI de la main qui réalisait la tâche, sur la bande de fréquences bêta (c-à-d entre 20-30 Hz pour la patiente GL, entre 32-35 Hz pour le patient IW et entre 20-30 Hz pour le sujet sain) lors de la production de force stable sont illustrées dans la figure 30. Pour les patients désafférentés les CCM sont trouvées au-dessus M1 gauche pour la patiente droitnière (figure 30A) et M1 droit pour le patient gaucher (figure 30B) et au-dessus de la région fronto-médiale (figure 30A,B). Chez le sujet sain, la topographie est similaire à celle observée pour les patients. On peut voir la présence d'une CCM au-dessus de M1 gauche et au-dessus de la région frontale médiale (figure 30C). Chez la patiente GL on peut également observer une CCM sur une structure motrice ipsilatéral.

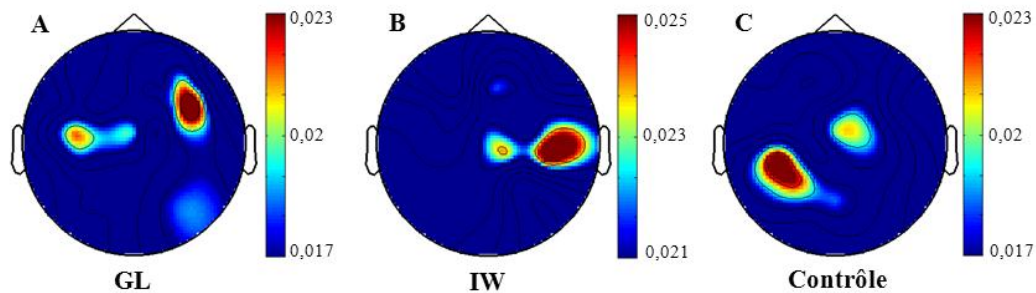


Figure 30. Cohérences corticomusculaires (CCM) pour le muscle FDI de la main réalisant la tâche. A et B : patients désafférentés ; C : sujet contrôlé. Les topographies des CCM ont été calculées sur une période de 3 s correspondant au milieu du profil de force stable dans la bande de fréquences correspondant à la valeur maximale de la CCM au niveau de M1. L'échelle de couleur indique les valeurs des CCM, les valeurs maximales et minimales ont été adaptées pour plus de clarté. Notez que la CCM dans la figure B se situe sur M1 droit puisque le patient a effectué la tâche avec la main gauche.

1.4 Discussion

Le but de cette étude était d'explorer si les retours sensoriels jouent un rôle dans la génération de la cohérence entre SMA et les muscles de la main. Nous avons déterminé les CCM pour deux patients désafférentés pendant l'exécution d'une tâche précise de contrôle de force avec une attention particulière pour des CCM au niveau de la région fronto-médiale. D'abord, les résultats comportementaux ont montré que les patients désafférentés réussissent la tâche malgré l'absence de retour sensoriel, mais toutefois avec une variabilité plus élevée que les sujets contrôles de mêmes âges. Deuxièmement, malgré une performance non-négligeable, et contrairement au

résultat obtenu chez les sujets contrôles, l'activité musculaire du FDI chez les patients ne reflète pas le profil de force. Ensuite, les résultats électrophysiologiques montrent la présence de CCM dans la bande de fréquences bêta chez le sujet contrôle et chez les patients sur plusieurs régions corticales. Les CCM localisées au-dessus du cortex moteur controlatéral à la main effectuant la tâche sont en accord avec les résultats reportés dans la littérature en EEG et en MEG chez l'homme (Conway et al 1995 ; Kilner et al 2003 ; Salenius et al 1997 ; Safri et al 2006 ; Naranjo et al 2010 ; Chakarov et al 2009). Les topographies des CCM montrent également des CCM au niveau de la SMA, aussi bien pour le sujet contrôle que pour les patients. Finalement, nous avons observé une CCM sur une région ipsilatérale à la main réalisant la tâche chez la patiente GL. Ces résultats comportementaux et électrophysiologiques sont discutés maintenant ci-dessous.

1.4.1 Performance comportementale

Bien que la performance des patients soit moins bonne que celle des sujets contrôles, ils sont tout même capables d'exécuter cette tâche. En effet, les patients étaient capables de suivre le profil de force, mais montraient plus de variabilité inter-essais par rapport aux sujets sains. La tâche imposée aux participants était une tâche de contrôle de faible force demandant un niveau de précision élevée. Lorsqu'on compare la performance des sujets jeunes de l'Etude 2 de cette thèse (moyenne d'âge 32 ans) avec celle des sujets sains de cette troisième étude (moyenne d'âge 63 ans) on s'aperçoit que la performance comportementale est similaire (respectivement, 90% et 97%). Nous aurions pu nous attendre à une diminution de la performance compte tenu de l'effet supposé de l'âge sur la dextérité, notamment sur la pince de précision (Diermayr et al., 2011). Cependant, premièrement, il a été démontré que, malgré une performance moins bonne des personnes âgées au début de l'expérience, un entraînement d'une centaine d'essais résultait en une performance similaire entre sujets jeunes et sujet âgés (Voelcker-Rehage et Alberts, 2005). Or, dans notre étude nous avons entraîné tous les sujets avant la passation de l'expérience, ce qui pourrait expliquer l'absence de différence de performance entre les deux populations.

Deuxièmement, la similarité des performances entre les sujets âgés et jeunes peut être attribuée au fait que les modifications liées au vieillissement neuromusculaires telles que la diminution du nombre de neurones corticospinaux, la diminution du nombre d'unités motrices, et l'atrophie des muscles distaux (Doherty et al., 2003) concerne un âge plus avancé que celui des sujets de notre étude. En effet, les études réalisées sur l'effet du vieillissement sur le contrôle de la pince de précision concerne des âges plus avancés que ceux de notre expérience (Vaillancourt et al., 2003 ; Shimet al., 2004 ; Talelli et al., 2008).

En ce qui concerne les patients désafférentés, leurs performances étaient moins bonnes que celles des sujets sains, jeunes et âgés. La production de force était d'un niveau très bas ce qui implique que l'activité de peu d'unités motrices sous-tendait la contraction musculaire. De plus, la précision demandée étant élevée, la sélection des unités motrices est importante puisqu'une modification de leurs tailles (donc du nombre de fibres musculaires actives) entraîne rapidement une modification de force produite, et donc un écart du curseur sur l'écran. Les retours sensoriels tactiles et proprioceptifs renseignent en permanence sur la force produite et peuvent intervenir très vite sur l'activation des muscles impliqués, déjà au niveau spinal. La privation de cette information amène logiquement à une détérioration de la performance, chose que nous avons donc pu observer chez nos patients désafférentés. L'information visuelle renseignant sur le niveau de force produit est plus lente à traiter, entraînant par conséquent une plus grande variabilité dans la sortie motrice, mais tout de même suffisante pour garder le curseur sur le profil de force.

1.4.2 Décours temporel de l'EMG

Le résultat concernant le décours temporel du niveau d'EMG est surprenant étant donné le fait que les patients arrivent à maintenir le curseur sur le profil de force. La seule explication possible est qu'ils compensent l'augmentation de l'activité musculaire de leur FDI par une diminution d'un muscle synergiste pour que le résultat net corresponde au niveau de force demandé. N'ayant enregistré qu'un muscle intrinsèque de la main, nous ne savons pas aujourd'hui comment les patients coordonnent les muscles impliqués.

1.4.3 Cohérences corticomusculaires

La première remarque à faire est que nous avons obtenu des CCM pour les patients malgré l'absence de périodes stables dans l'activité musculaire. En effet, des CCM dans l'intervalle de fréquences bêta n'ont été rapportées que pour le contrôle de forces stables (Kilner et al., 2003 ; Kristeva et al., 2007). A notre connaissance, seul un article rapporte des CCM pour un contrôle isométrique *dynamique* (Omlor et al., 2007) mais pour l'intervalle de fréquences gamma (>40 Hz). Cette observation est intéressante puisque le fait d'avoir des CCM bêta suggère que la gamme de fréquences pour laquelle nous pouvons observer des CCM dépend plutôt de la production *nette* de force (qui est dans notre cas stable, voir Fig. 28) que la production de force du muscle isolé. Mais cette hypothèse est basée sur très peu de sujets et reste à confirmer.

Les CCM obtenues pour les patients au niveau de M1 controlatérales à la main effectuant la tâche sont en accord avec la littérature (par exemple, Patino et al., 2008) et confirment que les retours sensoriels ne participent pas (ou peu) à la génération des CCM entre M1 et les muscles de la main. Mais le résultat principal de cette étude porte sur la SMA : pour les patients comme pour le sujet contrôle du même âge, nous avons également observé des CCM au niveau de la SMA.

Plusieurs résultats dans la littérature ont suggéré que la génération des cohérences proviendrait de l'implication simultanée asymétrique du flux des efférences et afférences (Schelter et al., 2006 ; Meng et al., 2008). L'étude de Meng et collègues (2008) a montré que la valeur des cohérences directes partielles (méthodes utilisée pour connaître le sens de la cohérence) dans le sens EEG → EMG (efférent) était plus importante que dans le sens EMG → EEG (afférent). L'étude de Schelter et collègues (2006) a montré le contraire. Quoiqu'il en soit, il semble que les afférences et efférences participent à la génération des CCM mais avec un impact différent. Le fait de trouver des CCM au-dessus de SMA dans la bande de fréquences bêta pour les patients désafférentés suggère que la CCM au niveau de la SMA peut être purement efférente. Cependant, il ne faut pas perdre de vue que ces sujets ont été désafférentés il y a plus de 30 ans, et il n'est pas exclu que chez le sujet normal, les projections afférentes dans SMA participent à la génération des CCM.

Pour finir, la topographie de la patiente GL montre des CCM au niveau des structures motrices ipsilatérales à la main effectuant la tâche. L'autre patient, IW, ne montre pas ce phénomène. En observant GL, nous avons remarqué qu'elle est particulièrement crispée pendant l'exécution de notre tâche, contrairement à IW qui active seulement son bras gauche. Nous avons alors, a posteriori, rajouté des électrodes sur le bras gauche. La figure 31 ci-dessous représente l'activité EMG normalisée pour un muscle de la main gauche.

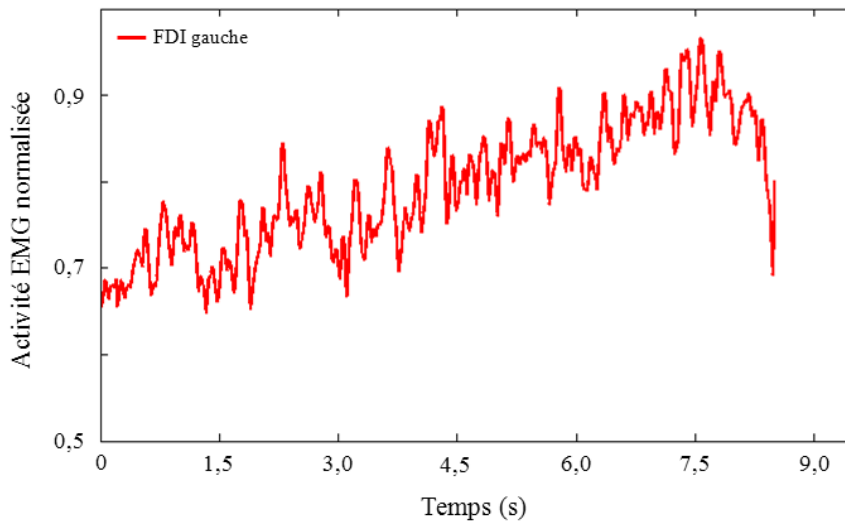


Figure 31. Activité EMG normalisée du FDI de la main gauche pour la patiente GL, tirée d'une étude en parallèle. On peut clairement voir une importante activité du FDI de la main gauche alors que je le rappelle le but de la tâche était de contrôler une faible force avec la main dominante (droite pour cette patiente).

Ce résultat suggère que les CCM au niveau des structures motrices ipsilatérales reflètent l'activation extrêmement similaire du côté gauche de son corps. Si cette activation est contrôlée aux mêmes fréquences de décharges, on peut trouver des CCM qui ne sont en réalité pas entre le cortex droit et la main droite mais entre le cortex droit et la main *gauche*. Cette hypothèse reste à confirmer.

1.5 Conclusion

Nous venons de montrer la présence de cohérence dans la bande de fréquence bêta entre la SMA et un muscle de la main impliqué dans une tâche de contrôle précis de force, chez des patients dépourvus de proprioception et de sens tactile, suggérant que les projections CS de la SMA sont également fonctionnelles en l'absence de

sensibilité tactile. Nous en avons conclu que les retours afférents sensoriels n'étaient pas indispensables à la génération des CCM au niveau de SMA.

Chapitre III : Discussion générale

Au travers de nos études, nous avons exploré la fonctionnalité et les caractéristiques des projections corticospinales de l'aire motrice supplémentaire dans une tâche visuomotrice de production de force avec la pince de précision. Nous avons utilisé deux techniques d'exploration. La première, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), nous a permis d'étudier les caractéristiques de la voie spinale issue de l'aire motrice supplémentaire propre (SMAp) et de les comparer avec celles issue du cortex moteur primaire (M1). La seconde, l'électroencéphalographie (EEG), nous a permis d'enregistrer l'activité corticale en relation avec notre tâche motrice manuelle. Grâce à cette technique, nous avons pu étudier la cohérence entre l'activité corticale et l'activité des muscles impliqués dans la tâche. Cette cohérence entre le signal EEG et le signal EMG (appelée cohérence corticomusculaire ou CCM) dans la bande de fréquence bêta (15-30 Hz), est connue pour refléter la communication corticospinale.

Ces techniques ont permis de mettre en avant trois principaux résultats. D'abord, au travers de la voie corticospinale, SMAp a une influence directe sur la production de force pendant des tâches motrices manuelles fines. Ensuite, les projections corticospinales de SMAp semblent particulièrement fonctionnelles lorsque le contrôle de force impose une haute précision. Finalement, les afférences sensorielles ne sont pas indispensables à la génération des cohérences entre SMAp et les muscles de la main. Ces résultats ont déjà été discutés dans les chapitres correspondants et ne seront pas repris ici. Dans cette discussion générale j'aborderai quelques points plus généraux.

1.1 Ce que nous a appris la période de silence

Si nous acceptons le rôle prédominant de M1 dans le contrôle moteur, nous ne nous attendions pas à voir une période de silence (PS) musculaire évoquée par une TMS de SMAp. En effet, même si la SMAp est inhibée par la TMS, M1 devrait continuer à envoyer ses commandes motrices vers les motoneurones spinaux, et nous ne devrions pas obtenir une PS aussi claire au niveau musculaire. Cependant, il a été suggéré, chez le primate non-humain, que la SMAp peut agir en parallèle et indépendamment de M1 durant une tâche motrice (Brinkman & Porter, 1979; Macpherson et al., 1982; Maier et al., 2002). Il a aussi été montré qu'une partie des projections CS de la SMA et de M1 converge vers les mêmes motoneurones alpha

(Lemon et al., 2002; Maier et al., 2002). Cela implique que les fibres CS de M1 et SMAp peuvent contrôler les mêmes fibres musculaires. Donc la désactivation des fibres descendantes de SMAp par des mécanismes d'inhibition intra-corticaux suite à la TMS pourrait causer des entrées plus faibles vers les motoneurones qui reçoivent également les fibres de M1. Si l'entrée de M1 seule n'est pas suffisante pour dépasser le seuil des motoneurones concernés, les fibres musculaires alors visées seront silencieuses, entraînant la PS observée dans la réponse musculaire. Cette hypothèse nécessite bien sûr qu'un nombre suffisant de motoneurones spinaux soient innervés par les fibres descendantes de M1 et SMAp, ce qui reste à voir pour la voie CS chez l'homme. Cependant, quel que soit le mécanisme sous-jacent, nos résultats suggèrent clairement que M1 et SMAp agissent en parallèle et ont toutes les deux une influence directe sur la production de force pendant des tâches motrices manuelles fines.

1.2 La voie CS de SMAp : un rôle dans l'anticipation d'une perturbation ?

Bien que pas testé statistiquement, si l'on compare les valeurs de cohérence corticomusculaire obtenues pour M1 et SMA, on s'aperçoit facilement que les valeurs de CCM sont en moyenne plus importantes pour M1 que pour SMA (voir Fig. 25). Or dans notre étude en TMS, nous avons observé que la stimulation de la SMAp évoque des réponses musculaires similaires à celles de M1. Il y a deux hypothèses, mutuellement non-exclusives, à avancer pour expliquer cette différence. D'abord, d'un point de vue anatomique, la SMA est située plus en profondeur que M1. Par conséquent, les courants électriques engendrés par l'activation des neurones et détectés par les électrodes de surface de l'EEG seront plus faibles. Comme la cohérence est une corrélation d'amplitudes et de phases des signaux EEG et EMG, une moins forte amplitude du signal EEG entraîne des valeurs de CCM plus faibles. On pourrait alors s'attendre à des MEP plus faibles pour une TMS de SMAp, mais nous avons égalisé les champs électriques au niveau des cibles anatomiques de M1 et de SMAp, engendrant des réponses musculaires similaires pour les deux structures. Une deuxième hypothèse porte sur la méthodologie. Bien que les tâches comportementales soient similaires pour les trois études, celle réalisée en TMS présentait un aspect particulier. En effet, durant la production stable de force, la

stimulation sur M1 ou SMAp induisait systématiquement une perturbation. Je rappelle que nous demandions alors aux sujets de replacer le curseur sur la courbe de force et de continuer la tâche jusqu'à la fin de l'essai. Même si cela ne faisait pas parti de la tâche proprement dit, les sujets subissaient donc une perturbation à tous les essais, ce qui n'était pas le cas dans les expériences en EEG. Or, il a été démontré que la SMAp est impliquée dans l'anticipation d'une perturbation (Spieser et al., 2013) et dans la préparation de la réaction à une perturbation (De Graaf et al., 2009). En d'autres termes, la SMAp semble être fortement impliquée dans le processus anticipatoire lorsqu'une perturbation est attendue. Si, comme déjà proposé dans la discussion de l'Etude 1, SMAp a une influence directe sur l'excitabilité des motoneurons de la moelle pour contrôler la réaction de force de la pince, on peut s'attendre à une implication de la voie CS plus forte dans des situations où une perturbation est attendue. Ceci expliquerait pourquoi en EEG l'implication de la voie CS de la SMAp est plus faible alors qu'en TMS les réponses à la stimulation sont similaires à celles pour M1.

Dans l'optique de tester cette hypothèse, il serait intéressant d'étudier des CCM au niveau de SMA lorsque le sujet anticipe une réaction à une perturbation, l'hypothèse étant que les valeurs de CCM doivent augmenter dans ce cas. Un des moyens de le faire serait de coupler les techniques d'enregistrement par EEG et de stimulation par TMS dans notre tâche de contrôle précis de force. En comparant des blocs avec et sans TMS, nous pouvons voir si la présence de perturbations augmente l'implication de la voie CS issue de SMAp.

Nous pourrions également étudier l'implication de la voie CS issue de SMA lorsque nous provoquons une perturbation purement périphérique, par exemple en faisant sortir volontairement le curseur de la courbe sur l'écran sans modification sous-jacente de la force de pince. Dans ce cas, le sujet ne peut anticiper la perturbation de la même manière puisqu'il n'en est pas la cause et il n'en connaît pas le sens (montant ou descendant) à l'avance. De plus, l'information concernant la sortie du curseur serait purement visuelle, alors que dans le cas de la stimulation, l'information est aussi donnée par les afférences sensorielles de la pince. Ainsi, étudier les CCM entre la SMAp et les muscles intrinsèques de la main dans différentes conditions et contextes, permettrait d'obtenir de l'information sur le rôle des projections CS provenant de la SMAp.

1.3 Cibles spinales des projections de la SMAp et évolution de la voie CS

Les projections cortico-motoneuronales (CM) forment une partie des projections CS. Dans leur revue de 1998, Lemon et collègues ont écrit « *although corticospinal outputs from M1 and SMA may act in parallel [...], the direct cortico-motoneuronal influence from M1 upon hand and arm movements would appear to be much greater than that from SMA* » (Lemon et al., 1998, page 206). Cela exprime leurs doutes sur la fonctionnalité des projections CM de SMA. Comme j'ai pu déjà le mentionner, chez le singe, les projections CS de SMA sont moins nombreuses et plus lentes que celles de M1 (Maier et al., 2002 ; Armand et al., 1997).

Une raison pour la différence dans l'efficacité des projections CS (motoneuronale) entre primates humains et non-humains pourrait être que la dextérité humaine est une fonction très développée. Au niveau phylogénétique, le développement de l'opposition pouce-index a été trouvé être lié à l'évolution de la voie CS, notamment avec l'apparition de connexions directes cortico-motoneuronales (Lemon et al., 1995). En effet, il a été montré que le niveau de dextérité manuelle d'une espèce est directement lié au nombre de fibres corticospinales et de connexions corticomotoneuronales (Nakajima et al., 2000). Les latences similaires des MEP suivant la TMS sur M1 et SMAp (Teitti et al., 2008 ; Vaalto et al., 2011 ; et maintenant également la nôtre) suggèrent fortement que la SMAp est aussi connectée monosynaptiquement aux motoneurons de la moelle épinière, en partie sur les mêmes motoneurons (comme argumenté dans l'Etude 1). Nos études 2 et 3 en EEG ont montré une CCM entre la SMAp et deux muscles intrinsèques de la main impliqués dans la même tâche de force que l'Etude 1. La valeur des CCM au niveau de SMAp était forte, reflétant ainsi l'importante implication des projections CS issues de SMAp durant la tâche de contrôle précis de force. Par conséquent, la dextérité étant très développée chez l'homme, nos résultats suggèrent que les projections cortico-motoneuronales des aires motrices non primaires, notamment de la SMAp, ont gagné en efficacité. Par conséquent, les différences dans l'organisation des projections CS à travers les espèces pourraient très bien refléter les différences dans les contributions fonctionnelles du système CS (Lemon, 2008).

1.4 Influence du vieillissement sur la communication CS

Le vieillissement s'accompagne de modifications neuromusculaires, lesquelles affectent tout l'organisme humain. On observe généralement une diminution du nombre de neurones, de la substance grise et blanche. Au niveau musculaire, le vieillissement des muscles squelettiques entraîne une sarcopénie et une diminution de la force musculaire. Au niveau de la peau, le vieillissement entraîne une altération du tissu élastique, un épaissement fibreux du derme ainsi qu'une sécheresse contribuant de près à une diminution de la sensibilité tactile.

Comme nous l'avons vu, la dextérité est surtout basée sur l'habileté à contrôler précisément et indépendamment les forces et mouvements des doigts en relation avec les contraintes de la tâche. Les modifications entraînées par le vieillissement au niveau cérébral, musculaire et cutané ne sont donc pas sans conséquence sur le contrôle des doigts durant des tâches de précision. En effet, il a été montré que la variabilité des sorties motrices augmente pendant des tâches de contraction isométriques discrètes, ce qui entraîne plus d'erreur lors de la production de faibles forces, notamment celles inférieures à 3N (Christou et Carlton, 2001). De manière intéressante, lors d'une tâche simple unilatérale de maintien précis de force avec la pince de précision, il a été montré en IRMf que le sujet âgé active de manière bilatérale les régions sensorimotrices (modèle HAROLD décrit par Cabeza, 2002). En effet, il semblerait que le sujet âgé active d'avantage les aires contralatérales impliquées dans la tâche *et* recrute, en plus, les aires ipsilatérales (PMd, PMv, SMA, M1), même pour la réalisation d'une tâche motrice simple (Cabeza et al., 2003 ; Sailer et al., 2000 ; Mattay et al., 2002 ; Ward et al., 2003, 2008).

Dans notre étude 3 chez les sujets désafférentés et contrôles (moyenne d'âge de tous les sujets confondus étant 63.8 ans), nous avons observé la présence de CCM pour M1 contralatérale et pour SMA. L'absence de CCM ipsilatérale chez les sujets âgés (excepté chez la patiente GL pour laquelle nous avons déjà discuté de l'origine possible, page 124) suggère que, soit la population étudiée n'était pas assez « vieille », ayant pour conséquence peu de modifications neuromusculaires (je rappelle également que les performances comportementales étaient similaires entre la population de l'Etude 2 (âge moyen 32 ans) et celle de l'étude 3), soit l'augmentation

de l'activité dans les aires motrices ipsilatérales peut refléter des projections sur d'autres aires corticales ou sous-corticales, dont peut être les structures homologues controlatérales.

En vue de vérifier ces suggestions il serait intéressant d'étudier une population de personnes plus âgées que celle de notre étude durant la même tâche comportementale. Nous pourrions également calculer les cohérences cortico-corticales (CCC) dans la bande de fréquence bêta entre M1 controlatérale et M1 ipsilatérale, chez la même population de sujet que notre étude 3. Cependant, comme le champ électrique est lissé par le crâne, l'EEG est une technique peu adaptée à une analyse de CCC. Nous pourrions alors utiliser la MEG, laquelle mesure le champ magnétique produit par l'activité neuronale sous-jacente. Les tissus biologiques étant transparents pour le champ magnétique, la MEG permet une meilleure détection et séparation des phénomènes corticaux que l'EEG (Joliot, 2002). La CCC nous permettra de connaître le degré de couplage de phase entre les signaux des deux structures motrices durant la tâche visuomotrice de contrôle de force.

