

Année 2012

Thèse n°1956

THÈSE

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 2

Mention : Sciences, Technologie, Santé

Option : Neurosciences

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 décembre 2012

Par Nicolas Langbour

Né(e) le 24 Juillet 1983 à Saint-Avoid (57)

Perturbations des processus d'intégration sensori-motrice dans la crampe de l'écrivain

*Une étude physiopathologique combinant imagerie par résonance
magnétique fonctionnelle et électroencéphalographie-haute résolution*

Membres du Jury

Pr Bernard Bioulac , Bordeaux	Président
Pr Marie Vidailhet , Paris	Rapporteur
Pr Philippe Derambure , Lille	Rapporteur
Dr Marion Simonetta-Moreau , Toulouse	Examineur
Pr Bernard Mazoyer , Bordeaux	Examineur
Pr Pierre Burbaud , Bordeaux	Directeur de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, Pierre Burbaud, sans qui cette thèse n'aurait jamais pu se dérouler dans de bonnes conditions, qui a toujours été très présent et a enrichi ces travaux de manière conséquente. J'ai pu tout au long de ces années apprécier ses qualités intellectuelles, scientifiques et humaines.

Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements aux membres du jury, qui ont accepté de donner de leur temps afin de juger mon travail, Madame Marie Vidailhet et Monsieur Philippe Dermabure, pour avoir accepté le travail de rapporteur, et également Madame Marion Simonetta-Moreau et Messieurs Bernard Bioulac et Bernard Mazoyer, de me faire l'honneur de participer au jury de soutenance.

Je tiens également à remercier Véronique Michel, sans qui tout ce travail n'aurait pas pu être réalisé. Merci pour ton aide précieuse et ton implication quotidienne durant toutes ces années.

Je tiens à remercier Dominique Guehl et Thomas Michelet, pour les nombreux conseils qu'ils m'ont apportés dans la réalisation de ce travail.

Je tiens également à remercier Michèle Allard et Bixente Dilharreguy pour leur aide et leur implication dans les travaux d'imagerie fonctionnelle.

Enfin, un grand merci à l'ensemble des membres de l'IMN et de l'ancien laboratoire 5227, pour votre accueil et votre bonne humeur.

Intitulé et adresse du laboratoire où la thèse a été préparée :

Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293 dirigé par Erwan Bezard,

Université Bordeaux Segalen,

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux cedex, France

Equipe Planification de l'action en situation normale et pathologique dirigée par Pierre Burbaud.

Sommaire

Liste des abréviations	9
Liste des publications	10
Liste des communications	11
Résumé.....	12
Abstract	13
Introduction	15
Chapitre 1 : Revue de la littérature	16
1 Données cliniques et épidémiologiques.....	16
2 Anomalies structurelles dans la dystonie	18
3 Physiopathologie.....	20
3.1 Les perturbations de la motricité.....	20
3.2 Les perturbations des informations somesthésiques.	24
3.3 Les perturbations de l'intégration sensori-motrice.	26
3.4 Troubles de la plasticité cérébrale.....	27
3.5 Troubles de l'inhibition.....	30
4 Traitements.....	33
4.1 Traitement médical	33
4.2 Rééducation fonctionnelle	34
4.3 Stimulation cérébrale	34
4.4 Injections de toxine botulinique.....	35
Chapitre 2 : Etude physiopathologique	36
1 Problématique	36
2 Article 1	38
2.1 Introduction.....	38

2.2	The cortical processing of sensorimotor sequences is disrupted in writer's cramp....	39
2.3	Résultats principaux.....	95
3	Article 2	97
3.1	Introduction.....	97
3.2	What happens in the cortex following movement in writer's cramp ?	98
3.3	Résultats principaux.....	116
	Chapitre 3 : Discussion générale	117
1	Facteurs limitant de l'étude.....	117
2	Points forts de notre étude.....	118
3	Interprétation des données expérimentales dans le cadre de la physiopathologie de la crampe de l'écrivain.	119
3.1	Interprétation phénoménologique des données comportementales	119
3.2	Perturbation des processus d'intégration proprioceptive	119
3.3	Perturbation des aspects exécutifs dans la crampe de l'écrivain	121
3.4	Perturbation des processus de « resetting » cortical après le mouvement.	121
4	Conclusion.....	123
	Annexes.....	124
	Annexe 1 : Schéma d'analyse des données de l' IRMf	125
	Annexe 2 : Schéma d'analyse de la désynchronisation liée à l'événement.....	126
	Annexe 3 : Schéma d'analyse de la cohérence liée à l'événement.....	127
	Annexe 4 : Outil d'analyse des signaux EEG	128
	Annexe 5 : Résultats complémentaires dans la bande Alpha	138
	Bibliographie	142

Liste des abréviations

AMS : aire motrice supplémentaire
APB : muscle court abducteur du pouce
BA : aire de brodmann
BOLD : blood oxygen level dependant
BP : bereitschaftspotential ou potentiel de préparation motrice
DLE: désynchronisation liée à l'événement
DTI : imagerie en tenseur de diffusion
EEGq : électroencéphalographie quantitative
EMG : électromyographie
FDI : muscle interosseux dorsaux
IRM : imagerie par résonance magnétique
IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LAI : inhibition afférente à long terme
LICI : inhibition intra-corticale de latence tardive
M1 : cortex moteur primaire
MEG : magnétoencéphalographie
PEM : potentiel évoqué moteur
PES : potentiel évoqué sensitif
PMv : cortex prémoteur ventral
rCBF : regional cerebral blood flow
rTMS : stimulation magnétique transcrânienne répétée
S1 : cortex somatosensoriel primaire
S2 : cortex somatosensoriel secondaire
SAI : inhibition afférente à court terme
SB : substance blanche
SICI : inhibition intra-cortical de courte latence
SG : substance grise
SGT : tâche de génération de séquence
SLE: synchronisation liée à l'événement
SP : période de silence
ST : tâche sensori-motrice
TEP : tomographie par émission de positons
TMS : stimulation magnétique transcrânienne
VBM : voxel-based morphometry
VCN : onde de variation contingente négative

Liste des publications

Burbaud P, Clair AH, Langbour N et al. Neuronal activity correlated with checking behaviour in the subthalamic nucleus of OCD patients. *Brain. In Press*.

Rotge JY, Aouizerate B, Amestoy V, Lambrecq V, Langbour N, NGuyen TH, Dovero S, Cardoit L, Tignol J, Bioulac B, Burbaud P, D Guehl The associative and limbic thalamus in the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: an experimental study in the monkey. **Transl Psychiatry** (2012) vol. 2 p. e161

Welter et al. Basal ganglia dysfunction in OCD: subthalamic neuronal activity correlates with symptoms severity and predicts high-frequency stimulation efficacy. **Transl Psychiatry** (2011) vol. 1 (5) pp. e5

Rotge et al. Gray matter alterations in obsessive-compulsive disorder: an anatomic likelihood estimation meta-analysis. **Neuropsychopharmacology** (2010) vol. 35 (3) pp. 686-91

Rotge et al. Anatomical alterations and symptom-related functional activity in obsessive-compulsive disorder are correlated in the lateral orbitofrontal cortex. **Biol Psychiatry** (2010) vol. 67 (7) pp. e37-8

Rotge et al. Inverse relationship between thalamic and orbitofrontal volumes in obsessive-compulsive disorder. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** (2009) vol. 33 (4) pp. 682-7

Rotge JY, Langbour N, Dilharreguy B, Bordessoulles M, Guehl D, Bioulac B, Martin-Guehl C, Jaafari N, Aouizerate B, Allard M, Burbaud P. Doubt-related orbitofrontal dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *En cours de révision..*

Michelet M, Bioulac B, Langbour N, Guehl D, Burbaud P. A versatile conflict monitoring system in the anterior cingulate cortex. *En cours de révision.*

Langbour N, Michel V, Dilharreguy B, Guehl D, Allard M, Burbaud P. The cortical processing of sensorimotor sequences is disrupted in writer's cramp. *Soumis.*

Langbour N, Michel V, Dilharreguy B, Guehl D, Allard M, Burbaud P. What happens in the cortex after movement in writer's cramp ? *En préparation*

Liste des communications

Langbour, N., V. Michel, et al. (2009). "Disruption of sensorimotor integration in writer's cramp." *13th International Congress Meeting of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, 2009. Movement Disorders 24: S94-S94.*

Rotge, J. Y., B. Dilharreguy, et al. (2009). "Inverse relationship between thalamic and orbitofrontal volumes in obsessive-compulsive disorder: Magnetic resonance imaging study and meta-regression." *13th International Congress Meeting of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, 2009. Movement Disorders 24: S501-S501.*

Langbour, N., V. Michel, et al. (2010). "Disruption of sensorimotor integration in writer's cramp." *8th CIC Meeting, Bordeaux, 2010. Fundamental & Clinical Pharmacology 24: 11-12.*

Burbaud, P., A. H. Clair, et al. (2010). "Are you really sure? subthalamic neuronal activity during verification processes in obsessive compulsive disorder." *8th CIC Meeting, Bordeaux, 2010. Fundamental & Clinical Pharmacology 24: 12-12.*

Lambrecq, V., N. Langbour, et al. (2011). "Course of gray matter loss in Huntington's disease." *9th CIC Meeting, Grenoble, 2011. Fundamental & Clinical Pharmacology 25: 54-54.*

Burbaud, P., A. Clair, et al. (2011). "Neuronal correlates of doubt in the human subthalamic nucleus: multimodal unit activity related to checking behaviour." *9th CIC Meeting, Grenoble, 2011. Fundamental & Clinical Pharmacology 25: 17-17.*

Résumé

La crampe de l'écrivain est la forme la plus fréquente de dystonies de fonction. Elle se caractérise par l'apparition de contractions musculaires involontaires et soutenues aboutissant à une perturbation sévère de l'écriture. Cette dernière est une tâche motrice séquentielle complexe nécessitant un contrôle continu des informations proprioceptives afin d'adapter la position du membre supérieur et la pression des doigts sur le stylo au cours de l'activité motrice. Dans ce travail de thèse nous avons postulé que l'élément fondamental de la physiopathologie de la crampe de l'écrivain est un trouble de l'intégration sensori-motrice. Pour tester cette hypothèse, nous avons utilisé deux tâches comportementales n'induisant pas de symptôme dystonique. Le sujet devait exécuter une séquence motrice, soit de façon spontanée (tâche SGT), soit sur la base d'une séquence de stimulation tactile précédemment apprise (ST). Les modifications d'activité cérébrale au cours de ces deux tâches ont été étudiées par couplage des techniques d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et d'électroencéphalographie quantitative (EEGq).

Nos résultats suggèrent qu'en l'absence de symptôme dystonique, les patients atteints de crampe de l'écrivain présentent une altération de leur performance motrice dans les deux tâches. Durant l'analyse des informations proprioceptives, l'IRMf montre qu'il existe une diminution du signal Bold au niveau du cortex somesthésique primaire, de l'aire motrice supplémentaire (AMS) et du cortex pariétal. Les données d'EEGq révèlent une diminution de la désynchronisation β (DLE β) au niveau de l'AMS et celles de la cohérence intra-corticale des perturbations du fonctionnement des réseaux pariéto-prémoteurs. Durant la phase motrice, l'IRMf ne révèle aucune différence inter-groupe, mais l'EEGq montre une augmentation de la DLE β dans les régions pariétales postérieures pour la situation SGT, associée à une augmentation de cohérence intra-corticale. Après l'exécution du mouvement, des anomalies de synchronisation β (SLE β) sont également retrouvées dans les deux tâches.

Ces données montrent qu'il existe chez les patients présentant une crampe de l'écrivain, des perturbations de l'analyse séquentielle des informations proprioceptives, ainsi que des anomalies de l'intégration sensori-motrice. Elles sont en rapport avec une altération des relations fonctionnelles entre les cortex pariétaux et prémoteurs. Ces éléments expliquent pourquoi ces patients au cours de l'écriture ont des difficultés à élaborer une réponse motrice adaptée sur la base d'information proprioceptive séquentielle.

Mot clés : Crampe de l'écrivain, intégration sensori-motrice, IRMf, EEGq.

Abstract

Disruption of sensorimotor integration in writer's cramp : *A pathophysiological study combining functional magnetic resonance imaging and high-resolution electroencephalography*

Writer's cramp is the most frequent form of task-specific dystonia. It is characterized by excessive and inappropriate muscle activation resulting in severe disturbance of writing. Writing is a complex sequential motor task requiring the on-line continuous monitoring of proprioceptive information to adjust the position of the upper limb and finger pressure on the pen. In this experimental work, we postulated that the main feature in the pathophysiology of writer's cramp is a sensorimotor integration disorder. To test this hypothesis, we used two behavioral tasks that does not induce dystonic symptoms. The subject performed a motor sequence, either spontaneously (SGT task), or on the basis of a sequence of proprioceptive stimuli previously presented (ST). Changes in brain activity during both tasks were studied by coupling functional magnetic resonance imaging (fMRI) with quantitative electroencephalography (qEEG).

Our results show that writer's cramp patients had impaired motor performances in both tasks whereas they did not exhibit any dystonic symptoms. During the analysis of proprioceptive information, fMRI shows a Bold signal decrease in the primary somatosensory cortex, the supplementary motor area (SMA) and parietal cortex. EEGq data revealed a decrease of β desynchronization (β ERD) in SMA and intra-cortical coherence a disruption of the functional connectivity of parieto-premotor networks. During the motor phase, fMRI reveals no between-group difference, but EEGq showed an increase of β ERD in the posterior parietal regions for the SGT task associated with an increased intra-cortical coherence. During the post-movement period, abnormal β synchronization (β ERS) is also found in both tasks.

This data shows that writer's cramp patient exhibited a disruption in the sequential analysis of proprioceptive information, as well as abnormalities in sensorymotor integration during motor planning. These features are related to an alteration of the functional relationships between the parietal and premotor cortices. These phenomena explain why writer's cramp patient fail to develop an appropriate motor response on the basis of sequential proprioceptive information, as in writing.

Key words : Writer's cramp, sensorimotor integration, fMRI, qEEG

Introduction

La crampe de l'écrivain est une pathologie fascinante à plus d'un titre. Tout d'abord, elle représente la forme la plus fréquente de dystonies dites de fonction, curieux troubles moteurs qui n'apparaissent que lorsque le sujet exerce une activité motrice spécifique. Ces dystonies de fonction concernent des gestes hautement qualifiés pour lesquels le sujet possède une expertise. Cet élément suggère qu'il existe au sein du système nerveux central des programmes moteurs spécifiques pour des activités gestuelles spécialisées. La dystonie de fonction apparaît dans un contexte particulier lorsque le sujet répète de façon intensive une activité gestuelle. Lorsque celle-ci est apparue, c'est pour la vie ; les cas de rémission spontanée étant rares. Cette histoire naturelle de la dystonie de fonction suggère qu'il existe des phénomènes de plasticité pathologique qui vont aboutir à une désorganisation de circuits prémoteurs impliqués dans le contrôle de l'activité motrice concernée. Au delà, les dystonies de fonction représentent un modèle de plasticité pathologique qui pourrait être étendu sans doute à d'autres champs pathologiques. D'où l'intérêt porté par la communauté neurologique à la physiopathologie de la crampe de l'écrivain. Enfin, la crampe de l'écrivain, bien qu'étant un trouble essentiellement d'expression motrice semble être associée à des troubles sensitifs subtils.

Dans ce manuscrit de thèse, nous commencerons par présenter une revue de la littérature en nous focalisant essentiellement sur la physiopathologie de la crampe de l'écrivain. Nous rapporterons ensuite les résultats d'un travail expérimental dans lequel nous avons abordé la physiopathologie de la crampe de l'écrivain sous l'angle d'un trouble de l'intégration sensori-motrice. Le substratum anatomo-fonctionnel y est étudié par le couplage de techniques d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et d'électroencéphalographie quantifiée. Les résultats seront présentés sous la forme de deux articles scientifiques actuellement en cours de soumission. Une discussion générale sera ensuite proposée.

Chapitre 1 : Revue de la littérature

1 Données cliniques et épidémiologiques

La crampe de l'écrivain appartient au groupe nosologique des dystonies de fonctions qui se caractérisent par l'apparition de contractions musculaires involontaires et soutenues survenant lors de gestes fins, hautement répétitifs, dans un contexte moteur spécifique. En dehors de ce dernier, les capacités gestuelles du sujet sont normales. Le terme « Writer's cramp » (crampe de l'écrivain) fut employé la première fois par Growers en 1888 (Gowers, 1888), mais cette pathologie fut déjà observée au XVIII^{ème} siècle sous le terme « paralysie du travail » et fut décrite par la suite par Bell en 1830 et précisée par Sheehy et Marsden en 1982 (Sheehy and Marsden, 1982; Das et al., 2007). La crampe de l'écrivain survient chez l'adulte jeune (en moyenne 38 ans), avec une légère prédominance masculine (Soland et al., 1996; Jedynak et al., 2001), et touche préférentiellement la main dominante. La dystonie s'installe de façon progressive au cours de l'activité d'écriture (voir Figure 1). Le début est souvent insidieux, sous forme de douleurs, de crampe de la main et de l'avant-bras. Initialement, ce sont les muscles distaux et principalement les extenseurs de la main qui sont concernés. Puis, progressivement, les muscles proximaux des avant-bras, du coude et de l'épaule sont atteints, l'écriture devenant de plus en plus illisible (voir Figure 2) (Sheehy and Marsden, 1982; Marsden and Sheehy, 1990; Pekmezovic et al., 2009). La présentation clinique de la crampe de l'écrivain est extrêmement variable. Le plus souvent, il existe une crispation des doigts sur le stylo souvent associée à d'autres troubles posturaux (Schneider et al., 2010a; Hermsdorfer et al., 2011). Il peut exister une extension ou une flexion du poignet, une antépulsion ou une surélévation du bras, une rotation de l'épaule. Parfois la dystonie se traduit par une extension ou une flexion d'un doigt mais peut s'accompagner d'une sérieuse détérioration de l'écriture que le patient verbalise parfois comme une perte du savoir faire, donc d'une apraxie : « je ne sais plus écrire ».

L'évolution de la maladie n'est pas linéaire, la dystonie pouvant s'accroître brusquement sous l'effet de l'anxiété ou à l'opposé disparaître complètement durant de longues années. Même si 1/3 des patients peut présenter des symptômes intermittents, la majorité d'entre eux connaît une évolution progressive avec une diffusion des symptômes à l'autre main et l'apparition de la dystonie pour des fonctions moins spécifiques (Sheehy and Marsden, 1982; Sheehy et al., 1988; Berardelli et al., 1998).

*Document non libre de droits,
non reproduit par respect du droit d'auteur*

Figure 1 : Postures anormales d'un patient lors d'un exercice d'écriture, A-H représente des vues séquentielles prises lors de l'écriture. Adapté de (Marsden and Sheehy, 1990)

*Document non libre de droits,
non reproduit par respect du droit d'auteur*

Figure 2 : Résultat d'un test d'écriture pour deux patients, ayant une forme simple de crampe de l'écrivain (A) et une forme complexe (B). Adapté de (Jedynak et al., 2001)

La prévalence estimée des dystonies focales de fonction dans les pays européens est estimée à 117 (intervalle de confiance de 95% 108-126) par million d'habitant avec une prévalence de la crampe de l'écrivain de 14 (11-17) (ESDE, 2000). Il existe peu de données sur les facteurs de risque pour les dystonies de fonctions. Une histoire familiale est un des facteurs important pour les dystonies primaires. En effet, chez 10 à 20 % des patients avec une dystonie de fonction il existe un contexte familial (Waddy et al., 1991). Trois familles avec une hérédité dominante ont été décrites avec un sujet ayant une crampe du musicien et les autres membres de la famille une crampe de l'écrivain (Schmidt et al., 2006). Les mutations DYT1 commune dans le cadre des dystonies généralisées sont occasionnellement décrites dans les dystonies focales (Gasser et al., 1996; Friedman et al., 2000; Ritz et al., 2009). Il est retrouvé une délétion de 3 paires de bases dans le gène DYT1 (Kamm et al., 2000). D'autres mutations incluant DYT6, DYT7, DYT13 et des anomalies chromosomiques liées au X13 ont été trouvées chez les patients présentant des dystonies focales (Leube et al., 1997; Bhidayasiri et al., 2005). Finalement, les étiologies des dystonies primaires incluant les dystonies de fonctions restent incertaines et associent des facteurs polygénétiques à des facteurs environnementaux.

Parmi les facteurs environnementaux, il est suspecté mais non prouvé le rôle du sur-apprentissage de tâches hautement qualifiées. Le rôle des traumatismes locaux a été également avancé, Sheehy et al. rapportent que 5% de 91 patients avec une crampe de l'écrivain ont présenté un traumatisme de la main dans les 3 mois précédant l'apparition de la dystonie (Sheehy et al., 1988). De plus, des traumatismes focaux liés à des tâches motrices répétitives peuvent être liés avec des dystonies focales (Frucht, 2004). Plus récemment, une étude réalisée dans le but de mettre en évidence d'éventuels facteurs de risque, montre qu'il existerait une relation entre temps d'écriture journalier et la crampe de l'écrivain. Les auteurs suggèrent également que l'augmentation brutale de la durée passée à écrire durant l'année précédente pourrait être un facteur déclenchant la pathologie (Roze et al., 2009).

2 Anomalies structurelles dans la dystonie

Bien que l'IRM morphologique des patients paraisse normale à l'œil nu, de nouvelles techniques d'imagerie ont mis en évidence des anomalies structurelles fines dans la crampe de l'écrivain. La technique VBM (Voxel-Based Morphometry) utilise les images T1 de l'IRM pour détecter et quantifier les modifications volumiques cérébrales (substance grise et substance blanche) entre deux populations d'individus (Whitwell and Josephs, 2007).

Plusieurs études effectuées sur des populations de patients ayant des dystonies focales montrent que les régions les plus souvent affectées sont les ganglions de la base, le cortex, le thalamus et le cervelet. Au niveau des ganglions de la base, il a été retrouvé soit une augmentation bilatérale du volume de la substance grise (SG) du putamen (Black et al., 1998), du globus pallidum, du noyau caudé et de l'accumbens (Egger et al., 2007) soit une diminution bilatérale de la SG du thalamus (voir Figure 3) (Delmaire et al., 2007). Au niveau du cortex, le volume de la SG est augmenté au niveau de l'aire motrice primaire contralatérale à la main affectée et de façon bilatérale au niveau du cortex sensitif primaire (Garraux et al., 2004; Delmaire et al., 2007) ainsi qu'au niveau du cortex préfrontal (Egger et al., 2007).

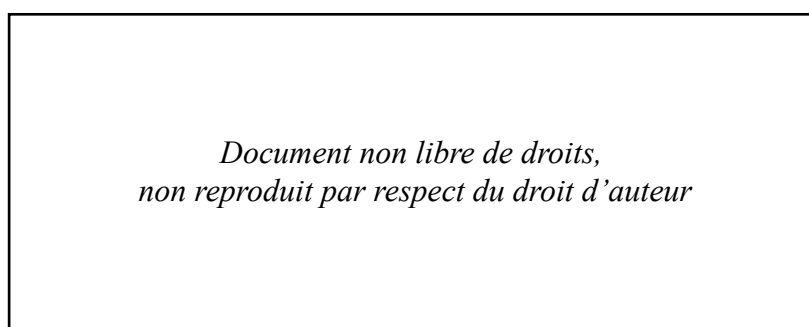


Figure 3 : Résultats de l'analyse en VBM comparant des patients dystoniques à un groupe témoin. Les régions en jaune correspondent à la diminution significative de la SG pour le groupe de patients au niveau du cortex sensori-moteur primaire (partie gauche), du thalamus (au centre) et du cervelet (partie de droite). Adaptée de (Delmaire et al., 2007)

On peut se demander si ces anomalies de volume sont primaires ou bien secondaires à la répétition du mouvement ayant induit la dystonie ? L'hypothèse d'une atteinte secondaire est confortée par l'étude de Granert (2011) qui montre que la densité de substance grise au niveau du cortex moteur primaire correspondant à la région de la main évolue de manière dynamique avec le niveau d'activité manuelle, ainsi une diminution de densité de la substance grise est observée lorsque la main reste immobilisée pendant 4 semaines. Cette diminution disparaît à la suite d'une phase de réentraînement de 8 semaines.

Des renseignements complémentaires sur l'organisation axonale macroscopique du système nerveux sont obtenus grâce à l'imagerie en tenseur de diffusion (DTI). Son principe consiste à mesurer la diffusion de l'eau dans la substance blanche qui varie en fonction de la disposition des fibres nerveuses. La fraction d'anisotropie caractérise le degré d'anisotropie du processus de diffusion, elle est proche de 0 lorsque la diffusion de l'eau se fait dans toutes les directions (comme dans le cortex) et proche de 1 lorsque la diffusion de l'eau se fait dans une seule direction. La fraction d'anisotropie permet alors dans la substance blanche de mettre en évidence les liens de connectivité effective qu'il existe entre les régions cérébrales (Mori

and Zhang, 2006). Grâce à cette technique Delmaire et al. montrent que chez des patients présentant une crampe de l'écrivain la fraction d'anisotropie dans les fibres de connexions reliant le cortex sensori-moteur aux structures sous-corticales est augmentée, ce qui traduirait leur rôle important dans la pathologie (Delmaire et al., 2009). Plus généralement au niveau des dystonies focales, des anomalies de la fraction d'anisotropie ont été également retrouvées au niveau des ganglions de la base, du cortex et du cervelet. Cependant il semble que ces anomalies soient réversibles après traitement par injection de toxine botulinique dans les muscles dystoniques. Les auteurs suggèrent qu'il existerait une plasticité de la substance blanche liée à l'activité (Blood et al., 2006).

3 Physiopathologie

La physiopathologie de la crampe de l'écrivain reste très discutée. Nous allons aborder successivement les perturbations: 1) de la motricité, 2) du traitement des informations sensibles, 3) de l'intégration sensori-motrice, 4) de la plasticité cérébrale, 5) des troubles de l'inhibition.

3.1 Les perturbations de la motricité

Un des aspects remarquables des dystonies de fonctions est l'apparition de la dystonie dans une tâche spécifique et exclusive. Dans la crampe de l'écrivain, la dystonie apparaît uniquement lors d'une tâche d'écriture et les autres activités manuelles sont effectuées normalement. Cette spécificité suggère deux éléments essentiels : d'une part l'existence de programmes spécifiques propres à chaque individu pour l'activité d'écriture (Hepp-Reymond et al., 2009) d'autre part, leur dysfonctionnement isolé lorsque la crampe apparaît (Hu et al., 2006). Plusieurs études ont montré des troubles de la planification motrice supportant l'idée d'une programmation motrice défectueuse. C'est ce qui explique peut-être le côté « apraxique », le patient verbalisant une perte du savoir faire.

La planification motrice peut être analysée au niveau cortical par deux techniques d'électroencéphalographie¹ (EEG), le *bereitschaftspotential* (BP) et la désynchronisation liée à l'événement. Le *bereitschaftspotential* (BP) est un potentiel endogène de préparation motrice qui apparaît lorsque le sujet a l'intention d'exécuter un mouvement volontaire. Il est

¹ L'électroencéphalographie repose sur l'enregistrement des différences de potentiel électrique à l'aide d'électrodes placées à la surface du crâne.

obtenu par moyennage et est composé de deux déflexions, la première *NS1* qui débute environ 2s avant le début du mouvement serait liée à l'activité de l'aire motrice supplémentaire (AMS) et la deuxième *NS2*, commençant environ 400ms avant le début du mouvement serait liée à l'activité des aires motrices primaires bilatérales (Shibasaki and Hallett, 2006). Deuschl et al. montrent que le potentiel *NS2*, avant un mouvement du doigt, a une amplitude réduite au niveau des électrodes controlatérales et centrales chez les patients ayant une dystonie de fonction, ce qui suggère l'existence d'un déficit au niveau du cortex moteur controlatéral avant l'intitiation d'un mouvement volontaire. (Deuschl et al., 1995). Avec cette même technique Yazawa et al. mettent également en évidence une diminution de l'amplitude du BP chez un groupe de patients entre une tâche de contraction et de relaxation musculaire. Il en conclut que les processus préparatoires corticaux de relaxation musculaire ou que l'inhibition motrice est anormale chez les patients dystoniques (Yazawa et al., 1999).