Annexes

Méthode de la différence consécutive moyenne

La méthode de la différence consécutive moyenne (MCD) décrite par Garvey et al (2001) est une méthode graphique permettant de mesurer la période de silence musculaire, suite à la TMS sur une aire motrice, de manière plus précise et automatique. La détection du signal est basée sur la connaissance de la variation de l'activité EMG autour de sa moyenne juste avant la stimulation et sur la mise en place de limites de cette variation. Ces limites permettent d'observer les écarts aléatoires dans le signal, lesquels représentent de véritables déviations par rapport à la moyenne. Cette méthode est communément référée à un contrôle statistique du processus (Wheeler, 1993). Le traitement que nous avons utilisé dans notre expérience est illustré dans les étapes suivantes :

1. La variation de l'EMG est calculée sur une fenêtre de temps pré-stimulation de 100 ms (soit 250 points de données puisque la fréquence d'échantillonnage était de 2500 Hz). Pour chaque sujet et chaque condition, nous avons calculé la différence successive entre les points de données (càd, $D_n - D_{n-1}$) sur cette fenêtre de temps pré-stimulation (MCD). La variation intrinsèque calculée de cette manière peut distinguer de façon fiable les signaux du bruit aléatoire (Wheeler, 1993).
2. Nous avons ensuite calculé la valeur absolue de chaque MCD.
3. Nous avons moyenné, sur la fenêtre de temps pré-stimulation, les données EMG « brutes » et les MCD absolues (une valeur en moins car la différence consécutive commence par $D_2 - D_1$).
4. Nous avons par la suite calculé les limites maximale et minimale de la variation du signal EMG moyen. Les limites à appliquer sur l'affichage graphique des données sont calculées sur la différence consécutive moyenne selon la formule suivante :
- 5.

$$\text{Limite max} = \text{EMG moyen pré-stimulation} + [\text{MCD} \times 2,66]$$

$$\text{Limite min} = \text{EMG moyen pré-stimulation} - [\text{MCD} \times 2,66]$$

La constante « 2,66 » provient des tables statistiques appropriées pour la moyenne de l'intervalle des différences (Wheeler, 1993) et donne une mesure des limites de variation de l'EMG pré-stimulation de l'ordre de 99,76 % (équivalent à 3 fois l'écart-type).

6. Ensuite, par condition et par sujet, nous avons tracé l'essai moyenné entier (-100ms jusqu'à 250ms ; voir figure 2 article TMS) dont l'axe des abscisses représente le temps en seconde et l'axe des ordonnées les valeurs EMG en millivolts. La ligne horizontale rouge représente le niveau d'EMG moyen pré-stimulation (voir figure 2. article TMS et rajouter cette ligne rouge). Sur le même graphique nous avons tracé les limites de variations (représentées dans la figure 2. par les lignes horizontales de part et autres du niveau moyen d'EMG pré-stimulation. Ce sont ces limites qui nous ont permis de déterminer le début et la fin de la durée de la PS. En effet, la durée de la PS correspondait à l'intervalle entre le moment de la stimulation et le premier point de données qui tombe au-dessus de la limite min de variation si plus de 50 % des points de données dans une fenêtre de 5 ms suivant sont aussi au-dessus de la limite min de variation. Cela permettait de prévenir de la détection des faux positifs de la fin de la PS lorsqu'un point dépassait « par erreur » la limite min de variation. Cela permettait aussi de prendre en compte la variabilité naturelle de l'activité EMG autour de sa moyenne.

Dans notre étude nous avons adapté cette méthode pour déterminer la latence et la durée des MEPs. La latence des MEPs, sur la même base que la détermination de la durée de la PS (càd détermination de la variation de l'EMG pré-stimulation et des limites min et max), était définie de l'instant de la stimulation jusqu'au 1^{er} des 15 premiers échantillons consécutifs tombant au-dessus de la limite max. De la même manière la durée des MEPs correspondait à l'intervalle entre le 1^{er} échantillon suivant la fin de la latence et le 1^{er} des 5 premiers échantillons consécutifs tombant en-dessous de la limite min si plus de 50 % des points de données dans une fenêtre de 5 ms suivant sont aussi en-dessous de la limite min.

Publication Internationale 1

OPEN ACCESS Freely available online



Functional Corticospinal Projections from Human Supplementary Motor Area Revealed by Corticomuscular Coherence during Precise Grip Force Control

Sophie Chen^{1,2}, Jonathan Entakli¹, Mireille Bonnard², Eric Berton¹, Jozina B. De Graaf^{1*}

1 Aix-Marseille Université, CNRS, ISM UMR 7287, 13288, Marseille, France, **2** Aix-Marseille Université, INSERM, INS UMR_S 1106, 13385, Marseille, France

Abstract

The purpose of the present study was to investigate whether corticospinal projections from human supplementary motor area (SMA) are functional during precise force control with the precision grip (thumb-index opposition). Since beta band corticomuscular coherence (CMC) is well-accepted to reflect efferent corticospinal transmission, we analyzed the beta band CMC obtained with simultaneous recording of electroencephalographic (EEG) and electromyographic (EMG) signals. Subjects performed a bimanual precise visuomotor force tracking task by applying isometric low grip forces with their right hand precision grip on a custom device with strain gauges. Concurrently, they held the device with their left hand precision grip, producing similar grip forces but without any precision constraints, to relieve the right hand. Some subjects also participated in a unimanual control condition in which they performed the task with only the right hand precision grip while the device was held by a mechanical grip. We analyzed whole scalp topographies of beta band CMC between 64 EEG channels and 4 EMG intrinsic hand muscles, 2 for each hand. To compare the different topographies, we performed non-parametric statistical tests based on spatio-spectral clustering. For the right hand, we obtained significant beta band CMC over the contralateral M1 region as well as over the SMA region during static force contraction periods. For the left hand, however, beta band CMC was only found over the contralateral M1. By comparing unimanual and bimanual conditions for right hand muscles, no significant difference was found on beta band CMC over M1 and SMA. We conclude that the beta band CMC found over SMA for right hand muscles results from the precision constraints and not from the bimanual aspect of the task. The result of the present study strongly suggests that the corticospinal projections from human SMA become functional when high precision force control is required.

Citation: Chen S, Entakli J, Bonnard M, Berton E, De Graaf JB (2013) Functional Corticospinal Projections from Human Supplementary Motor Area Revealed by Corticomuscular Coherence during Precise Grip Force Control. PLoS ONE 8(3): e60291. doi:10.1371/journal.pone.0060291

Editor: Paul L. Gribble, The University of Western Ontario, Canada

Received: July 14, 2012; **Accepted:** February 26, 2013; **Published:** March 21, 2013

Copyright: © 2013 Chen et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported in part by funds from the National Center for Scientific Research (<http://www.cnrs.fr/>) and the Aix-Marseille université. This work was also supported by a PhD fellowship of the National Center for Scientific Research. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

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

* E-mail: jozina.de-graaf@univ-amu.fr

Introduction

The highly developed ability of some primates, including humans, to perform a precision grip (thumb-index opposition) is generally accepted to require direct spinal projections from the primary motor cortex (M1), a connection termed the corticospinal (CS) pathway [1–4]. Direct spinal projections from secondary motor areas have also been found [5]. The medial wall of each hemisphere, where the supplementary motor area (SMA) is located, is one of the frontal areas with a large number of corticospinally projecting neurons [6,7]. However, until now, their existence has been mainly revealed by anatomical approaches [8–13] and very few studies on their functional role have been reported [14]. More recently, non-invasive transcranial magnetic stimulation (TMS) studies in humans have shown motor evoked potentials in hand muscles following SMA stimulation with a latency comparable to that found for M1 stimulation [15,16], strongly suggesting the existence of fast CS projections from SMA. However, since these TMS studies were performed with passive subjects, the functionality of the CS projections from SMA in motor control is still a matter of debate. In other words, to date it is

not clear whether these CS neurons in SMA are active during force control and, consequently, contribute to muscle activity. The purpose of the present study was to investigate whether the CS projections from human SMA are functional during force control with a precision grip.

Previous studies, both in human subjects using fMRI [17–19] and in non-human primates using intracortical spike recording [20], reported SMA activity during precision grip and maintained force control tasks. Unfortunately, because of the exploration methods, the results reported in these studies do not identify whether SMA activity is related to activity of the neurons projecting to the spinal cord. CS neural transmission can be studied non-invasively using corticomuscular coherence (CMC), reflecting the functional coupling between cortical activity and muscle activity [21–24]. CMC in the beta band frequencies (14–35 Hz) has been extensively reported during maintained precise force control [25–30] and is now well-accepted to reflect efferent neural transmission [31–33]. The present study investigated the CS neural transmission from the medial frontal region, i.e. SMA, to the intrinsic hand muscles by analyzing the beta-band CMC during an isometric force contraction task.

Subjects in the present study participated in bimanual and unimanual experimental conditions. An original aspect of the bimanual protocol was the indispensable cooperation of the left hand with the right hand. In the bimanual condition, the subjects held a custom device, with both hands applying low, isometric forces. The right hand was required to apply a precise force to the device during the task, while the left hand acted as a support with no constraints on precision. Since SMA activity has often been reported to be specifically related to bimanual coordination [34–36], a subset of the subjects also participated in the unimanual protocol, as a control condition, in which they performed the task with only their right hand precision grip while the device was held by a mechanical grip.

In the literature, beta-band CMC has been extensively localized over the contralateral primary sensorimotor cortex but seldom over the medial frontal cortical region [37–39]. One of the reasons for this (others will be elaborated in the discussion section) is that most of the previous EEG studies [27,29,32,40] as well as MEG studies [22,26,41,42] on CMC reported results either exclusively for electrodes or sensors with the maximum CMC values, or for a pre-selected subset of electrodes or sensors, which were in both cases lying over the contralateral primary sensorimotor region. The present study analyzed the whole-scalp topography of beta-band CMC, obtained by simultaneous recording of EMG and high-resolution EEG, without any prior selection of electrodes of interest.

To investigate whether the CS projection from human SMA are functional during force control with precision grip, we analyzed the beta band CMC during a precise visuomotor force tracking task imposing isometric force production. The subjects were involved in bimanual and unimanual experimental conditions. In the bimanual condition, subjects performed different behavioural tasks with each hand with different precision constraints. We compared the beta CMC obtained for each hand using a non-parametric permutation test leading to spatio-spectral clusters for which significant differences were found. The same statistical test was used to test the difference between bimanual and unimanual conditions of the beta CMC for the right hand muscles.

Materials and Methods

Ethics statements

The protocol was approved by the ethics committee GPP Sud-Méditerranée II. The experiments were done with written informed consent from all the participants and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Participants

Nine healthy right-handed volunteers (mean age, 32; range, 25–46; 5 women) with normal or corrected-to-normal vision participated in the bimanual condition. Five of them (mean age, 29; range 25–45 years, 2 women) also participated in the unimanual condition. The subjects did not have any known neurological pathology. Their right-handedness was confirmed by systematic questioning about daily manipulations.

Experimental paradigm

In both the bimanual and unimanual conditions, the subjects were comfortably seated on a medical chair with both forearms resting on armrests and the neck resting on a pillow in order to avoid fatigue and excessive muscle contractions. The subjects were instructed to perform a precise visuomotor force tracking task by applying isometric low forces with their thumb-index precision grip of the right hand on a custom device with two carefully

calibrated strain gauges. Both strain gauges only measured the grip force (i.e. the normal component of the force) produced by the subject. The task consisted in matching the vertical position of a cursor with a target force profile. Both the target force and the cursor were presented on a computer screen (Fig. 1C). The horizontal position of the cursor was fixed in the middle of the screen while its vertical position varied according to the grip force produced by the right hand, the cursor moving upwards with increasing force. This force was applied on one extremity of the custom device and was measured by one of the two strain gauges (as shown in Fig. 1A, D). The size of the cursor was equal to 6 mm corresponding to 0.2 N with respect to the force scale on the screen display (Fig. 1C). The target force profile moved from the right to the left side of the screen and was continuously visible in a ten-second window. Each trial comprised the same force profile with the same total duration of 13.5 s and was divided into 4 characteristic periods (Fig. 1E). Each trial started with an ascending ramp during which the target force linearly increased from 0 N to 1.5 N in 4.5 s, followed by a static force period during which the target force remained stable at 1.5 N for 3 s (henceforth named **SF1.5**). This period was followed by a descending ramp during which the target force linearly decreased from 1.5 N to 0.5 N in 3 s. Each trial ended with a static force period during which the target force curve remained stable at 0.5 N for 3 s (henceforth referred to as **SF0.5**). At the end of each trial, the target force instantly decreased from 0.5 N to 0 N and remained at 0 N for an inter-trial period of 7 s. During this latter period, the subjects could relax and move their fingers and head. The subjects performed a total of 90 or 120 trials in 3 or 4 runs of 30 trials each. Between each run, the subjects rested for several minutes to prevent fatigue. On average, the behavioural part of the experiment required a total time of 50 minutes. To avoid learning effects during the experiment, each subject was trained several days before the experiment for a minimum of 30 min.

In the bimanual condition, the subjects held the device at one extremity with their left thumb-index precision grip while the right hand performed the visuomotor force tracking task at the other extremity of the device (Fig. 1A, D). The strain gauge placed at the upper part of the device recorded the grip force of the left hand (Fig. 1D). The mass of the device was set at 84 g such that the subjects were unable to produce the very low forces of the target curve with only their right hand holding the device. If in fact the subject were to use only their right hand, the minimum grip force required to prevent the object from slipping would be higher than the maximum instructed force (i.e. 1.5 N). Hence, the crucial role of the left hand was to hold the device, thereby allowing the right hand to freely produce the low forces of the visuomotor force tracking task. As such, this task required bimanual cooperation to reach a common goal [43]. Regarding the left hand grip, subjects were asked to hold the device with a self-selected natural grip force. No feedback was given on the force production of the left hand grip. To reduce the interaction between the grip forces produced by both hands, both precision grips were oriented orthogonally (see Fig. 1A, B, D). Indeed, the orthogonal orientation of the precision grips ensures that the normal components of the forces do not interact as the dot product of two orthogonal forces is zero.

In the unimanual condition, the device was fixed by a mechanical grip which was also orthogonally oriented with respect to the right hand. The mechanical grip replaced the role of the left hand while the visuomotor force tracking task was again performed with the right hand.

Given the duration of each trial (13.5 s) and the frequency band of interest (14–35 Hz, beta band frequency), no instructions

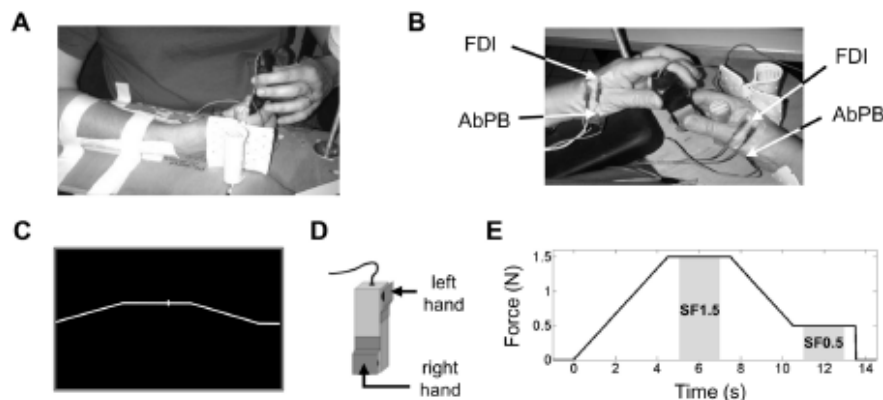


Figure 1. A visuomotor force tracking task imposing bimanual cooperation. The left hand held the custom device at one extremity while the right hand concurrently performed the visuomotor force tracking task by producing low forces at the other extremity of the same device. **B.** EMG was simultaneously recorded on two muscles of right and left hands, the First Dorsal Interosseus (FDI) and the Abductor Pollicis Brevis (AbPB). **C.** The target force profile for the right hand was continuously presented in a 10 s window, moving from right to left on the computer screen. The right hand force production was represented by the position of a cursor moving vertically, upwards with increasing force, 1 N corresponding to 3 cm on the screen. The horizontal position of the cursor was fixed in the middle of the computer screen. The subjects were instructed to match the vertical position of the cursor with the target force. No feedback was given concerning left hand force production. **D.** The custom device was mounted with two strain gauges to detect the grip forces produced by the right and left hands. **E.** Time course of one trial, all trials had the same force profile and duration. Each trial was divided into 4 characteristic periods: an ascending ramp of 4.5 s with a force level linearly increasing from 0 to 1.5 N, a static force period of 3 s with a force level fixed at 1.5 N (SF1.5), a descending ramp of 3 s with a force level linearly decreasing from 1.5 to 0.5 N, and a static force period of 3 s with a force level fixed at 0.5 N (SF0.5). The present study focused on the time periods SF1.5 and SF0.5 (gray-shaded areas).

doi:10.1371/journal.pone.0060291.g001

regarding eye blinking were given to the subjects. Indeed, eye-blinking artifacts have frequency components that are less than 6 Hz, whereas face muscle contraction artifacts (easily induced by restraining blinking) have frequency components that overlap with the frequency band of interest of the present study.

Recordings

High-resolution EEG was recorded with an Advanced Neuro Technology system (ANT, Enschede, The Netherlands) using a common average reference. The electrical field was detected by 64 Ag/AgCl electrodes mounted on an elastic cap with shielded wires and positioned according to the extended 10–20 system (WaveGuard cap system of ANT). Scalp electrode impedances were maintained under 5 k Ω during the whole experiment. Surface bipolar EMG was simultaneously recorded from two muscles of each hand, the First Dorsal Interosseus (FDI) and the Abductor Pollicis Brevis (AbPB) (Fig. 1B). The ground electrode, common for EEG and EMG, was positioned on the midline of the scalp at the level of the prefrontal cortex. Both EEG and EMG signals were amplified using a full-band EEG DC amplifier powered by a battery and were recorded at a sampling rate of 1024 Hz. The grip forces of both hands were recorded simultaneously from the two strain gauges placed at the two extremities of the custom device (Fig. 1D) at a sampling rate of 100 Hz. The signal of the right hand force production was online translated into the vertical position of the cursor. All signals were saved on a hard disk for off-line analysis.

Data analysis

All analyses were performed using MATLAB. The spectral analysis and the related statistics were calculated using FieldTrip, an open-source MATLAB toolbox for neurophysiological data analysis [44]. The duration of the different force profile periods

was at least 3 s. However since the transitions (between the ramps and the stable force periods) added variability, the middle 2 s of both steady-hold periods appeared to be the most stable ones across trials. Therefore, we only considered the middle two-second window of the different periods for most of the analyses.

Selection of trials. The selection of correct trials was based on the performance of the right hand, and carried out for each subject individually. First, we performed a visual screening to exclude the trials during which the force production clearly differed from the target force profile. The proportion of correct samples in the middle-two-second window for each force profile period and each trial was calculated. A correct sample corresponds to a sample for which the target force was contained within the cursor. The mean and the standard deviation of the performance across trials were computed. Finally, for each force profile period, the trials with a performance lower than the mean minus twice the standard deviation were excluded. This procedure gave a selection of correct trials per period. For each subject, we selected the trials for which each force profile period was correctly performed.

Preliminary EMG analysis. EMG data was first analyzed in the time domain in order to determine the relative activation level of each muscle. This involved the following steps for each subject: (1) The EMG signals were off-line band-pass filtered between 10 and 450 Hz. (2) The filtered EMG signals were rectified by taking the absolute values. (3) A low-pass filter at 5 Hz was applied to the rectified data. (4) To obtain the mean EMG envelopes for each subject, the processed data were averaged across trials. Prior to averaging across subjects, the mean EMG envelop of each muscle was normalized by the maximum value of the mean EMG envelop. The filtering was performed using a bidirectional 2nd order Butterworth filter.

EEG-EMG coherence analysis. The coherence function gives a measure of the correlation between two signals in the

spectral domain and is expressed as a normalized quantity yielding values between zero and one [45,46]. The corticomuscular coherence (CMC) is determined by calculating the coherence between each EEG and EMG channel according to the following equations.

The cross-spectrum between signals x and y at frequency f averaged across N data segments, $S_{xy}(f)$ was calculated as follows:

$$S_{xy}(f) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i(f) \times Y_i(f)^* \quad (1)$$

where $X_i(f)$ denotes the Fourier transform of the data segment i of the channel x at frequency f , and $Y_i(f)^*$ denotes the complex conjugate of the Fourier transform of the data segment i of the channel y at frequency f . When $x=y$, $S_{xy}(f)$ denotes the auto-spectrum of the signal.

The coherence between signals x and y at frequency f , $Coh_{xy}(f)$ is calculated with values obtained from (1) according to the following equation:

$$Coh_{xy}(f) = \frac{|S_{xy}(f)|}{\sqrt{S_{xx}(f) \times S_{yy}(f)}}$$

As a preprocessing step, both raw EMG and EEG signals were high-pass filtered at 1 Hz (bidirectional 2nd order Butterworth filter). Subsequently, the filtered EMG signals were rectified by computing the absolute value of the Hilbert transform [47]. For the present study, we focused on the middle two-second window of the two static force periods (SF1.5 and SF0.5) (see Fig. 1E). The auto-spectra and cross-spectra were computed using the multitaper method [48]. For the time-dependent estimation of cross-spectra and auto-spectra, we used a sliding time window of 0.4 s with a sliding step of 0.05 s. Therefore, the SF0.5 and SF1.5 periods were cut into 40 overlapping segments. Each data segment was tapered using a set of discrete prolate spheroidal sequences (DPSS). Following the recommendation made by Schoffelen and collaborators [49] concerning the beta frequency band, for the cross-spectra and the auto-spectra estimations we used three tapers for each frequency bin, which leads to a spectral smoothing of ± 5 Hz. The time-dependent estimation of cross-spectra and auto-spectra were then averaged across correct trials prior to computing the time-dependent CMC. For the whole-scalp CMC analysis, power spectra and cross spectra were averaged across data segments of SF1.5 and SF0.5 periods respectively, and across the correct trials, prior to computing the CMC. These force profile-specific CMC values were then used for statistical comparisons (see Statistical analysis section).

Selection of sensors of interest. To restrain our statistical analysis to a subset of EEG-EMG channel pairs, we defined subsets of sensors of interest based on the topographies of the spatially Z-scored CMC. These normalized CMC values will be referred to as **z-score CMC**. This procedure was formerly used and described by Schoffelen and collaborators [49] and is necessary prior to averaging across the subjects since the CMC values are subject-specific [50].

For each subject and for a given muscle, in the time-frequency estimation of coherence of each EEG-EMG channel combination, we calculated the z-score CMC of each time-frequency bin, according to the following formula:

$$Coh_{zscore}(t,f) = \frac{Coh(t,f) - \mu_{Coh}(t,f)}{\sigma_{Coh}(t,f)}$$

where $\mu_{Coh}(t,f)$ denotes the average across the CMC of the 64 EEG-EMG channel combinations for a given muscle and time-frequency bin and $\sigma_{Coh}(t,f)$ denotes the standard deviation across the CMC of the 64 EEG-EMG channel combinations for a given muscle and time-frequency bin. The topographies used to define the regions of interest were obtained after averaging the z-score CMC within each of the SF1.5 and SF0.5 periods, and over the beta frequency band defined around the maximum values, i.e., between 20 and 30 Hz for this study (see the Results section). Following this analysis, we defined subsets of EEG-EMG channel pairs as regions of interest.

Statistical analysis. The statistical inference on the CMC was performed at the subject group level using a non-parametric permutation test based on clustering in the spatio-spectral domain. This cluster-based statistical method required a Z-transformation of the CMC values calculated according to the following formula and referred to as **z-spectra CMC** [49,51]. The z-spectra CMC $Z(f)$ was calculated for each frequency bin:

$$Z(f) = \frac{(Tanh^{-1}(Coh_1) - 1/(2T_1 - 2)) - (Tanh^{-1}(Coh_2) - 1/(2T_2 - 2))}{\sqrt{1/(2T_1 - 2) + 1/(2T_2 - 2)}}$$

where Coh_n is the CMC value in condition n , T_n is the number of tapers used for the spectral estimation of the data in condition n . T_n depends on the quantity of data used to calculate the CMC, and is defined according to: $T_n = t \times s \times m$ where t is the number of tapers used per frequency bin (equal to 3 in the present study), s is the number of segments of data per trial and condition, m is the number of trials considered per subject. We tested whether the Z-spectra CMC of the condition difference were significantly different from 0 in the whole 14–35 Hz frequency band. The Monte Carlo approximation was performed by computing 5000 permutations for each comparison. The significance level was set to a two sided p-value of 0.05 for both first-level and second-level test statistics. Depending on the conditions to be compared, we defined different sets of electrodes: For the comparisons between conditions involving the muscles of same hand, we took the electrodes lying over the hand area of the contralateral motor cortex ($M1_R$ or $M1_L$) and over the supplementary motor area (SMA). For the comparisons between the left and the right hand muscles, we considered a pool of electrodes lying over both motor cortices ($M1_R$ and $M1_L$) and SMA. Regarding the group of subjects, for comparison within the bimanual condition, we considered the nine subjects. For comparison between unimanual and bimanual conditions, we considered the five subjects who participated in both.

Results

Behavioural performance

In the bimanual condition, on the average 82.3% of the trials were identified as correct trials with performance average of 96% during SF1.5 and 89.2% during SF0.5. In the unimanual condition, 84.9% of the trials were identified as correct trials with performance average of 97.1% during SF1.5, and 93.9% for SF0.5. No difference in performance of the right hand was found between the bimanual and unimanual conditions (Wilcoxon signed rank test; $p > 0.05$).

Figure 2A shows the grand average time-dependent plot of the grip forces exerted in the bimanual condition by the right hand (in red) and the left hand (in blue). As was expected, the force production pattern of the right hand matched the target force profile. The force production of the left hand was essentially stable and varied on the average between 0.30 and 0.36 N. To study the between-trial variability, the standard deviation for each time sample across the correct trials was calculated for each subject and for each hand. The grand average between-trial standard deviation is represented by the gray-shaded areas in Figure 2A. It can be seen that the between-trial variability of the left hand is higher than that of the right hand. All these observations also hold for individual subjects. The results for a typical subject are shown in Figure 3. One can notice in Figure 3A that the left hand force production is stable and close to 0.5 N with a higher between-trial variability than that of the right hand. Some other subjects showed even higher between-trial variability with left hand force production ranging from 0.5 N to 1.5 N across trials (not shown).