La desynchronisation liée à l'événement (DLE ou ERD pour Event-Related Desynchronisation) correspond à la diminution de puissance de l'EEG dans une bande de fréquence liée à un événement donné. Elle permet ainsi de quantifier au cours du temps la réactivité des rythmes EEG lors des différentes phases d'un paradigme. On note également que l'augmentation de la puissance dans une bande de fréquence correspond à la synchronisation liée à l'événement (SLE ou ERS pour Event-Related Synchronisation). L'analyse de la DLE et de la SLE permet alors d'étudier l'activité corticale lors du mouvement (Derambure et al., 1999). Toro et al. montrent ainsi que lors d'un mouvement n'induisant pas de dystonie il existe une réduction du rythme β (20-30 Hz) sur la région centrale controlatérale avant et après le début du mouvement, ce qui témoignerait d'une anomalie de la commande motrice (Toro et al., 2000). Des perturbations sont aussi retrouvées lors de l'exécution motrice avec une diminution de puissance au niveau du cortex sensori-moteur primaire ipsi et controlatéral dans une tâche d'écriture (Kristeva et al., 2005) (voir Figure 4).

*Document non libre de droits,
non reproduit par respect du droit d'auteur*

Figure 4 Modulation de la puissance du signal EEG dans la bande beta avant le mouvement (A) et pendant une tâche d'écriture (B). (A) Réduction de la DLE pour le groupe dystonique (○= main affectée ● = main non affectée) et pour le groupe contrôle▼. Adapté de (Toro et al., 2000; Kristeva et al., 2005)

Les techniques d'imagerie fonctionnelle tel que IRM fonctionnelle (IRMf) et la tomographie par émission de positons (TEP) sont très utilisées de nos jours, elles nous apportent une autre dimension sur la physiopathologie dans la crampe de l'écrivain en permettant de localiser très précisément l'activité neuronale au cours d'une tâche. L'IRM fonctionnelle par effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependant) utilise les particularités magnétiques de l'hémoglobine (les globules rouges oxygénés par les poumons contiennent de l'oxyhémoglobine non active magnétiquement alors que les globules rouges désoxygénés au niveau des différents tissus contiennent de l'oxyhémoglobine active magnétiquement) pour localiser les variations régionales de flux sanguin. Ces variations locales de flux sanguin seraient un reflet de la consommation en énergie des neurones situés dans cette région, ainsi une augmentation de l'effet Bold traduirait une augmentation de l'activité neuronale (Nair, 2005). La tomographie par émission de positon consiste à repérer les variations locales de flux sanguin (rCBF) à l'aide d'un traceur faiblement radioactif (l'oxygène 15). L'inconvénient majeur de ces deux techniques est leur faible résolution temporelle, les variations hémodynamiques étant plus longues (quelques secondes) que les variations d'activité neuronale (quelques millisecondes). Il est également important de préciser que le niveau d'activation corticale observé grâce à ces techniques dépend de multiples facteurs (Nair, 2005). Chez des patients dystoniques, dans des tâches motrices n'induisant pas de dystonie (flexion/extension de l'index, mouvements répétitifs des doigts), la plupart des études mettent en évidence une diminution du signal Bold au niveau du cortex sensori-moteur primaire et secondaire, de l'AMS de façon bilatérale (voir Figure 5A) (Oga et al., 2002; Islam et al., 2009b), résultat confirmé par une étude en TEP (Ibanez et al., 1999). Ibanez et al. rapportent également que la réduction du rCBF dans les structures sensori-motrices et prémotrices

dépend de la nature de la tâche. Ces diminutions d'activation sont présentes aussi bien lors de la contraction que de la relaxation musculaire et concernent aussi bien le membre dystonique que le membre asymptomatique (Oga et al., 2002). De plus l'étude de Blood (Blood et al., 2004b) montre qu'il existerait une augmentation d'activation au niveau des ganglions de la base (putamen et globus pallidus) maintenue après la fin du mouvement non dystonique (voir Figure 5B). Toutes ces études mettent clairement en évidence qu'il existe des défauts d'activation pendant et après le mouvement alors que les patients n'expriment pas de symptômes pathologiques.

*Document non libre de droits,
non reproduit par respect du droit d'auteur*

Figure 5 : Perturbation de l'activité cérébrale enregistrée au cours de tâches motrices n'induisant pas de symptôme dystonique. (A) résultats de l'étude Oga et al qui montre une diminution de l'activité au niveau de l'AMS. (Oga et al., 2002) (B) Augmentation de l'activité Bold chez les patients dystoniques au niveau du putamen (Put) et du globus pallidus (Gp) durant le mouvement (rectangle vert) et après. Adapté de (Blood et al., 2004b)

Dans les tâches motrices induisant une dystonie (tâche d'écriture), le profil d'activation semble s'inverser. En effet dans une étude d'IRMf, Hu et al. comparent les niveaux d'activation cérébrale lors d'une tâche d'écriture avec un stylo et avec le doigt et montre qu'il existe une augmentation de l'activation au niveau du cortex moteur (cortex sensitif primaire, AMS et cortex prémoteur), de l'hémisphère cérébelleux ipsilatéral et des ganglions de la base (thalamus et putamen) en rapport avec l'écriture au stylo (voir Figure 6) (Preibisch et al., 2001; Hu et al., 2006). Les études en TEP sur ce type de tâche d'écriture font état de résultats similaires (Lerner et al., 2004). Odergren et al. montrent que l'augmentation progressive d'activation dans ces régions serait corrélée à la durée de l'écriture (Odergren et al., 1998). Contrairement aux autres études, Ceballos-Baumann met en évidence une diminution d'activation du cortex moteur primaire et une augmentation des aires frontales

associatives et pariétales associatives au cours de l'écriture (Ceballos-Baumann and Brooks, 1997).

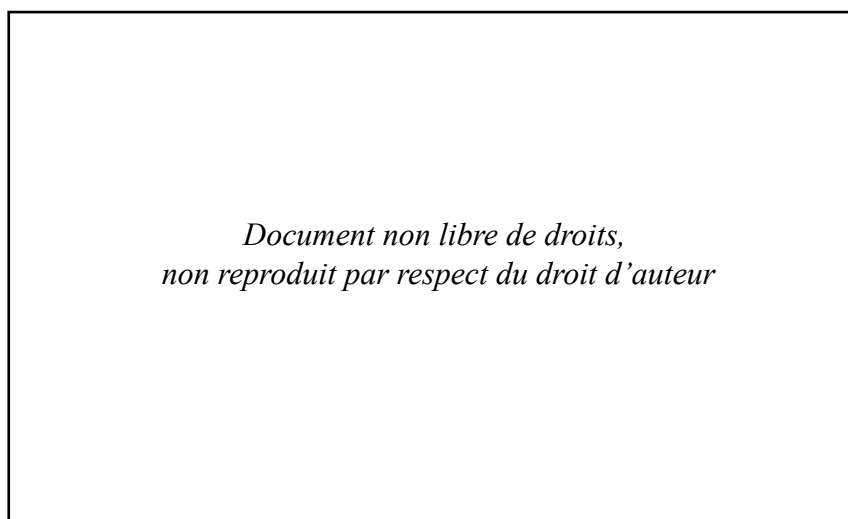


Figure 6 : Activité corticale durant une tâche d'écriture. Adapté de (Hu et al., 2006)

Face à ces modifications d'activité corticale liées aux types de tâches utilisées, il est très difficile de savoir si ces modifications d'activité sont liées soit à un processus moteur défectueux soit à des stratégies de compensation, ou encore correspondraient à des déficits au niveau des feedback somatosensoriels. Une étude récente d'IRMf tente de répondre à cette question en comparant l'imagination d'un mouvement à la vue d'un mouvement chez une population de patients dystoniques. En effet, le réseau activé lors de l'imagination d'un mouvement est largement superposable à celui de l'exécution du mouvement (Decety, 1996) et comprend l'activation des ganglions de la base qui interviennent dans la sélection séquentielle du programme moteur, les cortex moteurs mésial et latéral, qui sont liés à la génération et à la planification du mouvement. Ce réseau semble être perturbé chez les dystoniques avec une réduction d'activation de l'AMS, du cortex prémoteur dorsal latéral, du cortex sensori-moteur ainsi que du putamen et du thalamus (Castrop et al., 2012).

3.2 Les perturbations des informations somesthésiques.

L'existence de perturbation de l'analyse des informations sensibles peut apparaître surprenante chez des patients qui présentent un trouble moteur à priori pur. Cependant de nombreuses données tant cliniques qu'électrophysiologiques vont dans ce sens. Des troubles sensitifs et des sensations de gêne sont décrits quelques semaines ou mois avant l'apparition de la dystonie dans 30 % des dystonies focales et crampes de l'écrivain (Pekmezovic et al.,

2009). On note également que le seuil de douleur à la pression est deux fois plus bas chez les patients dystoniques comparés à des sujets témoins (Lobbezoo et al., 1996). De plus, bien que la sensibilité élémentaire soit habituellement normale chez les patients dystoniques, plusieurs études montrent des anomalies subtiles des informations somesthésiques incluant un déficit de la graphesthésie (Byl et al., 1996a), une altération de la discrimination temporelle et spatiale (Bara-Jimenez et al., 2000a) (Sanger et al., 2001a; Fiorio et al., 2003). La discrimination spatiale est étudiée par la localisation d'une simple touche ou par l'utilisation d'un dôme appliqué sur la peau (Bara-Jimenez et al., 2000a). Le seuil de discrimination spatiale est significativement augmenté chez les patients par rapport aux témoins et n'est pas corrélé à la sévérité ni à la durée de la maladie (Molloy et al., 2003). L'altération de la discrimination temporelle est quant à elle explorée au travers de la capacité à reconnaître deux stimuli plutôt qu'un seul, lorsqu'ils sont appliqués en même temps (Bara-Jimenez et al., 2000a; Tinazzi et al., 2002; Scontrini et al., 2009). Ces anomalies sont ipsi et contralatérales au côté affecté par la dystonie (Tempel and Perlmutter, 1993; Molloy et al., 2003). Plusieurs études en imagerie fonctionnelle chez le sujet normal ont montré que la performance de la discrimination temporo-spatiale met en jeu des connexions entre plusieurs régions corticales et sous corticales incluant les cortex sensitifs, l'AMS, le cingulaire antérieur et les ganglions de la base. L'augmentation d'activité des ganglions de la base (putamen, noyau caudé, pallidum et thalamus latéral) dans une tâche de discrimination spatiale (voir Figure 7) (Peller et al., 2006b) et temporelle (Schneider et al., 2010b) a été confirmé chez des patients présentant une crampe de l'écrivain.

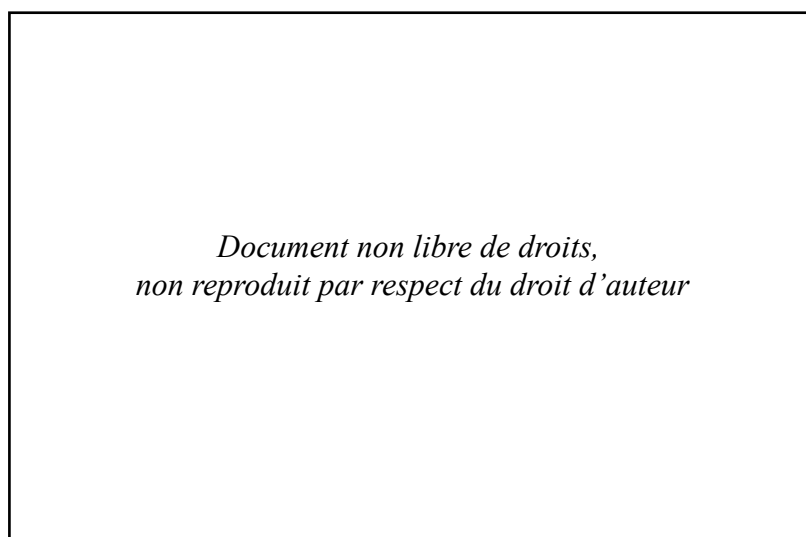


Figure 7 : Augmentation du signal Bold en réponse à une tâche de discrimination spatiale pour un groupe de patients dystoniques et un groupe témoin. Adapté de (Peller et al., 2006b)

La kinesthésie est elle aussi anormale. En effet, le seuil de perception permettant d'identifier correctement la direction d'un mouvement passif d'un doigt est augmenté chez les patients présentant une dystonie focale (Putzki et al., 2006a).

Des troubles de la sensibilité proprioceptive et de la perception de la vitesse du mouvement ont été mis en évidence chez les patients dystoniques, par l'illusion de mouvement (flexion du coude) provoquée par une vibration appliquée sur le tendon du biceps (il s'agit du reflexe tonique de vibration) (Grunewald et al., 1997a; Yoneda et al., 2000a). Ces données électrophysiologiques sont corroborées par de rares études d'imageries fonctionnelles (Butterworth et al., 2003; Nelson et al., 2009) et en PET (Tempel and Perlmutter, 1990, 1993) qui mettent en évidence lors d'une stimulation vibratoire des doigts une réduction d'activation du cortex sensori-moteur primaire et secondaire touchant aussi bien la main affectée que la main saine.

3.3 Les perturbations de l'intégration sensori-motrice.

En plus des anomalies qui peuvent être décrites comme purement sensibles ou motrices, il existe un trouble de l'intégration sensori-motrice suggérée par plusieurs études. Une simple stimulation tactile proprioceptive appliquée à proximité du segment dystonique permet d'atténuer la dystonie : il s'agit du geste antagoniste ou « sensory trick ». Son mécanisme n'est pas encore bien compris. Initialement l'efficacité de cette manœuvre était considérée de nature psychogène dans la mesure où elle permettait au patient de détourner son attention. Plus récemment, des études physiologiques ont mis en évidence une modification du recrutement électromyographique (Tang et al., 2007) et une réduction d'activation de l'AMS et du cortex sensori-moteur au cours de l'exécution du geste antagoniste (Naumann et al., 2000). De plus, les stimulations sensibles peuvent augmenter ou atténuer la dystonie, témoin d'une sensibilité anormale des afférences Ia. Par exemple, l'application d'une vibration sur le tendon ou le corps musculaire du membre dystonique peut induire des co-contractions involontaires du bras et produire une attitude dystonique. Ce phénomène peut être bloqué par la lidocaïne, un anesthésique local qui entraîne un bloc des afférences Ia (Tempel and Perlmutter, 1993; Kaji et al., 1995a; Kaji et al., 1995b). En outre, une rééducation sensitive par la pratique d'une tâche de discrimination tactile peut améliorer les symptômes moteurs (Zeuner et al., 2002). Donc l'addition d'un stimulus sensitif qui ne serait pas présent normalement au cours du mouvement pourrait ajuster le lien entre les afférences sensibles et les paramètres de mouvement permettant ainsi à la commande motrice d'être plus efficace (Murase et al., 2000).

L'onde de variation contingente négative (VCN) permet une évaluation indirecte de l'intégration sensori-motrice. La VCN correspond à un potentiel lent enregistré sur le vertex qui reflète la phase préparatoire du mouvement lorsque celui-ci nécessite l'analyse d'informations sensibles. En utilisant cette mesure Hamano met en évidence une diminution d'amplitude de ce potentiel chez des sujets dystoniques engagés dans une tâche de mouvement de la main (Hamano et al., 1999). Toutes ces études tendent à montrer que le défaut d'intégration des informations sensori-motrices amènerait à des sélections motrices erronées.

3.4 Troubles de la plasticité cérébrale.

Les phénomènes de plasticité corticale en réponse à des stimuli variables peuvent contribuer au développement des dystonies focales. Une des techniques expérimentales pour produire des modifications de la plasticité est le couplage d'une stimulation périphérique (par exemple du nerf médian) avec une stimulation magnétique transcrânienne (TMS) du cortex moteur. Chez le sujet sain, la stimulation nerveuse périphérique augmente la réponse motrice lors de la TMS et la facilitation motrice est limitée aux muscles innervés par le nerf stimulé. Dans le cas des dystonies, cette stimulation couplée produit une réponse excessive (voir Figure 8A) (Quartarone et al., 2003; Weise et al., 2006; Tamura et al., 2009a) mais qui n'est pas limitée à la main affectée (Quartarone et al., 2008). Par ailleurs, cette réponse excessive se normalise avec l'injection de toxine botulinique indiquant un rôle important des entrées afférentes dans la génération des réponses anormales lors de la stimulation couplée (voir Figure 8B) (Kojovic et al., 2011). Une des explications de cette augmentation anormale de la plasticité serait une perturbation des mécanismes homéostatiques permettant l'équilibre entre excitation et inhibition au sein du cortex moteur primaire (Quartarone and Pisani, 2011).

*Document non libre de droits,
non reproduit par respect du droit d'auteur*

Figure 8 : Effet d'une stimulation associative sur la réponse motrice (PEM). (A) Après une stimulation couplée (AS) la réponse motrice des patients dystoniques est très largement supérieure à celle du groupe témoin. Adapté de (Quartarone et al., 2008) (B) L'injection de toxine botulique réduit cette réponse excessive chez les patients dystoniques. Adapté de (Kojovic et al., 2011). APB = muscle court abducteur du pouce, FDI = muscles interosseux dorsaux.

Bien que l'étiologie des dystonies focales reste inconnue et probablement multifactorielle, une des hypothèses dominante est basée sur un apprentissage sensori-moteur intense qui va perturber de façon pérenne le fonctionnement du cortex sensori-moteur primaire. Cette hypothèse suggère que la répétition de mouvements fins et rapides de la main induit une modification de la représentation des doigts au niveau du cortex moteur et sensori-moteur secondaire, traduisant une plasticité excessive. Cette hypothèse est confortée par les modèles animaux développés par Byl et al. (Byl et al., 1996b; Byl, 2007) qui montrent une modification du cortex sensori-moteur chez le singe après la répétition intensive d'un mouvement rapide d'ouverture et fermeture de la main jusqu'à l'apparition de la dystonie. Elle est également en accord avec les études d'IRMf et de magnétoencéphalographie (MEG)

chez l'homme. Une perte de la dédifférenciation de la représentation des doigts est retrouvée, associée à une désorganisation de la somatotopie du cortex sensori-moteur primaire, et en particulier au niveau de l'aire de la main (voir Figure 9) (Bara-Jimenez et al., 1998; Elbert et al., 1998) et du putamen (Delmaire et al., 2005) associée à une superposition des champs récepteurs des doigts adjacents (Elbert et al., 1998; Meunier et al., 2001; Braun et al., 2003; Nelson et al., 2009).

*Document non libre de droits,
non reproduit par respect du droit d'auteur*

Figure 9 : Localisation de l'onde N20 (pic du potentiel évoqué somesthésique) traduisant l'organisation somatotopique du cortex sensori-moteur primaire. Comparés au groupe témoin, les patients dystoniques ont une représentation perturbée des doigts D1 = pouce, D5 = petit doigt. Adapté de (Bara-Jimenez et al., 1998)

Lors de la stimulation vibrotactile des doigts 2 et 5 de la main dystonique, il est noté une réduction de la distance entre la représentation de ces deux doigts au niveau du cortex somatosensoriel primaire (S1) et une réorganisation des champs somatosensoriels au niveau du cortex somatosensoriel secondaire (S2) et du cortex pariétal postérieur (Butterworth et al., 2003; Nelson et al., 2009). Des données similaires sont observées en MEG avec en plus une dédifférenciation somatotopique présente aussi bien du côté de la main dystonique que du côté controlatéral (Meunier et al., 2001). L'identification d'une altération fonctionnelle touchant le cortex de l'hémisphère non affecté est en faveur d'un trait endophénotypique et peut expliquer le développement de la dystonie au niveau de la main controlatérale.

L'altération de la latence et de l'amplitude des réponses corticales de S1 est aussi affectée dans les dystonies focales. En MEG, la stimulation cutanée des doigts produit une réponse sensitive diminuée en amplitude et d'une durée plus longue au niveau de l'hémisphère controlatéral à la main affectée chez les patients aussi bien pour la réponse précoce (70ms) que tardive (100ms). Cette réduction du champ évoqué sensitif est corrélée avec les performances cliniques (McKenzie et al., 2003).

Ces perturbations de la somatotopie et l'extension des champs récepteurs au niveau des cortex sensori-moteurs sont-elles préexistantes ou bien la conséquence de l'activité musculaire excessive et répétée?

3.5 Troubles de l'inhibition

La co-contraction anormale des muscles agonistes et antagonistes est la caractéristique essentielle des dystonies. Les études en électromyographie (EMG) montrent l'existence d'un pattern d'activation prolongé, associée à une perte de la sélectivité des muscles mis en jeu lors d'un mouvement volontaire (Cohen and Hallett, 1988; Marsden, 1988; Berardelli et al., 1998). Une bradykinésie est également souvent rapportée (Inzelberg et al., 1995). Cette co-contraction anormale peut être liée à un défaut d'inhibition à différents niveaux spinal, cortical ou les deux.

Au niveau spinal, l'inhibition réciproque est un processus dans lequel un muscle est inhibé quand l'antagoniste est activé. Ce phénomène est mis en évidence par l'analyse du réflexe H. Celui-ci comporte deux composantes : la première, de latence courte, induite par l'inhibition disynaptique des afférences sensitives Ia du muscle agoniste et la seconde, de latence longue, induite par l'inhibition présynaptique des fibres afférentes proprioceptives. Les études menées chez les patients ayant une crampe de l'écrivain montrent soit une réduction des deux composantes précoce et tardive (Chen et al., 1995), soit uniquement de la composante tardive (Nakashima et al., 1989). La perturbation de l'inhibition réciproque responsable de la co-contraction des muscles est remise en question par d'autres études qui retrouvent aussi une perturbation de l'inhibition réciproque au niveau du bras non affecté par la dystonie chez des patients avec une crampe de l'écrivain et un torticolis spasmodique (Chen et al., 1995). Une des explications de cette atteinte contro-latérale au bras dystonique est que la perturbation de l'inhibition réciproque ne correspond pas à une atteinte primaire de la commande spinale mais qu'elle dépend d'une commande supra-spinale, en particulier d'une altération du fonctionnement des ganglions de la base. De plus, toutes ces études ont étudié l'inhibition réciproque en situation de repos et donc en l'absence de mouvement dystonique.

La perte de l'inhibition a aussi été démontrée au niveau cortical, en utilisant la technique de la TMS. L'excitabilité des voies corticales peut être explorée soit par la méthode du double choc soit par l'étude de la période de silence. La technique du double choc utilise deux chocs magnétiques, le premier correspondant à un stimulus conditionnant suffisant pour activer les neurones corticaux mais trop faible pour évoquer une réponse musculaire, le

deuxième correspond à un stimulus test utilisé à un seuil supraliminaire. Entre les deux chocs, un intervalle de temps variable est appliqué. Le stimulus conditionnant module l'amplitude du potentiel évoqué moteur (PEM) produit par le stimulus test. Si l'intervalle de temps est court, il permet l'étude de l'inhibition intra-corticale de courte latence (SICI) et serait le reflet de l'influence des interneurons inhibiteur intra-corticaux. Pour un intervalle de moins de 5ms, il existe une inhibition médiée par le système GABAergique de type GABA-A (Di Lazzaro et al., 2009) alors que pour un intervalle compris entre 8 et 30ms, on retrouve une facilitation (Ziemann et al., 1996; Hallett, 2000). Un intervalle compris entre 50 et 200ms permet d'étudier l'inhibition intra-corticale de latence tardive (LICI) qui dépendrait des récepteurs GABA-B (Sanger et al., 2001b). Les études menées chez les patients présentant une crampe de l'écrivain montrent une perturbation de la LICI (Ridding et al., 1995; Butefisch et al., 2005), et de la SICI (Chen et al., 1997).

La seconde méthode d'investigation est l'étude de la période de silence (SP pour silent period). Elle est observée après une stimulation magnétique corticale effectuée durant une contraction musculaire volontaire soutenue. La SP est constituée de deux phases, la première est liée à la période réfractaire de la moelle et la deuxième à l'inhibition intra-corticale (Fuhr et al., 1991; Inghilleri et al., 1993). La SP est médiée par des récepteurs de type GABA-B (Werhahn et al., 1999), et semble être plus courte chez les patients dystoniques (Chen et al., 1997; Filipovic et al., 1997) bien que cet élément ne soit pas retrouvé dans toutes les études (Stinear and Byblow, 2005). Cette anomalie est strictement restreinte à la main symptomatique (Chen et al., 1997). D'autres observations montrent que la perturbation de la période de silence est spécifique du type de tâche ; pathologique dans une tâche de prise digitale en pince et normale dans une tâche de prise digitale en force (Tinazzi et al., 2005a) .

L'inhibition intra-corticale apparaît également modulée par les afférences sensitives. Cette modulation est importante pour la sélection des muscles à activer lors d'une tâche motrice fine. Chez les sujets sains, les modifications des entrées sensitives afférentes peuvent modifier le niveau de la SICI. Par exemple, la stimulation proprioceptive induite par vibration musculaire augmente l'excitabilité neuronale du muscle stimulé, l'excitabilité des autres muscles restants inchangée (Rosenkranz et al., 2003). Les modifications des entrées sensitives afférentes semblent jouer un rôle important dans l'activation des muscles concernés pour la réalisation d'un mouvement volontaire. Cette modulation de l'inhibition intra-corticale par les afférences sensitives est perturbée chez les patients dystoniques. La SICI est réduite au repos chez ces derniers (Ridding et al., 1995). La réduction topographique spécifique de la SICI, normalement présente lors d'un mouvement volontaire, est perdue (Stinear and Byblow, 2004b). Cette perte de modulation pourrait expliquer la mise en jeu des co-contractions musculaires et la diffusion de la commande musculaire constatée chez les patients

dystoniques. Chez les sujets sains, le fait de stimuler par une décharge électrique les doigts 2 et 5 de la main module le potentiel évoqué moteur, alors que chez le dystonique, il y a une perte de cette modulation du PEM. Cet élément est donc en faveur d'une altération de l'intégration sensori-motrice. (Simonetta-Moreau et al., 2006a; McDonnell et al., 2007).

Une autre approche consiste à conditionner les PEM par une stimulation électrique proprioceptive ou cutanée (ex : stimulation électrique du nerf médian). On observe alors deux types d'inhibition: l'inhibition afférente à court terme (SAI, 20ms) et l'inhibition afférente à long terme (LAI, 200ms). L'inhibition induite dans cette situation est médiée à la fois par des récepteurs GABA et cholinergiques. Les données de la littérature sont contradictoires, certaines retrouvant une diminution de la SAI chez les dystoniques (Di Lazzaro et al., 2009) alors que d'autres ne retrouvent pas d'altération de SAI (Kessler et al., 2005) ou bien une facilitation au lieu d'une inhibition (Abbruzzese et al., 2001).

L'inhibition périphérique serait une des fonctions du cortex moteur. Lorsque l'on exécute un mouvement, le cerveau active le système moteur qui permet de générer le mouvement spécifique et simultanément de supprimer d'autres mouvements antagonistes. La suppression de mouvements indésirables serait liée à l'inhibition périphérique, ce qui permet de produire un mouvement plus précis. Ce mécanisme est démontré par le fait qu'il existe une diminution significative d'amplitude du potentiel évoqué moteur après l'application de la TMS entre 35 et 70 ms après le début d'un mouvement. L'inhibition périphérique a été surtout étudiée chez les patients dystoniques lors d'un mouvement de l'index. Le PEM est augmenté de façon identique au niveau du muscle fléchisseur superficiel des doigts et de l'abducteur des doigts (Sohn and Hallett, 2004; Stinear and Byblow, 2004a; Beck et al., 2008). Tinazzi et al (Tinazzi et al., 2000) ont aussi évalué l'inhibition périphérique en étudiant le potentiel évoqué sensitif (PES) chez les dystoniques. Ils ont comparé le PES obtenu par la stimulation du nerf médian à celui obtenu par la stimulation du nerf cubital. Ils n'ont pas trouvé de différence entre les PES cubital et médian de façon individuelle chez les patients dystoniques et le groupe témoin. Cependant, les patients présentent un ratio pour les composantes centrales significativement plus élevé, en faveur d'un déficit de l'intégration des entrées afférentes.

La participation du cortex prémoteur dorsal dans la génération de l'inhibition périphérique a été évoquée (Beck et al., 2009). Le cortex prémoteur joue un rôle important dans la sélection du mouvement, en particulier le cortex prémoteur ventral (PMv) pour les mouvements fins des doigts. Les neurones du PMv sont spécialisés dans l'intégration sensori-motrice et sont activés dans la posture de la main durant la préhension. Ils interviennent aussi dans la position des doigts et dans l'élaboration du schéma d'activation des muscles intrinsèques de la main (Davare et al., 2007). Des études d'imagerie par TEP ont mis en

évidence une perturbation de l'activation ipsilatéral du cortex prémoteur chez les patients dystoniques, soit une augmentation d'activation (Ceballos-Bauman, 1997) soit une diminution d'activation (Ibanez, 1999). De son côté, Houdayer et al (Houdayer et al., 2012) montrent que le cortex PMv exerce un effet de modulation sur le cortex moteur primaire (M1) au repos et durant la préparation du mouvement ; cette interaction serait absente chez les sujets dystoniques. Le cortex PMv inhibe M1 au repos et cette inhibition n'est pas augmentée lors de la préparation du mouvement chez les sujets contrôles. Ces études ont également montré un dysfonctionnement des réseaux corticaux prémoteur et des circuits prémoteur-ganglions de la base. Il est avancé l'idée que l'absence d'inhibition de PMv sur M1 au repos chez les patients dystoniques pourrait être secondaire à un déficit de la transmission de type GABA-A. Cette hypothèse est confortée par les études de modèles d'animaux dystoniques qui ont mis en évidence une altération du taux de production GABA au niveau du cervelet, thalamus et striatum (Loscher and Horstermann, 1992) ou une altération de la densité et de l'affinité des récepteurs au GABA dans différentes régions du cerveau (Beales et al., 1990; Nobrega et al., 1995; Alterman and Snyder, 2007). Chez les patients avec une dystonie de la main, une étude par spectroscopie IRM montre une diminution du niveau de GABA dans le cortex sensori-moteur et le noyau lentiforme controlatérale à la main affectée (Levy and Hallett, 2002). Néanmoins ce résultat n'a pas été confirmé dans une étude récente de la même équipe sur une population plus large de patients (Herath et al., 2010). Une étude par TEP chez des patients présentant une dystonie primaire montre une réduction significative de l'expression et de l'affinité des récepteurs GABA au niveau du cortex prémoteur et moteur, des cortex somatosensoriels primaire et secondaire ainsi que du gyrus cingulaire (Garibotto et al., 2011).

4 Traitements

4.1 Traitement médical

Il n'existe aucune étude pharmacologique randomisée, contrôlée démontrant l'efficacité des molécules utilisées dans le traitement de la crampe de l'écrivain. Les traitements proposés sont basés sur l'idée empirique qu'il faut renforcer l'inhibition intracorticale défaillante. Les agonistes GABA comme les benzodiazépines (clonazepan) et le baclofène ont été utilisés (Balash and Giladi, 2004; Jankovic, 2006). Les anticholinergiques ont également été essayés avec l'idée que les mécanismes physiopathologiques de la maladie

sont les mêmes que dans les dystonies primaires. Là aussi, les résultats ne sont pas probants et les effets secondaires importants.

4.2 Rééducation fonctionnelle

Le réentraînement sensitif « sensory retraining », par la lecture du braille (forme d'apprentissage du braille) semble améliorer, non seulement la discrimination spatiale, mais aussi les symptômes moteurs (Zeuner et al., 2002; Byl et al., 2003; Zeuner and Hallett, 2003; Zeuner et al., 2008). L'objectif de cette technique est de restaurer la représentation normale de la somatotopie de la main au niveau du cortex (Bleton et al., 2011).

La stimulation électrique nerveuse transcutanée basée sur l'amélioration des relations entre excitation et inhibition a montré une efficacité temporaire dans une étude randomisée, contrôlée et contre placebo chez 10 patients avec une crampe de l'écrivain après une stimulation appliquée pendant deux semaines (Tinazzi et al., 2005b).

La pratique intensive ou « sensorimotor retuning » repose sur l'idée d'un réapprentissage. Pour certains, les mécanismes d'apprentissage moteur seraient intacts dans la dystonie de fonction et une fonction motrice normale pourrait être retrouvée par la pratique intensive. La technique consiste à immobiliser par une attelle le ou les doigts qui compensent les éventuels doigts dystoniques et à faire effectuer des exercices répétitifs par ces derniers en coordination avec les autres doigts sans attelle (Zeuner et al., 2005). L'idée est celle d'un renforcement de l'inhibition périphérique par un entraînement de l'utilisation individuelle des doigts.

Des méthodes d'immobilisation plus ou moins prolongées ont aussi été utilisées dans le but de stopper l'évolution d'une plasticité excessive et mal adaptée (Priori et al., 2001; Pesenti et al., 2004). Le bras et la main sont immobilisés dans une gouttière pendant 4 semaines puis une rééducation motrice lente de l'écriture est proposée. L'efficacité de ces techniques qui semble pour l'instant transitoire repose sur la dédifférenciation du cortex sensori-moteur et l'éradication du pattern dystonique anormal.

4.3 Stimulation cérébrale

A partir des études ayant montré une efficacité de la thalamotomie stéréotaxique (jonction antérieure et postérieure du noyau ventrooralis) (Goto et al., 1997; Taira and Hori,

2003), il a été proposé de réaliser des stimulations cérébrales profondes du thalamus chez des patients présentant une crampe de l'écrivain sévère et résistant au traitement par la toxine botulinique. Fukaya et al (Fukaya et al., 2007) rapportent une efficacité de la stimulation cérébrale profonde du thalamus dans une courte série de 5 patients ayant une crampe de l'écrivain pure. Cho et al rapportent une amélioration spectaculaire d'une dystonie résistante aux traitements par la stimulation unilatérale du complexe ventro-oralis (Cho et al., 2009).

La rTMS peut moduler l'excitabilité du cortex cérébral soit en la diminuant à basse fréquence, soit en l'augmentant à haute fréquence. La rTMS à basse fréquence (1Hz) a été utilisée au niveau du cortex moteur primaire (Siebner et al., 1999), du cortex prémoteur (Tyvaert et al., 2006) et des cortex sensitifs (Havrankova et al., 2010) avec une amélioration transitoire de l'écriture allant de quelques heures à quelques jours. En utilisant la rTMS à 0,2 Hz au niveau de M1, de AMS ou du cortex prémoteur, Murase et al (Murase et al., 2005) ont montré qu'une efficacité n'était obtenue qu'avec une stimulation appliquée au niveau du cortex prémoteur. Par contre, la stimulation corticale directe (tDCS) par un courant cathodique transcrânien n'a pas d'effet (Benninger et al., 2011).

4.4 Injections de toxine botulinique

La toxine botulique agit surtout sur les moto-neurones alpha, en empêchant la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. L'injection de la toxine au niveau des muscles dystoniques est le traitement de première intention des dystonies focales. Seules les injections de toxine botulique ont montré une efficacité réelle dans le traitement de la crampe de l'écrivain au travers d'études randomisées en double aveugle et contre placebo. Une normalisation de l'écriture sur une longue durée a été rapportée chez plus de la moitié des patients et un effet partiel dans 10% des cas (Tsui et al., 1993; Contarino et al., 2007; Kruisdijk et al., 2007; Dashtipour and Pender, 2008; Simpson et al., 2008). Cependant l'utilisation de la toxine botulique dont le mécanisme reste grossier (on obtient une parésie) doit être tempérée dans le traitement de la crampe de l'écrivain. Certaines formes présentant une hypertonie posturale focalisée d'un doigt ou du poignet peuvent effectivement en bénéficier, alors que d'autres formes plus complexes s'accompagnant d'une perte du savoir faire de l'écriture ne seront pas améliorées.

Chapitre 2 : Etude physiopathologique

1 Problématique

La physiopathologie de la crampe de l'écrivain est complexe et, à ce jour, plusieurs pistes ont été explorées : troubles de l'inhibition intra-corticale, de la planification motrice, de l'analyse des informations sensibles et de l'intégration sensori-motrice. Dans ce travail, nous nous sommes focalisés sur ce dernier aspect qui nous semble prépondérant, tant sur le plan de la clinique que de la physiopathologie. Un des signes constants de la crampe de l'écrivain est en effet le fait que les patients ont tendance à développer une crispation exagérée des doigts sur le stylo. Sur le plan phénoménologique, ce phénomène peut être interprété comme une réaction exagérée en réponse à une mauvaise perception de la position des doigts sur le stylo pendant l'activité d'écriture. En d'autres termes, le problème principal pourrait être un trouble de l'intégration des informations proprioceptives au cours de l'exécution motrice. Il faut remarquer que l'écriture représente très certainement une des activités gestuelles séquentielles la plus complexe. Etudier la physiopathologie de la crampe de l'écrivain suppose donc que nous nous plaçons dans le contexte d'une tâche d'intégration sensori-motrice séquentielle. A ce jour, la plupart des études qui se sont penchées sur les processus d'intégration sensori-motrices dans le cadre de cette pathologie ont utilisé des paradigmes électrophysiologiques (stimulations électriques périphériques, étude de l'inhibition intra-corticale par TMS double chocs) assez éloignées de la réalité clinique.

L'hypothèse principale de ce travail de thèse est qu'il existe dans les dystonies de fonction un trouble de l'intégration séquentielle des informations proprioceptives utiles pour la planification du mouvement d'écriture. Nous avons décidé de mettre au point un paradigme expérimental répondant à plusieurs critères : 1) l'absence d'induction d'un phénotype dystonique ; en effet, l'apparition de contractures musculaires liées au processus dystonique risquait de perturber l'analyse de la planification du mouvement chez ces patients. 2) la nécessité de se rapprocher le plus possible des stimuli proprioceptifs perçus par le sujet en condition écologique ; pour ce faire nous avons utilisé des stimulations proprioceptives digitales. 3) la nécessité d'utiliser une tâche séquentielle, ce qu'est par nature l'écriture.

Nous avons donc choisi deux situations expérimentales apportant des renseignements complémentaires. La première est une tâche d'intégration sensori-motrice (ST) au cours de laquelle le sujet reçoit une séquence de 4 stimulations tactiles qu'il doit mémoriser durant un délai variable ; il doit ensuite restituer la séquence sur le plan moteur en appuyant de façon

séquentielle sur un boîtier tactile. Dans ces conditions, le sujet doit utiliser les informations sensorielles mémorisées pour élaborer la réponse motrice. La seconde est une situation dans laquelle le sujet reçoit les mêmes informations proprioceptives de façon passive sans qu'une mémorisation ne lui soit demandée (SGT). Après un signal Go, il doit générer une réponse motrice séquentielle de son choix. Les deux tâches ST et SGT sont donc en opposition puisque : 1) la soustraction de la tâche ST-SGT pendant la phase de stimulation permet d'étudier le processus d'analyse des informations proprioceptives, 2) la tâche ST est une tâche de restitution motrice d'une séquence apprise (sur la base d'informations proprioceptives) alors que la SGT est une tâche de génération d'une séquence motrice.

L'activité cérébrale pendant la réalisation de ces deux tâches a été étudiée à l'aide de deux techniques complémentaires : l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique nucléaire (IRMf) et l'électroencéphalographie quantitative (qEEG).

Nous avons décidé de présenter les résultats de notre étude physiopathologique sous la forme de deux articles actuellement soumis. Le premier porte sur l'analyse comparée des processus d'intégration sensori-motrice chez des sujets normaux et des patients porteurs d'une crampe de l'écrivain sévère. Le second se focalise sur les processus de synchronisation de l'activité cérébrale qui se produisent après l'exécution du mouvement.

2 Article 1

2.1 Introduction

L'écriture est une tâche motrice séquentielle dans lequel l'information proprioceptive est indispensable pour adapter la posture de la main et la pression des doigts lors des mouvements successifs du stylo. Jusqu'à présent, aucune étude ne s'était focalisée sur la dynamique des réseaux corticaux impliqués dans l'intégration sensori-motrice lors de tâches séquentielles.

L'étude de ces réseaux a été menée en trois étapes, correspondant à des outils méthodologiques complémentaires:

1/ L'IRMf apporte une grande précision spatiale pour étudier les réseaux impliqués dans les différentes phases de notre paradigme (Voir Annexe 1).

2/ L'EEG de haute résolution permet quant à elle, une grande précision temporelle dans l'étude des processus de désynchronisation de l'activité neuronale (traduisant une activation). (Voir Annexe 2/ Annexe 4)

3/ L'analyse de cohérence des données EEG permet de mettre en évidence les relations fonctionnelles entre ces différentes régions en terme de réseau. (Voir Annexe 3/ Annexe 4)

2.2 The cortical processing of sensorimotor sequences is disrupted in writer's cramp

Langbour N^{*1-2}, Michel V^{*1-3}, Diharreguy B⁴⁻⁵, Guehl D¹⁻³, Allard M⁴⁻⁵⁻⁶, Burbaud P¹⁻³

1 Univ. de Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, F-33000 Bordeaux, France; 2 CNRS, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, F-33000 Bordeaux, France; 3 Service de Neurophysiologie Clinique, Hôpital Universitaire Pellegrin, Bordeaux, France; 4 Univ. de Bordeaux, INCIA, UMR 5287, F-33000 Bordeaux, France ; 5 CNRS, INCIA, UMR 5287, F-33000 Bordeaux, France ; 6 Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Universitaire Pellegrin, Bordeaux, France.

(Co-first author)*

Correspondence to: N Langbour, Institut des Maladies Neurodégénératives (CNRS UMR5293), Université Victor Segalen, 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France,
Tel: +335571551, **Fax:** +33556901421, **E-mail address:** nicolas.langbour@u-bordeaux2.fr

Running Title: Sensorimotor integration in writer's cramp

Abstract

Writer's cramp is the most frequent form of task-specific focal dystonia. Beside motor impairment, these patients exhibit mild sensory abnormalities and disruption in sensorimotor integration. Writing is a sequential motor task in which proprioceptive information is critical to adapt hand posture and finger grip during successive movements. So far, the cortical networks involved in sensorimotor integration during sequential tasks have remained unclear. To study this complex process, we designed two non-writing tasks in which subjects had to perform a four-finger motor sequence, either on the basis of a sequence of proprioceptive stimuli previously memorized (sensorimotor task) or freely without using proprioceptive information (sequence generation task). None of these tasks induced dystonic symptoms. Neuronal activation was compared between 15 patients and 15 healthy matched-age controls by event-related functional magnetic resonance imaging and electroencephalography. In these two tasks, the behavioural performances and reaction times of patients compared to controls were clearly impaired. Bold signal was decreased within the left sensorimotor, bilateral parietal cortices and supplementary motor area during the analysis of proprioceptive information but not during motor execution. However, quantitative electroencephalography revealed a subtle disruption in the temporal processing of information. During the sensorimotor task, event-related β -desynchronisation was decreased in patients versus controls in the supplementary motor area for both proprioceptive stimulation and motor execution. It was increased bilaterally in posterior centro-parietal areas during movement execution in the sequence generation task. Furthermore, the intra-cortical coherence of task-related changes was also modified between the two groups of subjects. Hence, event-related coherence between the sensorimotor cortex, supplementary motor area and premotor cortex was diminished in patients compared to controls when they had to analyse proprioceptive information whereas that between the parietal and premotor cortices was increased during the delay. Finally, during movement execution, coherence between the parietal cortex, supplementary motor area and premotor cortex was increased. Taken as a whole, these results show that even when they do not express a phenotype of dystonia, writer's cramp patients are dramatically impaired in the processing of sequential proprioceptive information. A disruption in functional coupling between the parietal and premotor cortices may explain their inability to control a muscular pattern correctly when it requires a subtle analysis of sequential proprioceptive information, as during writing.

Key words: writer's cramp, non-writing task, sequential sensorimotor integration, fMRI, EEG.

Abbreviations: WC: writer's cramp; TD: task-specific focal dystonia; PMC: premotor cortex; SMC: primary sensorimotor cortex; SMA: supplementary motor area; pre-SMA: pre-supplementary motor area; PPC: posterior parietal cortex. fMRI: functional magnetic resonance imaging; qEEG: quantitative electroencephalography.

Introduction

Task-specific focal dystonia (TD) is characterized by excessive and inappropriate muscle activation during highly skilled fine motor tasks, resulting in slow, clumsy movements and impaired task performance. The condition affects highly trained, stereotypical movement patterns, such as writing or playing a musical instrument (Schabrun et al., 2009). Writer's cramp (WC) is the most frequent form of TD (Marsden and Sheehy, 1990; Fahn et al., 1998). While WC is a motor problem, WC patients also exhibit mild sensory abnormalities in spatial (Bara-Jimenez et al., 1998) and temporal (Tinazzi et al., 2000; Fiorio et al., 2003) discrimination. Kinesthesia is also abnormal as revealed by the increased perceptual threshold to identify the direction of a passive finger movement (Putzki et al., 2006b) and abnormalities in the perception of the vibratory tendon (Grunewald et al., 1997b; Yoneda et al., 2000b; Frima et al., 2008).

Evidence has accumulated that there is a pre-existing abnormality in the sensory and motor systems (Tamura et al., 2009b; Hallett, 2011). This has been demonstrated with different techniques such as somatosensory evoked potentials (Bara-Jimenez et al., 1998; Tinazzi et al., 2000; Frasson et al., 2001; Inoue et al., 2004; Murase et al., 2006; Cimatti et al., 2007; Tamura et al., 2009b), positron emission tomography (Tempel and Perlmutter, 1990; Perlmutter et al., 1997), fMRI (Butterworth et al., 2003; Garraux et al., 2004) and transcranial magnetic stimulation (Ridding et al., 1995; Simonetta-Moreau et al., 2006b; McDonnell et al., 2007; Huang et al., 2010). These findings suggest that the dystonic symptoms appear when repetitive movements of the hand become superimposed on latent pathological abnormalities in the sensorimotor system (Quartarone et al., 2005a; Quartarone et al., 2006; Quartarone and Pisani, 2011). This maladaptive response of the brain to repetitive stimuli has been considered to be due to disordered homeostatic plasticity in sensorimotor structures. Repetitive hand movement is an effective strategy to learn new skills, which may be associated with the reorganisation of synaptic efficacy at the neuronal level. When this is disordered, however, the reorganisation of the synaptic efficacy may be directed out of the homeostatic range, leading to overflow of the motor output (Quartarone and Pisani, 2011).

So far, studies of the mechanisms of plasticity in humans have been conducted with electrophysiological techniques that remain at the phenomenological level, as mentioned by Hallett (Hallett, 2011). Consequently, the networks involved in these processes remain unclear. In this study, we postulate that WC patients are particularly impaired when they have to integrate sequential proprioceptive information to perform a fine motor skill, as they do

during writing, and that this phenomenon is linked to a disruption in the processing of sequential information between the parietal and the premotor cortices. To test this hypothesis, we designed a first sensorimotor task in which subjects had to perform a complex sequence of finger movements on the basis of a sequence of proprioceptive stimuli previously applied to the same fingers. In this condition, the subjects had to memorize the proprioceptive information in order to plan the correct motor response. They also performed a second task in which the same proprioceptive sensory stimuli did not have to be memorized. Then they generated a self-paced four-digit motor sequence (sequence generation task). Cortical brain activity was assessed by functional magnetic resonance imaging (fMRI) and quantitative electroencephalography (qEEG) to obtain complementary information. fMRI was used to describe precisely the anatomic network recruited during the different phases of the task. The EEG technique was based on both event-related desynchronisation (ERD), which provided the dynamic of neuronal changes over time and the coherence analysis highlighting the temporal synchronisation of activations between nodes of specific networks. Our goal was to evaluate whether the performances of patients in non-writing tasks requiring sensorimotor integration is associated with a disruption in sensory processing, motor planning or cortico-cortical coherence between parietal and premotor cortices.

Materials and methods

Subjects

We studied 15 patients with idiopathic WC (7 females and 8 males; mean age 47.8 ± 8.8 years) and 15 control subjects (6 females and 9 males; mean age 39.6 ± 11.1 years). All subjects were right-handed according to the Edinburgh handedness inventory. At the time of the study: (i) all patients had symptoms only in the dominant right hand; (ii) none had switched to using the non-dominant left hand in daily life activities; (iii) none had any abnormality of elemental somatosensory function (e.g. tactile, pain and position sensation tested by bedside clinical examination); (iv) none had received a botulinum toxin injection for at least 3 months prior to the examination. Their clinical characteristics are given in supplementary Table 1. Subjects gave their informed consent during a pre-inclusion visit during which a complete neurological examination was performed. Then, they were asked to write a short text of 95 words (516 characters) during which they were timed.

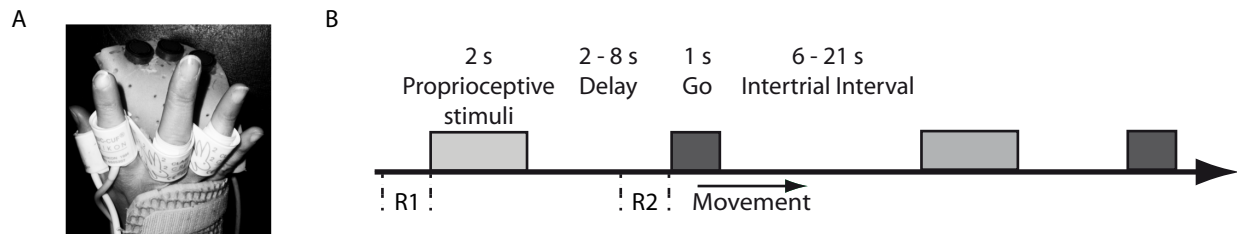


Fig. 1 Experimental task. (A) Photograph of the proprioceptive stimulation device (i.e. 4 pneumatic cuffs were attached to the first four fingers of the right hand) and the response panel. (B) Sequence of events during the two experimental tasks. During the sensorimotor task (ST), the subject had to perform a 4-finger motor sequence on the basis of a sequence of proprioceptive stimuli previously memorized. Each sequence of proprioceptive stimulation was randomly composed of the inflation of four pneumatic cuffs (2s). The subject had to memorize the sequence of stimuli for a variable delay period (random time interval of 2s to 8s) and after the Go sound signal (sound of 1000 Hz; 1s), reproduce the sequence by pressing a response panel. During the sequence generation task (SGT), the design of the task was the same, but the subject did not have to take into account the order of stimulation and had to perform the sequential motor task based on a freely defined sequence of 4-finger movement. R1 and R2 correspond to the reference period for the stimulation phase and the motor execution phase, respectively.

Experimental tasks

We designed two different tasks. (1) During the sensorimotor task, subjects had to perform a four-finger motor sequence on the basis of a sequence of proprioceptive stimuli previously memorized. Each sequence of proprioceptive stimulation was randomly composed of four pneumatic cuffs inflation (100ms inflation and 400ms deflation) attached at the first four fingers of the right hand (thumb, index, middle, ring,) (Fig. 1A). The subject had to memorize the sequence of stimuli for a variable delay period (random time interval of 2s to 8s) and after a Go sound signal (sound of 1000 Hz), reproduce the sequence by pressing a response panel comprising four tensor captors (Fig. 1B). (2) During the sequence generation task, the global design of the task was the same, (i.e. 4 random pneumatic cuffs inflation, variable delay, Go sound signal and response), but the subject did not have to take the order of stimulation into account and had to perform the sequential motor task based on a freely generated sequence of 4 fingers movement. He was asked to generate a different sequence at each trial. Trials containing sequences not comprising four digits were discarded. All events (i.e. sequence of stimuli, go signal and sequence of motor response) were digitalized and used to measure movement timing. Two behavioural timing parameters were calculated: reaction time (RT), defined as the time between the GO signal onset and the first button press of a response sequence; and movement time (MT), defined as the time between the first and the last movements of the sequence. Before each recording session (fMRI and qEEG), a 10-trial test task was used as training session and to adjust the pressure of the pneumatic cuff so that each subject could correctly perceive the stimulation sequence. During qEEG acquisition, each task was performed 4 times (~80 trials per task) while each task was only performed once in fMRI because of the limited recording time.

fMRI acquisition

Structural and fMRI acquisitions were conducted with a Gyroscan ACS NT Power track 6000 1.5T MRI system (Philips Medical System, Best, Netherlands) with a standard circular head coil. A T1-weighted sequence was used for structural MRI (TR = 230ms, TE = 2.5ms, flip angle = 90°, 25 slices, slice thickness = 4 mm, no gap, matrix: 256 × 256 mm). Scans were reviewed by a neuroradiologist to rule out gross structural pathology and assess scan quality. Task-related changes in BOLD were measured using a T2-weighted gradient echo-planar imaging (EPI) sequence (TR = 2.5s, TE = 60ms, flip angle 90°). fMRI measurements covered the whole brain (25 slices, slice thickness = 4 mm, no gap, matrix: 64 × 64 mm, in-plane resolution: 2 × 2 mm). The orientation of the sagittal slices was parallel to the AC-PC line. The scanner automatically discarded the first 3 measurements before each task started. To reduce motion artifacts, the head was immobilized with foam pads. During each task, the participant had his eyes closed and wore headphones. Before scanning, each subject was familiarized with the two tasks in a test session. Following this test, we ensured that the participants correctly perceived sound and proprioceptive stimuli and that responses were correctly recorded. The whole fMRI experiment consisted of two tasks lasting ~ 20min (162 brain volumes per task). The Presentation software (Neurobehavior Systems, Inc., Albany, CA, USA) was used to synchronize the fMRI acquisition system with the pneumatic sequential stimulator, auditory instruction and recording of motor response (using an MRI-compatible device).

fMRI analysis – preprocessing

All fMRI data were analysed using SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm). Functional EPIs from each participant were corrected for slice-timing artifacts and realigned with the first scan of each time series. Residual artifacts were sought in each session using the tsdiffana toolbox (<http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/DataDiagnostics>) and were modelled with dummy regressors in our general linear model (11 sessions had 1 artifact, 4 sessions had 2 artifacts and one session had 3 artifacts). Images were then normalized into the Montreal Neurological Institute (MNI) brain template with transformation parameters derived from segmentation of the T1-weighted anatomical image co-registered to the mean fMRI image. The resulting functional images were then spatially smoothed using an 8-mm full-width at half-maximum isotropic Gaussian kernel.

fMRI analysis – model estimation and statistics

At the first level (single subject), the data were analysed according to the general linear model (Friston KJ et al., 1995) as implemented in SPM8 in each task. The design matrix consisted of two conditions (proprioceptive stimulation, sequential finger response) modelled by a standard boxcar function and convolved with a canonical hemodynamic response function. Stimulation condition was model at the onset of the first inflation and last 2 seconds, response condition begin at the onset of the auditory signal and last at the end of the motor sequence. A 128s high-pass filter was used to remove low-frequency noise. Error trials and the six motion correction parameters were added to the model as covariable of no interest. The general linear model was estimated using the Robust WLS toolbox (Diedrichsen and Shadmehr, 2005) to take into account noise induced by arm movements during the response sequence. This method detects and adjusts for noise and artifacts in functional MRI time series data and increases the sensitivity to detect regions of activation. Beta values of each contrast (proprioceptive stimulation vs. baseline and movement vs. baseline) from single subject analyses were used for second level analyses. A flexible factorial design with three factors (subject, group and task) was used for each condition. Main effect of group, task and interaction group x task were identified using weighted T-contrast. fMRI activation were significant thresholded at $p < 0.05$ corrected for false discovery rate (FDR) at peak level with a cluster extent threshold of 10 voxels. Anatomical localisation of the activation peak in the MNI coordinates was transformed to Talairach coordinates using the mni2tal tool (MRC Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge, England; <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>). These Talairach coordinates were then used to confirm anatomical regions of activation using Talairach Client (search option: nearest gray matter)(<http://www.talairach.org/client.html>) (Lancaster et al., 2000). To display brain activation, SPMs t-maps were superimposed on the default single render of SPM8.