EMG activity patterns

The grand average of the normalized EMG envelop for each muscle (FDI in blue, AbPB in red) for the right and the left hands, obtained in the bimanual condition is shown in Figure 2B. For the right hand, the pattern of the FDI activity (in blue) followed the target force profile whereas the AbPB activity (in red) showed an inverse pattern. In other words, when the activation level of one

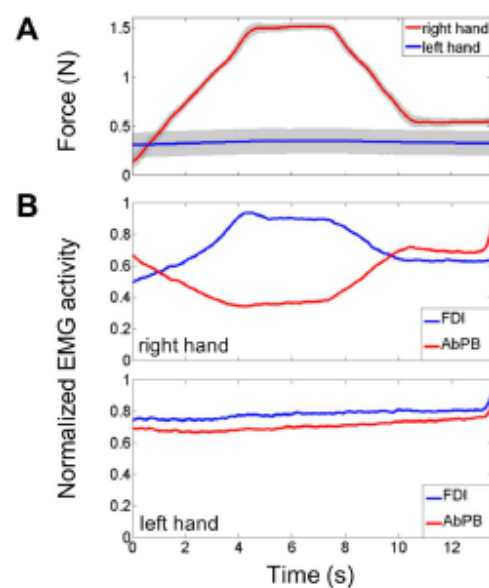


Figure 2. Force production and normalized muscle activation levels for both hands in the bimanual condition. **A.** Grand average time-dependent plots of the force production of the right hand (in red) and the left hand (in blue). The grand average between-trial variability at each time point is represented by the gray-shaded areas. **B.** Grand average normalized EMG activity envelop obtained for the right hand (upper panel) and left hand (lower panel) muscles: FDI (in blue) and AbPB (in red). The vertical axis represents the normalized EMG activity; the horizontal axis represents the time scale ranging from 0 to 13.5 s with 0 s, off-scale, corresponding to the beginning of the ascending ramp.
doi:10.1371/journal.pone.0060291.g002

muscle increased, the other decreased. As a consequence, for the right hand, the AbPB EMG activity was higher during SF0.5 than during SF1.5, whereas, the FDI EMG activity was higher during SF1.5 than during SF0.5. This negative correlation of EMG activities was expected given the function of these muscles and is known as the trade-off synergy [52]. Concerning the left hand muscles, the activation levels of both muscles were stable, as expected given the stable force production of the precision grip of the left hand.

Corticomuscular coherences

Figures 3B and C show the CMC results obtained for a typical subject in the bimanual condition. The time-frequency plots of the z-score CMC (TFP_{CMC}) for FDI of the right hand (right side of Fig. 3B) showed identifiable beta-band CMC bursts during the static force periods SF1.5 and SF0.5, for both electrodes C3 (lying over left M1) and FCz (lying over the medial frontal region). For FDI of the left hand (left side of Fig. 3B), the TFP_{CMC} showed more or less a constant beta-band CMC along the whole trial for electrode C4 (lying over right M1) but no identifiable CMC bursts for electrode FCz. Similar TFP_{CMC} were found for AbPB of both hands (not shown).

The corresponding topographies, averaged over the frequency band with the maximum CMC values (i.e., 20–30 Hz for left hand FDI and 16–26 Hz for right hand) are shown in Figure 3C for SF1.5 and SF0.5. It can clearly be seen that for right hand FDI the highest z-score CMC values are found over the left primary motor cortex ($M1_L$) and the medial frontal region (right side of Fig. 3C). For left hand FDI, the highest z-score CMC values were only found over the right primary motor cortex ($M1_R$) (left side of Fig. 3C). One additional topography for left hand FDI is shown in Figure 3C (left side), averaged over the frequency band 20–30 Hz and between 2 and 4 s where the left hand force production was stable. One can notice that even though the z-score CMC value for $M1_R$ for left hand FDI was similar to that found for $M1_L$ for right hand FDI, the z-score CMC value over the medial frontal region is close to zero.

Figure 4 summarizes the CMC results obtained for the bimanual condition. The grand average TFP_{CMC} for AbPB of the right hand (right side of Fig. 4A) showed identifiable beta-band CMC bursts during the static force periods SF1.5 and SF0.5, for both electrodes C3 (lying over $M1_L$) and FCz (lying over the medial frontal region). For AbPB of the left hand (left side of Fig. 4A), the grand average TFP_{CMC} showed more or less a constant beta-band CMC along the whole trial for electrode C4 (lying over $M1_R$) but no identifiable CMC bursts for electrode FCz. Similar grand average TFP_{CMC} were found for FDI of both hands (not shown).

The corresponding topographies, averaged over the frequency band with the maximum CMC values (i.e., 20–30 Hz) are shown in Figure 4B for SF1.5 and SF0.5 and each recorded muscle. It can clearly be seen that for both right hand FDI and AbPB the highest z-score CMC values are found over the left primary motor cortex ($M1_L$) and the medial frontal region (right side of Fig. 4B), corresponding to the electrodes FC1, FC3, FC5, C1, C3, C5, CP1, CP3, CP5 for $M1_L$ and Fz, FCz, Cz for the medial frontal region. For left hand FDI and AbPB, the highest z-score CMC values were only found over the right primary motor cortex ($M1_R$) (left side of Fig. 4B), corresponding to the electrodes FC2, FC4, FC6, C2, C4, C6, CP2, CP4, CP6.

No significant difference in the spatio-spectral domain was found between the two time-periods SF1.5 and SF0.5 for any of the muscles. Similarly, even though right hand AbPB and FDI had different relative activation levels during the two static force

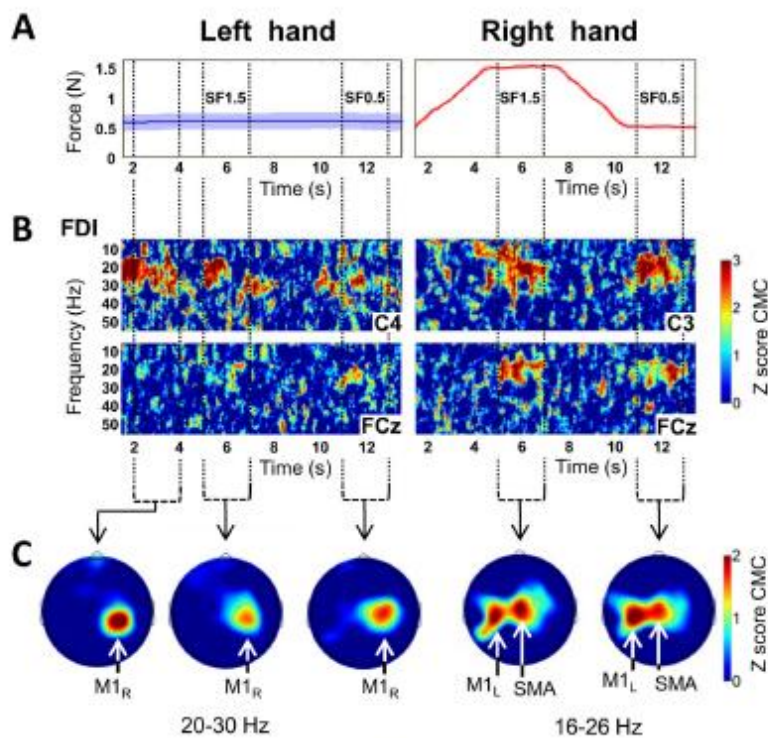


Figure 3. Behavioral and electrophysiological results for a typical subject in the bimanual condition. **A.** Time-dependent plots of the force production and between-trial variability at each time point for left (in blue) and right (in red) hands. The vertical dotted lines indicate the time windows over which we averaged to obtain the topographies. **B.** Time-frequency plots of the z-score CMC between left hand FDI and electrodes C4 and FCz (left side), and between right hand FDI and electrodes C3 and FCz (right side). The color scale indicates the z-score CMC value, thresholded between 0 and 3 for clarity. The vertical axis represents the frequency scale ranging from 10 to 50 Hz. The horizontal axis represents the time scale ranging from 1.5 to 13.5 s (0 s, off-scale, corresponds to the beginning of the ascending ramp). **C.** Z-score CMC topographies averaged over the frequency band 20–30 Hz for left hand, over the frequency band 16–26 Hz for right hand, and over 2 s of the periods of interest SF1.5 and SF0.5, respectively. For the left hand, an additional topography averaged over 2 to 4 s after the beginning of the trials is shown. The color scale indicates the z-score CMC values, thresholded between 0 and 2 for clarity. *M1_R*: right primary motor cortex. *M1_L*: left primary motor cortex. *SMA*: supplementary motor area.

doi:10.1371/journal.pone.0060291.g003

periods, for the two static force periods SF1.5 and SF0.5 no significant difference was found in the spatio-spectral domain between the two muscles. However, by comparing CMC values obtained for the right hand muscles with those obtained for the left hand muscles, for each muscle and for each static force production period, we found significant differences in beta range CMC values for electrodes overlying both *M1_L* and the medial frontal region. The statistical results of the non-parametric permutation test are given in Table 1 for each muscle and each statistical force production period.

Figure 5 shows the comparison of the CMC results between the unimanual and bimanual conditions, obtained for the 5 subjects who participated in both conditions. For both right hand muscles, statistical testing showed no significant difference in the spatio-spectral domain between the unimanual and bimanual conditions, neither for SF1.5 nor for SF0.5. Moreover, for the unimanual condition, as for the bimanual condition, neither the comparison between the two right hand muscles for each time-period, nor the comparison between the two time-periods SF1.5 and SF0.5 for each muscle, revealed a significant difference. In other words, the

CMC values and their topographies were similar for the unimanual and bimanual conditions.

Discussion

The aim of this experiment was to study the implication of the corticospinal (CS) projections originating from the supplementary motor area (SMA) in precise grip force control. The subjects were instructed to perform a visuomotor force tracking task with a precision grip, known to maximally mobilize CS projections [5]. We analyzed the corticomuscular coherence (CMC) between whole-scalp EEG signals and EMG signals of some intrinsic hand muscles. Since beta-band CMC reflects direct efferent neural transmission from cortical areas to muscles [31–33], studying beta-band CMC constitutes a non-invasive way to assess CS projections [25–27]. The bimanual condition was designed to impose a cooperation between both hands to reach a common goal but with different roles for each hand [43]. Indeed, the left hand had a postural role, holding the device without precision constraints in order to permit the right hand to precisely produce the required low forces. The unimanual control condition was performed to study whether the

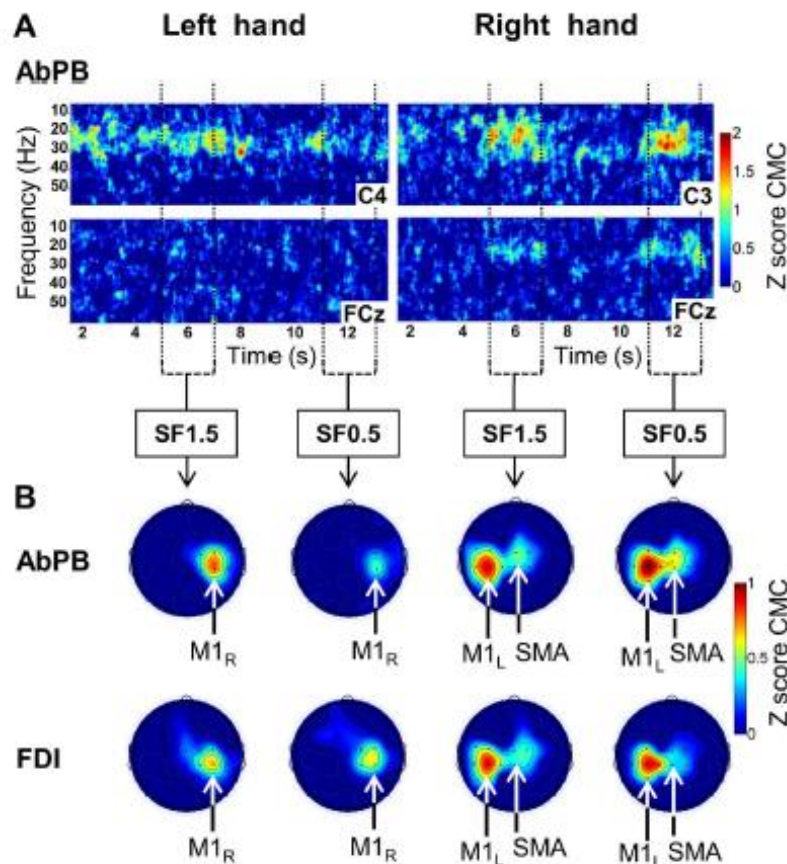


Figure 4. Corticomuscular coherence (CMC) obtained for left and right hand muscles in the bimanual condition. **A.** Grand average time-frequency plots of the z-score CMC between left hand AbPB and electrodes C4 and FCz (left side) and between right hand AbPB and electrodes C3 and FCz (right side). The color scale indicates the z-score CMC values, thresholded between 0 and 2 for clarity. The vertical axis represents the frequency scale ranging from 10 to 60 Hz. The horizontal axis represents the time scale ranging from 1.5 to 13.5 s (0 s, off-scale, corresponds to the beginning of the ascending ramp). The vertical dotted lines indicate the time windows over which we averaged to obtain the topographies. **B.** Grand average z-score CMC topographies for AbPB and FDI of left hand (left side) and right hand (right side), averaged over the frequency band 20–30 Hz and over 2 s of the periods of interest SF1.5 and SF0.5, respectively. The color scale indicates the z-score CMC values, thresholded between 0 and 1 for clarity. M1_R: right primary motor cortex. M1_L: left primary motor cortex. SMA: supplementary motor area. The time-frequency plots for FDI were similar to those for AbPB (not shown). doi:10.1371/journal.pone.0060291.g004

observed results for the right hand were related to the bimanual aspect of the task.

The behavioral results showed that both hands satisfactorily performed the task: the right hand force production varied in accordance with the target force profile while the left hand succeeded in holding the custom device. The between-trial variability of left hand grip force production, which was higher than that of right hand and, did not influence its performance, highlights bimanual cooperation, but not coordination, in this task. Moreover, the forces produced by both hands were in a similar force range, at least for the SF0.5 force period. The electrophysiological results showed clear beta-band CMC during the static force periods (SF1.5 and SF0.5). The CMC topographies showed that the beta-band CMC was spatially located for both hand muscles over their respective contralateral motor cortex (M1_R and M1_L), which is in agreement with previously reported results obtained with EEG and MEG in human subjects [22,42,53–56]

and with intra-cerebral recordings in monkeys [57]. It is now well-accepted that this beta-band CMC reflects the direct efferent neural transmission from primary motor cortex to contralateral distal hand muscles via the CS pathway. However, for the right hand muscles, and this is the main result of the present study, the beta-band CMC was also found to be located over the medial frontal region. This result strongly suggests that the CS projections from SMA are functional in the context of the present experimental protocol.

To our knowledge, functional coupling in the beta band frequency between the medial frontal region and hand muscles during a continuous isometric contraction has only been reported in a few studies, using either electrocorticogram [39] or EEG [37,38], and was not found at the group level but only for some subjects. The dearth of reports in the literature concerning functional coupling between the medial frontal region and hand muscles is worth further discussion. The reason why our study was

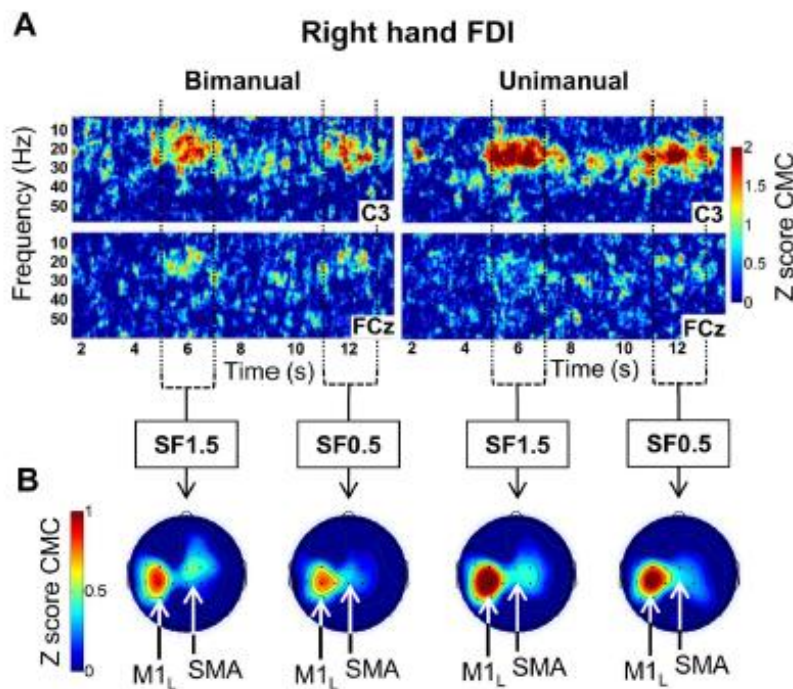


Figure 5. Corticomuscular coherence (CMC) obtained for right hand muscles for 5 subjects in the bimanual and unimanual conditions. **A.** Grand average time-frequency plots of the z-score CMC between right hand FDI and electrodes C3 and FCz in the bimanual condition (left side) and in the unimanual condition (right side). The color scale indicates the z-score CMC values, thresholded between 0 and 2 for clarity. The vertical axis represents the frequency scale ranging from 10 to 60 Hz. The horizontal axis represents the time scale ranging from 1.5 to 13.5 s (0 s, off-scale, corresponds to the beginning of the ascending ramp). The vertical dotted lines indicate the time windows over which we averaged to obtain the topographies. **B.** Grand average z-score CMC topographies averaged over the frequency band 20–30 Hz and over 2 s of the periods of interest SF1.5 and SF0.5 for right hand FDI obtained for the bimanual condition (left side) and the unimanual condition (right side). The color scale indicates the z-score CMC values, thresholded between 0 and 1 for clarity. M1_R: right primary motor cortex. M1_L: left primary motor cortex. SMA: supplementary motor area. Similar results were found for right AbPB (not shown). doi:10.1371/journal.pone.0060291.g005

able to reveal this result is due to both methodological aspects and specificities of the present experimental protocol, which we will elaborate in the following. Then, we will end with some words concerning the type of CS projections from SMA that might be involved.

Methodological aspects

Regarding the recording of EEG signals, the choice of the reference is known to influence the estimation of CMC [38]. In the

present study, we used an average reference for which Mima and Hallett [38] also observed significant CMC on the medial frontal region in a task of weak tonic contraction of the right hand AbPB. Interestingly, applying current source density (CSD), a method used to achieve reference-free and spatially sharpened EEG, abolished this CMC over the medial frontal region. Therefore, one of the reasons why the CMC above the medial frontal area has been rarely reported in the literature is that the CSD was applied to EEG data in the majority of the studies in which subjects performed an isometric contraction task [31,50,55,56,58]. Another explanation could be the use of Cz as the reference electrode [27,28] which diminishes the amplitude of the signal measured on the medial frontal area.

In order to explain the lack of CMC on the medial frontal region with the use of CSD, Mima and Hallett [38] proposed two possibilities. The first is that the significant CMC on the SMA region is the direct result of a volume conduction potential from the generator at the primary sensorimotor cortex which is correctly removed by the spatial filtering effect of CSD. The second is that it is due to a deep generator, such as SMA, that is blunted by the excessive spatial sharpening effect of CSD analysis. The results of our study are not in accordance with the first explanation. Indeed, the topographies in Figures 3 and 4 clearly show coherence between left hand AbPB and FDI and M1_R without CMC on the medial frontal region (see left side of Fig. 3C

Table 1. Results of the non-parametric permutation test for comparison of CMC values between right and left hands.

		SF1.5		SF0.5	
		Frequency (Hz)	P value	Frequency (Hz)	P value
FDI	M1 _L	14–35	P<0.05	15–32	P<0.05
	SMA	15–28	P<0.05	17–25	P<0.05
AbPB	M1 _L	14–34	P<0.001	14–34	P<0.05
	SMA	16–25	P<0.001	15–29	P<0.05

doi:10.1371/journal.pone.0060291.t001

and 4B). This is particularly clear in the result for a typical subject (Fig. 3) for the 2–4 s period where for left hand FDI, we found CMC over MI_R (left side of Fig. 3C) with values comparable to those found over MI_L for right hand FDI during the periods of interest but without CMC over the medial frontal region. If the CMC on the medial frontal region was exclusively due to a volume conduction effect, significant CMC on this region would also be found for left hand muscles. Consequently, our results are in agreement with the second explanation and strongly suggest the existence of a deep generator leading to CMC on the medial frontal region.

The cingulate motor area (CMA) is also known to directly project on the spinal cord [10–12]. Since CMA is localized directly under SMA, the beta-band CMC found on the medial frontal region could also partly originate from CMA. Although this cannot be totally excluded, it seems highly improbable: spectral analysis was performed for each trial separately prior to averaging, and it is unlikely that the signal coming from such a deep structure (which, moreover, is localized underneath an active motor area) could be sufficiently detected by surface electrodes to give such significant CMC. Therefore, the present results strongly suggest that the significant beta-band CMC found on the medial frontal region mainly reflects neural communication between SMA and right hand intrinsic muscles.

Specificities of the present protocol

Other reasons for the scarcity of reports on neural communication between SMA and intrinsic hand muscles may be related to the experimental protocols. If this communication only appears in some particular tasks, analysis of the protocols might reveal the functionality of the spinal projections from SMA. We will now highlight two specific aspects of the present protocol.

In the present bimanual condition, the finger grip configuration as well as the produced force levels were similar for both hands. However, we only found CMC between SMA and right hand muscles but not with left hand muscles. Hence, the difference must be due to aspects other than general precision grip control and static force production. Undeniably, the two hands performed a different behavioral task: The left hand had a postural role by “just” holding the device while the right hand performed precise force control based on continuous visual instruction and feedback on the force production. This difference was nicely reflected in the higher between-trial variability in force production of the left hand with respect to the right hand. Indeed, since neither instruction nor feedback was given concerning the force production of the left hand, the subjects paid little attention to the level of the force with which they gripped the device, leading to a higher variability in the force level between trials. This difference in the precision of the force control between both hands has likely led to the difference in CMC on SMA, suggesting that the communication between SMA and intrinsic hand muscles is related to precision of force control.

The relation between SMA activity and the precision of force control corroborates the results of a fMRI study of Kuitz-Buschbeck and collaborators [18]. They found an increased activity in SMA when subjects gently held an object (i.e., with the lowest possible force level preventing the object from slipping) compared to a normal or firm hold. Since the gentle hold required a higher precision of force control, this strongly suggests that SMA activity increases with precision of the force control. Yet, fMRI can not reveal whether the increased activity in SMA is related to increased activity of neurons projecting to the spinal cord. Nevertheless, in a parallel fMRI and TMS study, we recently showed for MI that both the BOLD response and the corticospinal control of the thumb-index grip increased with the level of

precision of the force control [59]. If we suppose that this also holds in the study of Kuitz-Buschbeck and collaborators [18], their results would be in line with our results, suggesting that communication between SMA and spinal motoneurons is related to the precision of force control.

Besides the precision of the force control, the way the target force was presented to the subjects might also have influenced the beta-band CMC over the SMA region. In a MEG study of Kilner and collaborators [26], subjects performed a task in some aspects similar to the one of the present study, i.e., matching right hand precision grip force production with that of a target force containing static force periods, ascending and descending ramps. But localization of the cortical sources with activity coherent with contralateral hand muscle activity only showed dipoles in MI , and not in SMA. Yet, an interesting difference between their protocol and the present one is the way the target force was presented to the subjects: the target force was presented by a box that moved up and down on the screen, and the visual feedback of the produced force was given by a square cursor which the subjects had to keep within the target box. Therefore, the subjects had no visual information concerning the upcoming variations of the target force, i.e. no information relating to the timing of force control. This type of visual presentation of the target force has been also used in other studies [e.g. 28]. In our study, the target force was a curve continuously visible in a ten-second window. As the horizontal position of the cursor was fixed in the middle of the screen, the subject was aware of the required force profile up to five seconds in advance. Interestingly, the implication of SMA in the planning of precision grip control has already been demonstrated in previous fMRI studies [17]. We propose that the CS communication between SMA and motoneurons of intrinsic hand muscles is related to the precision of force control, in particular when the target force profile modification can be anticipated.

One might argue that the hand dominance effect could have contributed to the present findings. If this had been the case, switching the role of the hands would have less engaged SMA. However, the present study included only right-handed participants, so producing a highly precise force is easier with the right hand than with the left hand: Witte and colleagues [60] and Kristeva and colleagues [27] showed the positive correlation between CMC and performance suggesting that since the present task would be more difficult with the left hand for right-handed subjects, it may lead to lower performance and therefore lower CMC values in the present study. As CS projections also exist from SMA to left hand muscles (e.g., [61]), it is highly probable that we may also find significant (after training) CMC between SMA and left hand when this latter one is performing high precision force control tasks. Moreover, a recent fMRI study [62] on right-handed subjects showed an implication of bilateral SMA in unimanual high-precision visuomotor force tracking tasks. Indeed, the authors found SMA to be active bilaterally, independently of the hand performing the task, which suggests an absence of hand dominance in the involvement of SMA.

The lack of difference in beta-band CMC between our unimanual and bimanual conditions are in line with the findings of the study mentioned above [62], showing equal implication of SMA in both unimanual and bimanual conditions. In the present study, whether the subjects held the device with their left hand or not, we found beta-band CMC between SMA and the right hand muscles. Although several previous fMRI studies have shown specific implication of SMA in bimanual tasks [34–36], the present results strongly suggest that the communication between SMA and right hand spinal motoneurons does not depend on the bimanual aspect of the task. Although the left hand had an indispensable role

in the bimanual condition, the neural communication between SMA and the right hand is not affected by the left hand control. It is interesting to note that this finding again shows that the BOLD signal does not directly reflect the activity of CS neurons. Indeed, even if SMA is active bilaterally, we only found CMC with the right hand muscles, i.e. the hand performing the high precision force control task.