Region of interest (ROI) analyses focusing on preSMA and SMAp were conducted with the Marsbar extension for SPM (<http://marsbar.sourceforge.net/>). PreSMA and SMAp ROIs were defined according to the results of the study by Sheng Zhang (Zhang et al., 2012). For each ROI, in each condition, the percentage signal change was calculated for each subject with the Marsbar extension. Then mean percentage signal change was compared between groups and task with a two-way Anova design.

EEG data acquisition

Continuous EEG was recorded using a 64 channel Quick-Cap (Electrocap International, Eaton, OH) and was amplified using Neuroscan DC synamp amplifiers (Neuroscan Inc., El Paso, TX, USA), filtered (DC-50Hz) and digitized with sampling frequency 1kHz. Impedance was kept below 5kohms. Linked earlobe electrodes served as reference. EOG was recorded with one electrode placed above the eyebrow and another on the outer canthus of the left eye to facilitate detection of eye movement artifacts. Surface electromyography (EMG) activity was recorded from the extensor digitorum muscle of the right arm. During the recording session, the subject was seated comfortably in a dimly illuminated room with eyes closed.

EEG data preprocessing

For the two experimental tasks, two phases of interest were analysed: the proprioceptive stimulation phase and the motor response phase. The stimulation phase was decomposed into 2 epochs, (1) the epoch of sequential stimulation starting at the first stimulation and lasting 2s and (2) the delay epoch starting at the end of the stimulation epoch and lasting 1.5s. The motor execution phase started 0.5s before the first button press and lasted 1s to ensure that the epoch contained only sequential movement. For the stimulation phase, the reference period was defined as a 1s interval before the first stimulation and the reference of the motor execution as a 1s interval before the GO signal (Fig. 1C). Changes occurring after movement were not analysed in the present paper.

We used the EEGLAB Matlab® Toolbox (Delorme and Makeig, 2004) and custom made toolbox running on Matlab® 7.9 (Massachusetts: The MathWorks Inc.) for the qEEG analyses. Trials containing errors such as incomplete motor sequence (i.e. different than 4 responses) or motor execution beginning before the Go signal were discarded of data analysis. A digital filter (1-50Hz) and baseline correction were used. Artifacts (eye movements and muscle activity) in EEG data were rejected by visual inspection, resulting in approximately 60 artifact-free trials per task and subject. To link qEEG and fMRI results, we calculated the position of the EEG electrodes with a 3D digitizer Polhemus system (Fastrak Polhemus Inc., Colchester, VA) and then co-registered the resulting 3D coordinates to Montreal Neurological Institute (MNI) brain template using DIPFIT functions within EEGLAB (Supplementary Fig. 2AB).

EEG - event-related desynchronisation analysis

Event-related desynchronisation (ERD) methods (Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999) have been used to investigate cortical activation during the processing of sequential sensorimotor information in WC. A first grand average event-related synchronization topographic map over broad frequency range (3-35Hz) was used to define the reactive frequency band for subsequent ERD computation. (Pfurtscheller and Andrew, 1999; Graimann et al., 2002). We chose to focus our qEEG analysis in the beta band (15-25 Hz) based on this global analysis and in accordance with previous studies dealing with movement-related desynchronisation showed significant differences in this band between WC patients and healthy subjects (Toro et al., 2000; Kristeva et al., 2005). This is illustrated in (Supplementary Fig. 1D) for a typical recording obtained in the arm region (C3 channel) of the left sensorimotor cortex.

To improve spatial resolution of ERD, a four nearest neighbour Laplacian transformation was applied to obtain a reference-free EEG signal (Hjorth, 1975). Electrodes that did not have four neighbours were discarded from analysis so 41 electrodes remained. The resulting data were bandpass-filtered (15-25 Hz) using a standard FFT filter (as implemented in EEGLAB), squared to obtain power samples and average across all trials. Data were smooth over time samples with a non-overlapping interval of 100ms. To account for inter-subject variability, ERD/ERS was expressed as the percentage of power during activation compared to the power during the reference period. This normalisation was computed according to the equation (Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999), $ERD_{\%} = [(A - R)/R] * 100$, where R is the average power in the reference period, A is the power during the epoch of interest. ERD corresponds to a power decrease relative to the reference period whereas ERS corresponds to a power increase. In every three epochs (sequential stimulation, delay, movement), ERD/ERS was calculated and results were displayed on a 500ms average-topographic map.

EEG - event-related coherence analysis

We used coherence analysis in order to observe the functional connectivity between different cortical regions of interest involved in the processing of sequential sensorimotor information in WC (Andrew and Pfurtscheller, 1996; Gerloff et al., 1998). Event-related coherence (ERcoh) was performed on reference EEG data (i.e. linked earlobes reference). For each epoch, EEG data were segmented into overlapping intervals of 1024ms. Each sweep was

Hanning-windowed to minimize spectral leakage. The inter-electrode coherence value between two signals from electrodes x and y was calculated for each frequency bin (λ) according to equation (1) (Manganotti et al., 1998) using a Matlab® script.

$$Coh_{xy}(f_i) = \left| \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})^*}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(X_i - \bar{X})^* \sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})(Y_i - \bar{Y})^*}} \right|^2 \quad (1)$$

In this equation, X_i and Y_i are complex values of frequency spectra at a given frequency f_i respectively for electrodes x and y. n is the number of artifact-free trials in each experimental task. The mean coherence value over frequency bin 15Hz to 25Hz was used to obtain broadband coherence, $Coh_{xy}(\bar{f})$. Since $Coh_{xy}(\bar{f})$ is a real number between 0 (no coherence) and 1 (maximal coherence), we used a hyperbolic tangent transformation to make the coherence value Gaussian. To reduce the effect of inter-electrode-pair variation in absolute coherence, $ERcoh$ was obtained by subtracting rest coherence ($Coh_{xy}(\bar{f})_{reference}$) from the corresponding activation period ($Coh_{xy}(\bar{f})_{Active}$) according to the equation: $ERcoh = Coh_{xy}(\bar{f})_{Active} - Coh_{xy}(\bar{f})_{reference}$. Therefore, coherence magnitude increase or decrease is expressed relative to reference coherence (Manganotti et al., 1998).

EEG - statistical analysis

Behavioural timing parameter (RT and TM) differences were assessed using the Mann-Whitney test. For ERD data, a linear mixed model combining random effect and repeated measures was used to determine significant between-group differences. Analyses using SPSS® statistic software (IBM SPSS Statistics) were performed for each epoch separately on non-overlapping intervals of 500ms. In this model, group, task and electrodes were defined as fixed-effect factor, subject as random-effect factor and the time course of ERD within the interval as repeated measure (covariance type AR(1)). Based on this model, we designed a simple contrast with a Bonferroni correction for multiple comparisons to test for between-group and within-group differences for each electrode.

Statistical differences in $ERcoh$ data were investigated for each epoch separately on non-overlapping intervals of 500ms using a similar statistical model to that used in ERD analyses. Based on prior anatomical and physiological knowledge, we selected electrodes of interest overlying the lateral premotor cortex (PMC)(Left: FC3, Right: FC4), the sensorimotor cortex (SMC)(Left: C3-CP3; Right: C4-CP4), the mesial fronto-central cortex including the SMA (FCZ, CZ), the superior parietal cortex (SPC) (Left: P3; Right: P4) and the parietal posterior cortex (PPC)(CPZ, PZ, P1, P2). To investigate significant differences of $ERcoh$

between these regions, we defined inter-regional coherence as the mean of each electrode-pair coherence, which comprises the two regions excluding the within-region link (Supplementary Fig. 2C). A total of 53 electrode-pair coherence links were selected (Supplementary Fig. 2D). Significant between-group and within-group differences were assessed using a linear mixed model, with group, task and inter-regional coherence as fixed effect factors, subject as random factor and ERCoh time course within each interval as repeated measures (covariance type AR(1)). All results were based on simple contrast (Bonferroni corrected) for each inter-regional link. To test whether our network was topographically restricted, we used the same method as that described by P. Manganotti (Manganotti et al., 1998) and built a random network based on the selection of 53 random pair-electrode links (see Supplementary Fig. 2E).

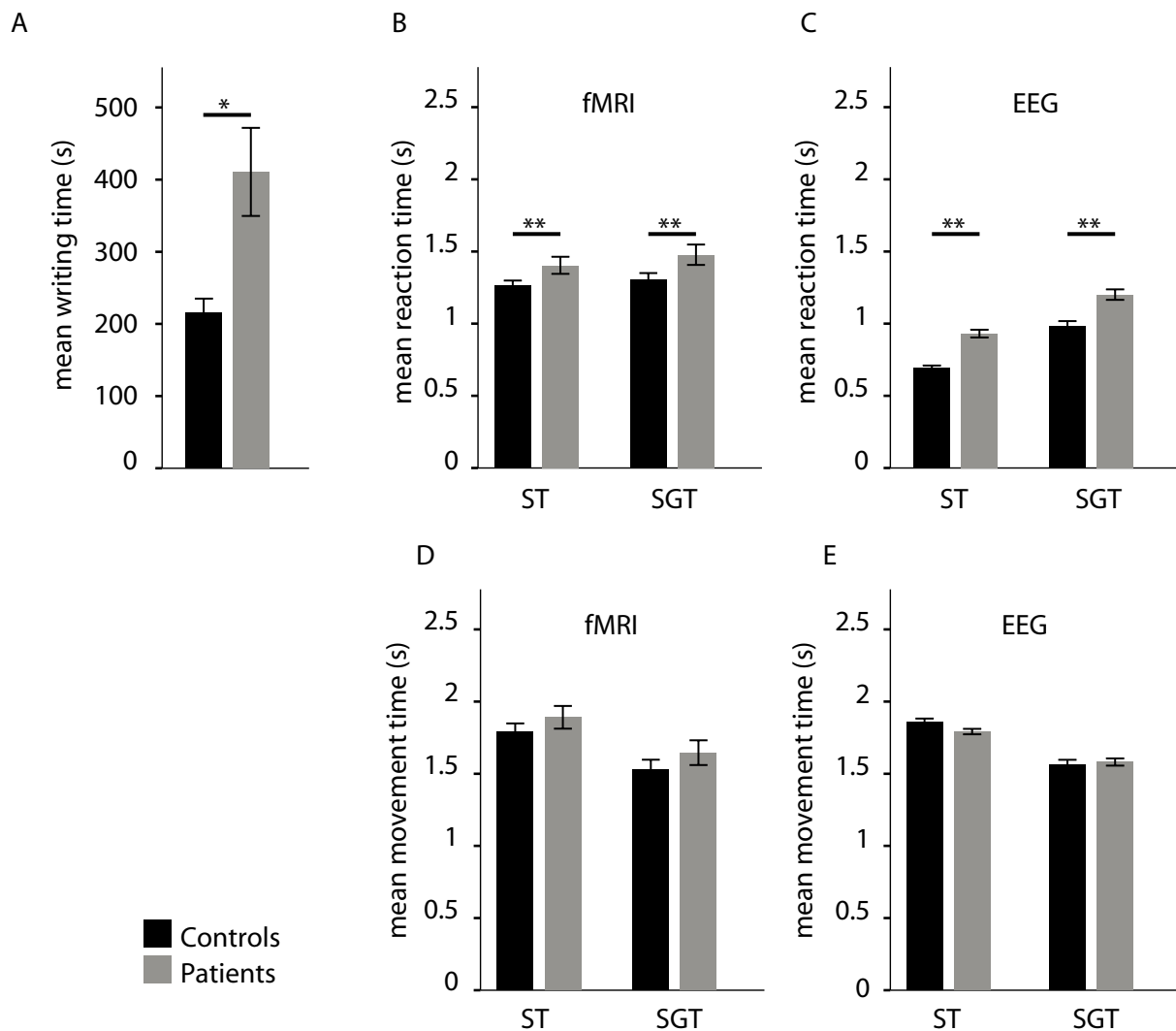


Fig. 2 Behavioural data. (A) Mean time to write a 95-word text. (B-C) Mean reaction time during fMRI acquisition (B) and EEG acquisition (C). (D-E): Mean movement time during fMRI acquisition (D) and EEG (E). Error bar indicates ± 2 SEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$. ST: sensorimotor task, SGT: sequence generation task.

Results

Behavioral results

All patients exhibited a severe form of WC (example of writing in Supplementary Fig. 1A-B; clinical features of patients in Supplementary Table 1). The mean time to write a text of 95 words was significantly longer in patients compared to controls (410.7 ± 117.2 s vs. 215.2 ± 39.5 s, t-test $p < 0.001$) (Fig. 2A). None of the patients exhibited any dystonic symptoms during task completion and their performances in terms of successful trials were similar to controls (75.7% vs. 73.7%, $\chi^2 = 0.329$, $p = 0.57$). However, their mean reaction time was significantly longer (Mann-Whitney: $p < 0.001$) for both tasks and both experiments (Fig 2B-C). Between-group comparison of the mean movement time during experiments revealed no significant differences (Mann-Whitney, NS) for either task or experiment (Fig 2D-E). Electromyography recordings showed no activation during the sensory stimulation and the delay phase of the tasks (Supplementary Fig. 1C).

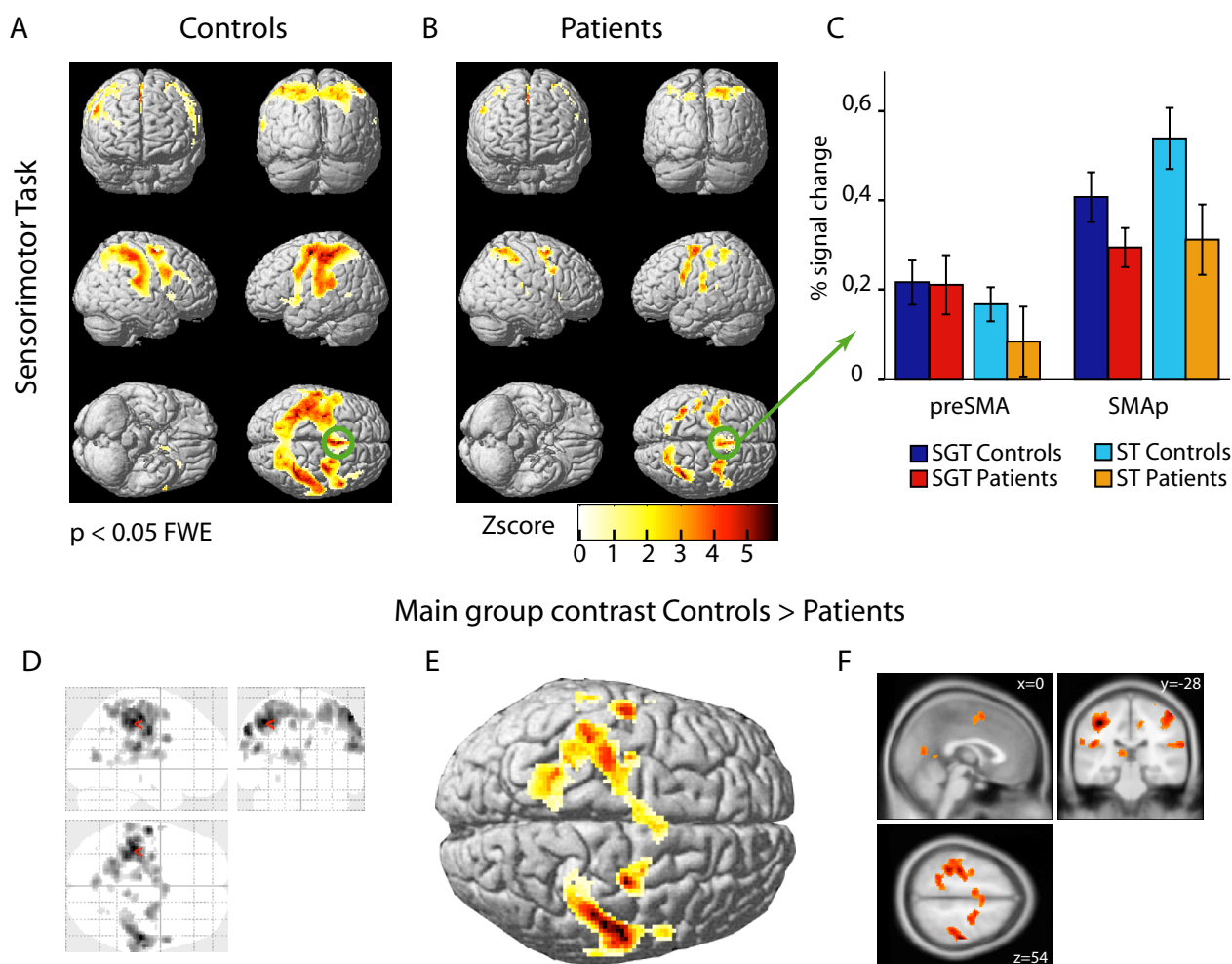


Fig. 3 Bold response to sequential proprioceptive stimulation. (A-B) Regional increase in bold signal during sensorimotor task (ST) compared to baseline, $p < 0.05$ FWE corrected, extent cluster = 10. (Tables of activation location are available in Supplementary tables 2-3). (C) Plots of mean percent signal changes for preSMA and SMAp ROIs (error bar indicate SEM). Anova analysis revealed a significant group effect (controls > patients; $p = 0.01$) for SMAp only. (D-F) Whole brain factorial ANOVA results focused on main group difference (controls > patients; $p < 0.05$ FDR whole-brain corrected, extent cluster = 10) with three different views - (D) Glass brain, (E) Decrease patients bold activations are overlaid on the default SPM render and (F) slice section on a selected coordinate ($x=0$, $y=-28$, $z=54$), (see supplementary Fig. 3 for main task results).

Functional magnetic resonance imaging results

fMRI data were analysed during two epochs: the proprioceptive stimulation phase and the motor response phase.

Bold response to sequential proprioceptive stimulation

The bold response to sequential tactile stimulation versus rest is shown for the sensorimotor task in Fig. 3A (Supplementary Table 2). In the healthy control group, a bilateral cortical activation with a left predominance was observed in the lateral (BA6) and medial (supplementary motor area) PMC, SMC (BA2-3), SMC (BA4), PPC (BA7, 40) cortices, putamen and thalamus. In patients, a lower activation was observed in the same regions (Fig. 3B; Supplementary Table 3). Baseline analysis for the sequence generation task shows the same pattern of activation in healthy controls (Supplementary Fig. 3A; Supplementary Table 4), whereas a much lower activation was observed in patients (Supplementary Fig. 3B; Supplementary Table 5). To define the respective involvement of the two parts of the supplementary motor area (SMA), namely the pre-SMA rostral and the SMAp caudal, we performed an ROI analysis (Fig. 3C). There was a significant group effect (controls > patients; $p=0.01$) for the SMAp ROI. Whole brain factorial ANOVA analysis of fMRI data revealed a group effect (controls>patients) not only bilaterally in the SMC (BA 2, BA3), SPC (BA 5, 7), PPC (BA40), primary motor cortex (BA4), lateral premotor cortex (BA6) and SMA, but also in the left insula (BA 13) and left thalamus (Fig. 3D-F, Table 1). A task effect (sensorimotor task>sequence generation task) was observed (Supplementary Fig. 3C-E) involving the right precuneus (BA19), SPC (BA7), angular gyrus (BA39) and inferior parietal lobule (BA40) and to a lesser extent on the left side (Supplementary Table 6). No significant interaction between group and task factors or for patients > controls contrast was found.

Side	Anatomical regions	Brodmann area	Cluster	Peak difference in BOLD signal				
				MNI			pFDR	Z- value
				X	Y	Z		
L	Postcentral Gyrus	BA 2	2205	-38	-28	48	0.009	4.83
L	Postcentral Gyrus	BA 3		-32	-36	48	0.009	4.57
L	Postcentral Gyrus	BA 40		-44	-32	46	0.009	4.51
L	Precentral Gyrus	BA 4		-34	-24	52	0.009	4.46
L	Middle Frontal Gyrus	BA 6		-30	-8	46	0.012	3.92
L	Precuneus	BA 7		-16	-50	56	0.014	3.78
L	Precentral Gyrus	BA 6		-30	-18	68	0.014	3.76
R	Superior Frontal Gyrus	BA 6		2	6	54	0.016	3.68
L	Medial Frontal Gyrus	BA 6		-6	-6	54	0.016	3.66
L	Superior Parietal Lobule	BA 5		-20	-44	64	0.016	3.64
L	Superior Parietal Lobule	BA 7		-16	-54	60	0.016	3.63
L	Middle Frontal Gyrus	BA 6		-6	-14	64	0.018	3.52
R	Postcentral Gyrus	BA 3	1354	52	-20	52	0.009	4.75
R	Postcentral Gyrus	BA 40		56	-22	22	0.009	4.31
R	Precentral Gyrus	BA 4		62	-16	36	0.009	4.28
R	Postcentral Gyrus	BA 2		44	-32	58	0.01	4.17
R	Precentral Gyrus	BA 6		56	-8	32	0.016	3.64
R	Postcentral Gyrus	BA 43		62	-12	18	0.033	3.1
L	Precentral Gyrus	BA 4	155	-56	-12	36	0.009	4.67
L	Insula	BA 13	327	-46	-26	20	0.009	4.26
L	Inferior Parietal Lobule	BA 40		-60	-32	24	0.015	3.71
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 9	58	54	6	30	0.012	3.93
R	Precentral Gyrus	BA 6	358	28	-12	56	0.012	3.93
L	Paracentral Lobule	BA 31	50	-8	-22	46	0.014	3.75
L	Caudate	Caudate Body	234	-16	-4	16	0.015	3.73
L	Thalamus	Pulvinar		-10	-26	12	0.02	3.42
L	Thalamus	Lateral Posterior Nucleus		-16	-24	12	0.025	3.26
L	Thalamus	Ventral Lateral Nucleus		-18	-12	14	0.03	3.15
L	Posterior Cingulate	BA 31	157	-4	-68	12	0.015	3.72
L	Precuneus	BA 31		-12	-66	18	0.038	3
R	Posterior Cingulate	BA 23	50	10	-36	26	0.016	3.64
L	Precentral Gyrus	BA 6	29	-60	2	14	0.023	3.33
R	Cingulate Gyrus	BA 31	38	12	-28	46	0.026	3.24
L	Posterior Cingulate	BA 29	39	-6	-46	10	0.029	3.17
R	Posterior Cingulate	BA 30	21	2	-54	6	0.036	3.03

Table 1 Between-group difference in activation during sequential proprioceptive stimulation. The table lists brain regions in which patients showed a lower bold activation than controls ($p < 0.05$, peak level activation, FDR corrected); R= right, L= left; minimum cluster extent = 10. Table 1 refers to Fig. 3D-F.

Bold response during sequential motor execution

The bold response during movement execution is shown in Fig. 4. During the sensorimotor task in the healthy control group, a bilateral cortical bold increase was observed with a left predominance in the SMC (BA4, BA2, 3), PMC (medial BA6 i.e. supplementary motor area) and PPC (BA5, 7, 40) (Fig. 4A, Supplementary Table 7). A similar pattern was observed in the patients group (Fig. 4B, Supplementary Table 8). During the sequence generation task, the same regions were involved but with a higher activation in the PPC (BA40), putamen and thalamus in both groups (Supplementary Fig. 4A-B, Supplementary tables 9-10). Statistical analysis of the pre-SMA and SMAp revealed a task effect for both ROIs (sequence generation task > sensorimotor task; $p < 0.001$ for pre-SMA; $p < 0.05$ for SMAp, Fig. 4C). Whole brain factorial ANOVA analysis revealed no main group effect and no interaction group*task but a main task effect (sequence generation task > sensorimotor task) (Supplementary Fig. 4C-E). During the sequence generation task, greater activation was observed in the middle frontal gyrus (BA8), PMC (BA6), anterior cingulate cortex (BA24 and 32) bilaterally, in the left SMA (BA6) and PPC (BA40) and left insula (BA13). A strong activation was also observed in the sub-cortical regions such as the right caudate nucleus, the left putamen and left medial thalamus (Supplementary Table 11).

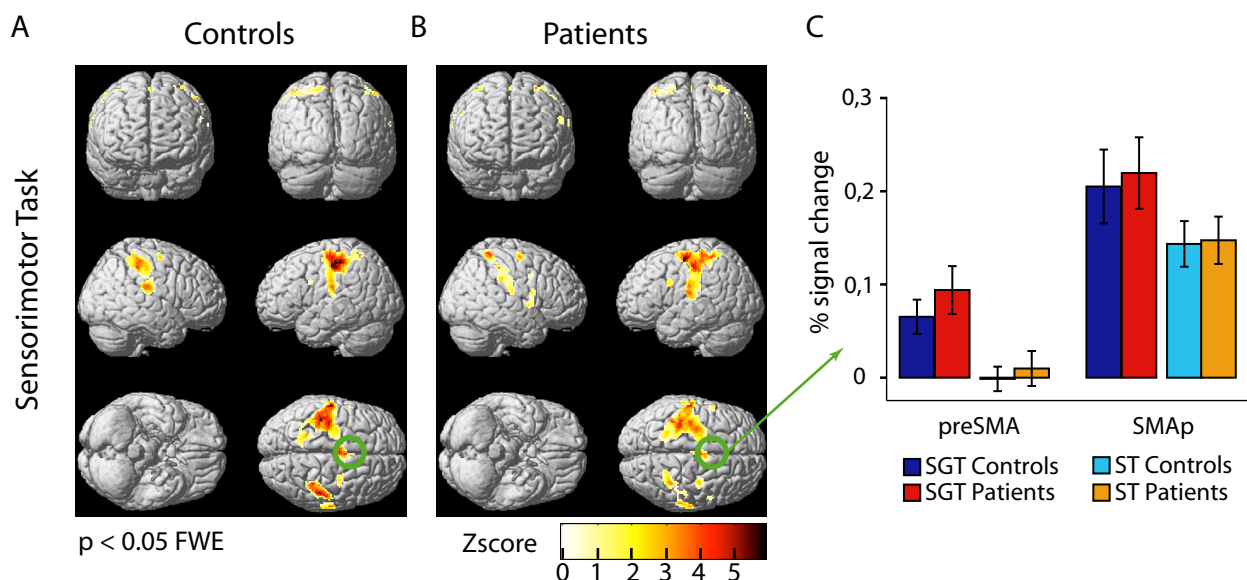


Fig. 4 Bold response during sequential motor execution. (A-B) Regional increase in bold signal during sensorimotor task (ST) compared to baseline, $p < 0.05$ FWE corrected, extent cluster 10. (Tables of activation location are available in supplementary tables 7-8). No between-group difference was observed. (C) Plots of mean percent signal changes for preSMA and SMAp ROIs (error bar indicates SEM). Anova analysis revealed a significant task effect (SGT > ST; $p < 0.05$) for both ROI. See supplementary fig. 4 for main task results.