Corticospinal versus cortico-motoneuronal projections from SMA

Corticomotoneuronal (CM) projections form a part of the overall corticospinal (CS) projection. Lemon and collaborators, in their review in 1998 [5], wrote that “although corticospinal outputs from M1 and SMA may act in parallel [...], the direct cortico-motoneuronal influence from M1 upon hand and arm movements would appear to be much greater than that from SMA” (page 206). This expresses their doubts about the functionality of CM projections from SMA. It is true that in monkeys CM projections from SMA are less numerous and slower than those from M1 [11,63]. Yet, since the CM pathway in primates has developed during evolution in a way correlated with the development of hand function, especially with the use of digits for prehensile purposes and for manipulation, differences in the organization of CS projections across species may well reflect differences in the functional contributions of the CS system [13]. Therefore, it might be possible that projections from SMA on hand muscle motoneurons are more developed in humans, with their higher ability to do fine manual manipulation. Interestingly, it has recently been shown that motor-evoked potentials (MEPs) can be evoked in contralateral distal hand muscles only 20 ms after transcranial magnetic stimulation (TMS) of human SMA [15,16]. Since the latency of these MEPs was comparable to those obtained with TMS of M1, this result strongly suggests the

presence of CM projections from SMA on spinal motoneurons of hand muscles. The neural communication between SMA and the hand muscles found in the present study might reflect the use of this CM pathway, but this remains to be confirmed.

Conclusion

The present study showed significant beta-band coherences between the medial frontal scalp region and muscles of the right hand, involved in a precise force control task, but not with muscles of the left hand, involved in a postural task. We argued that this corticomuscular coherence (CMC) is generated by a deep source in SMA that could be revealed by the use of an average reference in the EEG acquisition. As beta-band CMC is well-known to reflect efferent neural transmission, this strongly suggests neural communication between SMA and motoneurons of intrinsic hand muscles. Since for the right hand no difference was found between the unimanual and bimanual conditions, this CS neural transmission from SMA seems to be unrelated to the bimanual aspect of the present task. Still, the bimanual condition, in which both hands produced similar grip forces with a similar grip configuration but with very different precision constraints, provided a means to demonstrate that the neural communication between SMA and the hand muscle motoneurons is related to the precision of force control. We conclude that the corticospinal projections from SMA become functional when manual force control requires high precision.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: SC JBDG JE MB EB. Performed the experiments: SC JBDG JE. Analyzed the data: SC JBDG JE MB. Contributed reagents/materials/analysis tools: SC JBDG MB JE EB. Wrote the paper: SC JBDG JE MB EB.

References

- Baker SN, Finches EM, Lemon RN (2003) Synchronization in monkey motor cortex during a precision grip task. II. effect of oscillatory activity on corticospinal output. *J Neurophysiol* 89: 1941–1953. Available: <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00832.2002>.
- Lemon RN, Johansson RS, Westberg G (1995) Corticospinal control during reach, grasp, and precision lift in man. *J Neurosci* 15: 6145–6156. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666197>.
- Lemon RN, Maier GW (1989) The influence of changes in discharge frequency of corticospinal neurons on hand muscles in the monkey. *J Physiol* 413: 351–378.
- Muir RB, Lemon RN (1983) Corticospinal neurons with a special role in precision grip. *Brain Res* 261: 312–316.
- Lemon RN, Baker SN, Davis JA, Kirkwood PA, Maier MA, et al. (1998) The importance of the cortico-motoneuronal system for control of grasp. *Novartis Found Symp* 218: 202–208.
- Dum RP, Strick PL (1991) The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 11: 667–689.
- He SQ, Dum RP, Strick PL (1995) Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the medial surface of the hemisphere. *J Neurosci* 15: 3284–3306.
- Palmer C, Schmidt EM, McIntosh JS (1981) Corticospinal and corticubulbar projections from the supplementary motor area in the monkey. *Brain Research* 309: 305–314.
- Hinchins KD, Martino AM, Strick PL (1988) Corticospinal projections from the medial wall of the hemisphere. *Exp Brain Res* 71: 667–672.
- Dum RP, Strick PL (1996) Spinal cord terminations of the medial wall motor areas in macaque monkeys. *J Neurosci* 16: 6513–6525.
- Maier MA, Armand J, Kirkwood PA, Yang H-W, Davis JN, et al. (2002) Differences in the corticospinal projection from primary motor cortex and supplementary motor area to macaque upper limb motoneurons: an anatomical and electrophysiological study. *Cereb Cortex* 12: 281–296.
- Rouiller EM, Moret V, Tanne J, Boussooud D (1996) Evidence for direct connections between the hand region of the supplementary motor area and cervical motoneurons in the macaque monkey. *Eur J Neurosci* 8: 1055–1059.
- Lemon RN (2008) Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci* 31: 195–218.
- Boudrias M-H, Bellhaj-Saif A, Park MC, Cheney PD (2006) Contrasting properties of motor output from the supplementary motor area and primary motor cortex in rhesus macaques. *Cereb Cortex* 16: 632–638.
- Teini S, Mäkitä S, Saisänen I, Kinnunen M, Vanninen R, et al. (2008) Non-primary motor areas in the human frontal lobe are connected directly to hand muscles. *Neuroimage* 40: 1243–1250. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.065>.
- Vaialo S, Saisänen I, Kinnunen M, Jullmanen P, Huikari T, et al. (2011) Corticospinal output and cortical excitation-inhibition balance in distal hand muscle representations in nonprimary motor area. *Hum Brain Mapp* 32: 1692–1703. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.21137>.
- Haller S, Chapuis D, Gasser R, Burdet E, Kharitonenkov M (2009) Supplementary motor area and anterior intraparietal area integrate fine-grained timing and force control during precision grip. *Eur J Neurosci* 30: 2401–2406. Available: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.07003.x>.
- Kahta-Buchbeck JP, Eklund HH, Forssberg H (2001) Human brain activity in the control of fine static precision grip forces: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 14: 382–390.
- Gallia C, de Graaf JB, Bonnard M, Pailhoux J (2005) High level of dexterity: differential contributions of frontal and parietal areas. *Neuroreport* 16: 1271–1274.
- Smith AM (1979) The activity of supplementary motor area neurons during a maintained precision grip. *Brain Res* 172: 315–327.
- Baker SN, Olivier E, Lemon RN (1997) Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle EMG show task-dependent modulation. *J Physiol* 501 (Pt 1): 225–241.
- Conway BA, Halliday DM, Farmer SF, Shahani U, Maas P, et al. (1995) Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man. *J Physiol* 489.3: 917–924.
- Halliday DM, Conway BA, Farmer SF, Rosenberg JR (1998) Using electroencephalography to study functional coupling between cortical activity and electromyograms during voluntary contractions in humans. *Neurosci Lett* 241: 5–8.
- Mina T, Haller M (1999) Corticomuscular coherence: a review. *J Clin Neurophysiol* 16: 501–511.
- Getloff C, Braun C, Staudt M, Hegner YL, Dichgans J, et al. (2006) Coherent corticomuscular oscillations originate from primary motor cortex: evidence from

Corticospinal Projections from Human SMA

- patients with early brain lesions. *Hum Brain Mapp* 27: 789–798. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20220>.
26. Kilner JM, Baker SN, Salenius S, Hari R, Lemon RN (2000) Human cortical muscle coherence is directly related to specific motor parameters. *J Neurosci* 20: 8838–8845.
 27. Kruteva R, Patino I, Omlor W (2007) Beta-range cortical motor spectral power and corticomuscular coherence as a mechanism for effective corticospinal interaction during steady-state motor output. *Neuroimage* 36: 785–792. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.025>.
 28. Feige B, Aertsen A, Kruteva-Feige R (2000) Dynamic synchronization between multiple cortical motor areas and muscle activity in phasic voluntary movements. *J Neurophysiol* 84: 2622–2629.
 29. Kruteva-Feige R, Frisch C, Timmer J, Lücking C-H (2002) Effects of attention and precision of exerted force on beta range EEG-EMG synchronization during a maintained motor contraction task. *Clin Neurophysiol* 113: 124–131.
 30. Lanzani E, Velasquez B, Paes F, Cunha M, Budde H, et al. (2010) Corticomuscular coherence behavior in fine motor control of force: a critical review. *Rev Neurol* 51: 610–623.
 31. Patino I, Omlor W, Chalkarov V, Hepp-Reymond M-C, Kruteva R (2008) Absence of gamma-range corticomuscular coherence during dynamic force in a deafferented patient. *J Neurophysiol* 99: 1906–1916. Available: <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00390.2007>.
 32. Withan CI, Riddle CN, Baker MR, Baker SN (2011) Contributions of descending and ascending pathways to corticomuscular coherence in humans. *J Physiol* 589: 3789–3800. Available: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2011.211045>.
 33. Riddle CN, Baker SN (2005) Manipulation of peripheral neural feedback loops alters human corticomuscular coherence. *J Physiol* 566: 625–639. Available: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2005.089607>.
 34. Sadato N, Yonekura Y, Waki A, Yamada H, Ishii Y (1997) Role of the supplementary motor area and the right premotor cortex in the coordination of bimanual finger movements. *J Neurosci* 17: 9667–9674.
 35. Toyohara M, Mino I, Komiya T, Obata M (1999) Relation of bimanual coordination to activation in the sensorimotor cortex and supplementary motor area: Analysis using functional magnetic resonance imaging. *Brain Res Bull* 48: 211–217.
 36. Kráňák A, Tehéřicy S, Duffau H, Vlainik M, Poupon F, et al. (2001) Role of the supplementary motor area in motor deficit following medial frontal lobe surgery. *Neurology* 57: 871–878.
 37. Meng F, Tong K-yu, Chan S-tak, Wong W-wa, Lui K-him, et al. (2008) Study on connectivity between coherent central rhythm and electromyographic activities. *Journal of neural engineering* 5: 324–332.
 38. Mima T, Hallett M (1999) Electroencephalographic analysis of cortico-muscular coherence: reference effect, volume conduction and generator mechanism. *Clin Neurophysiol* 110: 1892–1899.
 39. Otara S, Naganine T, Keda A, Kunieda T, Matsumoto R, et al. (2000) Electroencephalogram-electromyogram coherence during isometric contraction of hand muscle in human. *Clin Neurophysiol* 111: 2014–2024.
 40. Johnson AN, Wheaton LA, Shinohara M (2011) Attenuation of corticomuscular coherence with additional motor or non-motor task. *Clin Neurophysiol* 122: 356–363.
 41. Kilner JM, Baker SN, Salenius S, Joussain V, Hari R, et al. (1999) Task-dependent modulation of 15–30 Hz coherence between rectified EMGs from human hand and forearm muscles. *J Physiol* 516.2: 559–570.
 42. Kilner JM, Salenius S, Baker SN, Jackson A, Hari R, et al. (2003) Task-dependent modulations of cortical oscillatory activity in human subjects during a bimanual precision grip task. *Neuroimage* 18: 67–73.
 43. Guiard Y (1987) Asymmetric division of labor in human skilled bimanual action: the kinematic chain as a model. *J Mot Behav* 19: 486–517.
 44. Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen J-M (2011) FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci* 2011: 156869. Available: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/156869>.
 45. Challis RE, Kinney RI (1991) Biomedical signal processing (in four parts). Part 3. The power spectrum and coherence function. *Med Biol Eng Comput* 29: 225–241.
 46. Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Brillinger DR, Halliday DM (1989) The Fourier approach to the identification of functional coupling between neuronal spike trains. *Prog Biophys Mol Biol* 53: 1–31.
 47. Halliday DM, Fanner SF (2010) On the need for rectification of surface EMG. *J Neurophysiol* 103: 3547; author reply 3548–3547; author reply 3549. Available: <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00222.2010>.
 48. Mitra PP, Pesaran B (1999) Analysis of dynamic brain imaging data. *Biophys J* 76: 691–708. Available: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495\(99\)77236-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495(99)77236-X).
 49. Schoffelen J-M, Poort J, Oostenveld R, Fries P (2011) Selective movement preparation is subserved by selective increases in corticomuscular gamma-band coherence. *J Neurosci* 31: 6750–6758.
 50. Mendes-Balbuena I, Huehe F, Schulze-Mönting J, Leonhart R, Manjarrez E, et al. (2011) Corticomuscular Coherence Reflects Interindividual Differences in the State of the Corticomuscular Network During Low-Level Static and Dynamic Forces. *Cereb Cortex*.
 51. Maris E, Schoffelen J-M, Fries P (2007) Nonparametric statistical testing of coherence differences. *J Neurosci Methods* 163: 161–175.
 52. Srin AV, Padla AE (1987) Myoelectric changes in the triceps surae muscles under sustained contractions. Evidence for synergism. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 56: 238–244.
 53. Salenius S, Portin K, Kajola M, Salmelin R, Hari R (1997) Cortical control of human motoneuron firing during isometric contraction. *J Neurophysiol* 77: 3401–3405.
 54. Satri NM, Murayama N, Igasaki T, Hayashida Y (2006) Effects of visual stimulation on cortico-spinal coherence during isometric hand contraction in humans. *Int J Psychophysiol* 61: 288–293.
 55. Naranjo JR, Wang X, Schulze-Mönting J, Huehe F, Maurer C, et al. (2010) Corticospinal interaction during isometric compensation for modulated forces with different frequencies. *BMC Neurosci* 11: 157. Available: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2202-11-157>.
 56. Chalkarov V, Naranjo JR, Schulze-Mönting J, Omlor W, Huehe F, et al. (2009) Beta-range EEG-EMG coherence with isometric compensation for increasing modulated low-level forces. *J Neurophysiol* 102: 1115–1120. Available: <http://dx.doi.org/10.1152/jn.91095.2008>.
 57. Baker SN, Kilner JM, Pinches EM, Lemon RN (1999) The role of synchrony and oscillations in the motor output. *Exp Brain Res* 128: 109–117.
 58. Andrykiewicz A, Patino I, Naranjo JR, Witte M, Hepp-Reymond M-C, et al. (2007) Corticomuscular synchronization with small and large dynamic force output. *BMC Neurosci* 8: 101. Available: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2202-8-101>.
 59. Bonnard M, Gallée C, De Gnaaf JB, Pailhoux J (2007) Corticospinal control of the thumb-index grip depends on precision of force control: a transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging study in humans. *Eur J Neurosci* 25: 872–880. Available: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05320.x>.
 60. Witte M, Patino I, Andrykiewicz A, Hepp-Reymond M-C and Kruteva R (2007) Modulation of human corticomuscular beta-range coherence with low-level static forces. *Eur J Neurosci* 26: 3564–3570.
 61. Wiesendanger M, Rouiller EM, Kazennikov O, Ferrig S (1996) Is the supplementary motor area a bilaterally organized system? *Adv Neurol* 70: 85–93.
 62. Koeneke S, Lutz K, Wüstenberg T, Jancke L (2004) Bimanual versus unimanual coordination: what makes the difference? *Neuroimage* 22: 1336–1350.
 63. Armand J, Olivier E, Edgley SA, Lemon RN (1997) Postnatal development of corticospinal projections from motor cortex to the cervical enlargement in the macaque monkey. *J Neurosci* 17: 251–266.

Publication Internationale 2



TMS reveals a direct influence of spinal projections from human SMAp on precise force production

Jonathan Entaki,¹ Mireille Bonnard,² Sophie Chen,² Eric Berton¹ and Jozina B. De Graaf¹

¹Institute of Movement Sciences, Aix-Marseille University, CNRS, ISM UMR 7287, 163 avenue de Luminy, Marseille Cedex 09, 13288, France

²Aix-Marseille University, INSERM, INS UMR 1106, Marseille Cedex 05, France

Keywords: corticospinal tract, M1, precision grip, silent period

Abstract

The corticospinal (CS) system plays an important role in fine motor control, especially in precision grip tasks. Although the primary motor cortex (M1) is the main source of the CS projections, other projections have been found, especially from the supplementary motor area proper (SMAp). To study the characteristics of these CS projections from SMAp, we compared muscle responses of an intrinsic hand muscle (FDI) evoked by stimulation of human M1 and SMAp during an isometric static low-force control task. Subjects were instructed to maintain a small cursor on a target force curve by applying a pressure with their right precision grip on a force sensor. Neuronavigated transcranial magnetic stimulation was used to stimulate either left M1 or left SMAp with equal induced electric field values at the defined cortical targets. The results show that the SMAp stimulation evokes reproducible muscle responses with similar latencies and amplitudes as M1 stimulation, and with a clear and significant shorter silent period. These results suggest that (i) CS projections from human SMAp are as rapid and efficient as those from M1, (ii) CS projections from SMAp are directly involved in control of the excitability of spinal motoneurons and (iii) SMAp has a different intracortical inhibitory circuitry. We conclude that human SMAp and M1 both have direct influence on force production during fine manual motor tasks.

Introduction

Dexterity is based on the ability to independently and precisely control forces and movements of the fingers. Hand muscles for finger movements are steered by the lateral corticospinal system. In primates, where thumb and index finger can act in opposition, the main source of this corticospinal (CS) system can be traced to the primary motor area (M1), which has direct CS projections on motoneurons innervating intrinsic hand muscles (Maier *et al.*, 1993; Porter & Lemon, 1993; Armand *et al.*, 1996). Studies have shown that lesions of the CS tract lead to a loss of fine motor control (Lawrence & Kuypers, 1968a,b; Lemon & Griffiths, 2005). Also, CS excitability in M1 increases with the precision of control (Hasegawa *et al.*, 2001; Bonnard *et al.*, 2007). These findings highlight the important role of CS projections in precise motor control.

Corticospinal projections from non-primary motor areas have also been found, especially from the supplementary motor area proper (SMAp) (Lemon *et al.*, 1998; Nachev *et al.*, 2008). In monkeys, these projections were found to be less dense and to have less excitatory effects than those from M1 (Palmer *et al.*, 1981; Dum & Strick, 1991). A recent human electroencephalography study showed a functional coupling between SMAp and hand muscles during isometric contractions requiring high precision (Chen *et al.*, 2013),

strongly suggesting an implication of CS projections from SMAp. However, it gave no information about the transmission efficiency and velocity of the CS projections from SMAp. One way to study these characteristics is to use transcranial magnetic stimulation (TMS). Some TMS studies reported the presence of motor evoked potentials (MEPs) after SMAp stimulation (Teitti *et al.*, 2008; Vaalto *et al.*, 2011; Spieser *et al.*, 2013). The MEPs showed latencies comparable with those obtained by M1 stimulation, suggesting the existence of CS projections from SMAp to motoneurons of hand muscles. However, in none of these studies were the induced electric fields equalized for both anatomical structures, making comparison of the evoked muscle responses between the structures difficult (Edgley *et al.*, 1990). Moreover, some of these studies (Teitti *et al.*, 2008; Vaalto *et al.*, 2011) were done on relaxed subjects, i.e. not engaged in a specific motor task, so the CS projections may not have been active at the instant of the TMS. Therefore, a comparison of the MEP amplitudes obtained by stimulation of the two structures is not relevant and would not shed any light on the efficiency of the CS projections.

The present study aimed to compare the characteristics of CS projections from SMAp with those of M1, using neuronavigated TMS in subjects engaged in a precise manual force control task. As the depth of the two cortical structures is different (Picard & Strick, 1996), in contrast to previous TMS studies we took particular care to equalize the induced electric field values at the anatomically defined stimulation targets. We quantified and compared MEP

Correspondence: Dr J. B. De Graaf, as above.

E-mail: jozina.de-graaf@univ-amu.fr

Received 15 April 2013, revised 13 September 2013, accepted 16 September 2013

2 J. Entakli *et al.*

latencies, amplitudes and muscular silent periods in intrinsic hand muscle activity evoked by TMS on SMAp and M1.

Materials and methods

Subjects

Nine voluntary right-handed subjects (four females, five males; 25–46 years old) without known neurological pathology participated in this study. All subjects gave written informed consent. The experiment was approved by the local ethics committee (CPP Sud Méditerranée I) and was in accordance with the declaration of Helsinki. To avoid learning effects during the experiment, all subjects were familiarized with the force task a few days before the experiment to ensure stable performance. All subjects performed the task with the right hand.

Experimental setup

The subjects were comfortably seated in a clinical chair in front of a screen, with support for both hands and both arms. Their right arm and wrist in semi-pronation were immobilized horizontally in a plastic mould. This configuration allowed us to stabilize hand and finger positions, known to have an important influence on electromyographic (EMG) patterns. The left arm was maintained comfortably in a pillow and did not participate in the task (Fig. 1A). The subjects held a force sensor, fixed on a device, between the thumb and the

index finger of the right hand. The screen displayed a small cursor as well as a force profile which moved with constant velocity from the right to the left on the screen. The horizontal position of the cursor was fixed in the middle of the screen while the vertical position was controlled by the subject.

Force task protocol and experimental design

The subjects were required to perform a visuomotor force tracking task. The cursor should be maintained on the force curve by pressure applied on a force sensor with the right precision grip. The cursor moved upwards with increasing force. The force exerted was measured by a constraint gauge fixed on the device. To have a less repetitive task and so to maintain the subject's attention, we used two cursor sizes both demanding a high level of precision (representing 0.2 and 0.4 N with respect to the force scale on the screen display).

There were two blocks of 40 trials. In each block, 20 trials were realized with the cursor of 0.2 N and 20 with the cursor of 0.4 N, presented in a pseudo-random order. The force profile for each trial was composed of an increasing force ramp from 0 to 1.5 N in 4.5 s followed by a constant force level of 1.5 N lasting 5.5 s (Fig. 1B). The total duration of one trial was therefore 10 s. At the end of each trial, the required force switched instantly from 1.5 to 0 N where it remained for 7 s. This period of 7 s was a rest period during which subjects could release hand muscle activity. The total duration of one block was 12 min.

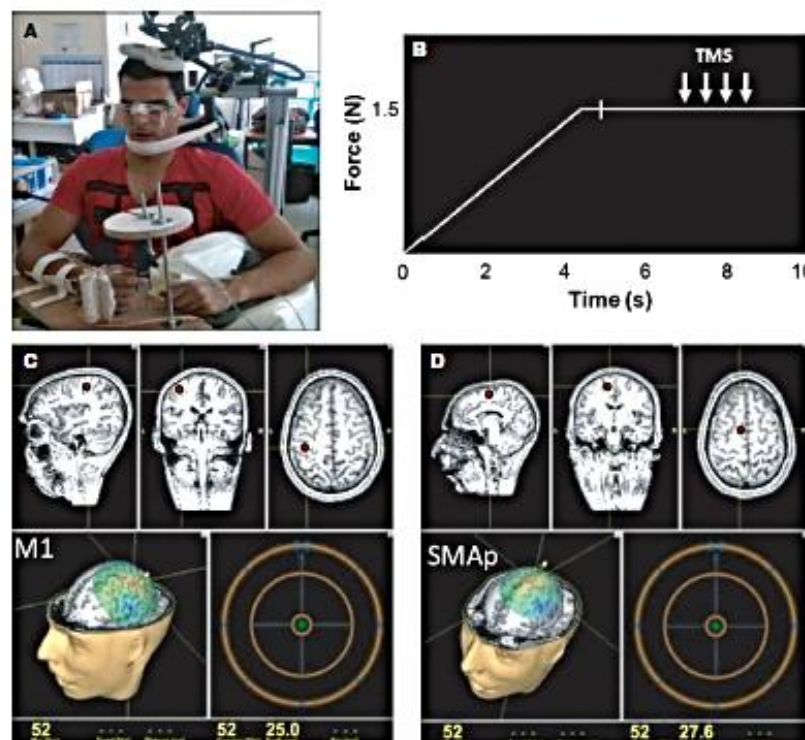


FIG. 1. Experimental setup. (A) TMS coil positioned over the stimulation site (here SMAp). The neuronavigation system can match the coil position with the anatomical image of the subject with help of markers placed on the glasses and the TMS coil. (B) Target force as a function of time (smallest cursor). The four possible instants of TMS are represented by white arrows. (C, D) 3D representation of the defined M1 (C) and SMAp (D) targets, represented by the red point on the anatomical image.

Single-pulse TMS was delivered either over the hand area of the left motor cortex or over the hand area of the left supplementary motor area proper. During a block the cortical site of stimulation was unchanged. The TMS was triggered once every trial during the period of constant force production. To avoid anticipation of the stimulation, the TMS triggered at one of four different latencies (2.5, 3.0, 3.5 and 4.0 s after the beginning of the constant force production period; Fig. 1B). The subjects were informed that the TMS could induce small modifications of the cursor position on the screen, and were instructed to return the cursor on the force curve to continue the task whenever that happened. Throughout the experiment, the experimenter evaluated the subject's performance by visually checking on the screen the force generated by each subject. Furthermore, the experimenter monitored the muscle EMG level recorded during the task. During the period between every two blocks (i.e. during the placement of the TMS coil on the other site, see below), the subjects could rest to prevent fatigue.

Neuronavigated TMS

The stimulations were induced by a Magstim200 stimulator (Magstim Company, Whitland, UK). This stimulator can generate a maximum monophasic magnetic field of about 1.7 T. It was connected to an eight-form coplanar coil with an external loop diameter of 90 mm. The coil was maintained in a desired position by using an articulated reel holder, located behind the chair in which the subject was seated. The coil could be placed, fixed and further stabilized by an experimenter. The stimulator was connected to a neuronavigation system (Navigated Brain Stimulation, Nexstim, Helsinki, Finland) that uses previously acquired anatomical magnetic resonance images of each individual subject to precisely guide the location and orientation of stimulation. The device locates the relative positions of the subject's head and of the TMS coil by means of an optical tracking system. In real time, this system assesses the distribution and strength of the intracranial electric field induced by the TMS pulse and projects it on the subject's magnetic resonance image. It also records the location and orientation of the coil at the instant of stimulation as well as the estimate of the electric field value on the stimulation targets.

MI stimulation. The coil was positioned to stimulate the anterior bank of the left central sulcus at the level of the omega. This stimulation site corresponds to the right hand cortical representation of MI (Rumeau *et al.*, 1994; Yousry *et al.*, 1997; Sastre-Janer *et al.*, 1998). The coil handle was orientated backward, turned about 45° clockwise with respect to the midline, to obtain an induced current directed forward, perpendicular to the central sulcus (Mills *et al.*, 1992; Ziemann *et al.*, 1999; Thielscher & Kammer, 2002; Bonnard *et al.*, 2007; Nardone *et al.*, 2008; Bashir *et al.*, 2013). For each subject, the target of stimulation was set at mid-distance between the bottom and the superior margin of the central sulcus. Figure 1C shows the MI target for one individual subject. For each individual subject, the active motor threshold was defined as the minimal stimulation intensity necessary to produce an evoked muscle response of 50 μ V in five out of ten trials during, in our case, a constant isometric force output of 1.5 N (Rossini *et al.*, 1988). The intensity value of the active motor threshold, averaged over all subjects, corresponded to $40.2 \pm 5.8\%$ of maximal stimulator output (mean \pm SD). The mean stimulation intensity was set at 110% of the active motor threshold. Across all subjects, this resulted in a mean of $43.7 \pm 5.7\%$ of maximal stimulator output, the SD being due to inter-subject differences.