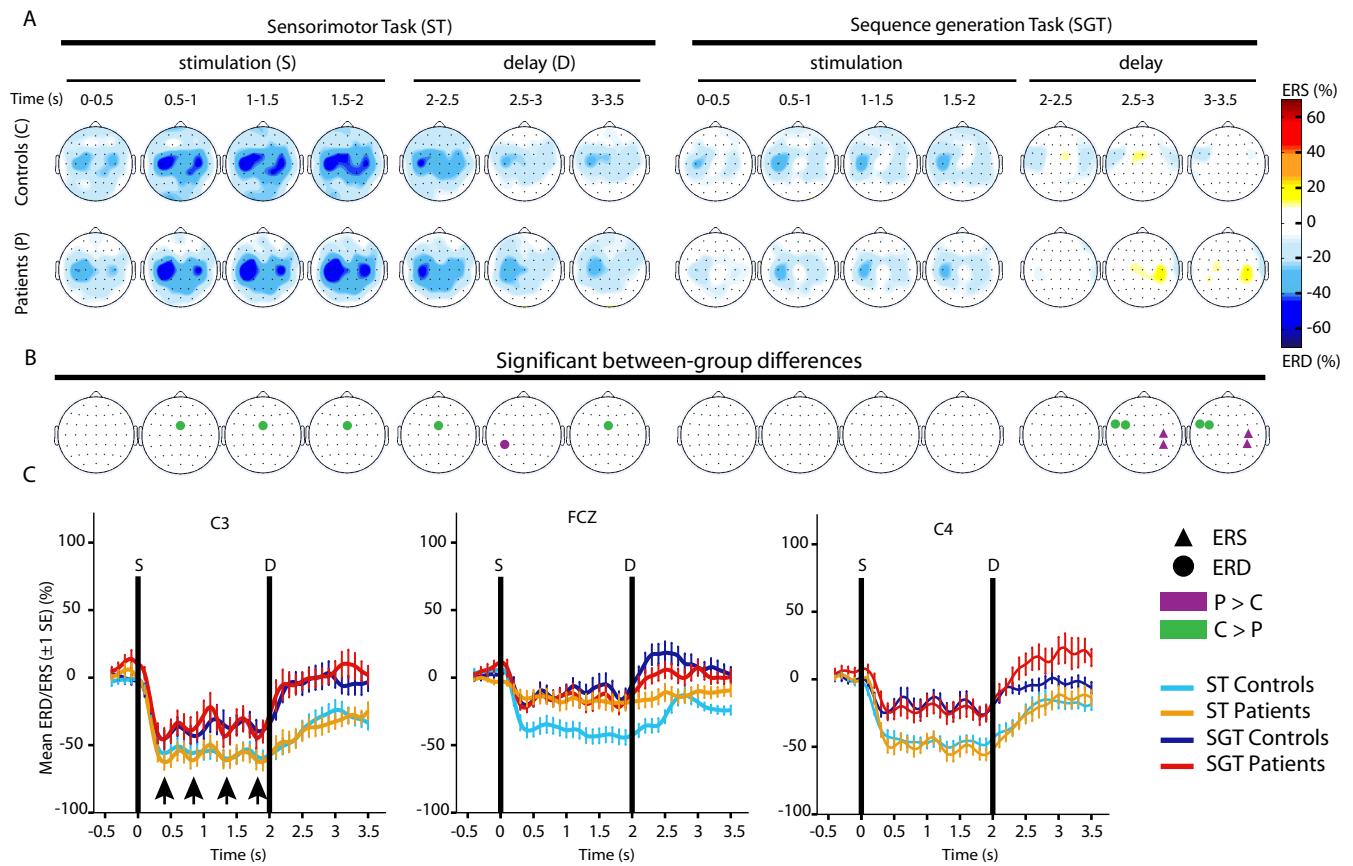


Fig. 5 Event-related desynchronisation during sequential proprioceptive stimulation and delay. (A) Grand average of ERD/ERS time course overlaid on topographic maps of 500ms. Dot indicates electrode positions and event-related power is colour-coded (blue for ERD and red for ERS). During the stimulation phase, the maximum ERD for the both groups was located bilaterally over the sensorimotor and parietal cortices and decreased during delay period. Furthermore, ERD was more pronounced during the sensorimotor task (ST) than the sequence generation task (SGT). (B) Significant between-group differences ($p < 0.05$, Bonferroni corrected), circle indicates significant ERD differences and triangle indicates significant ERS differences. Patients' power decrease relative to controls is colour-coded green whereas the increase is colour-coded purple. (C) Mean ERD/ERS time course for both tasks focused on electrode of interest, C3 (right), FCZ (middle) and C4 (left). Vertical lines denote the onset of each epoch. During the stimulation sequence, ERD was clearly modulated by each proprioceptive stimulation (black arrows on C3). Error bar indicates SE

Event-related beta band desynchronisation

The EEG technique allowed a more precise temporal analysis of three epochs: sequential proprioceptive stimulation, delay, and sequential motor execution.

Sequential proprioceptive stimulation and delay

As a whole, β -ERD was higher during the sensorimotor task than the sequence generation task (Fig. 5A, see Supplementary Fig 5). During the sensorimotor task, the time course of β -ERD was bilaterally increased in the both groups in the sensorimotor and parietal areas (Fig. 5A). During the delay, β -ERD was lower and more focused on the left side. The beta band power time course of ERD was clearly modulated by each proprioceptive stimulation (black arrows, Fig. 5C, channel C3). During the sensorimotor task, between-group analysis revealed lower β -ERD power in the SMA in patients compared to controls (Fig. 5B, illustrated for electrode FCZ in Fig. 5C). During the sequence generation task, no difference was observed during the stimulation phase but patients exhibited a lower β -ERD in the left PMC (FC3-FC5) and a high β -ERS in the right SMC (electrode C4/CP4) during the delay phase (Fig. 5B). This is illustrated for electrode C4 in Fig. 5C.

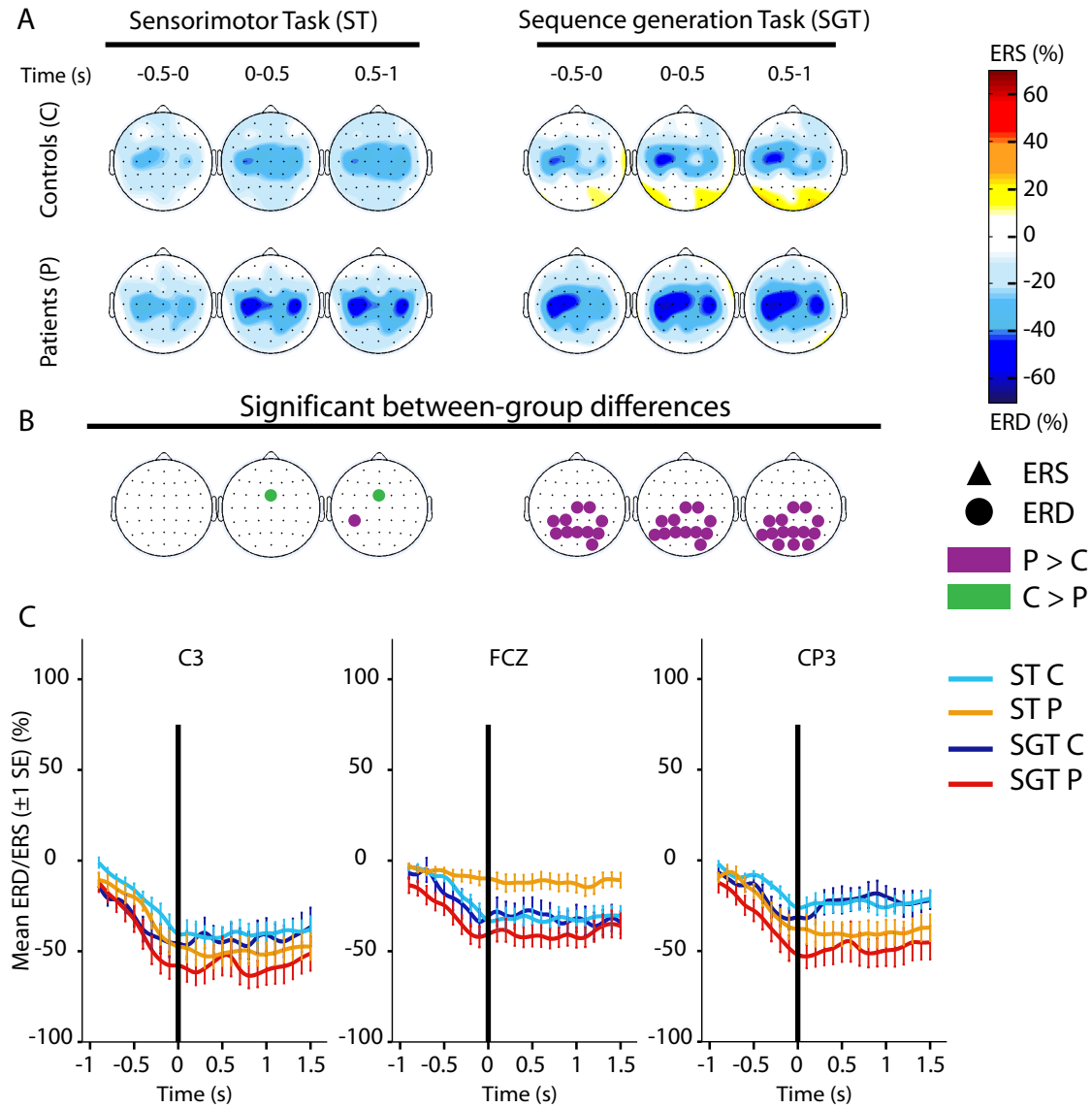


Fig. 6 Event-related desynchronisation during sequential motor execution. (A) Grand average of ERD/ERS time course overlaid on topographic maps of 500ms. Dot indicates electrode positions and event-related power is colour-coded (blue for ERD and red for ERS). (B) Significant between-group differences ($p < 0.05$, Bonferroni corrected), circle indicates ERD significant differences and triangle indicates ERS significant differences. Patients' power decrease relative to controls is colour-coded green whereas the increase is colour-coded purple. (C) Mean ERD/ERS time course for both tasks focused on electrode of interest, C3 (right), FCZ (middle) and C4 (left). Vertical line corresponds to the first button press. Error bar indicates SE.

Sequential motor execution

A similar β -ERD time course pattern was observed in both tasks and groups (Fig. 6A). During the sensorimotor task, a bilateral β -ERD was observed in the SMC and SMA (left panel, Fig. 6A, illustrated for electrode C3 in Fig. 6C). Between-group analysis showed a significant difference (controls>patients) only in the SMA (electrode FCZ), during the sensorimotor task (Fig. 6B, illustrated for electrode FCZ in Fig 6C). During the sequence generation task, a dramatic increase in β -ERD was observed in patients in the SMC (CP4-CP3), PPC (P1-P2-PZ) and SPC (P3-P4) (Fig 6B; illustrated for electrode CP3 in Fig. 6C).

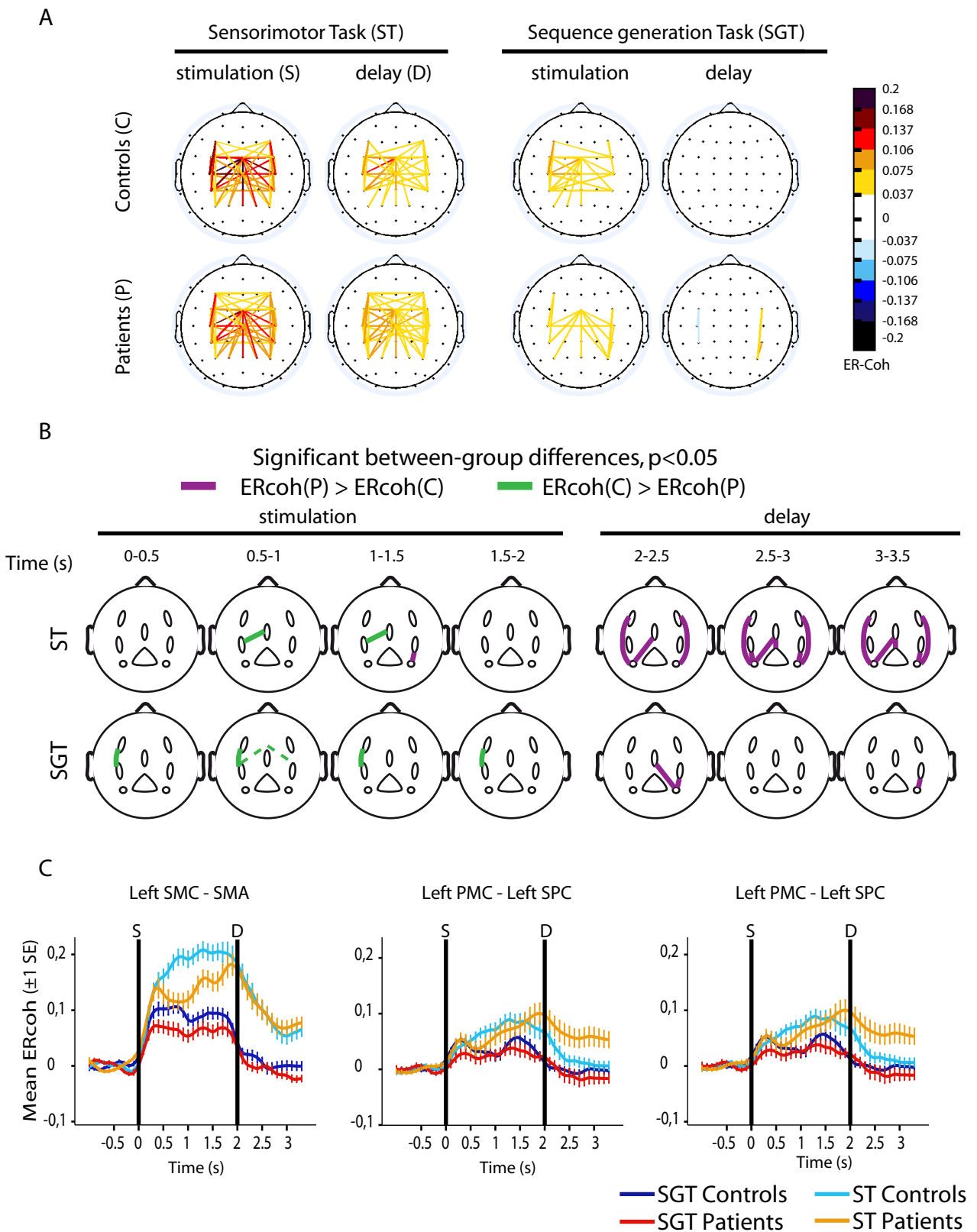


Fig. 7 Event-related coherence during sequential proprioceptive stimulation and delay. (A) Grand average topographic ERcoh map for the 53 selected pair-electrode links during the sensorimotor task (ST) (left panel) and during sequence generation task (SGT) (right panel). ERcoh changes are colour-coded in red for ERcoh increase and in blue for ERcoh decrease. Note that pair-electrode ERcoh between -0.037 and 0.037 is not displayed. **(B)** Significant inter-regional between-group differences ($p < 0.05$, Bonferroni corrected) overlaid on 500ms topographic maps. Patients' inter-regional ERcoh decrease relative to controls is colour-coded green whereas the increase is colour-coded purple. Only significant links are displayed. **(C)** Inter-regional ERcoh time course focuses on selected pair-region of interest, left SMC - SMA (right graph), left PMC - left SPC (middle graph) and left PMC - left SPC (left graph). Vertical line corresponds to the onset of each epoch. Error bar indicates SE.

Event-related beta band coherence

Using EEG data, we performed an event-related coherence (ERcoh) analysis in the beta band to study region coupling between the SMA and specific ROIs, such as the SMC, PMC, SPC and PPC (Supplementary Fig. 2C).

Event-related coherence during sequential proprioceptive stimulation and delay

Global network ERcoh was higher in the sensorimotor task than in the sequence generation task (Fig. 7A; Supplementary Fig. 6). During the ST, a lower ERcoh between the left SMC and SMA was observed in patients compared to controls (Fig. 7B top left; this is illustrated in Fig. 7C, left). On the other hand, a higher ERcoh was found during the delay in several links such as left PMC-left SPC (illustrated in Fig. 7C middle), right PMC-right SPC, left SPC-SMA and PPC-SMA (Fig. 7B, top right). During the sequence generation task, a lower ERcoh between the left SMC and left PMC (illustrated in Fig. 7C right) was found during sensory stimulation. During the delay, a higher ERcoh link between the right SPC-SMA, and the right SPC-right SMC was observed in patients compared to controls (Fig. 7B, bottom right).

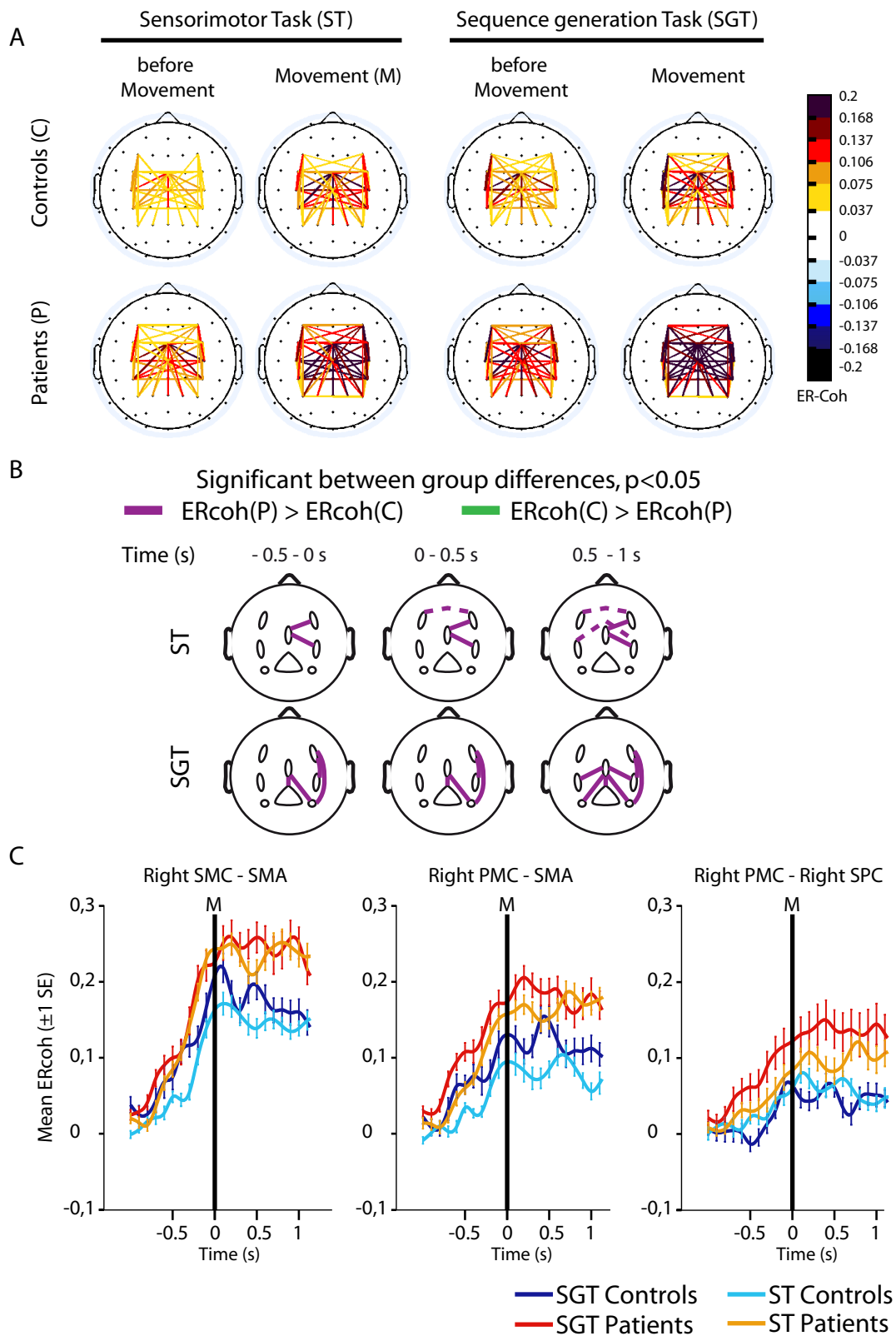


Fig. 8 Event-related coherence during sequential motor execution. (A) Grand average topographic ERcoh map for the 53 selected pair-electrode links during sensorimotor task (ST) (left panel) and during sequence generation task (SGT) (right panel). ERcoh changes are colour-coded in red for ERcoh increase and in blue for ERcoh decrease. Note that pair-electrode ERcoh between -0.037 and 0.037 is not displayed. (B) Significant inter-regional between-group differences ($p < 0.05$, Bonferroni corrected) overlaid on 500ms topographic maps. Patients' inter-regional ERcoh decrease relative to controls is colour-coded green whereas the increase is colour-coded purple. Only significant links are displayed. (C) Inter-regional ERcoh time course focuses on selected pair-region of interest, right SMC - SMA (right graph), right PMC - SMA (middle graph) and right PMC - right SMC (left graph). Vertical line corresponds to the first button press. Error bar indicates SE.

Event-related coherence during sequential motor execution

In both tasks, the global network ERcoh was increased in patients compared to controls. A higher ERcoh was found in the sequence generation task than in the sensorimotor task (Fig. 8A; Supplementary Fig. 6). During the latter, the level of ERcoh in several links encompassing right SMC-SMA, right PMC-SMA links and inter-hemispheric premotor and sensorimotor was increased in patients compared to controls (Fig. 8B; illustrated for right SMC-SMA in Fig. 8C). During the sequence generation task, the ERcoh was increased in the right SPC-SMA, PPC-SMA, right PMC-right SPC and right PMC-right SMC links in patients compared to controls (Fig. 8B; this is illustrated in Fig. 8C).

Discussion

The results of this multimodal study show that cortical activity was impaired in WC patients during both the processing of proprioceptive information and the execution of a motor sequence. A critical point was the disruption in the functional connectivity between the left sensorimotor cortex, posterior parietal cortex and supplementary motor area contralateral to the dystonic hand. This data obtained in the context of tasks that did not induce dystonic symptoms reveals an impairment of the parieto-premotor networks in task-specific dystonia.

Processing of sequential proprioceptive information is impaired in WC

As a whole, the bold signal was increased in the sensorimotor task compared to the sequence generation task. The critical difference between the two tasks is that proprioceptive stimulation was not analysed during the generation sequence task, whereas memorisation of proprioceptive information was required during the sensorimotor task. During the latter, decreased activation was observed in WC patients compared to controls in a large panel of sensorimotor areas encompassing bilaterally the primary somatosensory (BA 2, BA3) and parietal (BA 5, 7, 40) cortices, the primary motor (BA4), premotor (BA6) cortices and SMA, the left insula (BA 13) and thalamus. Furthermore, qEEG data showed a decreased β -ERD in the SMA. Thus, it appears that the network between the sensorimotor cortex and supplementary motor area was less activated in WC patients compared to controls when subjects were placed in a situation during which they had to analyse a sequence of proprioceptive information (sensorimotor task). Our findings are in accordance with several previous studies performed in occupational dystonia showing a malfunction of the primary somatosensory cortex in this pathology (Tempel and Perlmutter, 1990; Deuschl et al., 1995; Murase et al., 2000; Butterworth et al., 2003; Zeuner et al., 2009). The mechanism of this low cortical activation during sensory processing remains unclear. However, it appears in line with the decreased intra-cortical inhibition previously reported in WC patients following somatosensory stimulation (Simonetta-Moreau et al., 2006b; McDonnell et al., 2007).

Data obtained using ERcoh provided new and complementary insights into the disruption of this cortical network. Indeed, when the subject had to use proprioceptive information in order to build up a motor sequence, the functional connectivity between the SMC and the SMA proper was impaired. The latter region is known to receive dense projections from area 2 of the SMC and area 5 of the PPC (Jones et al., 1978), cortical areas

involved in the processing of proprioceptive information. This is also in line with previous data obtained in a primate model of secondary dystonia showing that proprioceptive receptive fields were wider in the SMA proper of dystonic animals compared to normal controls (Cuny et al., 2008).

Impaired delay-related activity in WC

Results from qEEG showed that during the sequence generation task, patients and controls had similar activity within the SMA whereas during the sensorimotor task requiring the memorisation of sensory information, the activity of SMA was decreased in these patients. This was associated with an increased coherence within a network linking the SMA, the left SPC and PMC but also between the right SPC and PMC. During the stimulation phase and the delay, the maintenance of information in working memory (in order to build a motor response subsequently) implies a mental representation of somatosensory inputs. Hence, the latter seem to be disrupted in WC patients. Indeed, during movement imagination, a reduced activation was recently reported in the left SMC, SMA, PMC, bilateral putamen and thalamus in WC patients compared to controls (Castrop et al., 2012). This cognitive impairment in the processing of proprioceptive information has also been reported during hand mental rotation (Fiorio et al., 2006) and somatosensory illusion (Fiorio et al., 2011). Interestingly, the SMA, among other parieto-frontal regions, has been implicated in the processing of somatosensory information in working memory (Kaas et al., 2012). Taken as a whole, these data suggest that the SMA plays a critical role in sensorimotor integration and representation of action that emerges from this process. Its dysfunctioning in dystonia might explain the impairment in motor planning observed in these patients.

Functional premotor-parietal network impairment during sequential motor task execution

In both patients and controls, a bold signal increase during the free generation of a motor sequence (sequence generation task) was observed in a much larger panel of cortical and subcortical areas than the reproduction of a previously learned sequence (sensorimotor task). Indeed, a higher recruitment of the premotor cortices (BA6-8), anterior cingulate cortex (BA24 and 32) bilaterally, left SMA (BA6), parietal (BA40) cortices, right caudate nucleus, left putamen and left medial thalamus was found, with a similar intensity in both groups.

Most previous neuroimaging studies were performed in patients exhibiting dystonia during writing and showed a clear increase in activity within a network encompassing the SMC, SMA and cerebellum (Pujol et al., 2000; Preibisch et al., 2001; Hu et al., 2006). This is in line with the overflow of muscular activity observed in WC patients. In contrast, in tasks which did not induce dystonia, a decreased activity in the SMA, SMC (Oga et al., 2002; Butterworth et al., 2003; Islam et al., 2009a; Wu et al., 2010; Havrankova et al., 2012) and posterior parietal cortex (Butterworth et al., 2003; Wu et al., 2010; Havrankova et al., 2012; Moore et al., 2012) was observed in association with modifications of basal ganglia activity (Blood et al., 2004a; Delmaire et al., 2005). Some methodological aspects could explain the fact that we did not observe a decreased activity during movement execution with fMRI. First of all, the movement duration (1.6s) during experimental tasks was shorter than the relaxation time (2.5s) of the MRI acquisition, leading to a lack of sensitivity regarding the fast motor response performed by subjects in this experiment. Second, the fMRI 1.5T paradigm we used was probably less sensitive to bold changes than block designs. However, by using qEEG, we found a decreased β -ERD in the SMA of patients versus controls during movement performance in the sensorimotor task, a result in line with those of functional imaging (Oga et al., 2002; Butterworth et al., 2003; Islam et al., 2009b; Wu et al., 2010; Havrankova et al., 2012). SMA activation appeared to be similar between patients and controls during the sequence generation task. This suggests that when motor execution required proprioceptive integrations, SMA was under-activated in WC patients but not during movement generation. This could partly explain why WC patients are impaired in tasks requiring the on-line monitoring of motor execution based on proprioceptive inputs such as writing, but have normal performances in other types of motor tasks. Independently of the context of motor execution (both tasks), an increase in intra-cortical coherence was observed predominantly within the right premotor-parietal network. On the other hand, our EEG data are discrepant with those of a previous study showing a decreased beta-band functional connectivity over sensorimotor areas in WC (Jin et al., 2011). However, it is difficult to compare the data of the two studies directly since both the nature of the task (simple motor versus complex motor) and the method of EEG functional connectivity analysis (mutual information versus amplitude coherence) were different. It has previously been suggested that increased connectivity in the beta and gamma bands may facilitate sensorimotor binding (Kopell et al., 2000; Borgers et al., 2005). Therefore, the increased coherence we observed between the parietal and premotor areas during task completion could be related to a compensatory mechanism. In other words, because WC patients are impaired in the analysis of sensory information, they might need to upgrade their motor network to achieve the same performances. In a previous study based on a writing task, an increased coherence was found

between both sensorimotor cortices and a decreased coherence between the posterior parietal cortex and the cerebellum (Butz et al., 2006). However, these results are difficult to compare with our own data since they were obtained with magnetoencephalography and analysis was focused on the alpha band. More recently, a TMS study showed a specific impairment of cortico-cortical links between the ventral premotor cortex and primary motor cortex in WC patients during a simple index flexion motor task (Houdayer et al., 2012). Consequently, further investigations are required to clarify the nature of parietal-premotor interactions during the execution of a motor sequence in WC.