SMAp stimulation. In the sagittal plane, SMAp is defined as the region located between the anterior and posterior commissure (AC-PC), limited by the superior margin of the cingular gyrus and the superior margin of the cortex at the first frontal circumvolution (Matsunaga *et al.*, 2005; Arai *et al.*, 2011, 2012; Lu *et al.*, 2012). For each subject, we defined the depth of stimulation at mid-distance between these two margins. In the sagittal plane, the cortical target was lateralized at the left side and positioned on the internal frontal face, in the juxta-cortical region. Figure 1D shows an example for a typical subject. The coil handle was initially orientated backward, turned about 15° clockwise with respect to the midline. Its position was then optimized such that stimulation evoked the strongest MEP in FDI (Spieser *et al.*, 2013). For each individual subject, we equalized the SMAp electric field at the target with that induced by the MI stimulation at the defined MI target. The mean stimulation intensity value was $55.7 \pm 5.8\%$ of the maximal stimulator output. This was higher than that for the MI stimulation as the electric field induced by the stimulation is dependent on its distance to the coil centre (Deng *et al.*, 2013).

Data acquisition

Visualization of the force curve and the cursor was controlled by Labview software (acquisition card NI-6212). The recorded intrinsic hand muscles were the right and left FDI. This muscle allows the abduction of the index and assists the adductor pollicis in thumb adduction to realize the thumb/index opposition (precision grip). EMG signals were acquired by using small surface bipolar electrodes positioned on the muscle belly. The ground electrode was placed on the ulna's styloid process. The left FDI was recorded to detect eventual ipsilateral CS projections from SMAp. The produced force and the EMG data were acquired continuously on the same acquisition system (BrainAmp ExG, Brain Product Company, Gilching, Germany) at a sampling frequency of 2500 Hz. EMG signals were filtered between 5 and 450 Hz before further processing. For each subject and stimulation, characteristics of the induced electric field (localization, maximal value) were recorded by the neuronavigation system. All signals were saved for off-line analysis.

Data analysis

Selection of correct trials

Behavioural and electrophysiological analyses were realized in Matlab (version 7.8). To verify the absence of difference in force output and background muscle activity between the two cursor sizes, we initially separated the trials as a function of cursor size. First, for each subject and trial, we verified that the cursor was positioned on the force curve during 1 s preceding stimulation. If this was not the case, the trial was removed from further analysis. Then to compare the produced grip force level and its variability between the two cursor sizes, we calculated the mean grip force as well as the SD during the 1 s preceding stimulation. Finally, because the quantity of EMG activity at the instant of stimulation (i.e. background) influences the motor response evoked by stimulation, we ensured that the EMG background was similar for each cursor size and each stimulation site (Aranyi *et al.*, 1998; Hasegawa *et al.*, 2001; Gagné & Schneider, 2007). So, for each trial, we averaged rectified EMG signals over a period of 100 ms before stimulation (Park & Li, 2011). For each subject individually, we regrouped the background values per cortical stimulation site and cursor size, and we determined the common range of background values over all conditions.

4 J. Entakli *et al.*

We then defined the maximal limit of this common range as the smallest maximal background value and the minimal limit as the largest minimal background value. If for a given trial the background value was not within this common range, the trial was removed from analysis (Schieppati *et al.*, 1996).

Global behavioural response

As the stimulation intensity was set at 110% of active motor threshold, the TMS evoked a short increase of force production between thumb and index. This evoked force increase (i.e. the global behavioural response) is the net result of the evoked activity in all muscles involved in the force control task. To analyse the global behavioural response to the stimulation, for each correct trial, each cursor and each stimulation site we determined the peak of the force increase following the TMS pulse by calculating the difference between the peak force obtained after the TMS and the mean force level averaged over a period of 100 ms before stimulation.

Spatial characteristics of the TMS

For each subject we determined the Euclidean distance between the two anatomical stimulation targets (left SMAp and M1). Indeed, for each stimulation, the neuronavigation system provides three-dimensional spatial coordinates of the defined targets as well as the value of the induced electric field at the defined target location. We also determined the value of the electric field induced at the defined target in M1 while stimulating SMAp (see Table 1).

Evoked muscle responses

The amplitude of the evoked potential was determined for each trial individually. This was defined as the absolute difference between the largest value and the smallest value of EMG signals during 50 ms following stimulation. Then, for each subject and each stimulation site, these individual MEP amplitude values were averaged over all trials, combining the two cursor sizes (for which statistics revealed no difference in force production and EMG background, see Results). MEP latency and the duration of the silent period (SP) were determined using the mean consecutive difference method (Garvey *et al.*, 2001), illustrated in Fig. 3D and E. This method is

complementary to that of visual inspection (Garvey *et al.*, 2001; Säisänen *et al.*, 2008) and commonly referred to as statistical process control with a confidence level usually fixed at 99.76% (equivalent to $\pm 3SD$ of the mean rectified EMG) (Wheeler, 1993; Garvey *et al.*, 2001). MEP latency was defined as the time from the instant of stimulation to the first of five successive samples above the high variation limit of the confidence interval (interval 1 in Fig. 3D and E). SP duration corresponded to the interval between the instant of stimulation and the first data point after the end of the MEP that rises above the lower variation limit if more than 50% of the data points in the following 5 ms window are also above the lower variation limit (interval 2 in Fig. 3D and E).

Statistics

The grip force production preceding stimulation was compared between the two cursor sizes with a Student's *t*-test for paired data. The EMG background and the global behavioural responses were compared between cursor sizes and stimulation sites by using a two-level ANOVA for repeated measures. As no difference was found between the two cursor sizes (see Results), a Student's *t*-test for paired data was used to compare the TMS characteristics (i.e. distance between targets, induced electric field values) and the muscle responses evoked by TMS. All statistical analyses were performed using Statistica (version 6) and the threshold of significance ($P = 0.05$) was maintained constant throughout analyses.

Results*TMS characteristics*

Table 1 presents, for each subject and both stimulation sites, the stimulation intensity and electric fields induced at the level of the target at M1 and at SMAp. The mean depth of the target placed in M1 was 24.3 ± 1.7 mm. The mean electric field at the target location induced by stimulation of M1 was 53.0 ± 6.0 V/m. The mean depth of the target placed in SMAp was 28.5 ± 2.2 mm. The mean induced electric field was 54.1 ± 6.3 V/m at the SMAp target location, i.e. similar to that at the M1 target induced by stimulation of M1 ($P > 0.05$), which was coherent with the experimental design. The mean Euclidean distance between the M1 and SMAp targets

TABLE 1. TMS settings

Subjects	M1			SMAp			
	Depth (mm)	Stimulation intensity (%)	EF (V/m)	Depth (mm)	Stimulation intensity (%)	EF (V/m)	EF at M1 (V/m)
1	23.5	40	54	27.4	50	55	41
2	27.0	46	49	31.8	63	50	44
3	23.3	38	49	28.9	47	49	40
4	27.0	45	55	30.7	59	55	37
5	25.1	57	64	26.1	65	65	47
6	22.8	42	59	25.7	55	58	45
7	22.8	45	53	27.2	53	60	50
8	22.8	40	50	27.9	55	50	44
9	24.7	40	44	30.7	54	45	38
Mean	24.3	43.7	53.0	28.5	55.7	54.1	42.9
SD	1.7	5.7	6.0	2.2	5.8	6.3	4.3

Depth of the target location, stimulation intensity (% of maximum stimulator output) and induced electric field values (EF) at the defined target for both stimulation sites and for each subject individually as well as the grand average values (Mean) and standard deviation (SD). For TMS on SMAp, the induced electric field value at the M1 target is also given.

was 35.3 ± 3.5 mm (SD being due to inter-subject variations in anatomy). At stimulation of SMAp, the electric field induced at the level of the M1 target was 42.9 ± 4.3 V/m, which was significantly lower than that found during direct M1 stimulation ($t_8 = 5.5$, $P < 0.0005$) and, moreover, below the active motor threshold (i.e. 48 V/m).

Selection of correct trials

For both cursor sizes, all subjects maintained the cursor on the force curve during the whole second preceding the stimulation. So, no trials were removed based on the behavioral analysis. The grip force during this period was 1.44 ± 0.03 N (grand average mean \pm grand average SD) for the 0.2N cursor and 1.44 ± 0.04 N for the 0.4N cursor, showing the absence of a difference in grip force production between the two cursors ($P > 0.05$). After removing trials based on the EMG background, for each stimulation site and each cursor size, further analysis was realized for 16 ± 3 trials for the 0.2N and 0.4N cursors for M1, and 17 ± 3 trials for the 0.2N cursor and 16 ± 3 trials for the 0.4N cursor for SMAp (mean over subjects \pm SD). A two-level ANOVA for repeated measures showed neither global effects for stimulation site ($F_{1,8} = 0.0006$, $P > 0.05$) and cursor size ($F_{1,8} = 0.43$, $P > 0.05$) nor an interaction between stimulation site and cursor size ($F_{1,8} = 4.0$, $P > 0.05$). So, no significant EMG background differences were found between the stimulation site and cursor sizes, which validated our procedure of selection. Therefore, differences in muscle responses evoked by TMS cannot be explained by differences in EMG values at the instant of stimulation.

Global evoked grip force

The global behavioural responses to the stimulation were similar for both cursor sizes and for both stimulation sites. Indeed, the two-level ANOVA for repeated measures revealed neither global effects for stimulation site ($F_{1,8} = 0.9$, $P > 0.05$) and cursor size ($F_{1,8} = 0.57$, $P > 0.05$), nor an interaction between stimulation site and cursor size ($F_{1,8} = 0.03$, $P > 0.05$). As expected given the above mentioned absence of difference in produced grip force preceding the stimulation, no differences between the two cursor sizes were found. So, for each stimulation site, we gathered the trials for both cursor sizes and averaged the peak forces obtained for both cursor sizes. Figure 2 shows the time course of the global grip force, including the response to the TMS. No difference was found between the peak forces obtained for stimulation of M1 (1.73 ± 0.17 N) and SMAp (1.68 ± 0.08 N) ($t_8 = 0.9$, $P > 0.05$).

Muscle responses

No EMG responses were obtained for left FDI, either for M1 stimulation or for SMAp stimulation. Therefore, the following results only concern right FDI. Figure 3 shows the high between-trial reproducibility, both of the coil location and orientation (Fig. 3A), and of the muscle responses evoked by the M1 (Fig. 3B) and SMAp stimulation (Fig. 3C), for a typical subject. A similar reproducibility was found for all other subjects.

Motor evoked potential latency, amplitude and duration of the SP, averaged over all subjects, are given in Table 2 for each stimulation site. Student's *t*-tests revealed no significant differences between both stimulation sites, either for MEP latency ($t_8 = 1.34$, $P > 0.05$) or for MEP amplitude ($t_8 = 0.54$, $P > 0.05$). However, the Student's *t*-test showed a significantly shorter SP duration for SMAp

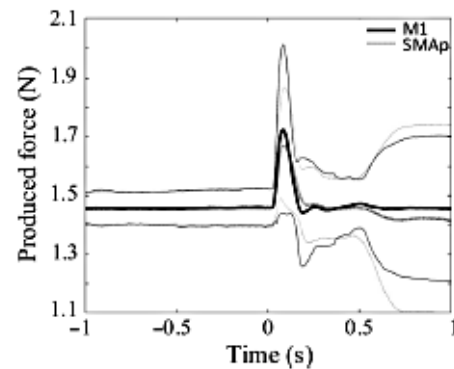


FIG. 2 Force output (\pm SD) averaged over all subjects from 1 s before to 1 s after stimulation on M1 (bold black line) and on SMAp (bold dotted line). All traces are aligned at the instant of stimulation, so time 0 corresponds to the TMS pulse.

stimulation than for M1 stimulation ($t_8 = 2.8$, $P < 0.02$). So, resuming the main results, SMAp stimulation evoked MEPs on right FDI with similar latency and amplitude as M1 stimulation, but with a significantly shorter SP.

Discussion

The aim of the present study was to explore the characteristics of the CS projections from SMAp during a precise grip force control task. The subjects were instructed to perform a precise visuomotor force tracking task with the precision grip, known to maximally mobilize CS projections (Lemon *et al.*, 1998). We compared intrinsic muscle responses evoked by TMS of left M1 and SMAp. Four main results were obtained. First, neither the stimulation of M1 nor that of SMAp evoked muscle responses of the left hand. Second, no differences were found in the global behavioural responses to the stimulation between both stimulation sites. Third, the latency and amplitude of the MEPs were similar for both stimulation sites. Finally, for similar induced electric fields at the defined targets, we found that the SP duration following SMAp stimulation was significantly shorter (25 ms on average) than that following M1 stimulation.

Recruitment of CS projections from SMAp

Obviously, to interpret these results correctly, it is important to assert that the electric field induced by SMAp stimulation does not co-activate M1 neurons. First, it is known that the strength of the magnetic field diminishes with the square of the distance to the coil centre (Deng *et al.*, 2013). Due to the distance between the anatomical targets of SMAp and M1 (35 mm on average), the electric field value induced at the M1 target while stimulating SMAp (42.9 V/m) was indeed significantly lower than that induced by direct stimulation of M1 at 110% of the level of the active motor threshold (i.e. 53 V/m), and even lower than that at the active motor threshold (48 V/m). As a consequence, it was significantly lower than the electric field required to obtain the reproducible MEPs we found when stimulating M1. Secondly, responses to TMS are extremely sensitive to the direction of the induced current (Bashir *et al.*, 2013). A recent test (with subjects also included in the present study) showed that applying TMS at a site between M1 and SMAp

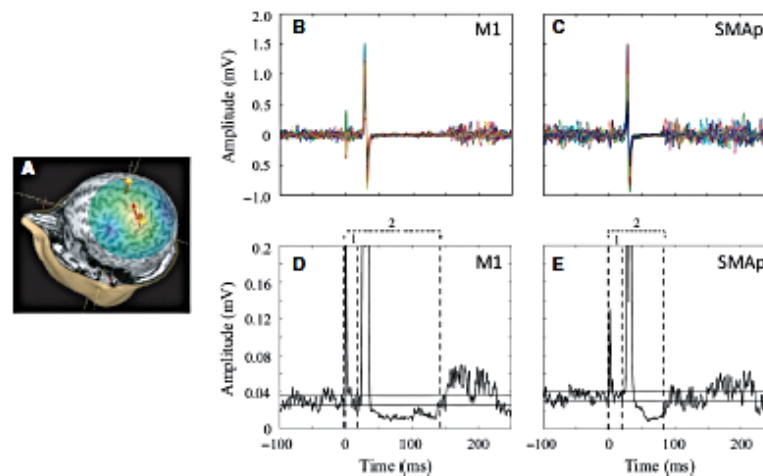


FIG. 3. Evoked muscle responses and the mean consecutive difference method for a typical subject. (A) Superposition of the markers (yellow dots) placed by the neuronavigation software on the anatomical image at each TMS for both M1 and SMAp. The electric field values induced by TMS at the M1 target are represented by colour (most intense at the target) and superimposed on the image. The red arrow indicates the orientation of the coil. (B, C) Superimposed EMG responses to TMS on M1 (B) and SMAp (C), recorded on right FDI during force tracking for all correct trials. Time 0 corresponds to the instant of the TMS pulse. Note the similarity of the evoked motor potentials for both stimulation sites. (D, E) Mean rectified EMG response to TMS on M1 (D) and SMAp (E), measured on right FDI during force tracking. The vertical dotted lines delimit the different analysed parts of the muscle responses (interval 1: Latency; interval 2: Silent period). The confidence interval is represented by the two horizontal black lines. Time 0 corresponds to the instant of the TMS pulse.

TABLE 2. Muscle responses

	M1	SMAp
MEP latency (ms)	23.1 ± 1.9	22.6 ± 1.7
MEP amplitude (mV)	1.4 ± 0.9	1.3 ± 0.7
Silent period (ms)	115.6 ± 31.4	87.4 ± 20.1

Grand average and standard deviation of MEP latency, MEP amplitude and SP for both M1 and SMAp stimulation.

but close to M1, with the same intensity and coil orientation as those used for SMAp stimulation, only evoked very small muscle responses (see Spieser *et al.*, 2013, for more details). Moreover, we did not find any evoked response on left FDI following stimulation of left SMAp. Although the left hand was relaxed (i.e. not engaged in the task), we should have evoked some responses if the electric field induced by TMS of left SMAp had activated CS neurons of right SMAp. So, despite the very small distance between left and right SMAp, the coil orientation for optimal stimulation of left SMAp (10–15° clockwise relative to the midline, i.e. almost parallel with the interhemispheric sulcus) was not adapted for stimulation of right SMAp, again showing the extreme sensitivity to coil orientation. Together, these results are coherent and indicate strongly that the electric field induced by stimulation of SMAp is not sufficient to efficiently stimulate M1. We can therefore conclude that the muscle responses to TMS on SMAp are not due to co-activation of M1.

The observed muscle responses evoked by stimulation over SMAp are not due to stimulation of M1 via direct projections from SMAp to M1, the latter projecting on the spinal cord. Indeed, the direct cortico-cortical connection between M1 and SMAp is known to transmit at a conduction velocity of about 10 m/s, and so this transmission would take around 6 ms (Civardi *et al.*, 2001; Araí *et al.*, 2012). If the muscle responses to SMAp stimulation were due

to a massive recruitment of CS neurons of M1 following input from SMAp, we would have observed a difference of MEP latency of at least 6 ms. This is obviously not the case as we found similar MEP latencies for M1 and SMAp stimulation, which is in accordance with other results reported in the literature (Teití *et al.*, 2008; Vaalto *et al.*, 2011; Spieser *et al.*, 2013). All arguments taken together, the muscle responses to stimulation of SMAp during our fine force production task are due to recruitment of corticospinal projections from this structure.

CS projections from human SMAp as rapid and efficient as those from M1

Most studies on CS projections from non-primary motor areas have been realized on non-human primates (Maier *et al.*, 2002; Boudrias *et al.*, 2006; Lemon, 2008). In general, these studies have shown fewer CS neurons, lower conduction velocities and fewer CS connections to spinal motoneurons for projections coming from SMAp (12–19% of fibres from pyramidal tract) than from M1. In addition, in non-human primates, CS projections from SMAp are found to have less common excitatory effects than for M1, and the excitatory post-synaptic potential is much smaller (Lemon *et al.*, 2002; Maier *et al.*, 2002). Given these findings, one would naturally expect slower and smaller MEPs following TMS of SMAp than following stimulation of M1. It therefore seems rather surprising that we found similar MEP latencies and amplitudes for both stimulated sites.

Similar latencies have already been shown in other recent studies on TMS of human non-primary motor areas (Teití *et al.*, 2008; Vaalto *et al.*, 2011; Spieser *et al.*, 2013), but in the two latter studies the authors found different MEP amplitudes. In fact, they found larger amplitudes for non-primary motor areas than for M1, which is unexpected given the above-mentioned results obtained in non-human primates. It is, however, difficult to compare MEP

amplitudes between different cortical stimulation sites. The three mentioned TMS studies did not equalize the induced electric fields at the targets, thereby introducing differences in stimulated brain volume between different stimulation sites. In the present study, we made the choice to define the target at mid-height of the cortical sulcus (see Methods) and adapted the stimulation intensity to equalize the induced electric field at both targets. In these conditions, we found similar amplitudes of muscle responses to TMS of M1 and of SMAp.

The present results are based on the responses of only one of the muscles involved in the motor task, so one might claim that the similarity in MEPs obtained by stimulation of the two cortical sites is obtained by 'chance' and that different results could be obtained for other muscles involved in the task. However, we found similar *global* behavioural responses to the stimulation for both stimulation sites, showing that the muscle responses of all muscles involved in the force control task were similar following stimulation of both cortical sites. Altogether, our results suggest similar excitability of CS neurons in human M1 and SMAp during a precise force control task, with, moreover, CS projections from human SMAp as rapid and as efficient as those from M1.

SP reveals a direct influence of SMAp spinal projections on force production

According to the literature, the SP has two origins. The first is related to *spinal* mechanisms and concerns only the first 50–60 ms following the instant of stimulation (Inghilleri *et al.*, 1993). The second origin is widely accepted to be related to *cortical* mechanism and concerns the rest of the SP until the uninterrupted recovery of muscle activity (SP > 60 ms) (Inghilleri *et al.*, 1993). Given that we found SP durations of about 115 ms following TMS of M1 and about 90 ms following stimulation of SMAp, the difference in SP duration between the two cortical structures is most probably related to cortical mechanisms. The shorter SP following SMAp stimulation relative to M1 stimulation might reflect a less developed cortical inhibition network in SMAp, thereby facilitating the earlier reactivation of neurons in this cortical structure with respect to M1. This hypothesis could be tested with the technique of paired-pulse TMS (Kujirai *et al.*, 1993).

The fact that SMAp stimulation induces a silent period allows us to hypothesize about the spinal targets of SMAp spinal projections. It has been suggested that in non-human primates, SMAp can act in parallel and independently of M1 during a motor task (Brinkman & Porter, 1979; Macpherson *et al.*, 1982; Maier *et al.*, 2002). Also, axons of neurons recruited in M1 and SMAp use the same descending CS tract (Kouchtir-Devanne *et al.*, 2012), and part of these CS projections might converge to the *same* alpha motoneurons (Lemon *et al.*, 2002; Maier *et al.*, 2002). This implies that fibres from M1 and SMAp can control the same muscle fibres. So, the deactivation of the descending fibres from SMAp by intra-cortical inhibition causes lower input to those motoneurons that also receive fibres from M1. If the input from M1 alone is not enough to exceed the threshold of the concerned motoneurons, the targeted muscle fibres are silenced, causing the observed SP in the muscle responses. This hypothesis requires of course that a sufficient number of spinal motoneurons are innervated by both SMAp and M1 descending fibres (with similar total weights for both inputs), which remains to be seen for the human corticospinal tract. However, whatever the underlying mechanism, our results clearly suggest that SMAp and M1 both have *direct* influence on force production during fine manual motor tasks.

Evolution of the CS tract in primates

One reason for the difference in efficiency of corticospinal (motoneuronal) projections between non-human and human primates might be that human dexterity is a highly developed function. At the phylogenetic level, the development of the thumb–index opposition has been found to be related to the evolution of the CS tract, especially with the apparition of direct cortico-motoneuronal connections (Lemon *et al.*, 1995; Nakajima *et al.*, 2000). The similar latencies of the MEPs following TMS of M1 and SMAp strongly support the hypothesis that SMAp is also *monosynaptically* connected to motoneurons of the spinal cord, partly on the same motoneurons, as argued above. A recent human electroencephalographic study showed corticomuscular coherence between SMAp and two intrinsic hand muscles involved in the same force control task as in the present study (Chen *et al.*, 2013). The corticomuscular coherence over the SMAp region was strong, reflecting the important involvement of CS projections from SMAp during this task. So, our results suggest that due to the more developed role of manual dexterity in human daily life, corticomotoneuronal projections from non-primary motor areas, especially SMAp, have gained in efficiency.

The exact role of spinal projections from SMAp cannot be inferred from the present study. It has been suggested that SMAp is involved in control of the excitability of spinal motoneurons (Macpherson *et al.*, 1982) and in precise manual force control (Smith, 1979; Ikeda *et al.*, 1992; Kuhtz-Busbeck *et al.*, 2001; Bonnard *et al.*, 2007), which are propositions in line with our hypothesis. It has also been found that unilateral ablation of SMAp in non-human primates leads to a loss of coordination in the contralateral precision grip, i.e. the monkeys lose the capability of picking-up food between thumb and index finger (Brinkman, 1984), which suggests that the descending pathway from SMAp might play a role in specifically controlling thumb opposition to the other fingers. Finally, also using TMS of SMAp, Spieser *et al.* (2013) suggested that SMAp plays a role in anticipatory processes during expectation of perturbation. Although the only perturbation that was expected in our experiment was the short TMS-evoked grip force increase that the subjects were instructed to ignore, our results might suggest that SMAp has a direct influence on motoneuron excitability to control the grip force *reaction* to eventual perturbations.

Conclusion

The present study showed that, during a precise force control task, TMS on SMAp evokes motor potentials (MEPs) on intrinsic hand muscles similar to those evoked by TMS on M1. For equal induced electric field values at the cortical targets, the latency and the amplitude of the MEPs were equivalent, suggesting that CS projections from human SMAp are as rapid and efficient as those from M1. As descending fibres from M1 are known to project directly onto spinal motoneurons innervating intrinsic hand muscles, the similar latencies strongly suggest that human SMAp also directly project onto spinal motoneurons. The SP was found to be shorter following SMAp stimulation than following M1 stimulation, which probably reflects differences between SMAp and M1 in local intracortical inhibitory projections. The fact that the SMAp stimulation can induce a muscular SP despite ongoing activity of M1 strongly suggests that the CS projections from SMAp are directly involved in control of the excitability of spinal motoneurons. In conclusion, the present results strongly suggest that, in humans, SMAp and M1 both have

8 J. Entakli *et al.*

direct and effective influence on force production during fine manual motor tasks.

Supporting Information

Additional supporting information can be found in the online version of this article:

Data S1. Conferences and Presentations.

Acknowledgements

We thank T. Coyle for correcting the English language and an anonymous reviewer for suggested improvements to a previous version of the manuscript. This study was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique.

Abbreviations

CS, corticospinal; EMG, electromyography; FDI, first dorsal interosseous; MEP, motor evoked potential; M1, primary motor cortex; SMAp, supplementary motor area proper; SP, silent period; TMS, transcranial magnetic stimulation.

References

Arai, N., Müller-Dahlhaus, F., Murakami, T., Bliem, B., Lu, M.K., Ugawa, Y. & Ziemann, U. (2011) State-dependent and timing-dependent bidirectional associative plasticity in the human SMA-M1 network. *J. Neurosci.*, **31**, 15376–15383.