Limitations of the present study

There are several limitations to the present study. First, the power of the imaging study was limited by the conditions of image acquisition. 1.5T fMRI precluded the possibility to investigate the involvement of sub-cortical regions, although activations in the striatum and thalamus were regularly observed. Moreover, slice selection was designed to focus deliberately on parieto-premotor connections, precluding exploration of the cerebellum. A modification of the bold signal was previously reported in the basal ganglia (Blood et al., 2004b; Delmaire et al., 2005; Peller et al., 2006a; Moore et al., 2012) and cerebellum (Peller et al., 2006a; Neychev et al., 2011; Moore et al., 2012) of WC patients. For EEG analysis, we focused on the beta-band because it is commonly considered to be associated with sensorimotor processes and was the most involved EEG band in our paradigm. However, other EEG bands could provide complementary data and this analysis is currently in progress. For the sake of clarity, we also chose not to present the data of ERS changes occurring after movement completion, an important topic which will be the subject of another paper. Although fMRI and EEG data were not collected at the same time, the behavioural performances and reaction time were similarly increased in both groups of subjects in the two conditions, suggesting a similar processing of information.

Conclusion

Writing is a complex sequential motor activity that requires close sensorimotor integration of proprioceptive information in order to adapt the level of muscular contraction applied upon the writing tool. To our knowledge, this study is the first to demonstrate that the processing of sequential proprioceptive information is impaired in WC. We found that dystonic patients exhibited a disruption of information processing within the neuronal network linking the parietal and premotor cortices. The supplementary motor area seems to play a critical role in this phenomenon since the temporal coherence between this region and the sensorimotor/posterior parietal cortices was impaired. The connection between the parietal cortex and the supplementary motor area is involved in the planning of complex movements triggered by proprioceptive information (Rizzolatti et al., 1990). Hence, neurons in the SMA exhibit clear responses to passive joint mobilisation (Escola et al., 2002; Escola et al., 2003) through the information they receive from area 5 of the posterior parietal cortex (Jones et al., 1978). On the other hand, the SMA plays a critical role in the planning of sequential motor activity. Our data suggest that an impaired functioning of the SMA could play a critical role in the disruption of sensorimotor integration occurring in WR.

Acknowledgements

We thank the patients for their contribution to this study, Ph. Derambure and R. Cooke for their comments on the manuscript. This work was supported by the Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), Centre National de la Recherche Scientifique (IMN, CNRS UMR5293), University of Bordeaux and the French foundation for dystonic patients (AMADYS).

References

- Andrew C, Pfurtscheller G (1996) Event-related coherence as a tool for studying dynamic interaction of brain regions. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 98:144-148.
- Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C (1998) Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol* 44:828-831.
- Blood AJ, Flaherty AW, Choi J-K, Hochberg FH, Greve DN, Bonmassar G, Rosen BR, Jenkins BG (2004) Basal ganglia activity remains elevated after movement in focal hand dystonia. *Annals of neurology* 55:744-748.
- Borgers C, Epstein S, Kopell NJ (2005) Background gamma rhythmicity and attention in cortical local circuits: a computational study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:7002-7007.
- Butterworth S, Francis S, Kelly E, McGlone F, Bowtell R, Sawle GV (2003) Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. *Mov Disord* 18:673-682.
- Butz M, Timmermann L, Gross J, Pollok B, Dirks M, Hefter H, Schnitzler A (2006) Oscillatory coupling in writing and writer's cramp. *J Physiol Paris* 99:14-20.
- Castrop F, Dresel C, Hennenlotter A, Zimmer C, Haslinger B (2012) Basal ganglia-premotor dysfunction during movement imagination in writer's cramp. *Mov Disord*.
- Cimatti Z, Schwartz DP, Bourdain F, Meunier S, Bleton JP, Vidailhet M, Renault B, Garnero L (2007) Time-frequency analysis reveals decreased high-frequency oscillations in writer's cramp. *Brain* 130:198-205.
- Cuny E, Ghorayeb I, Guehl D, Escola L, Bioulac B, Burbaud P (2008) Sensory motor mismatch within the supplementary motor area in the dystonic monkey. *Neurobiol Dis* 30:151-161.
- Delmaire C, Krainik A, Tezenas du Montcel S, Gerardin E, Meunier S, Mangin JF, Sangla S, Garnero L, Vidailhet M, Lehericy S (2005) Disorganized somatotopy in the putamen of patients with focal hand dystonia. *Neurology* 64:1391-1396.
- Delorme A, Makeig S (2004) EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods* 134:9-21.
- Deuschl G, Toro C, Matsumoto J, Hallett M (1995) Movement-related cortical potentials in writer's cramp. *Ann Neurol* 38:862-868.
- Diedrichsen J, Shadmehr R (2005) Detecting and adjusting for artifacts in fMRI time series data. *NeuroImage* 27:624-634.
- Escola L, Michelet T, Douillard G, Guehl D, Bioulac B, Burbaud P (2002) Disruption of the proprioceptive mapping in the medial wall of parkinsonian monkeys. *Ann Neurol* 52:581-587.
- Escola L, Michelet T, Macia F, Guehl D, Bioulac B, Burbaud P (2003) Disruption of information processing in the supplementary motor area of the MPTP-treated monkey: a clue to the pathophysiology of akinesia? *Brain* 126:95-114.
- Fahn S, Bressman SB, Marsden CD (1998) Classification of dystonia. *Adv Neurol* 78:1-10.
- Fiorio M, Tinazzi M, Aglioti SM (2006) Selective impairment of hand mental rotation in patients with focal hand dystonia. *Brain : a journal of neurology* 129:47-54.
- Fiorio M, Tinazzi M, Bertolasi L, Aglioti SM (2003) Temporal processing of visuotactile and tactile stimuli in writer's cramp. *Ann Neurol* 53:630-635.
- Fiorio M, Weise D, Önal-Hartmann C, Zeller D, Tinazzi M, Classen J (2011) Impairment of the rubber hand illusion in focal hand dystonia. *Brain : a journal of neurology* 134:1428-1437.
- Frasson E, Priori A, Bertolasi L, Mauguiere F, Fiaschi A, Tinazzi M (2001) Somatosensory disinhibition in dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 16:674-682.

- Frima N, Nasir J, Grunewald RA (2008) Abnormal vibration-induced illusion of movement in idiopathic focal dystonia: an endophenotypic marker? *Mov Disord* 23:373-377.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, RSJ F (1995) Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *HUM Brain Mapp* 2:189-210.
- Garraux G, Bauer A, Hanakawa T, Wu T, Kansaku K, Hallett M (2004) Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. *Annals of neurology* 55:736-739.
- Gerloff C, Richard J, Hadley J, Schulman AE, Honda M, Hallett M (1998) Functional coupling and regional activation of human cortical motor areas during simple, internally paced and externally paced finger movements. *Brain : a journal of neurology* 121 (Pt 8):1513-1531.
- Grimm B, Huggins JE, Levine SP, Pfurtscheller G (2002) Visualization of significant ERD/ERS patterns in multichannel EEG and ECoG data. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 113:43-47.
- Grunewald RA, Yoneda Y, Shipman JM, Sagar HJ (1997) Idiopathic focal dystonia: a disorder of muscle spindle afferent processing? *Brain : a journal of neurology* 120 (Pt 12):2179-2185.
- Hallett M (2011) Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis* 42:177-184.
- Havrankova P, Walker ND, Operto G, Sieger T, Vymazal J, Jech R (2012) Cortical pattern of complex but not simple movements is affected in writer's cramp: a parametric event-related fMRI study. *Clin Neurophysiol* 123:755-763.
- Hjorth B (1975) An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 39:526-530.
- Houdayer E, Beck S, Karabanov A, Poston B, Hallett M (2012) The differential modulation of the ventral premotor-motor interaction during movement initiation is deficient in patients with focal hand dystonia. *The European journal of neuroscience* 35:478-485.
- Hu XY, Wang L, Liu H, Zhang SZ (2006) Functional magnetic resonance imaging study of writer's cramp. *Chin Med J (Engl)* 119:1263-1271.
- Huang Y-Z, Rothwell JC, Lu C-S, Wang J, Chen R-S (2010) Restoration of motor inhibition through an abnormal premotor-motor connection in dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25:696-703.
- Inoue K, Hashimoto I, Shirai T, Kawakami H, Miyachi T, Mimori Y, Matsumoto M (2004) Disinhibition of the somatosensory cortex in cervical dystonia-decreased amplitudes of high-frequency oscillations. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115:1624-1630.
- Islam T, Kupsch A, Bruhn H, Scheurig C, Schmidt S, Hoffmann K-T (2009a) Decreased bilateral cortical representation patterns in writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study at 3.0 T. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 30:219-226.
- Islam T, Kupsch A, Bruhn H, Scheurig C, Schmidt S, Hoffmann K-T (2009b) Decreased bilateral cortical representation patterns in writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study at 3.0 T. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 30:219-226.
- Jin S-H, Lin P, Hallett M (2011) Reorganization of brain functional small-world networks during finger movements. *Human Brain Mapping* 33:861-872.
- Jones EG, Coulter JD, Hendry SH (1978) Intracortical connectivity of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *The Journal of comparative neurology* 181:291-347.
- Kaas AL, van Mier H, Visser M, Goebel R (2012) The neural substrate for working memory of tactile surface texture. *Hum Brain Mapp*.

- Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, Traub RD (2000) Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:1867-1872.
- Kristeva R, Chakarov V, Losch F, Hummel S, Popa T, Schulte-Monting J (2005) Electroencephalographic spectral power in writer's cramp patients: evidence for motor cortex malfunctioning during the cramp. *NeuroImage* 27:706-714.
- Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT (2000) Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping* 10:120-131.
- Manganotti P, Gerloff C, Toro C, Katsuta H, Sadato N, Zhuang P, Leocani L, Hallett M (1998) Task-related coherence and task-related spectral power changes during sequential finger movements. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 109:50-62.
- Marsden CD, Sheehy MP (1990) Writer's cramp. *Trends Neurosci* 13:148-153.
- McDonnell MN, Thompson PD, Ridding MC (2007) The effect of cutaneous input on intracortical inhibition in focal task-specific dystonia. *Mov Disord* 22:1286-1292.
- Moore RD, Gallea C, Horovitz SG, Hallett M (2012) Individuated finger control in focal hand dystonia: An fMRI study. *NeuroImage* 61:823-831.
- Murase N, Shimadu H, Urushihara R, Kaji R (2006) Abnormal sensorimotor integration in hand dystonia. *Suppl Clin Neurophysiol* 59:283-287.
- Murase N, Kaji R, Shimazu H, Katayama-Hirota M, Ikeda A, Kohara N, Kimura J, Shibasaki H, Rothwell JC (2000) Abnormal premovement gating of somatosensory input in writer's cramp. *Brain* 123 (Pt 9):1813-1829.
- Neychev VK, Gross RE, Lehericy S, Hess EJ, Jinnah HA (2011) The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis* 42:185-201.
- Oga T, Honda M, Toma K, Murase N, Okada T, Hanakawa T, Sawamoto N, Nagamine T, Konishi J, Fukuyama H, Kaji R, Shibasaki H (2002) Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain* 125:895-903.
- Peller M, Zeuner KE, Munchau A, Quartarone A, Weiss M, Knutzen A, Hallett M, Deuschl G, Siebner HR (2006) The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain : a journal of neurology* 129:2697-2708.
- Perlmuter JS, Stambuk MK, Markham J, Black KJ, McGee-Minnich L, Jankovic J, Moerlein SM (1997) Decreased [18F]spiperone binding in putamen in idiopathic focal dystonia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17:843-850.
- Pfurtscheller G, Andrew C (1999) Event-Related changes of band power and coherence: methodology and interpretation. *J Clin Neurophysiol* 16:512-519.
- Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH (1999) Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 110:1842-1857.
- Preibisch C, Berg D, Hofmann E, Solymosi L, Naumann M (2001) Cerebral activation patterns in patients with writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol* 248:10-17.
- Pujol J, Roset-Llobet J, Rosines-Cubells D, Deus J, Narberhaus B, Valls-Sole J, Capdevila A, Pascual-Leone A (2000) Brain cortical activation during guitar-induced hand dystonia studied by functional MRI. *NeuroImage* 12:257-267.
- Putzki N, Stude P, Konczak J, Graf K, Diener H-C, Maschke M (2006) Kinesthesia is impaired in focal dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21:754-760.
- Quartarone A, Pisani A (2011) Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiol Dis* 42:162-170.

- Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC (2006) Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends in Neurosciences* 29:192-199.
- Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, Morgante F, Sant'angelo A, Romano M, Crupi D, Girlanda P, Rothwell JC, Siebner HR (2005) Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain : a journal of neurology* 128:1943-1950.
- Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T (1995) Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:493-498.
- Rizzolatti G, Gentilucci M, Camarda RM, Gallese V, Luppino G, Matelli M, Fogassi L (1990) Neurons related to reaching-grasping arm movements in the rostral part of area 6 (area 6a beta). *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 82:337-350.
- Schabrun SM, Stinear CM, Byblow WD, Ridding MC (2009) Normalizing motor cortex representations in focal hand dystonia. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)* 19:1968-1977.
- Simonetta-Moreau M, Lourenço G, Sangla S, Mazieres L, Vidailhet M, Meunier S (2006) Lack of inhibitory interaction between somatosensory afferent inputs and intracortical inhibitory interneurons in focal hand dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21:824-834.
- Tamura Y, Ueki Y, Lin P, Vorbach S, Mima T, Kakigi R, Hallett M (2009) Disordered plasticity in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Brain : a journal of neurology* 132:749-755.
- Tempel LW, Perlmuter JS (1990) Abnormal vibration-induced cerebral blood flow responses in idiopathic dystonia. *Brain : a journal of neurology* 113 (Pt 3):691-707.
- Tinazzi M, Priori A, Bertolasi L, Frasson E, Mauguiere F, Fiaschi A (2000) Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia. Evidence for sensory overflow. *Brain : a journal of neurology* 123 (Pt 1):42-50.
- Toro C, Deuschl G, Hallett M (2000) Movement-related electroencephalographic desynchronization in patients with hand cramps: evidence for motor cortical involvement in focal dystonia. *Annals of neurology* 47:456-461.
- Wu CC, Fairhall SL, McNair NA, Hamm JP, Kirk IJ, Cunnington R, Anderson T, Lim VK (2010) Impaired sensorimotor integration in focal hand dystonia patients in the absence of symptoms. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 81:659-665.
- Yoneda Y, Rome S, Sagar HJ, Grunewald RA (2000) Abnormal perception of the tonic vibration reflex in idiopathic focal dystonia. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 7:529-533.
- Zeuner KE, Peller M, Knutzen A, Groppa S, Holler I, Kopper F, Raethjen J, Dressler D, Hallett M, Deuschl G, Siebner HR (2009) Slow pre-movement cortical potentials do not reflect individual response to therapy in writer's cramp. *Clin Neurophysiol* 120:1213-1219.
- Zhang S, Ide JS, Li C-sR (2012) Resting-state functional connectivity of the medial superior frontal cortex. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)* 22:99-111.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The cortical processing of sensorimotor sequences is disrupted in writer's cramp

Langbour N^{*1-2}, Michel V^{*1-3}, Dilharreguy B⁴⁻⁵, Guehl D¹⁻³, Allard M⁴⁻⁵⁻⁶, Burbaud P¹⁻³

1 Univ. de Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, F-33000 Bordeaux, France; 2 CNRS, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, F-33000 Bordeaux, France; 3 Service de Neurophysiologie Clinique, Hôpital Universitaire Pellegrin, Bordeaux, France; 4 Univ. de Bordeaux, INCIA, UMR 5287, F-33000 Bordeaux, France ; 5 CNRS, INCIA, UMR 5287, F-33000 Bordeaux, France ; 6 Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Universitaire Pellegrin, Bordeaux, France.

(* Co-first author)

Supplemental Behavioural data

- **Supplementary fig. 1:** Behavioural data
- **Supplementary table 1:** Clinical features of WC patients.

Supplemental method

- **Supplementary fig. 2:** Polhemus and ERcoh methods

Supplemental fMRI data

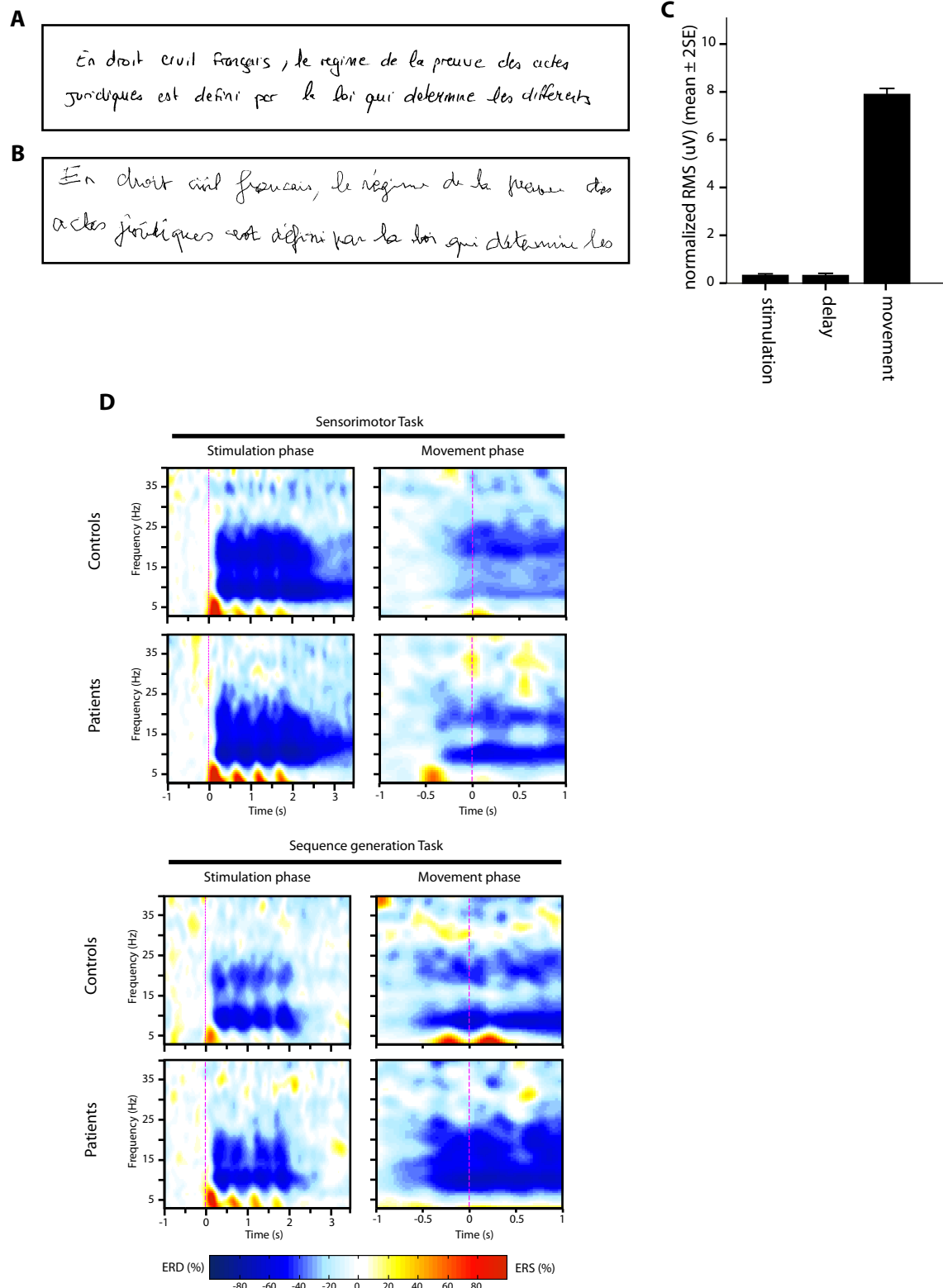
- **Supplementary fig. 3:** Bold response to sequential proprioceptive stimulation (sequence generation task; ANOVA results task contrast).
- **Supplementary fig. 4:** Bold response during sequential motor execution. (Sequence generation task; ANOVA results task contrast).
- **Supplementary table 2:** Stimulation, sensorimotor task, controls > baseline
- **Supplementary table 3:** Stimulation, sensorimotor task, patients > baseline
- **Supplementary table 4:** Stimulation, sequence generation task, controls > baseline

- **Supplementary table 5:** Stimulation, sequence generation task, patients > baseline
- **Supplementary table 6:** ANOVA between-task results for proprioceptive stimulation
- **Supplementary table 7:** Movement, sensorimotor task, controls > baseline
- **Supplementary table 8:** Movement, sensorimotor task, patients > baseline
- **Supplementary table 9:** Movement, sequence generation task, controls > baseline
- **Supplementary table 10:** Movement, non sensorimotor task, patients > baseline
- **Supplementary table 11:** ANOVA between-task results for movement phase.

Supplemental EEG data

- **Supplementary fig. 5:** Significant within-group differences in ERD/ERS during both tasks.
- **Supplementary fig. 6:** Significant within-group differences in inter-regional coherence during both tasks.

Supplemental Behavioural data

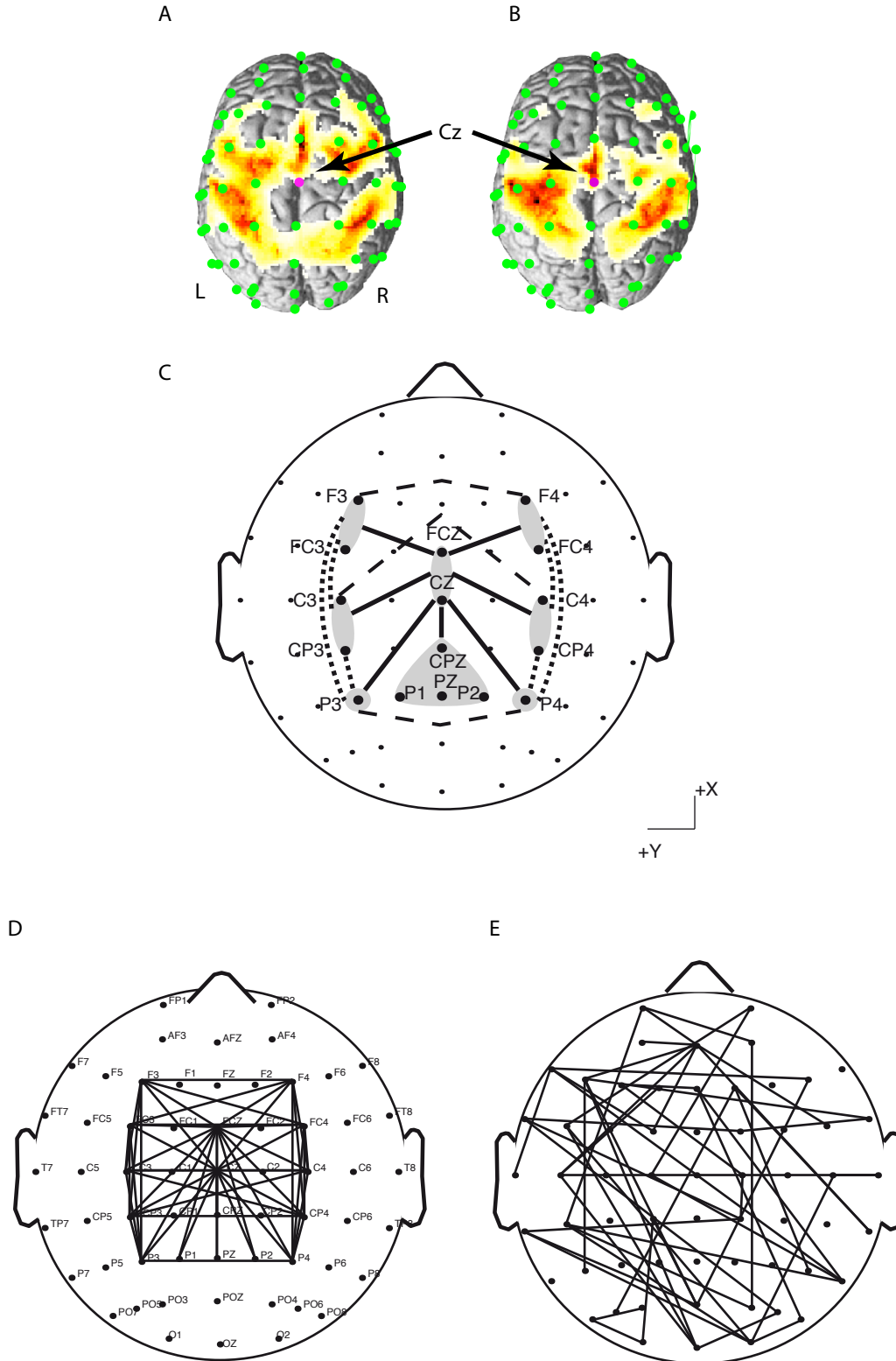


Supplementary figure 1: Behavioural data. First line of writing for a control (A) and a patient (B). (C) RMS (Root Mean Square) of surface EMG data normalized relative to RMS at the beginning of the trial for each epoch (i.e. stimulation and delay and movement). RMS reflects the physiological activity in the motor unit during contraction. No muscle contraction was observed during stimulation and delay period. On the other hand, a clear activity was measured during movement. (D) ERD analysis obtained in the arm region (C3 channel) of the left sensorimotor cortex.

Patient	Sex	Age	Duration	Type	Features of WC	Pain	Other	Toxin
1	F	45	10	D	WF, FT, BK	yes	no	no
2	F	48	3	S	WF, FT, FF	no	no	no
3	M	57	11	D	TE, AA, AR	yes	yes	yes
4	M	48	7	S	WE, FT	no	no	yes
5	F	53	34	D	SE, WE, FT	yes	yes	yes
6	F	52	20	S	WE, FT	no	no	no
7	M	53	8	S	WE, FT	no	no	no
8	F	29	8	D	TF, SE, WE, FT	yes	yes	yes
9	F	60	12	D	WE, FT	yes	yes	no
10	M	48	5	S	WE, FE	no	yes	no
11	M	51	18	D	AA, TE, FT	yes	yes	no
12	M	54	13	S	FT	no	no	no
13	F	30	8	S	WF, FT	no	no	yes
14	F	49	18	S	WF, FT	yes	no	yes
15	F	41	16	D	BK, WF, FT	yes	yes	yes

Supplementary Table 1: Clinical features of WC patients. Type of dystonia: simple (S) or dystonic (D); Duration of disease in years; Features of WC: wrist flexion (WF), wrist extension (WE), fingers tension on the pen involving usually forefinger and thumb, isolated finger flexion (FF), isolated finger extension (FE), isolated thumb extension (TE), shoulder elevation (SE), arm abduction (AA), arm retropulsion (AR), bradykinesia (BK). Other: impairment in motor tasks other than writing; toxin: previous treatment by botulinum toxin.