Arai, N., Lu, M.K., Ugawa, Y. & Ziemann, U. (2012) Effective connectivity between human supplementary motor area and primary motor cortex: a paired-coil TMS study. *Exp. Brain Res.*, **220**, 78–87.

Aranyi, Z., Mathis, J., Hess, C. & Rosler, K.M. (1998) Task-dependent facilitation of motor evoked potentials during dynamic and steady muscle contractions. *Muscle Nerve*, **21**, 1309–1316.

Armand, J., Olivier, E., Edgley, S.A. & Lemon, R. (1996) The structure and function of the developing corticospinal tract. Some key issues. In Wing, A., Haggard, P. & Flanagan, J.R. (Eds), *Hand and Brain: The Neurophysiology and Psychology of Hand Movements*. Academic Press, San Diego, pp. 125–145.

Bashir, S., Perez, J.M., Horvath, J.C. & Pascual-Leone, A. (2013) Differentiation of motor cortical representation of hand muscles by navigated mapping of optimal TMS current directions in healthy subjects. *J. Clin. Neurophysiol.*, **30**, 390–395.

Bonnard, M., Gallés, C., De Graaf, J.B. & Pailhoux, J. (2007) Corticospinal control of the thumb-index grip depends on precision of force control: a transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imagery study in humans. *Eur. J. Neurosci.*, **25**, 872–880.

Boudrias, M.H., Belhaj-Saïf, A., Park, M.C. & Cheney, D. (2006) Contrasting properties of motor output from the supplementary motor area and primary motor cortex in rhesus macaques. *Cereb. Cortex*, **16**, 632–638.

Brinkman, C. (1984) Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: short- and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. *J. Neurosci.*, **4**, 918–929.

Brinkman, C. & Porter, R. (1979) Supplementary motor area in monkey: activity of neurons during performance of a learned motor task. *J. Neurophysiol.*, **42**, 681–709.

Chen, S., Entakli, J., Bonnard, M., Berton, E. & De Graaf, J.B. (2013) Functional corticospinal projections from human supplementary motor area revealed by corticomuscular coherence during precise grip force control. *PLoS ONE*, **8**, e60291.

Civardi, C., Cantello, R., Asselman, P. & Rothwell, J.C. (2001) Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *NeuroImage*, **14**, 1444–1453.

Deng, Z.D., Lisanty, S.H. & Peterchev, A.V. (2013) Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul.*, **6**, 1–13.

Dum, R.P. & Strick, P.L. (1991) The origin of corticospinal projections from the premotor areas frontal lobe. *J. Neurosci.*, **11**, 667–689.

Edgley, S.A., Eyre, J.A., Lemon, R.N. & Miller, S. (1990) Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *J. Physiol.*, **425**, 301–320.

Gagné, M. & Schneider, C. (2007) Dynamic changes in corticospinal control of precision grip during wrist movements. *Brain Res.*, **1164**, 32–43.

Garvey, M.A., Ziemann, U., Becker, D.A. & Bartko, J.J. (2001) New graphical method to measure silent periods evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.*, **112**, 1451–1460.

Hasegawa, Y., Kasai, T., Kinoshita, H. & Yahagi, S. (2001) Modulation of a motor evoked response to transcranial magnetic stimulation by the activity level of the first dorsal interosseous muscle in humans when grasping a stationary object with different grip widths. *Neurosci. Lett.*, **299**, 1–4.

Ikeda, A., Lülbers, H.O., Burgess, R.C. & Shibasaki, H. (1992) Movement-related potentials recorded from supplementary motor area: role of supplementary motor area in voluntary movements. *Brain*, **115**, 1017–1043.

Inghilleri, M., Bernardelli, A., Grucca, G. & Manfredi, M. (1993) Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J. Physiol.*, **466**, 521–534.

Kouchár-Devanne, N., Capaday, C., Cassin, F., Derambure, P. & Devanne, H. (2012) Task-dependent changes of motor cortical network excitability during precision grip compared to isolated finger contraction. *J. Neurophysiol.*, **107**, 1522–1529.

Kultiz-Buschbeck, J.P., Eklsson, H.H. & Forssberg, H. (2001) Human brain activity in the control of fine static precision grip forces: an fMRI study. *Eur. J. Neurosci.*, **14**, 382–390.

Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P. & Marsden, C.D. (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J. Neurophysiol.*, **471**, 501–519.

Lawrence, D.G. & Kuypers, H.G.J.M. (1968a) The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain*, **91**, 1–14.

Lawrence, D.G. & Kuypers, H.G.J.M. (1968b) The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathway. *Brain*, **91**, 15–36.

Lemon, R.N. (2008) Descending pathways in motor control. *Annu. Rev. Neurosci.*, **31**, 195–218.

Lemon, R.N. & Griffiths, J. (2005) Comparing the function of the corticospinal system in different species: organizational differences for motor specialization? *Muscle Nerve*, **32**, 261–279.

Lemon, R.N., Johansson, R.S. & Westling, G. (1995) Corticospinal control during reach, grasp, and precision lift in man. *J. Neurosci.*, **15**, 6145–6156.

Lemon, R.N., Baker, S.N., Davis, J.A., Kirkwood, P.A., Maier, M.A. & Yang, H.S. (1998) The importance of the cortico-motoneuronal system for control of grasp. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **22**, 202–218.

Lemon, R.N., Maier, M.A., Armand, J., Kirkwood, P.A. & Yang, H.W. (2002) Functional differences in corticospinal projections from macaque primary motor cortex and supplementary motor area. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **508**, 425–434.

Lu, M.K., Arai, N., Tsai, C.H. & Ziemann, U. (2012) Movement related cortical potentials of cued versus self-initiated movements: double dissociated modulation by dorsal premotor cortex versus supplementary motor area rTMS. *Hum. Brain Mapp.*, **33**, 824–839.

Macpherson, J.M., Wiesendanger, M., Maragoz, C. & Miles, T.S. (1982) Corticospinal neurons of the supplementary motor area of the monkey. *Exp. Brain Res.*, **48**, 81–88.

Maier, M.A., Bennett, K.M., Hepp-Reymond, M.C. & Lemon, R.N. (1993) Contribution of the monkey corticomotoneuronal system to the control of force in precision grip. *J. Neurophysiol.*, **69**, 772–785.

Maier, M.A., Armand, J., Kirkwood, P.A., Yang, H.-W., Davis, J.N. & Lemon, R.N. (2002) Differences in the corticospinal projection from primary motor cortex and supplementary motor area to macaque upper limb motoneurons: an anatomical and electrophysiological study. *Cereb. Cortex*, **12**, 281–296.

Matsunaga, K., Maruyama, A., Fujiwara, T., Nakanishi, R., Tsuji, S. & Rothwell, J.C. (2005) Increased corticospinal excitability after 5 Hz rTMS over the human supplementary motor area. *J. Physiol.*, **562**, 295–306.

Mills, K.R., Boniface, S.J. & Schubert, M. (1992) Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **85**, 17–21.

Nachev, P., Kennad, C. & Hussain, M. (2008) Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat. Rev. Neurosci.*, **9**, 856–869.

Nakajima, K., Maier, M.A., Kirkwood, P.A. & Lemon, R.N. (2000) Striking differences in transmission of corticospinal excitation to upper limb motoneurons in two primate species. *J. Neurophysiol.*, **84**, 1–12.

Corticospinal projections from SMAp revealed by TMS 9

- Nardone, R., Venturi, A., Ausseur, H., Ladner, G. & Tezzon, F. (2008) Cortical silent period following TMS in a patient with supplementary sensorimotor area seizures. *Exp. Brain Res.*, **184**, 439–443.
- Palmer, C., Schmidt, E.M. & McIntosh, J.S. (1981) Corticospinal and corticubulbar projections from the supplementary motor area in the monkey. *Brain Res.*, **209**, 305–314.
- Park, W.-H. & Li, S. (2011) No graded responses of finger muscles to TMS during motor imagery of isometric finger forces. *Neurosci. Lett.*, **494**, 255–259.
- Picard, N. & Strick, P.L. (1996) Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb. Cortex*, **6**, 342–353.
- Porter, R. & Lemon, R.N. (1993) *Corticospinal Function and Voluntary Movement*. Physiological Society Monograph. Oxford University Press, Oxford.
- Rossini, P.M., Zola, F., Stalberg, E. & Caramia, M. (1988) Pre-movement facilitation of motor-evoked potentials in man during transcranial stimulation of the central motor pathways. *Brain Res.*, **458**, 20–30.
- Rumeau, C., Tzourio, N., Murayama, N., Peretü-Viton, P., Levrier, O., Joliot, M., Mazoyer, B. & Salamon, G. (1994) Location of hand function in the sensorimotor cortex: MR and functional correlation. *Am. J. Neuroradiol.*, **15**, 567–572.
- Säisänen, L., Pirinen, E., Teiti, S., Könönen, M., Julkunen, P., Mäkitä, S. & Karhu, J. (2008) Factors influencing cortical silent period: optimized stimulus location, intensity and muscle contraction. *J. Neurosci. Meth.*, **169**, 231–238.
- Sastre-Janer, F.A., Regis, J., Belin, P., Mangin, J.F., Dormont, D., Masure, M.C., Remy, P., Frouin, V. & Samson, Y. (1998) Three-dimensional reconstruction of the human central sulcus reveals a morphological correlate of the hand area. *Cereb. Cortex*, **8**, 641–647.
- Schiappa, M., Trompetto, C. & Abbruzzese, G. (1996) Selective facilitation of responses to cortical stimulation of proximal and distal arm muscles by precision tasks in man. *J. Physiol.*, **491**, 551–562.
- Smith, A.M. (1979) The activity of supplementary motor area neurons during a maintained precision grip. *Brain Res.*, **172**, 315–327.
- Spieser, L., Aubert, S. & Bonnaud, M. (2013) Involvement of SMAp in the intention-related long latency stretch reflex modulation: a TMS study. *Neuroscience*, **246**, 329–341.
- Teiti, S., Mäkitä, S., Säisänen, L., Könönen, M., Vamminen, R., Hannula, H., Mervaala, E. & Karhu, J. (2008) Non-primary motor areas in the human frontal lobe are connected directly to hand muscles. *NeuroImage*, **40**, 1243–1250.
- Thielscher, A. & Kammer, T. (2002) Linking physics with physiology in TMS: a sphere field model to determine the cortical stimulation site in TMS. *NeuroImage*, **17**, 1117–1130.
- Vaasto, S., Säisänen, L., Könönen, M., Julkunen, P., Halkkanen, T., Mäkitä, S. & Karhu, J. (2011) Corticospinal output and cortical excitation-inhibition balance in distal hand muscle representation in nonprimary motor area. *Hum. Brain Mapp.*, **32**, 1692–1703.
- Wheeler, D.J. (1993) *Understanding Variation: The Key to Managing Chaos*. TN, SPC Press, Knoxville.
- Yousry, T.A., Schmid, U.D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buetner, A. & Winkler, P. (1997) Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*, **120**, 141–157.
- Ziemann, U., Ishii, K., Borgheresi, A., Yaseen, Z., Battaglia, F., Hallett, M., Cincotta, M. & Wassermann, E.M. (1999) Dissociation of the pathways mediating ipsilateral and contralateral motor-evoked potentials in human hand and arm muscles. *J. Physiol.*, **518**, 895–906.

Conférence internationale : ACAPS 2011, Rennes

Cohérence corticomusculaire entre l'AMS et les muscles de la main droite dans une tâche bi-manuelle de pince de précision

Jonathan Entakli¹, Sophie Chen¹, Mireille Bonnard², Jozina De Graaf¹

¹Laboratoire UMR 6233 ISM UFR STAPS, CNRS- Université Aix-Marseille II

²Institut des neurosciences cognitives de la méditerranée, UMR 6193, CNRS
jonathan.entakli@univmed.fr

La dextérité chez l'homme, implique un contrôle précis et indépendant des forces et mouvements des doigts en relation avec les différentes contraintes de la tâche. Nous avons donc cherché à comprendre comment les aires motrices corticales contrôlent ce type de mouvement. Nous avons utilisé l'électroencéphalographie pour étudier la cohérence corticomusculaire (CCM) entre l'aire motrice supplémentaire (AMS) et les muscles de la main droite dans une tâche bi-manuelle. Les sujets devaient maintenir un curseur sur une courbe de force en exerçant des pressions sur un capteur de force entre le pouce et l'index de la main droite. Les résultats ont montré la présence de CCM entre l'AMS et les muscles de la main droite. Ces résultats suggèrent un rôle des projections corticospinales directes de l'AMS dans le contrôle précis bi-manuel de force.

Mots clés : Cohérence corticomusculaire, pince de précision, tâche bi-manuelle, cortex.

INTRODUCTION

Il est bien connu que l'information neurale contrôlant les muscles de la main est transmise du cortex moteur primaire (M1) vers les muscles par la voie corticospinale qui projette sur les motoneurons de la moelle épinière [3]. Chez le singe, des projections directes sur les motoneurons des muscles de la main, bien qu'ayant des effets moins excitateurs, sont aussi trouvées en provenance des aires motrices secondaires telle que l'aire motrice supplémentaire (AMS) et l'aire prémotrice (APM) [4]. Il a été montré que l'activité neurale dans l'AMS semble être liée aux tâches de pince de précision (i.e., opposition pouce-index), aussi bien chez le singe [5] que chez l'homme [2], mais le rôle de ces projections corticospinales directes en provenance de l'AMS dans le contrôle de la main n'est pas connu.

Nous avons étudié les mécanismes corticospinaux impliqués dans une tâche de pince de précision. Comme l'AMS semble jouer un rôle dans des tâches bi-manuelles [1], nous avons choisi une tâche bi-manuelle de production de force avec la pince de précision. Une façon d'observer, de façon non-invasive, la communication entre les aires corticales motrices et les motoneurons est de déterminer la cohérence corticomusculaire (CCM). La CCM peut être obtenue par l'enregistrement simultané de l'activité corticale (électroencéphalographie, EEG) et l'activité musculaire (électromyographie, EMG). Nous avons analysé les topographies des CCM sur le scalp, avec un intérêt particulier pour la région de l'AMS.

METHODE

Dix sujets droitiers ont réalisé une tâche visuomotrice bi-manuelle de contrôle de force avec leur pince de précision. Face à eux, un écran sur lequel était affiché une courbe de force (indiquant le niveau de force à produire) et un curseur. La courbe de force évoluait de droite à gauche de l'écran tandis que le curseur ne pouvait qu'évoluer dans la dimension verticale de l'écran. Le but était de maintenir le curseur sur la courbe de force en exerçant des pressions sur un capteur de force que les sujets tenaient entre le pouce et l'index de la main droite, une augmentation de pression dans le capteur faisant monter le curseur. Les sujets devaient tenir le capteur entre le pouce et l'index de la main gauche dans le but de permettre à la main droite de réaliser correctement la tâche.

Un EEG (64 canaux) était enregistré simultanément avec un EMG de surface du fléchisseur de l'index (FDI) et de l'abducteur du pouce (APB) de chaque main. L'analyse portait sur les périodes de force statique 0,5 et 1,5 N. Comme aucune différence systématique n'a pu être observée, la CCM était moyennée sur les deux niveaux de force et les deux muscles de chaque main. Pour chaque sujet, la fréquence qui donne le maximum de CCM entre l'aire sensorimotrice gauche et les muscles de la main droite était utilisée pour définir une bande de fréquence (max \pm 2 Hz) sur laquelle la CCM était moyennée.

RESULTATS

Pour tous les sujets, les valeurs de CCM maximales étaient trouvées dans la bande de fréquence bêta (15-30 Hz). On a observé une différence dans la topographie de la CCM entre les deux mains. En effet, pour la main gauche, la CCM se trouve au niveau de l'aire sensorimotrice droite. Pour la main droite, cependant, non seulement on trouve une CCM au niveau de l'aire sensorimotrice gauche mais aussi au niveau de la région de l'AMS. Des tests statistiques ont confirmé cette observation.

DISCUSSION ET OUVERTURE

Nos résultats sont en faveur de l'hypothèse concernant un rôle potentiel des projections corticospinales directes de l'AMS dans le contrôle bi-manuel précis de force. En effet, le fait d'avoir trouvé des CCM au niveau de l'AMS suggère une communication directe entre cette aire et les motoneurons des muscles de la main. Cependant, il reste à tester cette hypothèse de façon plus directe.

Pour cela, nous réalisons en ce moment même une expérience utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) neuronaviguée. La TMS consiste à appliquer une impulsion magnétique transitoire sur l'encéphale de façon non invasive. La plateforme « TMS neuronaviguée » (INCM, équipe Mireille Bonnard) permet de visualiser précisément sur l'image anatomique du sujet, le champ électrique créé par la stimulation magnétique. La réponse évoquée par TMS au niveau des muscles (« potentiel évoqué moteur », MEP) reflète l'excitabilité corticospinale.

Nous avons mis en place un protocole ressemblant à celui décrit ci-dessus, en y rajoutant une variation de taille de curseur (pour manipuler le niveau d'attention) et une condition uni-manuelle. En effet, nous savons, pour M1, que le niveau d'attention du sujet pendant l'exécution d'une telle tâche modifie l'excitabilité corticospinale de cette aire [6]. Nous nous demandons alors si ceci est également le cas pour l'AMS et, en outre, si l'implication de l'AMS est liée à la bi-manualité de la tâche.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Jäncke, L., Peters, M., Schlaug, G., Posse, S., Steinmetz, H., Müller-Gärtner, H. -W. (1998). Differential magnetic resonance signal change in human sensorimotor cortex to finger movements of different rate of the dominant and subdominant hand. *Cognitive Brain Research*, vol. 6, no. 4, pp. 279-284.
- [2] Kuitz-Buschbeck, JP., Henrik Ehrsson, H., Forssberg, H. (2001). Human brain activity in the control of fine static precision grip forces: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, vol. 14, pp. 382-390.
- [3] Lemon, R.N., Johansson, R.S., Westling, G. (1995). Corticospinal control during reach, grasp, and precision lift in man. *Journal of Neuroscience*. Vol. 15, pp. 6145-6156.
- [4] Maier, M.A., Armand, J., Kirkwood, P.A., Yang, H.-W., Davis, J.N., Lemon, R.N. (2002). Differences in the Corticospinal Projection from Primary Motor Cortex and Supplementary Motor Area to Macaque Upper Limb Motoneurons: An Anatomical and Electrophysiological Study. *Cerebral Cortex*. Vol. 12, no3 3, pp. 281-296.
- [5] Smith, A.M. (1979). The activity of supplementary motor area neurons during a maintained precision grip. *Brain Research*. Vol. 172, no. 2, pp. 315-327.
- [6] Bonnard, M., Gallea, C., De Graaf, J., Pailhous, J. (2007). Corticospinal control of the thumb-index grip depends on precision of force control : a transcranial magnetic stimulation and fMRI study in humans. *European Journal of Neuroscience*. 25: 872-880.

Communication affichée internationale 1: BIOMAG 2012, Paris

TMS of SMA evokes similar motor potentials on intrinsic hand muscles as TMS of M1 during a precise visuomotor tracking task.

Jonathan Entakli¹, Mireille Bonnard², Sophie Chen¹, Jozina De Graaf^d

¹Institute of Movement Sciences, UMR 7287, CNRS – Aix-Marseille University, Marseille, France.

²Institut de Neurosciences des Systèmes, UMR 1106, INSERM – Aix-Marseille University, Marseille, France.

Keys words : neuro-navigated TMS – Corticospinal projections – SMA – M1 – EMG - hand muscle control - precision task - Human.

A recent human EEG/EMG study performed in our team has suggested communication between supplementary motor area (SMA) and hand muscles during a precision grip task (Chen et al., 2012, in preparation), which strongly suggests that corticospinal projections from SMA are functional during a manual precision task. In the present study, we further explored these projections by single pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). We used neuro-navigated TMS (Nexstim NBS) for precisely targeting two stimulation zones (Fig. 1A), located in the hand areas of respectively left primary motor cortex (M1_L) and SMA_L according to the somatotopy by Picard and Strick (2002). With help of the NBS, we equalized the electric field at the target level for the two anatomical sites.

Eight subjects were instructed to keep a cursor on a force curve by applying a force with their right thumb-index precision grip on a device containing a force sensor. The force curve was moving from the right to the left side on a computer screen. The cursor's horizontal position was fixed in the middle of the screen while its vertical position varied according to the force applied on the device, the cursor moving upwards with increasing force. TMS occurred during steady-state force production. Electromyography (EMG) of two intrinsic hand muscles was recorded. We analyzed the amplitude and latency of the motor evoked potentials (MEPs) and the duration of the silent periods (SPs) induced by TMS.

The results clearly show that TMS of SMA_L evokes MEPs with similar latency and amplitude followed by SPs with similar durations as those obtained by M1_L stimulation (Fig. 1B). This strongly suggests that the corticospinal projections from SMA are indeed functional during precise manual tasks. Moreover, although it has been shown in monkeys that the spinal projections from SMA are weaker than those from M1 (e.g., Boudrias and al, 2006 ; Macpherson and al, 1982), this seems not to be the case in humans.

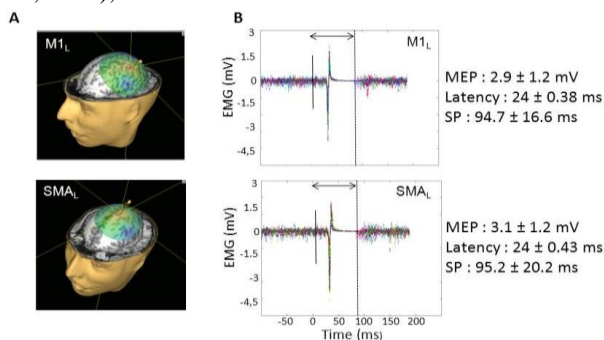


Figure 1. A. Estimation of the magnetic field induced by TMS of the two anatomical sites of interest, M1_L (top) and SMA_L (bottom), superposed on the 3D head reconstruction of one subject. Red dot represents the position of the maximum value of the electric field. B. EMG responses to TMS of M1_L (on top) respectively SMA_L (at the bottom). The TMS artifact can be seen at 0 ms. Dotted line on the right indicates the end of SP, the length of the two-way arrow indicating total SP duration. The time point of the first pic of the MEP relative to the time point of TMS is defined as the latency.

TMS of SMA evokes similar motor potentials on intrinsic hand muscles as TMS of M1 during a precise visuomotor tracking task.

Jonathan Entakli¹, Mireille Bonnard², Sophie Chen¹, Jozina De Graaf¹

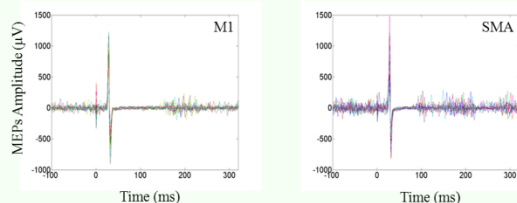
¹ Institute of Movement Sciences, UMR 7287, CNRS – Aix-Marseille University, Marseille, France.

² Institut de Neurosciences des Systèmes, UMR 1106, INSERM – Aix-Marseille University, Marseille, France.

Introduction

- The corticospinal (CS) system plays an important role in fine motor control, especially in precision grip tasks (e.g., Lemon et al., 1995).
- Most of the CS projections originate in the primary motor cortex (M1). However, in monkey, CS projections have also been found originating in Supplementary Motor Area (SMA) (He et al., 1995).
- We recently showed direct communication between human SMA and intrinsic hand muscles that seems to be related to the precision of force control (Chen et al., submitted; see poster A419)
- This suggests that CS projections from human SMA exist and become functional when manual force control needs high precision.
- In order to further study these CS projections from SMA, in the present study, we compared the muscle responses to transcranial magnetic stimulation (TMS) of human M1 and SMA during a fine visuomotor force tracking task with the precision grip.

Results

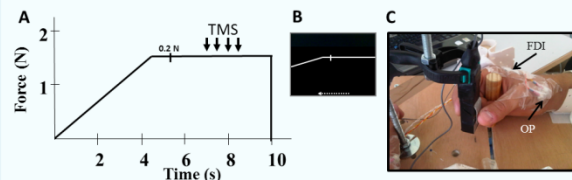


Superimposed EMG responses (n=16) to TMS on M1 (left) and SMA (right) as a function of time, measured on the FDI during force tracking with a cursor of 0.4 N. Results of all correct trials of a typical subject. 0 s corresponds to TMS pulse.

- Very stable EMG responses for both stimulation sites (see figure).
 - Similar MEP amplitude for TMS on M1 and SMA (M1: 1.7 ± 0.9 mV; SMA: 1.4 ± 1.0 mV; $p > 0.05$)
- A) Rectified EMG responses** to TMS on M1 (left) and SMA (right), measured on FDI during force tracking with a cursor of 0.4 N, averaged over all trials for the same subject as above. The confidence interval (represented by the two horizontal black lines) was determined by the **MCD method**. Silent period (SP) is represented by the red dotted lines. 0 s corresponds to TMS pulse. **B) Comparison of SP** for both stimulation sites and both cursor sizes for all subjects.
- Similar MEP latencies and durations for both stimulation sites and both cursor sizes ($p > 0.05$).
 - Interaction between TMS anatomical site and precision of control (i.e., cursor size) for the SP ($F(1,6) = 6.3$, $p < 0.04$).
 - Duncan post hoc test showed :
 - SP 0.2 SMA < SP 0.2 M1 ($p < 0.00005$)
 - SP 0.4 SMA < SP 0.4 M1 ($p < 0.0006$)
 - SP 0.2 M1 > SP 0.4 M1 ($p < 0.04$)
 - SP 0.2 SMA = SP 0.4 SMA ($p > 0.05$)

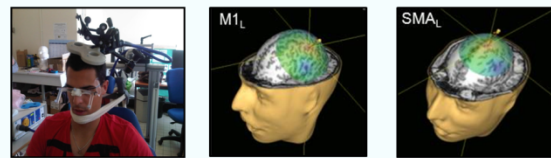
Methods

Behavioural task



- Subjects (N=8) maintained a cursor on a target force profile (A), moving from right to left on a computer screen (B), by applying a force on a custom device with their right hand precision grip (C).
- The precision level of the control was imposed by cursor size: 0.2 or 0.4 N (small cursor, high precision). 20 trials for each cursor size.
- EMG recording: First Dorsal Interosseus (FDI) and Opponens Pollicis (OP) (C).
- For each trial (20 with the small cursor and 20 with the tall), a TMS pulse at one out of four possible instants: 7, 7.5, 8, or 8.5 s after the start of the trial (A).