Supplemental method



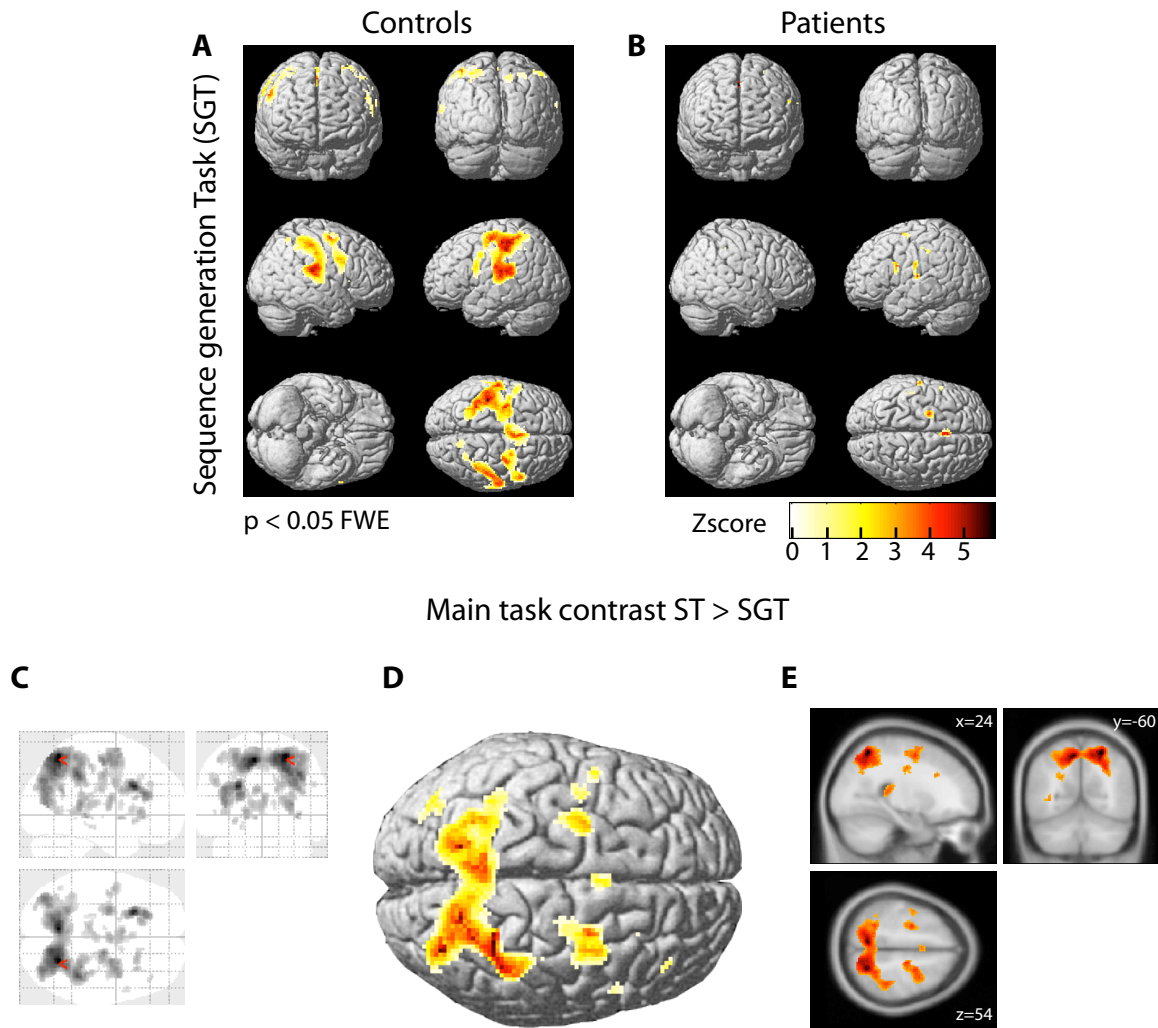
Supplementary figure 2: (A-B) Mean EEG electrode location overlaid on fMRI activation during stimulation (A) and movement (B) phases. For each subject, Polhemus coordinates were normalized with MNI brain template, averaged and projected on SPM activation render. For each phase, the activation render corresponds to the conjunction of activations during both tasks for both groups. This overlay was used to set up the design of the coherence network. (C) Coherence network is composed of eight regions of interest defined as follows: Premotor cortex (PMC; left F3, FC3; right F4, FC4), Supplementary motor area (SMA; FCZ, CZ); Sensorimotor (SMC; left C3, CP3; right C4, CP4); Superior parietal cortex (SPC; left P3; right P4); Posterior parietal cortex (PPC; CPZ, PZ, P1, P2). To study ERcoh between these regions, 16 inter-regional links were defined (SMA-Left PMC; SMA-right PMC; SMA left SMC; SMA-Right SMC; SMA- Left SPC; SMA-Right SPC; SMA-PPC; Left PMC-Right PMC; Left SMC-Right

SMC; Left SPC-Right SPC; Left-PMC-Left SMC; Left PMC-Left SPC; Left SMC- Left SPC; Right - PMC- Right SMC; Right PMC- Right SPC; Right SMC- Right SPC. Each inter-regional link corresponds to the mean of each electrode-pair coherence that comprises the two regions. (D) 53 electrode-pairs used in order to build the network. (E) To test whether our network was topographically restricted, we built a random network based on the selection of 53 random pair-electrode links. Z scores for each phase were used in order to characterize the position of the selected coherence network and a random network in the total distribution of electrode-pairs (820 links). Z score was calculated according to the formula:

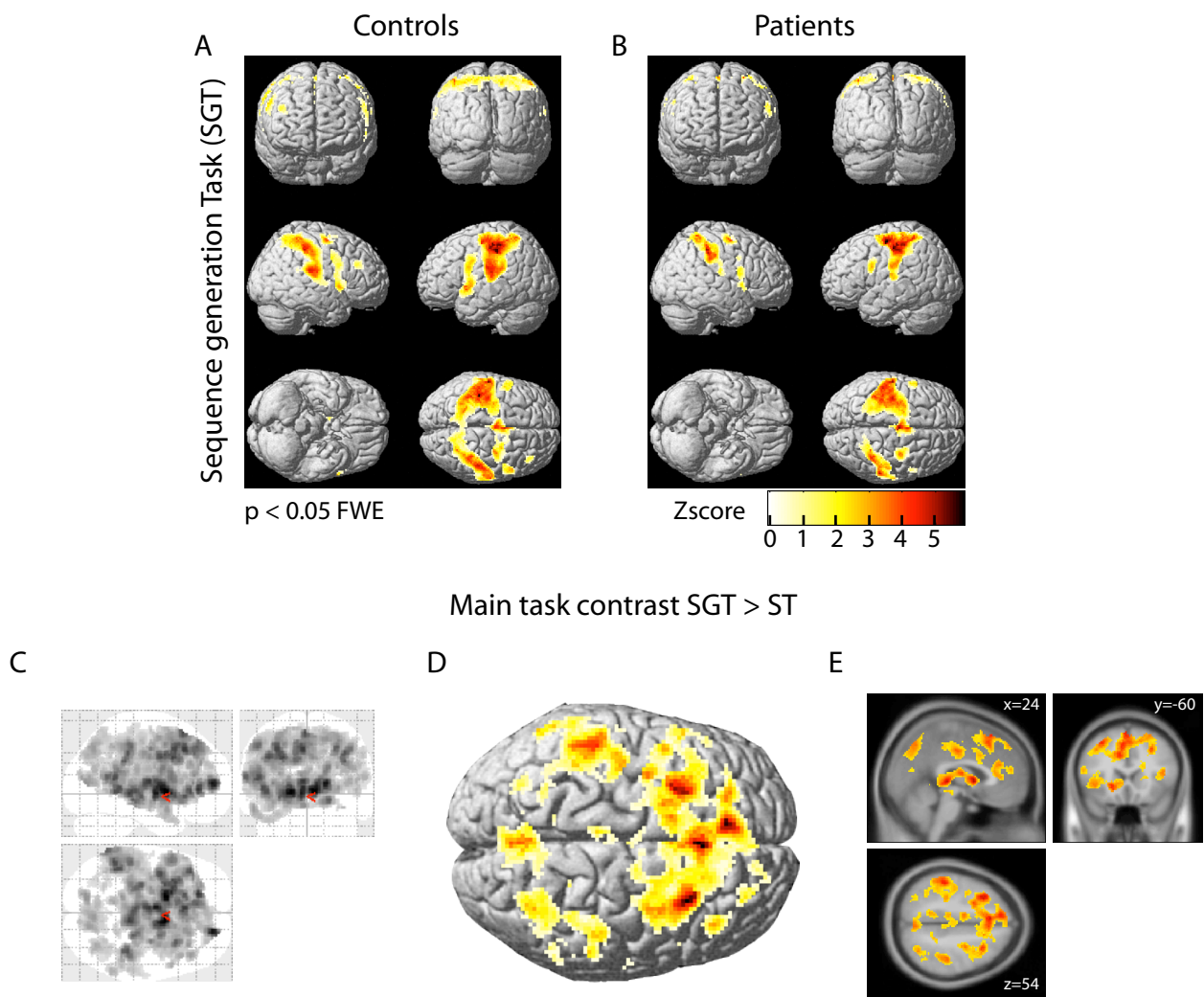
$$Zscore_{network} = \frac{(\mu_{network} - \mu_{all})}{\sigma_{all} / \sqrt{n_{link}}}$$

With $\mu_{network}$: mean coherence of the network, $(\mu_{all}, \sigma_{all})$: mean and standard deviation of the coherence of all 820 links and n the number of links. If $Z_{network} > 1.65$, then the mean coherence of the network is significantly (one-sided significance level of $p < 0.05$) higher than the total distribution of all pairs. Otherwise, if $-1.65 < Z_{network} < 1.65$, the network mean coherence is not different. During ST task, in stimulation phase: $Z_{coherence}=5.81$, $Z_{random}=-1.31$ and in movement phase: $Z_{coherence}=5.88$, $Z_{random}=-1.12$). During the NT task, in stimulation phase: $Z_{coherence}=3.75$, $Z_{random}=-0.52$ and in movement phase: $Z_{coherence}=5.34$, $Z_{random}=-0.75$). Z -score results confirmed that the selected coherence network was topographically restricted.

Supplemental fMRI data



Supplementary figure 3: Bold response to sequential proprioceptive stimulation. (A-B) Regional increase in bold signal during sequence generation task (SGT) compared to baseline, $p < 0.05$ FWE corrected, extent cluster = 10. (Tables of activation location are available in supplementary tables 4-5). (C-E) Factorial ANOVA results focused on main task difference (ST > SGT; $p < 0.05$ FDR whole-brain corrected, extent cluster = 10) with three different views - (C) Glass brain, (D) Increase sensorimotor (ST) bold activations are overlaid on the default SPM render and (E) slice section on a selected coordinate (x=24, y=-60, z=54). Task differences in activation during sequential proprioceptive stimulation are listed in supplementary table 6.



Supplementary figure 4: Bold response during sequential motor execution. (A-B) Regional increase in bold signal during sequence generation task compared to baseline, $p < 0.05$ FWE corrected, extent cluster 10. (Tables of activation location are available in supplementary tables 9-10). (C-E) Factorial ANOVA results focused on main task difference (SGT > ST; $p < 0.05$ FDR whole-brain corrected, extent cluster = 10) with three different views - (C) Glass brain, (D) Increase SGT bold activations are overlaid on the default SPM render and (E) slice section on a selected coordinate ($x=24$, $y=-60$, $z=54$). Task differences in activation during sequential proprioceptive stimulation are listed in supplementary table 11

Side	Anatomical regions	Brodmann area	Cluster extent	Peak difference in BOLD signal				
				MNI coordinates			pFWE	Z- value
				X	Y	Z		
L	Middle Frontal Gyrus	BA 6	18027	-28	-8	54	0	Inf
L	Sub-Gyral	BA 6		-26	-6	58	0	Inf
R	Superior Frontal Gyrus	BA 6		2	6	52	0	Inf
L	Postcentral Gyrus	BA 2		-38	-28	48	0	Inf
R	Middle Frontal Gyrus	BA 6		30	-6	50	0	Inf
R	Middle Frontal Gyrus	BA 6		32	-6	54	0	Inf
L	Inferior Parietal Lobule	BA 40		-44	-32	42	0	Inf
R	Postcentral Gyrus	BA 40		42	-34	50	0	Inf
L	Postcentral Gyrus	BA 3		-32	-36	48	0	Inf
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40		40	-40	40	0	7.81
L	Precentral Gyrus	BA 4		-34	-24	52	0	7.67
L	Sub-Gyral	BA 7		-26	-52	54	0	7.62
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 9		54	8	32	0	7.53
R	Precuneus	BA 7		12	-64	52	0	7.51
R	Postcentral Gyrus	BA 2		48	-26	50	0	7.45
R	Superior Parietal Lobule	BA 7		28	-62	40	0	7.35
L	Precentral Gyrus	BA 6		-34	-18	66	0	7.3
R	Sub-Gyral	BA 7		26	-56	56	0	7.27
L	Superior Parietal Lobule	BA 7		-30	-52	44	0	7.2
R	Postcentral Gyrus	BA 3		62	-18	34	0	7.05
L	Transverse Temporal Gyrus	BA 41		-58	-20	12	0	6.94
L	Inferior Frontal Gyrus	BA 9		-54	6	28	0	6.92
L	Clastrum	*	387	-30	24	4	0	6.68
R	Clastrum	*	203	32	18	6	0	6.02
R	Insula	BA 13		44	14	2	0.006	5.14
R	Superior Temporal Gyrus	BA 22		54	10	4	0.033	4.74
R	Lentiform Nucleus	Putamen	103	18	8	6	0	6.02
R	Thalamus	Ventral Lateral Nucleus	198	14	-12	6	0	5.86
R	Lentiform Nucleus	Putamen		24	-4	6	0.002	5.37
	Thalamus	Lateral Posterior Nucleus		20	-24	12	0.023	4.82
L	Caudate	Caudate Head	337	-8	6	0	0	5.77
L	Thalamus	Lateral Dorsal Nucleus		-14	-24	14	0	5.7
L	Thalamus	Ventral Anterior Nucleus		-12	-6	14	0.002	5.35
L	Posterior Cingulate	BA 30	57	-2	-72	10	0.003	5.24
L	Cuneus	BA 18		-14	-74	12	0.025	4.8
L	Middle Temporal Gyrus	BA 39	23	-48	-58	5	0.006	5.11
R	Lentiform Nucleus	Putamen	13	32	2	-4	0.011	4.99

Supplementary Table 2: Anatomical localisation of cluster activation for the proprioceptive stimulation phase in controls during the sensorimotor task. The table lists brain regions with increased activity during tactile stimulation vs. baseline in controls ($p < 0.05$, peak level activation, FDR corrected). R= right, L= left; minimum cluster extent = 10. This table refers to Fig. 3A.

Side	Anatomical regions	Brodmann area	Cluster extent	Peak difference in BOLD signal				
				MNI coordinates			pFWE	Z-value
				X	Y	Z		
L	Sub-Gyral	BA 6	963	-26	-6	58	0	6.77
L	Inferior Frontal Gyrus	BA 44		-50	8	26	0	5.66
L	Inferior Frontal Gyrus	BA 9		-46	8	24	0.001	5.62
L	Precentral Gyrus	BA 6		-46	0	38	0.001	5.52
L	Middle Frontal Gyrus	BA 6		-44	0	46	0.009	5.04
L	Cingulate Gyrus	BA 32	797	-4	14	46	0	6.49
R	Cingulate Gyrus	BA 32		2	14	46	0	6.48
L	Medial Frontal Gyrus	BA 32		-6	6	50	0	6.35
R	Medial Frontal Gyrus	BA 32		4	8	50	0	5.98
R	Superior Frontal Gyrus	BA 6		2	2	60	0	5.67
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40	1328	36	-38	48	0	6.48
R	Precuneus	BA 7		24	-60	56	0	6.18
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40		40	-44	56	0.001	5.63
R	Superior Parietal Lobule	BA 7		34	-52	50	0.01	5.02
R	Precuneus	BA 7		28	-52	46	0.028	4.77
R	Sub-Gyral	BA 6	653	28	0	56	0	6.22
R	Middle Frontal Gyrus	BA 9		52	12	34	0.002	5.38
R	Middle Frontal Gyrus	BA 6		46	2	42	0.003	5.25
L	Postcentral Gyrus	BA 3	237	-60	-16	26	0	5.99
L	Transverse Temporal Gyrus	BA 41		-56	-18	12	0.001	5.57
L	Precuneus	BA 7	216	-12	-62	50	0	5.95
L	Supramarginal Gyrus	BA 40	715	-36	-44	40	0	5.79
L	Postcentral Gyrus	BA 3		-48	-22	56	0.001	5.49
R	Lentiform Nucleus	Putamen	34	18	6	4	0.001	5.61
R	Extra-Nuclear	BA 47	48	34	20	0	0.002	5.41
R	Superior Temporal Gyrus	BA 41	18	50	-22	6	0.003	5.28
L	Clastrum	*	31	-30	18	10	0.004	5.24
L	Superior Temporal Gyrus	BA 41	14	-52	-36	14	0.008	5.05
R	Superior Temporal Gyrus	BA 41	22	54	-30	14	0.01	5

Supplementary Table 3: Anatomical localisation of cluster activation for the proprioceptive stimulation phase in patients during the sensorimotor task. The table lists brain regions with increased activity during tactile stimulation vs. baseline in patients ($p < 0.05$, peak level activation, FDR corrected). R= right, L= left; minimum cluster extent = 10. This table refers to Fig. 3B.

Side	Anatomical regions	Brodmann area	Cluster extent	Peak difference in BOLD signal				
				MNI coordinates			pFWE	Z- value
				X	Y	Z		
L	Postcentral Gyrus	BA 40	6978	-44	-32	44	0	Inf
L	Inferior Parietal Lobule	BA 40		-46	-24	20	0	7.78
L	Insula	BA 13		4	6	54	0	7.75
R	Superior Frontal Gyrus	BA 6		-28	-8	54	0	7.3
L	Middle Frontal Gyrus	BA 6		-46	-24	54	0	7.18
L	Postcentral Gyrus	BA 3		-52	-36	14	0	7.09
L	Superior Temporal Gyrus	BA 41		-34	-24	52	0	7
L	Precentral Gyrus	BA 4		-34	-16	66	0	6.96
L	Precentral Gyrus	BA 6		-28	-50	42	0	6.48
L	Precuneus	BA 7		-60	6	18	0	6.34
L	Inferior Frontal Gyrus	BA 44		-24	-46	62	0	5.72
L	Postcentral Gyrus	BA 5		6	24	34	0.004	5.2
R	Cingulate Gyrus	BA 32		56	-22	22	0.028	4.77
R	Postcentral Gyrus	BA 40	2473	62	-16	34	0	7.34
R	Precentral Gyrus	BA 4		44	-28	46	0	6.94
R	Postcentral Gyrus	BA 2		48	-24	8	0	6.66
R	Superior Temporal Gyrus	BA 13		50	-26	12	0	6.46
R	Transverse Temporal Gyrus	BA 41		36	-36	48	0	6.37
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40		54	-20	52	0	6.21
R	Postcentral Gyrus	BA 1		28	-56	56	0	6.11
R	Precuneus	BA 7		56	6	34	0.002	5.39
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 9		32	-6	52	0	7.16
R	Middle Frontal Gyrus	BA 6		54	4	38	0	6.85
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 9		54	8	20	0	6.53
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 44		40	6	32	0.008	5.06
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 9		38	16	28	0.009	5.04
R	Middle Frontal Gyrus	BA 9		-28	24	8	0.04	4.69
L	Clastrum	*	104	-22	0	8	0	5.97
L	Lentiform Nucleus	Putamen	214	-16	-2	14	0	5.71
L	Caudate	Caudate Body		12	-64	52	0.002	5.36
R	Precuneus	BA 7	89	32	18	6	0	5.7
R	Clastrum	*	124	30	26	2	0.001	5.49
R	Insula	BA 13		20	8	6	0.003	5.24
R	Lentiform Nucleus	Putamen					0.005	5.17

Supplementary Table 4: Anatomical localisation of cluster activation for the proprioceptive stimulation phase in controls during the sequence generation task. The table lists brain regions with increased activity during tactile stimulation vs. baseline in controls ($p < 0.05$, peak level activation, FDR corrected). R= right, L= left; minimum cluster extent = 10. This table refers to Supplementary figure 3A.

Side	Anatomical regions	Brodmann area	Cluster extent	Peak difference in BOLD signal				
				MNI coordinates			pFWE	Z- value
				X	Y	Z		
R	Cingulate Gyrus	BA 32	272	2	14	46	0	6.31
L	Postcentral Gyrus	BA 3	78	-60	-14	24	0.001	5.55
L	Transverse Temporal Gyrus	BA 41		-56	-18	12	0.011	5
L	Sub-Gyral	BA 6	80	-22	-6	60	0.001	5.53
R	Lentiform Nucleus	Putamen	19	20	8	6	0.003	5.28
L	Inferior Frontal Gyrus	BA 44	54	-50	8	24	0.011	4.98
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40	12	38	-38	44	0.024	4.81
L	Postcentral Gyrus	BA 2	17	-48	-30	42	0.025	4.8

Supplementary Table 5: Anatomical localisation of cluster activation for the proprioceptive stimulation phase in patients during the sequence generation task. The table lists brain regions with increased activity during tactile stimulation vs. baseline in patients ($p < 0.05$, peak level activation, FDR corrected). R= right, L= left; minimum cluster extent = 10. Table S5 refers to Supplementary figure 3B.

Side	Anatomical regions	Brodmann area	Cluster extent	Peak difference in BOLD signal				
				MNI coordinates			pFDR	Z- value
				X	Y	Z		
R	Precuneus	BA 7	5520	24	-60	56	0.004	5.1
R	Superior Parietal Lobule	BA 7		14	-66	56	0.004	4.52
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40		38	-40	40	0.004	4.39
R	Precuneus	BA 19		34	-76	34	0.005	4.11
R	Angular Gyrus	BA 39		32	-66	36	0.006	4.02
R	Medial Frontal Gyrus	BA 6		16	-12	52	0.006	3.98
R	Caudate	Caudate Tail		30	-36	10	0.007	3.87
L	Sub-Gyral	BA 40		-26	-50	56	0.008	3.86
R	Middle Frontal Gyrus	BA 6		32	0	52	0.008	3.79
R	Postcentral Gyrus	BA 3		36	-36	50	0.008	3.79
R	Middle Temporal Gyrus	BA 39		39	-76	26	0.009	3.73
R	Sub-Gyral	BA 6		26	2	64	0.01	3.64
L	Medial Frontal Gyrus	BA 32	379	-24	30	20	0.006	4.06
L	Middle Temporal Gyrus	BA 39	606	-38	-74	24	0.006	4.05
L	Middle Occipital Gyrus	BA 19		-38	-72	12	0.007	3.95
L	Superior Occipital Gyrus	BA 19		-36	-80	26	0.015	3.43
L	Cingulate Gyrus	BA 31		-20	-56	28	0.016	3.38
L	Middle Temporal Gyrus	BA 37		-38	-62	4	0.024	3.13
L	Angular Gyrus	BA 39		-28	-60	32	0.037	2.86
L	Middle Frontal Gyrus	BA 6	229	-26	-8	54	0.008	3.83
R	Caudate	Caudate Tail	20	38	-32	0	0.01	3.68
R	Clastrum	*		38	-24	-4	0.031	2.97
L	Caudate	Caudate Head	80	-16	26	4	0.012	3.55
L	Caudate	Caudate Body	48	-4	6	24	0.012	3.55
R	Thalamus	*	110	2	-4	16	0.013	3.51
L	Medial Frontal Gyrus	BA 32	132	0	6	52	0.015	3.42
R	Cingulate Gyrus	BA 32	64	22	22	32	0.015	3.42
R	Medial Frontal Gyrus	BA 9		12	28	38	0.033	2.94
L	Precentral Gyrus	BA 6	74	-48	-2	32	0.015	3.41
R	Insula	BA 13	13	32	22	18	0.017	3.33
L	Thalamus	Pulvinar	147	-10	-28	10	0.017	3.31
L	Thalamus	*		-2	-22	12	0.022	3.18
L	Thalamus	Pulvinar		-14	-26	20	0.029	3
L	Caudate	Caudate Head	12	-6	4	-4	0.017	3.31
L	Precentral Gyrus	BA 6	38	-44	-6	54	0.02	3.24
L	Inferior Frontal Gyrus	BA 47	17	-28	22	-6	0.021	3.2
L	Caudate	Caudate Head	35	-2	16	4	0.025	3.1
R	Caudate	Caudate Head		4	12	0	0.047	2.73
R	Middle Frontal Gyrus	BA 10	17	40	38	30	0.027	3.05
R	Caudate	Caudate Body	15	14	6	10	0.032	2.96
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 9	13	54	10	30	0.038	2.85

Supplementary Table 6: Between-task difference in activation during stimulation phase (contrast ST > NT). The table lists brain regions in which sensorimotor task showed greater activation than non-sensorimotor task ($p < 0.05$, peak level activation, FDR corrected); R= right, L= left; minimum cluster extent = 10. This table refers to Supplementary figure 3C-E.

Side	Anatomical regions	Brodmann area	Cluster extent	Peak difference in BOLD signal				
				MNI coordinates			pFWE	Z- value
				X	Y	Z		
L	Postcentral Gyrus	BA 2	2309	-40	-28	50	0	7.25
L	Precentral Gyrus	BA 4		-36	-22	58	0	6.75
L	Middle Frontal Gyrus	BA 6		-26	-14	66	0	6.27
L	Inferior Parietal Lobule	BA 40		-34	-36	42	0	6.1
L	Precentral Gyrus	BA 6		-30	-18	68	0	5.97
L	Superior Parietal Lobule	BA 7		-16	-58	64	0	5.9
L	Postcentral Gyrus	BA 3		-50	-18	52	0	5.85
L	Precuneus	BA 7		-20	-50	58	0	5.78
L	Postcentral Gyrus	BA 1		-54	-20	46	0.001	5.57
L	Postcentral Gyrus	BA 5		-22	-48	68	0.002	5.38
L	Insula	BA 13	267	-48	-24	22	0.006	5.11
L	Inferior Parietal Lobule	BA 40		-36	-50	58	0.006	5.09
R	Postcentral Gyrus	BA 40		62	-26	22	0	6.74
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40		-44	-32	44	0	6.61
R	Postcentral Gyrus	BA 3		34	-36	48	0	5.99
R	Postcentral Gyrus	BA 2		48	-26	36	0.001	5.41
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40		38	-44	56	0.003	5.28
R	Postcentral Gyrus	BA 2		38	-40	62	0.005	5.12
L	Medial Frontal Gyrus	BA 6		-6	-8	56	0	6.02
R	Cingulate Gyrus	BA 24		12	0	52	0.006	5.08
R	Middle Frontal Gyrus	BA 6	95	34	-6	58	0.003	5.22
L	Inferior Frontal Gyrus	BA 9	11	-56	4	30	0.012	4.94

Supplementary Table 7: Anatomical localisation of cluster activation for response phase in controls during sensorimotor task. The table lists brain regions with increased activity during motor execution vs. baseline in controls ($p < 0.05$, peak level activation, FDR corrected). R= right, L= left; minimum cluster extent = 10. This table refers to Fig. 4A.

Side	Anatomical regions	Brodmann area	Cluster extent	Peak difference in BOLD signal				
				MNI coordinates			pFWE	Z-value
				X	Y	Z		
L	Precentral Gyrus	BA 4	3051	-32	-34	64	0	6.62
L	Postcentral Gyrus	BA 3		-60	-18	26	0	6.61
L	Middle Frontal Gyrus	BA 6		-30	-10	60	0	6.6
L	Inferior Parietal Lobule	BA 40		-62	-26	24	0	6.51
	Transverse Temporal Gyrus	BA 41		-58	-20	12	0	6.22
L	Postcentral Gyrus	BA 2		-52	-26	44	0	6.11
R	Medial Frontal Gyrus	BA 6		8	-2	54	0	5.74
L	Paracentral Lobule	BA 31		-2	-12	50	0.002	5.29
L	Superior Parietal Lobule	BA 5		-22	-46	66	0.003	5.24
L	Sub-Gyral	BA 40		-26	-44	60	0.003	5.23
L	Precentral Gyrus	BA 6		-44	-12	54	0.004	5.18
L	Precuneus	BA 7		-20	-54	60	0.005	5.14
R	Postcentral Gyrus	BA 5	389	30	-48	64	0	6.09
R	Postcentral Gyrus	BA 3		34	-40	50	0	5.8
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40		46	-34	46	0.007	5.07
R	Postcentral Gyrus	BA 2		48	-26	44	0.011	4.95
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40	215	62	-32	34	0	5.96
R	Postcentral Gyrus	BA 2		64	-24	32	0	5.69
R	Postcentral Gyrus	BA 43		66	-20	22	0.001	5.45
R	Precentral Gyrus	BA 6		40	-8	60	0	5.76
L	Inferior Frontal Gyrus	BA 44	58	-54	8	26	0.002	5.37
R	Precentral Gyrus	BA 44	138	52	8	14	0.004	5.2
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 9	17	54	4	36	0.008	5.03

Supplementary Table 8: Anatomical localisation of cluster activation for response phase in patients during sensorimotor task. The table lists brain regions with increased activity during motor execution vs. baseline in patients ($p < 0.05$, peak level activation, FDR corrected). R= right, L= left; minimum cluster extent = 10. This table refers to Fig. 4B.