Neuro-navigated TMS



Experimental setup (left) and 3D representation of target points for left M1 (middle) and left SMA (right) stimulation. The induced electric field by TMS is represented by colours, red most intense. The experiment was conducted at the Neuro-navigated TMS platform in Marseille (CNRS, director Mireille Bonnard).

- TMS target placed on the individual MRI of each subject.
- Stimulation intensity for M1: $1.1 \times$ active motor threshold. Induced electric field at the target: 55 ± 6 V/m.
- Stimulation intensity for SMA: Chosen such that the induced field at the target was similar to that induced on the M1 target by TMS of M1. Induced field at the target: 54 ± 8 V/m.

Data analysis

Pre-processing

- Filtering of EMG : 5-450 Hz
- Rejection of trials for which the cursor was not on the force profile for at least 1 s before TMS.
- Rejection of trials based on common range EMG background level (i.e., 100 ms before TMS) for cursor sizes and anatomical sites.

Induced EMG responses

- Peak-to-peak MEP amplitude
 - MEP latency
 - MEP duration
 - Silent period (SP)
- Mean Consecutive Difference (MCD) method (Garvey et al. 2001)

Statistics

- 2 levels ANOVA for repeated mesures (threshold $p = 0.05$)
- Post-Hoc : Duncan test

Conclusion

- The latency, amplitude and duration of EMG responses evoked by TMS of SMA are similar as those evoked by TMS of M1.
- These results strongly suggest functional CS projections from SMA on hand muscle motoneurons.
- However, for similar amplitudes, the SP following TMS of SMA is shorter than that following TMS of M1. This suggests different intracortical circuits for M1 and SMA.

He et al. (1995) Topographic organization of corticospinal projections from the lobe frontal: motor areas on the medial surface of the hemisphere. *Journal of Neuroscience* 15: 3284-3306.

Lemon et al (1995) Corticospinal control during grasp, and precision lift in man. *Journal of Neuroscience* 15(9): 6145-6156.

Garvey et al. (2001) New graphical method to measure silent periods evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 145:1-1460.

Chen et al. Functional corticospinal projections from supplementary motor area revealed by corticomuscular coherence during precise grip force control (submitted).

Communication affichée internationale 2: ECSS, 2013, Barcelone

TMS of human SMA leads to similar MEP as those for M1 but with smaller silent periods in a precise force control task.

Jonathan Entakli¹, Mireille Bonnard², Sophie Chen¹, Jozina De Graaf¹

¹ ISM (Aix-Marseille University, France), ² INS (Marseille, France).

Introduction

The corticospinal (CS) system plays an important role in fine motor control, especially in precision grip tasks (*Lemon et al., 1995*). Most of the CS projections originate in the primary motor cortex (M1). However, in monkey, CS projections have also been found originating in Supplementary Motor Area (SMA) (*He et al., 1995*). We recently showed direct communication between human SMA and intrinsic hand muscles that seems to be related to the precision of force control (*Chen et al., 2013*). This suggests that CS projections from human SMA exist and become functional when manual force control needs high precision. In order to further study these CS projections from SMA, we compared the muscle responses to transcranial magnetic stimulation (TMS) of human M1 with that of SMA during a fine visuomotor force tracking task.

Methods

Eight right handed subjects maintained a cursor on a target profile, moving from right to left on a computer screen, by applying a force on a custom device with their right hand precision grip. The precision level of the control was imposed by two cursor sizes (small cursor = high precision). Neuronavigated TMS was used to stimulate left M1 and SMA. We compare the motor evoked potentials (MEP) on an intrinsic hand muscle between SMA and M1 stimulation.

Results

The MEPs for both stimulation sites were very stable across trials. SMA stimulation evoked MEPs on right FDI with similar latency, amplitude, and duration as M1 stimulation, but with a significant shorter silent period (SP) ($p < 0.0005$).

Discussion

The CS projections from SMA on hand muscle motoneurons seem to be as functional as those from M1 during precise force control tasks. However, the SP following TMS of SMA is shorter than that following TMS of M1, which suggests that the intracortical circuits are different between the two cortical sites. Moreover, the difference observed between SP for the high and low precision for M1 but not for SMA stimulation suggests that M1 and SMA are differently involved in the fine force control.

References

- He SQ, Dum RP, Strick PL. (1995). *J Neurosci* 15: 3284-3306.
- Lemon RN, Johansson RS, Westling G. (1995). *J Neurosci* 15(9): 6145-6156.
- Chen S, Entakli J, Bonnard M, De-Graaf J. (2013). *PLoS ONE* 8(3) : e60291.

TMS of human SMA leads to similar MEP as those for M1 but with smaller silent periods during precise force control

Jonathan Entkilt¹, Mireille Bonnard², Sophie Cheni¹, Jozina De Graaf¹


¹ Institute of Movement Sciences, UMR 7287, CNRS – Aix-Marseille University, Marseille, France.

² Institut de Neurosciences des Systèmes, UMR 1106, INSERM – Aix-Marseille University, Marseille, France



Introduction

- Holding and manipulating an object between thumb and index (precision grip) is the highest expression of dexterity.
- Hand muscles responsible of dexterity are steered by the lateral corticospinal system (CS) (Lemon et al., 1995)
- Most of the CS projections originate in the primary motor cortex (M1). However, in monkey, CS projections have also been found originating in supplementary motor area (SMA) (He et al., 1995)
- We recently showed a functional coupling between SMA and the muscles of the hand during isometric contractions requiring high precision (Chen et al., 2013, see cartography)



This suggests that CS projections from human SMA exist and become functional when manual force control needs high precision.

Objectives

- In order to further study these CS projections from SMA, we compared intrinsic hand muscle responses evoked by TMS of h. man M1 and SMA during a precise force control task.

Conclusions

- The induced deviation in force production was similar for TMS on SMA and M1
→ The results obtained for FDI can be generalized to all involved hand muscles.

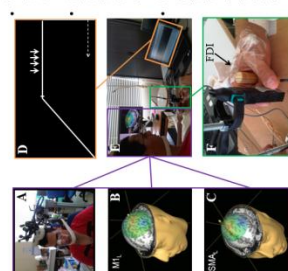
- For equal induced electric field values, MEP latencies and amplitudes were similar for both stimulation sites → **CS projections from human SMA are as rapid and efficient as those from M1 and seem to project directly on spinal motoneurons.**
- The silent period following TMS on SMA was shorter than that following TMS on M1 → **The local intracortical inhibitory networks of M1 and SMA are different.**
- Despite the ongoing activity of M1, silencing SMA by TMS induces a silent period in the muscular activity → **CS projections from SMA seem to be essential for precise force control.**

SMA and M1 both have direct influence on force production during fine manual motor tasks.

Materials & Methods

➤ Protocole and neuro-navigated TMS

- Subjects (N=9) maintained a small cursor on a target force profile moving from right to left on a computer screen, by applying a force on a custom device with their right hand precision grip (D, E, F).
- EMG recording: First Dorsal Interosseus (FDI) (F).
- For each of 40 trials, a TMS pulse at one out of four possible instants: 2.5, 3, 3.5, or 4 s after the start of the stable force period (see arrows in D).
- TMS target placed on the individual MRI of each subject.
- Stimulation intensity for M1: 1.1*active motor threshold. Induced electric field at the target was 54± 5V/m (B).
- Stimulation intensity for SMA: Chosen such that the induced field at the target was similar to that induced on the M1 target by TMS of M1. Induced field at the target was 55± 5V/m (C).



➤ Data analysis

Pre-processing

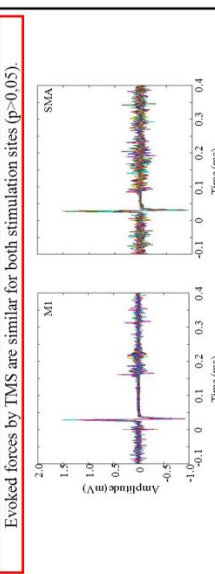
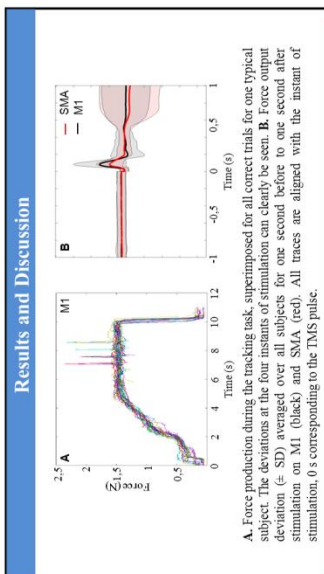
1. Rejection of trials for which the cursor was not on the force profile for at least 1 s before TMS.
2. Filtering of EMG: 5-450 Hz.
3. Rejection of trials based on common range EMG background level (i.e., 100 ms before TMS) for both anatomical sites.

Behavioural and EMG responses

4. Induced peak-to-peak force output deviation.
5. Peak-to-peak MEP amplitude.
6. MEP latency.
7. Silent period (SP), MCD method [5].

Statistics

8. Wilcoxon test (threshold p=0.05).



	M1	SMA
Background (mV)	0.052 ± 0.023	0.052 ± 0.023
MEP latency (ms)	23.1 ± 1.9	22.6 ± 1.7
MEP amplitude (mV)	1.4 ± 0.9	1.3 ± 0.7
Silent period (ms)	115.6 ± 31.4	87.4 ± 20.1

Grand average (± SD) of the EMG background value, MEP latency, MEP amplitude and SP for both stimulation sites.

- Very stable EMG responses for stimulation of both M1 and SMA.
- Similar MEP latencies and amplitudes for both stimulation sites (p > 0.05).
- SP evoked by TMS for SMA is smaller than this evoked by stimulation M1 (p < 0.002).

[1] He et al. (1995) Topographic organization of corticospinal projections from the lateral frontal motor area on the medial surface of the hemisphere. *Journal of Neuroscience* 15: 3284-3296; [2] Lemon et al. (1995) Corticospinal control during reach, grasp, and precision lift in man. *Journal of Neuroscience* 15(9): 6143-6154; [3] Geuey et al. (2001) New graphical method to measure silent periods evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 112(1): 1460; [4] Chen et al. (2013) Functional corticospinal projections from human supplementary motor area revealed by corticospinal coherence during precise grip force control. *PLoS ONE* 8(2): e60281.

jonathan.entkilt@univ-amu.fr

Abréviations

AbPB: Abductor Pollicis Brevis

BOLD: Blood Oxygen Level Dependent

CCM : Cohérence Cortico-Musculaire

CM : Corticomotoneuronal

CS : Corticospinale

CSD : Current Source Density

EEG : Electroencéphalographie

EMG : Electromyographie

FDI : First Dorsal Interosseous

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MCD : Différence Consécutive Moyenne

MEG : Magnétoencéphalographie

MEP : Potentiel Evoqué Moteur

Mn : Motoneurone

M1 : Cortex moteur primaire

PM : Aire Pré-Motrice

PS : Période de Silence

SMA : Aire Motrice Supplémentaire

SMAp : Aire Motrice Supplémentaire proper

SNC : Système Nerveux Central

TFP : Time Frequency Plot

TMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne

Bibliographie

- Andrykiewicz, A., Patino, L., Naranjo, J.R., Witte, M., Hepp-Reymond, M-C., et al. (2007) Corticomuscular synchronization with small and large dynamic force output. *BMC Neurosci.*, **8**, 101.
- Aoki, T., Tsuda, H., Takasawa, M., Osaki, Y., Oku, N., Hatazawa, J. & Kinoshita, H. (2005) The effect of tapping finger and mode differences on cortical and subcortical activities: a PET study. *Exp. Brain Res.*, **160**, 375-383.
- Arai, N., Lu, M.K., Ugawa, Y. & Ziemann, U. (2012) Effective connectivity between human supplementary motor area and primary motor cortex: a paired-coil TMS study. *Exp Brain Res.*, **220**, 78-87.
- Arai, N., Müller-Dahlhaus, F., Murakami, T., Bliem, B., Lu, M.K., Ugawa, Y. & Ziemann, U. (2011) State-dependent and timing-dependent bidirectional associative plasticity in the human SMA-M1 network. *J Neurosci.*, **31**, 15376-15383.
- Aranyi, Z., Mathis, J., Hess, C. & Rosler, K.M. (1998) Task-dependent facilitation of motor evoked potentials during dynamic and steady muscle contractions. *Muscle Nerve.*, **21**, 1309-1316.
- Armand, J., Olivier, E., Edgley, S.A. & Lemon, R. (1996) The structure and function of the developing corticospinal tract. Some key issues. In Wing, A., Haggard, P. & Flanagan, J.R. (Eds), *Hand and Brain: The Neurophysiology and Psychology of Hand Movements*. Academic Press, San Diego, pp. 125-145.
- Armand, J., Olivier, E., Edgley, S.A. & Lemon, R.N. (1997) Postnatal development of corticospinal projections from motor cortex to the cervical enlargement in the macaque monkey. *J. Neurosci.*, **17**, 251-266.
- Baker, A.T., Jalinous, R. & Freeston, I.L. (1985) Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* **1**, 1106-1107.
- Baker, S.N., Olivier, E. & Lemon, R.N. (1997) Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle EMG show task-dependent modulation. *J. Physiol.*, **501**, 225-241.
- Baker, S.N., Kilner, J.M., Pinches, E.M. & Lemon, R.N. (1999) The role of synchrony and oscillations in the motor output. *Exp. Brain Res.*, **128**, 109-117.
- Baker, S.N., Pinches, E.M. & Lemon, R.N. (2003) Synchronization in monkey motor cortex during a precision grip task. II. effect of oscillatory activity on corticospinal output. *J Neurophysiol.*, **89**, 1941-1953.
- Bashir, S., Perez, J.M., Horvath, J.C. & Pascual-Leone, A. (2013) Differentiation of motor cortical representation of hand muscles by navigated mapping of optimal TMS current directions in healthy subjects. *J. Clin. Neurophysiol.*, **30**, 390-395.
- Bear, M.F., Connors, B.W. & Paradiso, M.A. (2002) *Neurosciences: à la découverte du cerveau* (2^{ème} édition). Livre traduit par Nieoullon André
- Bernstein, N. (1967) *The co-ordination and regulation of movements*, Oxford: Pergamon Press.
- Bonnard, M., Galléa, C., De Graaf, J.B. & Pailhous, J. (2007) Corticospinal control of the thumb-index grip depends on precision of force control: a transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imagery study in humans. *Eur. J. Neurosci.*, **25**, 872-880.
- Boudrias, M.H., Belhaj-Saïf, A., Park, M.C. & Cheney, D. (2006) Contrasting properties of motor output from the supplementary motor area and primary motor cortex in rhesus macaques. *Cereb Cortex.* **16**, 632-638.

- Brinkman, C. & Porter, R. (1979) Supplementary motor area in monkey: activity of neurons during performance of a learned motor task. *J Neurophysiol.*, **42**, 681-709.
- Brinkman, C. (1984) Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: short- and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. *J Neurosci.*, **4**, 918-929.
- Butler, J.E., Petersen, N.C., Herbert, R.D., Gandevia, S.C. & Taylor, J.L. (2011) Origin of the low-level EMG during the silent period following transcranial magnetic stimulation. *J. Clin. Neurophysiol.*, **127**, 1409-1414.
- Buys, E., Lemon, R.N., Mantel, G.W.H. & Muir, R.B. (1986) Selective facilitation of different hand muscles by single corticospinal neurons in the conscious monkey. *J. Physiol.*, **381**, 529-549.
- Cabeza, R. (2002) Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychol. Aging*, **17**, 85-100.
- Cabeza, R., Locantore, J.K. & Anderson, N.D. (2003) Lateralization of prefrontal cortex activity during episodic memory retrieval: Evidence for production-monitoring hypothesis. *J. Cognit. Neurosci.*, **2**, 249-259.
- Chainay, H., Krainik, A., Tanguy, M.L., Gerardin, E., Le Bihan, D. & Lehericy, S. (2004) Foot, face and hand representation in the human supplementary motor area. *Neuroreport*, **15**, 765-769.
- Chakarov, V., Naranjo, J.R., Schulte-Mönting, J., Omlor, W., Huehe, F., et al. (2009) Beta-range EEG-EMG coherence with isometric compensation for increasing modulated low-level forces. *J. Neurophysiol.*, **102**, 1115-1120.
- Challis, R.E. & Kitney, R.I. (1991) Biomedical signal processing (in four parts). Part 3. The power spectrum and coherence function. *Med. Biol. Eng. Comput.*, **29**, 225-241.
- Chen, S., Entakli, J., Bonnard, M., Berton, E. & De Graaf, J.B. (2013) Functional corticospinal projections from human supplementary motor area revealed by corticomuscular coherence during precise grip force control. *PLoS One.*, **8**, e60291.
- Christou, E.A. & Carlton, L.G. (2001) Old adults exhibit motor output variability than young adults only during rapid discrete isometric contractions. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **12**, 524-532.
- Civardi, C., Cantello, R., Asselman, P. & Rothwell, J.C. (2001) Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *NeuroImage*, **14**, 1444-1453.
- Conway, B.A., Halliday, D.M., Farmer, S.F., Shahani, U., Maas, P., et al. (1995) Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man. *J. Physiol.* **489**, 917-924.
- Cunnington, R., Bradshaw, J.L. & Iansek, R. (1996) The role of the supplementary motor area in the control of voluntary movement. *Human Movement Science*, **15**, 627-647.
- Cunnington, R., Iansek, R., Thickbroom, G.W., Laing, B.A., Mastaglia, F.L., Bradshaw, J.L. & Phillips, J.G. (1996) Effects of magnetic stimulation over supplementary motor area on movement in Parkinson's disease. *Brain*, **119**, 815-822.
- Dafotakis, M., Sparing, R., Eickhoff, S.B., Fink, G.R. & Nowak, D.A. (2008) On the role of the ventral premotor cortex and anterior intraparietal area for predictive and reactive scaling of grip force. *Brain Res.*, **1228**, 73-80.
- Dai, T.H., Liu, J.Z., Sahgal, V., Brown, R.W. & Yue, G.H. (2001) Relationship between muscle output and functional MRI-measured brain activation. *Exp. Brain Res.*, **140**, 290-300.

- Dettmers, C., Fink, G.R., Lemon, R.N., Stephan, K.M., Passingham, R.E., Silbersweig, D., Holmes, A., Ridding, M.C., Brooks, D.J. & Frackowiak, R.S. (1995) Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain. *J. Neurophysiol.*, **74**, 802-815.
- De Graaf, J.B., Frolov, A., Fiocchi, M., Nazzarian, B., Anton, J.L., Pailhous, J. & Bonnard, M. (2009) Preparing for a motor perturbation: early implication of primary motor and somatosensory cortices. *Hum. Brain Map.*, **30**, 575-587.
- De Luca, C.J. & Forrest, W.J. (1973) Some properties of motor unit action potential trains recorded during constant force isometric contractions in man. *Kybernetik*, **12**, 160-168.
- Deng, Z.D., Lisanby, S.H. & Peterchev, A.V. (2013) Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul.*, **6**, 1-13.
- Diermayr, G., Mclaac, T.L. & Gordon, A.M. (2011) Finger force coordination underlying object object manipulation in the elderly – a mini review. *Gerontology*, **57**, 217-227.
- Dum, R.P. & Strick, P.L. (1991b) The origin of corticospinal projections from the premotor areas frontal lobe. *J Neurosci.*, **11**, 667-689.
- Dum, R.P. & Strick, P.L. (1996) Spinal cord terminations of the medial wall motor areas in macaque monkeys. *J. Neurosci.*, **16**, 6513-6525.
- Dum, R.P. & Strick, P.L. (2002) Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiol. Behav.*, **77**, 677-682.
- Edgley, S.A., Eyre, J.A., Lemon, R.N. & Miller, S. (1990) Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *J. Physiol.*, **425**, 301-320.
- Ehrsson, H.H., Fagergren, A., Jonsson, T., Westling, G., Johansson, R.S. & Forssberg, H. (2000) Cortical activity in precision-versus power- grip tasks: an fMRI study. *J. Neurophysiol.*, **83**, 528-536.
- Ehrsson, H.H., Fagergren, E. & Forssberg, H. (2001) Differential fronto-parietal activation depending on force used in precision grip task: an fMRI study. *J. Neurophysiol.*, **85**, 2613-2623.
- Epstein, C.M., Schwartzberg, D.G., Davey, K.R. & Sudderth, D.B. (1990) Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology*, **40**, 666-670.
- Feige, B., Aertsen, A. & Kristeva-Feige, R. (2000) Dynamic synchronization between multiple cortical motor areas and muscle activity in phasic voluntary movements. *J. Neurophysiol.*, **84**: 2622-2629.
- Ferrier, D. (1876) Functions of the Brain. *Smith Elder*, London.
- Fink, G.R., Frackowiak, R.S., Pietrzyk, U. & Passingham, R.E. (1997) Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *J. Neurophysiol.*, **77**, 2164-2174.
- Flament, D., Goldsmith, P., Buckley, C.J. & Lemon, R.N. (1993) Task dependence of responses in the first dorsal interosseous muscle to magnetic brain stimulation in man. *J Physiol.*, **464**, 361-378.
- Fox, P.T., Burton, H. & Raichle, M.E. (1987) Mapping human somato-sensory cortex with positron emission tomography. *J. Neurosurg.*, **67**, 34-43.
- Fritsch, G. & Hitzig, E. (1870) On the electrical excitability of the cerebellum. *Arch. F. Anat., Physiol. Und wissenschaftl. Mediz.*, Leipzig, **37**, 300-332.
- Fuhr, P., Agostino, R. & Hallett, M. (1991) Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, **81**, 257-262.
- Fukaya, C., Katayama, Y., Kobayashi, K., Kasai, M., Oshima, H. & Yamamoto, T. (2003) Impairment of motor function after frontal lobe resection with

- preservation of the primary motor cortex. *Acta Neurochir. Suppl.*, **87**, 71-74.
- Fulton (1935) A note on the definition of "motor" and "premotor" areas. *Brain*, **58**, 311-316.
- Gagné, M. & Schneider, C. (2007) Dynamic changes in corticospinal control of precision grip during wrist movements. *Brain Res.*, **1164**, 32-43.
- Galléa, C., de Graaf, J.B., Bonnard, M. & Pailhous, J. (2005) High level of dexterity: differential contributions of frontal and parietal areas. *Neuroreport*, **16**, 1271-1274.
- Galléa, C., De Graaf, J.B., Pailhous, J. & Bonnard, M. (2008) Error processing during online motor control depends on the response accuracy. *Behav Brain Res.*, **193**, 117-125.
- Garnero, L. (2001) Les bases physiques et physiologiques de la magnétoencéphalographie et de l'électroencéphalographie. Ecole pratique MEG/EEG.
- Garvey, M.A., Ziemann, U., Becker, D.A. & Bartko, J.J. (2001) New graphical method to measure silent periods evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.*, **112**, 1451-1460.
- Gerloff, C., Braun, C., Staudt, M., Hegner, Y.L., Dichgans, J., et al. (2006) Coherent corticomuscular oscillations originate from primary motor cortex: evidence from patients with early brain lesions. *Hum. Brain Mapp.*, **27**, 789-798.
- Goldberg, A.E., Neifeld, J.P., Wolfe, L.G. & Goldberg, S.R. (2008) Correlation of manual dexterity with USMLE and medical student class rank. *J. Sur. Res.*, **147**, 215-221.
- Gross, J., Tass, P.A., Salenius, S., Hari, R., Freund, H.J. & Schnitzler, A. (2000) Cortico-muscular synchronization during isometric muscle contraction in humans as revealed by magnetoencephalography. *J. Physiol.*, **527.3**, 623-631.
- Guiard, Y. (1987) Asymmetric division of labor in human skilled bimanual action: the kinematic chain as a model. *J. Mot. Behav.*, **19**, 486-517.
- Habib, M. (1989) Bases neurologiques des comportements. Chapitre 7: Organisation de la motricité. Page 63-81.12
- Haller, S., Chapuis, D., Gassert, R., Burdet, E. & Klarhöfer, M. (2009) Supplementary motor area and anterior intraparietal area integrate fine-graded timing and force control during precision grip. *Eur. J. Neurosci.*, **30**, 2401-2406.
- Hasegaw, Y., Kasai, T., Kinoshita, H. & Yahagi, S. (2001) Modulation of a motor evoked response to transcranial magnetic stimulation by the activity level of the first dorsal interosseous muscle in humans when grasping a stationary object with different grip widths. *Neurosci Lett.*, **299**, 1-4.
- He, S.Q., Dum, R.P. & Strick, P.L. (1995) Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the medial surface of the hemisphere. *J. Neurosci.*, **15**, 3284-3306.
- Hikosaka, O., Sakai, K., Miyauchi, S., Takino, R., Sasaki, Y. & Putz, B. (1996). Activation of human presupplementary motor area in learning of sequential procedures: a functional MRI study. *J. Neurophysiol.*, **76**, 617-621.
- Hogrel, J.Y., Duchene, J. & Marini, J.F. (1998) Variability of some sEMG parameter estimates with electrode location. *J. Electromyogr. Kinesiol.*, **8**, 305-315.
- Hummelsheim, H., Bianchetti, M., Wiesendanger, M. & Wiesendanger, R. (1988) Sensory inputs to agranular motor fields: a comparison between precentral, supplementary motor area and premotor areas in the monkey. *Exp. Brain Res.*, **69**, 289-298.

- Hutchins, K.D., Martino, A.M. & Strick, P.L. (1988) Corticospinal projections from the medial wall of the hemisphere. *Exp. Brain Res.*, **71**, 667–672.
- Ikeda, A., Lüders H.O., Burgess, R.C. & Shibasaki, H. (1992) Movement-related potentials recorded from supplementary motor area: role of supplementary motor area in voluntary movements. *Brain*, **115**, 1017-1043.
- Inghilleri, M., Berardelli, A., Gruccu, G. & Manfredi, M. (1993) Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol.*, **466**, 521-534.
- Isoda, M. & Tanji, J. (2004) Participation of the primate presupplementary motor area in sequencing multiple saccades. *J. Neurophysiol.*, **92**, 653-659.
- Jeannerod, M., Arbib, M.A., Rizzolatti, G. & Sakata, H. (1995) Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci.*, **18**, 314-320.
- Johnson, A.N., Wheaton, L.A. & Shinohara, M. (2011) Attenuation of corticomuscular coherence with additional motor or non-motor task. *Clin. Neurophysiol.*, **122**, 356–363.
- Kilner, J.M., Baker S.N., Salenius, S., Hari R. & Lemon, R.N. (2000) Human cortical muscle coherence is directly related to specific motor parameters. *J. Neurosci.*, **20**, 8838–8845.
- Kilner, J.M., Baker, S.N., Salenius, S., Jousmäki, V., Hari, R., et al. (1999) Task-dependent modulation of 15-30 Hz coherence between rectified EMGs from human hand and forearm muscles. *J. Physiol.*, **516**, 559–570.
- Kilner, J.M., Baker, S.N., Salenius, S., Hari, R. & Lemon, R.N. (2000) Human cortical muscle coherence is directly related to specific motor parameters. *J. Neurosci.*, **20**, 8838-8845.
- Kilner, J.M., Salenius, S., Baker, S.N., Jackson, A., Hari, R., et al. (2003) Task-dependent modulations of cortical oscillatory activity in human subjects during a bimanual precision grip task. *Neuroimage*, **18**, 67–73.
- Koeneke, S., Lutz, K., Wüstenberg, T. & Jäncke, L. (2004) Bimanual versus unimanual coordination: what makes the difference? *Neuroimage*, **22**, 1336–1350.
- Kouchtir-Devanne, N., Capaday, C., Cassim, F., Derambure, P. & Devanne, H. (2012) Task-dependent changes of motor cortical network excitability during precision grip compared to isolated finger contraction. *J Neurophysiol.*, **107**, 1522-1529.
- Krainik, A., Lehericy, S., Duffau, H., Vlaisic, M., Poupon, F., et al. (2001) Role of the supplementary motor area in motor deficit following medial frontal lobe surgery. *Neurology*, **57**, 871–878.
- Kristeva-Feige, R., Fritsch, C., Timmer, J. & Lücking, C-H. (2002) Effects of attention and precision of exerted force on beta range EEG-EMG synchronization during a maintained motor contraction task. *Clin. Neurophysiol.*, **113**, 124–131.
- Kristeva, R., Patino, L. & Omlor, W. (2007) Beta-range cortical motor spectral power and corticomuscular coherence as a mechanism for effective corticospinal interaction during steady-state motor output. *Neuroimage*, **36**, 785–792.
- Krnjevic, K., Randic, M. & Straughan, D.W. (1964) Cortical inhibition. *Nature.*, **201**, 1294-1296.
- Kuhtz-Buschbeck, J.P., Ehrsson, H.H. & Forssberg, H. (2001) Human brain activity in the control of fine static precision grip forces: an fMRI study. *Eur. J. Neurosci.*, **14**, 382-390.

- Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P. & Marsden, C.D. (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J. Neurophysiol.*, **471**, 501-519.
- Kunzle, H. (1978) An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (areas 6 and 9) in macaca fascicularis. *Brain and Behavioral Evolution*, **15**, 185-234.
- Kuypers H.G. (1981) Anatomy of the descending pathways. Brookhart, J.M., Mountcastle, V.B., (Eds). In :Motor Control. (hand-book of physiology, Sect I, The nervous systems, vol II), pp. 597-666. American Physiological Society, Bethesda.
- Lattari, E., Velasques, B., Paes F., Cunha, M., Budde, H., et al. (2010) Corticomuscular coherence behavior in fine motor control of force: a critical review. *Rev. Neurol.*, **51**, 610-623.
- Lawrence, D.G. & Kuypers, H.G.J.M. (1968a) The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain.*, **91**, 1-14.
- Lawrence, D.G. & Kuypers, H.G.J.M. (1968b) The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathway. *Brain.*, **91**, 15-36.
- Lemon, R.N. (1979) Thalamic pathway for rapid afferent input from hand motor cortex in the monkey [proceedings]. *J. Physiol.*, **292**, 55-56.
- Lemon, R.N. & Mantel, G.W. (1989) The influence of changes in discharge frequency of corticospinal neurones on hand muscles in the monkey. *J. Physiol.*, **413**, 351-378.
- Lemon R.N. (1993) The G. L. Brown Prize Lecture. Cortical control of the primate hand. *Exp Physiol* **78** : 263-301.
- Lemon, R.N., Johansson, R.S. & Westling, G. (1995) Corticospinal control during reach, grasp, and precision lift in man. *J. Neurosci.*, **15**, 6145-6156.
- Lemon, R.N., Baker, S.N. Davis, J.A., Kirkwood, P.A., Maier, M.A. & Yang, H.S. (1998) The importance of the cortico-motoneuronal system for control of grasp. *Norvatis Found Symp.*, **218**, 202-218.
- Lemon, R.N., Maier, M.A., Armand, J., Kirkwood, P.A. & Yang, H.W. (2002) Functional differences in corticospinal projections from macaque primary motor cortex and supplementary motor area. *Adv Exp Med Biol.*, **508**, 425-434.
- Lemon, R.N. & Griffiths, J. (2005) Comparing the function of the corticospinal system in different species: organizational differences for motor specialization?. *Muscle Nerve.*, **32**, 261-279.
- Lemon, R.N. (2008) Descending pathways in motor control. *Annu. Rev. Neurosci.*, **31**, 195-218.
- Liu, J.Z., Shan, Z.Y., Zhang, L.D., Sahgal, V., Brown, R.W. & Yue, G.H. (2003) Human brain activation during sustained and intermittent submaximal fatigue muscle contractions: an fMRI study. *J. Neurophysiol.*, **90**, 300-312.
- Lo Conte, L.R. & Merletti, R. (1995) Advances in processing of surface myoelectric signals: Part 2. *Med. Biol. Eng. Comput.*, **33**, 373-384.
- Lu, M.K., Arai, N., Tsai, C.H. & Ziemann, U. (2012) Movement related cortical potentials of cued versus self-initiated movements : double dissociated modulation by dorsal premotor cortex versus supplementary motor area rTMS. *Hum Brain Mapp.*, **33**, 824-839.
- Macpherson, J.M., Wiesendanger, M., Marangoz, C. & Miles, T.S. (1982) Corticospinal neurons of the supplementary motor area of the monkey. *Exp Brain Res.*, **48**, 81-88.

- Maier, M.A., Bennett, K.M., Hepp-Reymond, M.C. & Lemon, R.N. (1993) Contribution of the monkey corticomotoneuronal system to the control of force in precision grip. *J. Neurophysiol.*, **69**, 772-785.
- Maier, M.A., Armand, J., Kirkwood, P.A., Yang, H.-W., Davis, J.N. & Lemon, R.N. (2002) Differences in the corticospinal projection from primary motor cortex and supplementary motor area to macaque upper limb motoneurons: an anatomical and electrophysiological study. *Cereb Cortex*, **12**, 281-296.
- Maris, E., Schoffelen, J.-M. & Fries, P. (2007) Nonparametric statistical testing of coherence differences. *J. Neurosci. Methods*, **163**, 161-175.
- Matsunaga, K., Maruyama, A., Fujiwara, T., Nakanishi, R., Tsuji, S. & Rothwell, J.C. (2005) Increased corticospinal excitability after 5 Hz rTMS over the human supplementary motor area. *J. Physiol.*, **562**, 295-306.
- Mattay, V.S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A.R., Das, S., Callicott, J.H. & Weinberger, D.R. (2002) Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function. *Neurology*, **58**, 630-635.
- Matthews, P.B.C. (1972) Mammalian muscle receptors and their central actions. London:Arnold.
- Mendez-Balbuena, I., Huethe, F., Schulte-Mönting, J., Leonhart, R., Manjarrez, E., et al. (2011) Corticomuscular coherence reflects interindividual differences in the state of the corticomuscular network during low-level static and dynamic forces. *Cereb. Cortex*, **22**, 628-638.
- Meng, F., Tong, K.-Y., Chan, S.-T., Wong, W.-W., Lui, K.-H., Tang, K.-W., Gao, X. & Gao, S. (2008) Study on connectivity between coherent central rhythm and electromyographic activities. *J. Neural Eng.*, **5**, 324-332.
- Merletti, R. & Parker, P.A. (2004) Electromyography: physiology, engineering, and noninvasive applications. IEEE/John Wiley & Sons Ed, Hoboken.
- Merton, P.A. & Morton, H.B. (1980) Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, **285**, 227-231.
- Merton, P.A., Hill, D.K. & Morton, H.B. (1981) Indirect and direct stimulation of fatigued human muscle. *Ciba. Found. Symp.*, **82**, 120-129.
- Mills, K.R., Boniface, S.J. & Schubert, M. (1992) Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, **85**, 17-21.
- Mima, T. & Hallett, M. (1999) Corticomuscular coherence: a review. *J. Clin. Neurophysiol.*, **16**, 501-511.
- Mitra, P.P. & Pesaran, B. (1999) Analysis of dynamic brain imaging data. *Biophys. J.* **76**, 691-708.
- Muir, R.B. & Lemon, R.N. (1983) Corticospinal neurons with a special role in precision grip. *Brain Res.*, **261**, 312-316.
- Murray, E.A. & Coulter, J.D. (1981) Organization of corticospinal neurons in the monkey. *J. Comp. Neurol.*, **195**, 339-365.
- Nachev, P., Kennard, C. & Husain, M. (2008) Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Rev. Neurosci.*, **9**, 856-869.
- Nakajima, K., Maier, M.A., Kirkwood, P.A. & Lemon, R.N. (2000) Striking differences in transmission of corticospinal excitation to upper limb motoneurons in two primate species. *J. Neurophysiol.*, **84**, 1-12.
- Naranjo, J.R., Wang, X., Schulte-Mönting, J., Huethe, F., Maurer, C., et al. (2010) Corticospinal interaction during isometric compensation for modulated forces with different frequencies. *BMC Neurosci.*, **11**, 157.

- Nardone, R., Venturi, A., Ausserer, H., Ladurner, G. & Tezzon, F. (2008) Cortical silent period following TMS in a patient with supplementary sensorimotor area seizures. *Exp Brain Res*, **184**, 439-443.
- Ohara, S., Nagamine, T., Ikeda, A., Kunieda, T., Matsumoto, R., Taki, W., Hashimoto, N., Baba, K., Mihara, T., Salenius, S. & Shibasaki, H. (2000) Electrocorticogram-electromyogram coherence during isometric contraction of hand muscle in human. *J Clin Neurophysiol*, **111**, 2014-2024.
- Oldfield, R.C. (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, **9**, 97-113.
- Omlor, W., Patino, L., Hepp-Reymond, M-C. & Kristeva, R. (2007) Gamma-range corticomuscular coherence during dynamic force output. *NeuroImage*, **34**, 1191-1198.
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., Schoffelen, J-M. (2011) FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput. Intell. Neurosci.*, **2011**, 156869.
- Palmer, C. Schmidt, E.M. & McIntosh, J.S. (1981) Corticospinal and corticorubral projections from the supplementary motor area in the monkey. *Brain Res*, **209**, 305-314.
- Park, W-H. & Li, S. (2011) No graded responses of finger muscles to TMS during motor imagery of isometric finger forces. *Neurosci Lett*, **494**, 255-259.
- Pascual-Leone, A., Walsh, V. & Rothwell, J. (2000) Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience—virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr. Opin. Neurobiol.* **10**, 232-237.
- Patino, L., Omlor, W., Chakarov, V., Hepp-Reymond, M-C. & Kristeva, R. (2008) Absence of gamma-range corticomuscular coherence during dynamic force in a deafferented patient. *J. Neurophysiol.*, **99**, 1906-1916.
- Pearce, A.J. & Kidgell, D.J. (2010) Comparison of corticomotor excitability during visuomotor dynamic and static tasks. *J. Sci. Med. Sport*, **13**, 167-171.
- Penfield, W. & Boldrey, E. (1937) Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, **60**, 389-443.
- Penfield, A. (1950) The supplementary motor area in the cerebral cortex of man. *Neurol. psychiatr.* **185**, 670-674.
- Penfield, W.G. & Jaspers, H. (1954) Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. *Little, Brown & Co* (eds). Churchill Press, London.
- Pennarthur, A., Contreas, L.S., Arcaute, K. & Dowling, W. (2003) Manual dexterity of older Mexican American adults: a cross-sectional pilot experimental investigation. *Int. J. Ind. Ergonom.*, **32**, 419-431.
- Phillips, C.G. & Porter, R. (1977) Corticospinal neurons. Their role in movement. *Monogr. Physiol. Soc.*, **34**: v-xii, 1-450.
- Picard, N. & Strick, P.L. (1996) Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb. Cortex*, **6**, 342-353.
- Porter, R. & Lemon, R.N. (1993) Corticospinal function and voluntary movement. *Physiological Society Monograph*. Oxford Univ. Press, Oxford, pp. 428.
- Reddy H, Floyer A, Donaghy M and Matthews PM. Altered cortical activation with finger movement after peripheral denervation: comparison of active and passive tasks. *Exp Brain Res* 138: 484-91, 2001
- Reis, J., Swayne, O.B., Vandermeeren, Y., Camus, M., Dimyan, M.A., Harris-Love, M.A., Ragert, P., Rothwell, J.C. & Cohen, L.G. (2008) Contribution of transcranial magnetic stimulation to the

- understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J. Physiol.*, **586**, 325–351.
- Riddle, C.N. & Baker, S.N. (2005) Manipulation of peripheral neural feedback loops alters human corticomuscular coherence. *J. Physiol.*, **566**, 625–639.
- Rohmert, W. (1960) Determination of the recovery pause for static work of man. *Int. Z. Angew. Physiol.*, **18**, 123–164.
- Roland, P.E., Larsen, B., Lassen, N.A. & Skinhøj, E. (1980) Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J. Neurophysiol.*, **43**, 118–136.
- Romo, R., Ruiz, S., Crespo, P., Zainos, A. & Merchant, H. (1993) Representation of tactile signals in primate supplementary motor area. *J. Neurophysiol.* **70**, 2690–2694.
- Rosenberg, J.R., Amjad, A.M., Breeze, P., Brillinger, D.R. & Halliday, D.M. (1989) The Fourier approach to the identification of functional coupling between neuronal spike trains. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **53**, 1–31.
- Rossini, P.M., Zarola, F., Stalberg, E. & Caramia, M. (1988) Pre-movement facilitation of motor-evoked potentials in man during transcranial stimulation of the central motor pathways. *Brain Res.*, **458**, 20–30.
- Rouiller, E.M., Moret, V., Tanne, J. & Boussaoud, D. (1996) Evidence for direct connections between the hand region of the supplementary motor area and cervical motoneurons in the macaque monkey. *Eur. J. Neurosci.* **8**, 1055–1059.
- Roulet, B. & Droulers, O. (2010) Neuromarketing: le marketing revisité par les neurosciences du consommateur.
- Rumeau, C., Tzourio, N., Murayama, N., Peretti-Viton, P., Levrier, O., Joliot, M., Mazoyer, B. & Salamon, G. (1994) Location of hand function in the sensorimotor cortex : MR and functional correlation. *Am J Neuroradiol.*, **15**, 567–572.
- Sadato, N., Campbell, G., Ibanez, V., Deiber, M. & Hallett, M. (1996) Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J. Neurophysiol.*, **16**, 2691–2700.
- Sadato, N., Yonekura, Y., Waki, A., Yamada, H. & Ishii, Y. (1997) Role of the supplementary motor area and the right premotor cortex in the coordination of bimanual finger movements. *J. Neurosci.*, **17**, 9667–9674.
- Safri, N.M., Murayama, N., Igasaki, T. & Hayashida, Y (2006) Effects of visual stimulation on cortico-spinal coherence during isometric hand contraction in humans. *Int. J. Psychophysiol.*, **61**, 288–293.
- Sailer, A., Dichgans, J. & Gerloff, C. (2000) The influence of normal aging on the cortical processing of a simple motor task. *Neurology*, **55**, 979–985.
- Säisänen, L., Pirinen, E., Teitti, S., Könönen, M., Julkunen, P., Määtä, S. & Karhu, J. (2008) Factors influencing cortical silent period: Optimized stimulus location, intensity and muscle contraction. *J. Neurosci. Methods.*, **169**, 231–238.
- Salenius, S., Portin, K., Kajola, M., Salmelin, R., Hari, R. (1997) Cortical control of human motoneuron firing during isometric contraction. *J. Neurophysiol.*, **77**, 3401–3405.
- Sastre-Janer, F.A., Regis, J., Belin, P., Mangin, J.F., Dormont, D., Masure, M.C., Remy, P., Frouin, V. & Samson, Y. (1998) Three-dimensional reconstruction of the human central sulcus reveals a morphological correlate of the hand area. *Cereb Cortex.*, **8**, 641–647.
- Schieber, M.H. (1995) Muscular production of individuated finger movements: the roles of extrinsic finger muscles. *J. Neurosci.*, **15**, 284–297.

- Schieber, M.H. & Santello, M. (2004) Hand function: peripheral and central constraints on performance. *J. Appl. Physiol.*, **96**, 2293-2300.
- Schieppati, M., Trompetto, C. & Abbruzzese, G. (1996) Selective facilitation of responses to cortical stimulation of proximal and distal arm muscles by precision tasks in man. *J. Physiol.* (Lond.), **491**, 551-562.
- Schmidt, S., Cichy, R.M., Kraft, A., Brocke, J., Irlbacher, K. & Brandt, S.A. (2009) An initial transient-state and reliable measures of corticospinal excitability in TMS studies. *Clin. Neurophysiol.*, **120**, 987-993.
- Schoffelen, J-M., Poort, J., Oostenveld, R. & Fries, P. (2011) Selective movement preparation is subserved by selective increases in corticomuscular gamma-band coherence. *J. Neurosci.*, **31**, 6750-6758.
- Siebner, H.R., Dressnandt, J., Auer, C. & Conrad, B. (1998) Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve.*, **21**, 1209-1212.
- Sirin, A.V. & Patla, A.E. (1987) Myoelectric changes in the triceps surae muscles under sustained contractions. Evidence for synergism. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* **56**, 238-244.
- Smith, A.M. (1979) The activity of supplementary motor area neurons during a maintained precision grip. *Brain Res.*, **172**, 315-327.
- Smith, A.M., Bourbonnais, D. & Blanchette, G. (1981) Interaction between forced grasping and the learned precision grip after ablation of the supplementary motor area. *Brain Res.*, **222**, 395-400.
- Spieser, L., Aubert, S., & Bonnard, M. (2013) Involvement of SMAp in the intention-related long latency stretch reflex modulation: A TMS study. *Neurosci.* **246**, 329-341.
- Tallon-Baudry et Bertrand (1999) Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends. Cogn. Sci.*, **3**, 151-162.
- Tanji J. (1994) The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci Res* **19** : 251-268.
- Tanji, J. (1996) New concepts of the supplementary motor area. *Current opinion in Neurobiology*, **6**, 782-787.
- Tempel, L.W. & Perlmutter, S.J. (1992) Vibration-induced regional cerebral blood flow responses in normal aging. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **12**, 554-561.
- Teitti, S., Määttä, S., Säisänen, L., Könönen, M., Vanninen, R., Hannula, H., Mervaala, E. & Karhu, J. (2008) Non-primary motor areas in the human frontal lobe are connected directly to hand muscles. *NeuroImage.*, **40**, 1243-1250.
- Terao, Y. & Ugawa, Y. (2002) Basics mechanisms of tms. *J. Clin. Neurophysiol.*, **19**, 322-343.
- Thickbroom, G.W., Phillips, B.A., Morris, I., Byrnes, M.L., Sacco, P. & Mastaglia, F.L. (1999) Differences in functional magnetic resonance imaging of sensorimotor cortex during static and dynamic finger flexion. *Exp. Brain Res.*, **126**, 431-438.
- Thielscher, A. & Kammer, T. (2002) Linking physics with physiology in TMS: a sphere field model to determine the cortical stimulation site in TMS. *NeuroImage.*, **17**, 1117-1130.
- Tinazzi, M., Farina, S., Tamburin, S., Facchini, Stefano., Fiaschi, Antonio., Restivo, D. & Berardelli, A. (2003) Task-dependent modulation of excitatory and inhibitory functions within the human primary motor cortex. *Exp Brain Res.*, **150**, 222-229.
- Tokuno, H. & Nambu, A. (2000) Organization of nonprimary motor cortical inputs on pyramidal and nonpyramidal tract neurons of primary motor cortex: an electrophysiological

- study in the macaque monkey. *Cereb. Cortex*, **10**, 58–68
- Toyokura, M., Muro, I., Komiya, T. & Obara, M. (1999) Relation of bimanual coordination to activation in the sensorimotor cortex and supplementary motor area: Analysis using functional magnetic resonance imaging. *Brain Research Bulletin* **48**, 211–217.
- Vaalto, S., Säisänen, L., Könönen, M., Julkunen, P., Hukkanen, T., Määtä, S. & Karhu, J. (2011) Corticospinal Output and Cortical Excitation-Inhibition Balance in Distal Hand Muscle Representation in Nonprimary Motor Area. *Hum. Brain Mapp.*, **32**, 1692–1703.
- Vaillancourt, D.E. & Newell, K.E. (2003) Aging and the time and frequency structure of force output variability. *J. Appl. Physiol.*, **94**, 903–912.
- Van Duinen, H., Renken, R., Maurits, N. & Zijdwind, I. (2007) Effects of motor fatigue on human brain activity, an fMRI study. *NeuroImage*, **35**, 1438–1449.
- Vidailhet, P., Foucher, J., Lauer, V. & Chassagnon, S. (2005) La stimulation magnétique répétitive en thérapeutique neurologique et psychiatrique : des espoirs et des limites en commun. *Epileptologie*, **22**, 157–167.
- Voelcker-Rehage, C. & Alberts, J.L. (2005) Age-related changes in grasping force modulation. *Exp. Brain Res.*, **166**, 61–70.
- Walsh, V. & Cowey, A. (2000) Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* **1**, 73–79.
- Ward, N.S. & Frackowiak, R.S. (2003) Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain*, **126**, 873–888.
- Ward, N.S., Swayne, O.B.C. & Newton, J.M. (2008) Age-dependent changes in the neural correlates of force modulation: An fMRI study. *Neurobiol. Of Aging*, **29**, 1434–1446.
- Wheeler, D.J. (1993) Understanding variation: the key to managing chaos. Knoxville, TN, **SPC Press**.
- Witham, C.L., Riddle, C.N., Baker, M.R. & Baker, S.N. (2011) Contributions of descending and ascending pathways to corticomuscular coherence in humans. *J. Physiol.*, **589**, 3789–3800.
- Witte, M., Patino, L., Andrykiewicz, A., Hepp-Reymond, M-C. & Kristeva, R. (2007) Modulation of human corticomuscular beta-range coherence with low-level static forces. *Eur. J. Neurosci.*, **26**, 3564–3570.
- Wiesendanger, M. & Miles, T.S. (1982) Ascending pathway of low-threshold muscle afferents to the cerebral cortex and its possible role in motor control. *Physiol. Rev.*, **62**, 1234–1270.
- Wiesendanger, R. & Wiesendanger, M. (1985a) The thalamic connections with medial area 6 (supplementary motor cortex) in the monkey (macaca fascicularis). *Exp. Brain Res.*, **59**, 91–104.
- Wiesendanger, M., Hummelsheim, H., Bianchetti, M., Chen, D.F., Hyland, B., Maier, V. & Wiesendanger, R. (1987) Input and output organization of the supplementary motor area. *Nov. Found Symp.*, **132**, 40–62.
- Wise, S.P., Alexander, G.E., Altman, J.S., Brooks, V.B., Freund, H-J., Fromm, C.J., Humphrey, D.R., Sasaki, K., Strick, P.L., Vogel, S. & Wiesendanger, M. (1991) What are the specific functions of the different motor areas? In: *Motor control: concepts and issues* (Humphrey DR, Freund H-J, eds), pp. 463–485. Chichester: Wiley [review].
- Woolsey, C.N., Settlage, P.H., Meyer, D.R., Sencer, W., Pinto hamuy, T. & Travis, A.M. (1952) Patterns of localization in precentral and “supplementary” motor areas and their relation of the concept of a premotor area. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.*, **30**, 238–264.
- Yao, B., Salenius, S., Yue, G.H., Brown, R.W. & Liu, J.Z. (2007) Effects of surface EMG

- rectification on power and coherence analyses: An EEG and MEG study. *J. Neurosci. Methods*, **159**, 215-223.
- Yousry, T.A., Schmid, U.D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A. & Winkler, P. (1997) Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*, **120**, 141-157.
- Yunokuchi, K. & Cohen, D. (1991) Developing a more focal magnetic stimulator. Part II: Fabricating coils and measuring induced current distributions. *J. Clin. Neurophysiol.*, **8**, 112-120.
- Zahak, M. (2012) Signal Acquisition Using Surface EMG and Circuit Design Considerations for Robotic Prosthesis. In Computational intelligence in electromyography analysis- A perspective on current applications and future challenges edited by Ganesh, R. Chapter 18 pages 427-448.
- Ziemann, U., Ishii, K., Borgheresi, A., Yaseen, Z., Battaglia, F., Hallett, M., Cincotta, M. & Wassermann, E.M. (1999) Dissociation of the pathways mediating ipsilateral and contralateral motor-evoked potentials in human hand and arm muscles. *J Physiol (Lond)*, **518**, 895-906.
- Zilles, K., Schlaug, G., Geyer, S., Luppino, G., Matelli, M., Qü, M., Schleicher, A. & Schormann, T. (1996) Anatomy and transmitter receptors of the supplementary motor areas in the human and nonhuman primate brain. *Adv. Neurol.*, **70**, 29-43.