Side	Anatomical regions	Brodmann area	Cluster extent	Peak difference in BOLD signal				
				MNI coordinates			pFWE	Z- value
				X	Y	Z		
R	Postcentral Gyrus	BA 40	9643	62	-26	22	0	Inf
L	Postcentral Gyrus	BA 2		-40	-30	42	0	Inf
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40		44	-32	44	0	Inf
L	Postcentral Gyrus	BA 40		-44	-32	50	0	Inf
L	Postcentral Gyrus	BA 3		-60	-18	22	0	Inf
L	Precentral Gyrus	BA 4		-36	-22	56	0	7.84
L	Insula	BA 13		-48	-24	22	0	7.44
L	Transverse Temporal Gyrus	BA 41		-56	-20	14	0	7.35
L	Inferior Parietal Lobule	BA 40		-40	-40	52	0	7.3
L	Middle Frontal Gyrus	BA 6		-26	-14	66	0	7.14
L	Superior Parietal Lobule	BA 7		-16	-58	64	0	7.04
R	Postcentral Gyrus	BA 1		64	-18	30	0	7.02
L	Precuneus	BA 7		-20	-54	60	0	6.81
R	Postcentral Gyrus	BA 2		52	-22	48	0	6.71
R	Precuneus	BA 7		26	-58	56	0	6.48
L	Postcentral Gyrus	BA 5	2186	-24	-48	68	0	6.32
L	Medial Frontal Gyrus	BA 6		-6	-8	56	0	7.03
L	Cingulate Gyrus	BA 24		0	10	38	0	6.76
R	Middle Frontal Gyrus	BA 6		32	-6	58	0	6.67
R	Sub-Gyral	BA 6		18	-4	58	0	5.76
R	Superior Frontal Gyrus	BA 6		18	4	64	0.002	5.37
L	Paracentral Lobule	BA 31		-6	-20	46	0.002	5.32
L	Inferior Frontal Gyrus	BA 44		-56	8	24	0	6.82
L	Insula	BA 13		-40	0	6	0	6.73
L	Lentiform Nucleus	Lateral Globus Pallidus		-26	-18	0	0	6.19
L	Superior Temporal Gyrus	BA 22		-50	12	-8	0	6.17
L	Clastrum	*		-38	8	0	0	6.06
L	Lentiform Nucleus	Lateral Globus Pallidus		-20	-10	2	0	5.81
L	Lentiform Nucleus	Putamen		-26	-4	8	0	5.66
L	Thalamus	Medial Dorsal Nucleus		-12	-20	6	0	5.65
L	Clastrum	*	2571	-30	12	4	0.001	5.54
L	Thalamus	Medial Dorsal Nucleus		-12	-18	12	0.001	5.54
L	Thalamus	Pulvinar		-18	-26	6	0.004	5.2
L	Precentral Gyrus	BA 44		-58	14	4	0.036	4.68
R	Superior Temporal Gyrus	BA 22		50	12	0	0	6.4
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 9		56	6	34	0	6.27
R	Lentiform Nucleus	Putamen		20	-2	8	0	6.15
R	Clastrum	*		38	4	2	0	6.13
R	Precentral Gyrus	BA 44		52	8	14	0	6.1
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 45		58	10	26	0	6.03
R	Insula	BA 13		42	10	2	0	5.99
R	Thalamus	Pulvinar		20	-26	14	0	5.94
R	Thalamus	Lateral Posterior Nucleus		16	-20	14	0	5.85
R	Thalamus	Ventral Anterior Nucleus		12	-6	12	0	5.82
R	Lentiform Nucleus	Putamen	1652	32	-24	4	0	5.72
R	Lentiform Nucleus	Lateral Globus Pallidus		28	-18	2	0.002	5.36
R	Thalamus	*		16	-10	2	0.024	4.79
R	Middle Frontal Gyrus	BA 46		38	32	26	0	5.88
L	Middle Frontal Gyrus	BA 10		10	-28	36	0.009	5

Supplementary Table 9: Anatomical localisation of cluster activation for response phase in controls during the sequence generation task. The table lists brain regions with increased activity during motor execution versus baseline in controls ($p < 0.05$, peak level activation, FDR corrected). R= right, L= left. Minimum cluster extent = 10. This table refers to Supplementary figure 4A.

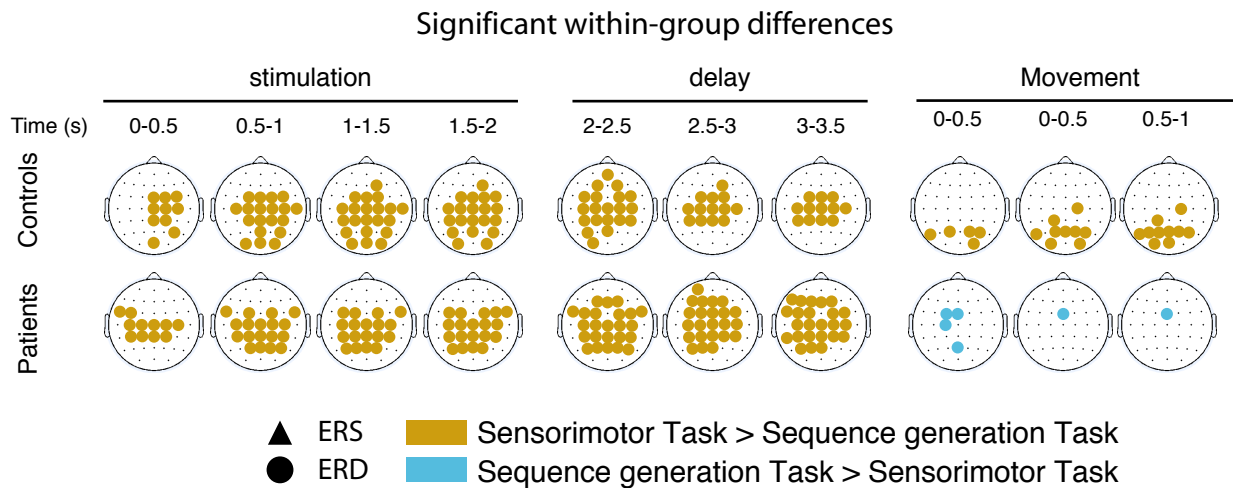
Side	Anatomical regions	Brodmann area	Cluster extent	Peak difference in BOLD signal				
				MNI coordinates			pFWE	Z- value
				X	Y	Z		
L	Precentral Gyrus	BA 4	5043	-36	-22	56	0	7.31
L	Middle Frontal Gyrus	BA 6		-30	-10	60	0	7.24
L	Postcentral Gyrus	BA 2		-50	-28	46	0	7.16
L	Postcentral Gyrus	BA 3		-60	-18	28	0	6.67
R	Medial Frontal Gyrus	BA 6		6	-6	58	0	6.33
	Transverse Temporal Gyrus							
L	Gyrus	BA 41		-58	-20	12	0	6.2
L	Inferior Parietal Lobule	BA 40		-40	-42	58	0	6.13
L	Postcentral Gyrus	BA 5		-22	-42	64	0	5.85
L	Superior Parietal Lobule	BA 5		-22	-46	66	0	5.84
L	Medial Frontal Gyrus	BA 6		-8	-6	64	0	5.8
L	Superior Parietal Lobule	BA 7		-26	-54	62	0.009	5.01
L	Cingulate Gyrus	BA 31		-12	-28	46	0.024	4.78
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40	1785	58	-34	36	0	6.95
R	Postcentral Gyrus	BA 3		3	-40	50	0	6.67
R	Postcentral Gyrus	BA 2		46	-26	42	0	6.49
R	Postcentral Gyrus	BA 5		30	-48	64	0	6.05
R	Postcentral Gyrus	BA 43		64	-16	18	0.004	5.19
R	Postcentral Gyrus	BA 1		64	-18	30	0.006	5.1
R	Postcentral Gyrus	BA 7		12	-54	66	0.016	4.88
R	Middle Frontal Gyrus	BA 6	265	32	-4	58	0	6.58
L	Inferior Frontal Gyrus	BA 44	188	-54	8	26	0	6.28
R	Precentral Gyrus	BA 44	235	52	8	14	0	6.07
R	Superior Temporal Gyrus	BA 22		50	12	0	0.002	5.34
R	Insula	BA 13		44	8	4	0.007	5.05
L	Clastrum	*	38	-38	0	6	0.003	5.27
		Lateral Globus						
L	Lentiform Nucleus	Pallidus	151	-20	-10	2	0.004	5.18
L	Lentiform Nucleus	Putamen		-30	-20	2	0.006	5.08
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 9	22	54	4	36	0.008	5.02
L	Thalamus	*	11	-2	-10	10	0.011	4.96

Supplementary Table 10: Anatomical localisation of cluster activation for response phase in patients during the sequence generation task. The table lists brain regions with increased activity during motor execution versus baseline in patients ($p < 0.05$, peak level activation, FDR corrected). R= right, L= left; minimum cluster extent = 10. This table refers to Supplementary figure 4B.

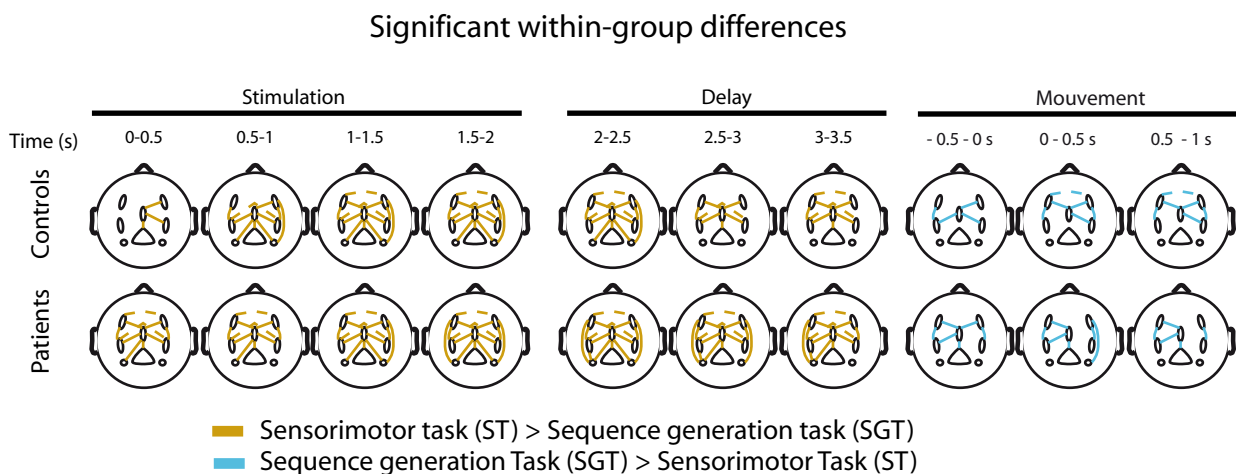
Side	Anatomical regions	Brodmann area	Cluster extent	Peak difference in BOLD signal				
				MNI			pFDR	Z- value
				coordinates				
				X	Y	Z		
R	Caudate	Caudate Head	25585	6	4	2	0.004	5.08
L	Lentiform Nucleus	Lateral Globus Pallidus		-16	6	2	0.004	5.02
L	Thalamus	*		-4	-4	6	0.004	4.67
L	Lentiform Nucleus	Putamen		-20	10	0	0.004	4.66
L	Anterior Cingulate	BA 32		-18	38	4	0.004	4.56
L	Thalamus	Medial Dorsal Nucleus		-4	-12	12	0.004	4.54
L	Medial Frontal Gyrus	BA 8		-4	24	44	0.004	4.52
R	Thalamus	Pulvinar		8	-32	0	0.004	4.46
L	Middle Frontal Gyrus	BA 8		-30	14	44	0.004	4.4
L	Superior Temporal Gyrus	BA 13		-50	-48	14	0.004	4.35
L	Precentral Gyrus	BA 6		-38	0	36	0.004	4.32
L	Superior Temporal Gyrus	BA 41		-44	-44	4	0.004	4.31
L	Inferior Frontal Gyrus	BA 47		-40	30	2	0.004	4.29
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40		38	-34	40	0.004	4.25
L	Caudate	Caudate Head		-18	24	-2	0.004	4.25
R	Middle Frontal Gyrus	BA 8		30	14	46	0.005	4.16
L	Lentiform Nucleus	*		-28	-20	-4	0.005	4.15
L	Superior Temporal Gyrus	BA 22		-62	-54	16	0.005	4.08
L	Inferior Parietal Lobule	BA 40		-50	-30	46	0.005	4.06
L	Medial Frontal Gyrus	BA 8		-10	34	40	0.005	4.05
R	Medial Frontal Gyrus	BA 10	1099	20	52	10	0.004	4.85
L	Anterior Cingulate	BA 24		-6	34	18	0.009	3.6
R	Anterior Cingulate	BA 24		6	32	12	0.013	3.34
L	Cuneus	BA 23	478	-14	-76	10	0.01	3.52
R	Cuneus	BA 18		14	-72	12	0.012	3.35
L	Cuneus	BA 18		-18	-80	16	0.013	3.3
R	Precuneus	BA 7	1080	6	-68	44	0.011	3.41
L	Cingulate Gyrus	BA 31		-10	-48	46	0.015	3.2
L	Precuneus	BA 7		0	-74	38	0.017	3.11
R	Middle Frontal Gyrus	BA 9	143	42	30	30	0.012	3.38
L	Superior Parietal Lobule	BA 7	32	-26	-58	60	0.027	2.75
R	Medial Frontal Gyrus	BA 9	23	10	38	36	0.028	2.73
R	Supramarginal Gyrus	BA 40	28	56	-54	30	0.035	2.51
L	Superior Parietal Lobule	BA 7	67	-32	-68	44	0.036	2.5

Supplementary Table 11: Between-task difference in activation during the response phase (contrast SGT >ST). The table lists brain regions in which sensorimotor task showed greater activation than sequence generation task (both groups, $P < 0.05$, peak level activation, FDR corrected); R= right, L= left; minimum cluster extent = 10. This table refers to Supplementary figure 4C-E.

Supplemental EEG data



Supplementary figure 5: Significant within-group differences in ERD/ERS during both tasks ($p < 0.05$, Bonferroni corrected), circle indicates significant ERD differences, triangle indicates significant ERS differences; ST power increase relative to SGT is colour-coded yellow whereas the decrease is colour-coded blue. Only significant links are displayed.



Supplementary figure 6: Significant within-group differences in inter-regional coherence during both tasks ($p < 0.05$, Bonferroni corrected) overlaid on 500ms topographic maps. ST inter-regional ERcoh increase relative to SGT is colour-coded yellow whereas the decrease is colour-coded blue. Only significant links are displayed.

2.3 Résultats principaux

Cette étude apporte plusieurs résultats originaux. Tout d'abord, chez les patients dystoniques qui n'expriment pas de phénotype dystonique pendant les tâches comportementales, les temps de réaction sont clairement allongés par rapport au groupe témoin, ce qui suggère que à la fois les processus d'intégration d'informations proprioceptives élémentaires et de génération d'une tâche motrice séquentielle sont perturbés. L'analyse en IRMf montre qu'au cours des deux tâches, les patients dystoniques présentent une diminution du signal Bold au niveau du cortex sensori-moteur gauche, des cortex pariétaux et de l'aire motrice supplémentaire durant l'analyse des informations proprioceptives. En revanche aucune différence entre les groupes n'apparaît lors de la phase motrice.

L'analyse EEG révèle des modifications subtiles dans le traitement des informations. Au cours de la tâche sensori-motrice, les patients dystoniques présentent une diminution de la désynchronisation dans la bande β au niveau de l'aire motrice supplémentaire, tant au cours de la phase de stimulation sensitive que durant l'exécution du mouvement. Par contre, aucune différence n'est notée pendant la tâche SGT durant la phase d'analyse des informations proprioceptives alors que les patients présentent une désynchronisation plus importante dans les régions centro-pariétales pendant la phase motrice. L'analyse fonctionnelle des réseaux au travers des études de cohérence intra-corticale montre qu'au cours de l'analyse des informations proprioceptives les patients dystoniques présentent une diminution de la cohérence entre les régions sensori-motrices, l'AMS et le cortex prémoteur. Il existe pendant le délai, une augmentation de la cohérence entre les régions pariétales et le cortex prémoteur. Enfin durant l'exécution du mouvement, la cohérence entre les régions pariétales, l'AMS et le cortex prémoteur est augmentée pour les patients dystoniques.

Ces résultats suggèrent qu'en l'absence de symptôme dystonique, les patients atteints de crampe de l'écrivain présentent des anomalies dans l'analyse séquentielle des informations proprioceptives. Ces perturbations associées aux anomalies des relations fonctionnelles entre les cortex pariétaux et prémoteurs pourraient expliquer leur incapacité à garder un schéma d'activation musculaire correcte lors de l'analyse d'informations séquentielles, comme c'est le cas lors de l'écriture.

3 Article 2

3.1 Introduction

Dans ce second article, nous nous intéressons aux processus de mise au repos des circuits corticaux après la fin du mouvement. En effet, des études antérieures ont montré qu'il existait chez les patients dystoniques des perturbations de la relaxation musculaire (Buccolieri et al., 2004; Prodoehl et al., 2006). Les données d'imagerie ont pour l'instant montré une diminution de l'activation au niveau du cortex sensori-moteur et de l'AMS au cours d'une phase de relaxation musculaire (Oga et al., 2002) ainsi qu'une augmentation de l'activité métabolique des ganglions de la base après le mouvement chez des patients dystoniques versus des sujets contrôles (Blood et al., 2004b).

Ces perturbations ont été observées au cours ou après le mouvement. La question qui se pose est de savoir si les sujets dystoniques présentent une altération des processus de mise au repos de l'activité corticale après un mouvement complexe qui ne soit pas un mouvement d'écriture. En d'autre terme, est-ce que les éventuelles anomalies observées peuvent représenter un trait endophénotypique de la dystonie, à savoir la manifestation d'une anomalie cérébrale en l'absence du phénotype clinique ?

Afin de tester cette hypothèse nous avons utilisé deux techniques électrophysiologiques qui permettaient d'appréhender les phénomènes de mise au repos rapide qui suivent l'exécution du mouvement. L'étude de la synchronisation liée à l'événement permet de préciser le déroulement temporel de ce processus. L'étude de la cohérence apporte des renseignements sur l'éventuelle modification des réseaux.

3.2 What happens in the cortex following movement in writer's cramp ?

Langbour N^{*1-2}, Michel V^{*1-3}, Dilharreguy B⁴⁻⁵, Guehl D¹⁻³, Allard M⁴⁻⁵⁻⁶, Burbaud P¹⁻³

1 Univ. de Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, F-33000 Bordeaux, France; 2 CNRS, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, F-33000 Bordeaux, France; 3 Service de Neurophysiologie Clinique, Hôpital Universitaire Pellegrin, Bordeaux, France; 4 Univ. de Bordeaux, INCIA, UMR 5287, F-33000 Bordeaux, France ; 5 CNRS, INCIA, UMR 5287, F-33000 Bordeaux, France ; 6 Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Universitaire Pellegrin, Bordeaux, France.

(Co-first author)*

Running Title: **Post-movement cortical activity in writer's cramp**

Abstract

Difficulties in muscle relaxation following writing have been reported in patients with writer's cramp (WC) but the temporal evolution of activity changes in the cerebral cortical remained unclear. We studied post-movement beta synchronization (PMBS) during two non-writing tasks that did not induced dystonic symptoms. Subjects had to perform a four-finger motor sequence, either on the basis of memorized proprioceptive stimuli (sensorimotor task i.e. ST) or not (sequence generation task i.e. SGT). PMBS was compared between 15 patients and 15 healthy matched-age controls. Critical differences between the two tasks were observed with a higher PMBS in the ST versus the SGT. After the ST, WC patients exhibited more PMBS than controls in the sensorimotor cortex but lower PMBS after the SGT. Intra-cortical coherence between sensorimotor areas was also higher in this last situation. These results suggest that WC patients are impaired in the resetting of cortical activity after motor tasks.

Key words: writer's cramp, non-writing task, post-movement beta synchronization (PMBS), qEEG.

Introduction

Writer's cramp (WC) is the most frequent form of task-specific focal dystonia (Marsden and Sheehy, 1990; Fahn et al., 1998). Evidence has accumulated that the dystonic symptoms appear when repetitive movements of the hand superimpose on latent pathological abnormalities in the sensorimotor system (Quartarone et al., 2005a; Quartarone et al., 2006; Quartarone and Pisani, 2011).

In a previous study we found that WC patients were particularly impaired when they had to integrate sequential proprioceptive information to achieve a fine motor skill, as they do during writing. This phenomenon was linked to a disruption in the processing of sequential information between the parietal and the premotor cortices (Langbour et al., 2012). Another way to document the disruption of homeostatic plasticity in sensorimotor structures is to study what occurs after movement completion. Previous works revealed that electromyographic activity was abnormally prolonged after movement completion in WC (Marsden and Sheehy, 1990; Yazawa et al., 1999; Buccolieri et al., 2004; Prodoehl et al., 2006) and this phenomenon was associated with an overactivity in the basal ganglia, as revealed by functional imaging (Blood et al., 2004b). However, the timing of these changes was difficult to assess on the basis of bold signal variation, alone. Furthermore, the question remained to know whether this phenomenon was specifically related to writing or could be found in other sensorimotor tasks that did not induced dystonia.

To test this hypothesis, cortical brain activity was assessed during the post-movement period of two non-writing tasks (Langbour et al., 2012) by the mean of post-movement β -synchronisation (PMBS) and intra-cortical coherence changes. Our aim was to study whether late abnormal activity occurred in non-dystonic task and if this phenomenon depended on the processing of proprioceptive inputs.

Materials and methods

Subjects

We studied 15 patients with idiopathic writer's cramp (7 females and 8 males; mean age 47.8 ± 8.8 years) and 15 control subjects (6 female and 9 males; mean age 39.6 ± 11.1 years). All subjects were right-handed according to the Edinburgh handedness inventory. At the time of the study: (i) all patients had symptoms only in the dominant right hand; (ii) none had switched to using the non-dominant left hand in daily life activities; (iii) none had any

abnormality of elemental somatosensory function (e.g. tactile, pain and position sensation tested by bedside clinical examination); (iv) none had botulinum toxin injection for at least 3 months prior to the examination. Their clinical characteristics are given in supplementary Table 1. Subjects gave their informed consent during a pre-inclusion visit during which a complete neurological examination was performed.

Experimental design

We used event-related quantitative electroencephalography (qEEG, 64 channels) to study sensorimotor integration processes when subjects performed a sequential non-writing motor task. We designed two different experimental tasks to study these complex processes. (1) During the sensorimotor task (ST), the subject had to perform a 4 fingers motor sequence on the basis of a sequence of proprioceptive stimuli previously memorized. Each sequence of proprioceptive stimulation was randomly composed of four pneumatic cuffs inflation (100ms inflation and 400ms deflation) attached at the first four fingers of the right hand (thumb, index, middle, ring,) (Fig. 1A). The subject had to memorize the sequence of stimuli for a variable delay period (random time interval of 2s to 8s) and after Go sound signal (sound of 1000 Hz), reproduce the sequence by pressing on a response panel made of 4 tensor captors (Fig. 1B). (2) During the non-sensorimotor task (NT), the global design of the task was the same, (i.e. 4 random pneumatic cuffs inflation, variable delay, Go sound signal and response), but the subject should not take into account the order of stimulation and had to perform the sequential motor task based on a freely defined sequence of 4 fingers movement. He was asked to generate a different sequence at each trial. Trials containing sequences not comprising four digits were discarded. All events (i.e. sequence of stimuli, go signal and sequence of motor response) were digitalized and used to measure movement timing. Before the recording session a 10 trials test task was used as training session and also used to adjust the pressure of pneumatic cuff so that each subject could perceive correctly the stimulation sequence.

EEG data acquisition

Continuous EEG was recorded using a 64 channel Quick-Cap (Electrocap International, Eaton, OH) and was amplified using Neuroscan DC synamp amplifiers (Neuroscan Inc., El Paso, TX, USA), filtered (DC-50Hz) and digitized with sampling frequency 1kHz. Impedance was kept below 5kohms. Linked earlobe electrodes served as

reference. EOG was recorded with one electrode placed above the eyebrow and another on the outer canthus of the left eye to facilitate detection of eye movement artefacts. Surface electromyography (EMG) activity was recorded from the extensor digitorum muscle of the right arm. During recording session, the subject was seated comfortably in a dimly-illuminated room with eyes closed.

Data processing

We used the EEGLAB Matlab® Toolbox (Delorme and Makeig, 2004) and custom made toolbox running on Matlab® 7.9 (Massachusetts: The MathWorks Inc.) for the qEEG analyses. EEG data were digital filter (1-50Hz) and bad trials (incomplete motor sequence, trials containing artefacts) were rejected, resulting in approximately 60 artefact-free trials per task and subject. Post-movement period (-1s before end of motor sequence; 2s after) was analysed relative to a reference period defined as a 1s interval before Go signal.

In order to analyse event-related synchronization, all data were transform using a four nearest neighbour Laplacian transformation (Hjorth, 1975). Electrodes that do not have four neighbours were discarded from analysis, 41 electrodes remains in the analysis. A first grand average event-related synchronization topographic map over broad frequency range (3-35Hz) was used to define the reactive frequency band for subsequent ERS computation. (Pfurtscheller and Andrew, 1999; Graimann et al., 2002). We identified that frequencies between 15 and 25 Hz capture most part of ERS modulations. Quantification of ERS for each subject in each task was performed by filtering, squaring, and averaging post-movement epoch over all trials. In order to reduce variability data were smooth over time samples with a non-overlapping interval of 100ms. ERS was expressed as the percentage of power during activation compared to the power during reference period (Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999). Results were displayed into 500ms average-topographic map. Two additional ERS parameters were used for C3 and C1 electrodes: latency of significant ERS and latency of maximal ERS (Supplementary Fig 1B).

A coherence analysis was used in order to observe the functional connectivity between different cortical regions of interest involved after the end of movement in writer's cramp (Andrew and Pfurtscheller, 1996; Gerloff et al., 1998). Event-related coherence (*ERcoh*) was performed on reference EEG data (i.e. linked earlobes reference). For each epoch, EEG data were segmented into overlapping intervals of 1024ms (Hanning-windowed). Inter-electrode coherence $Coh_{xy}(f)$ value between two signals from electrodes x and y, was calculated for each frequency bin (λ) (Manganotti et al., 1998) using a Matlab® script. Mean coherence

value over frequency bin 15Hz to 25Hz was used to obtain broadband coherence, $Coh_{xy}(\bar{f})$. Since $Coh_{xy}(\bar{f})$ is a real number between 0 (no coherence) and 1 (maximal coherence) we used a hyperbolic tangent transformation to make coherence value Gaussian. In order to reduce the effect of inter-electrode-pair variation in absolute coherence, $ERcoh$ was obtained by subtracting rest coherence ($Coh_{xy}(\bar{f})_{reference}$) from corresponding activation period ($Coh_{xy}(\bar{f})_{Active}$) according to equation: $ERcoh = Coh_{xy}(\bar{f})_{Active} - Coh_{xy}(\bar{f})_{reference}$. Therefore, coherence magnitude increase or decrease is expressed relative to reference coherence (Manganotti et al., 1998).

EEG - statistical analysis

For ERS data, a linear mixed model combining random effect and repeated measures was used to determine significant between-group differences. Analyses using SPSS® statistic software (IBM SPSS Statistics) were performed for each epoch separately on non-overlapping intervals of 500ms. In this model, group, task and electrodes were defined as fixed-effects factor, subject as random-effect factor and the time course of ERS within the interval as repeated measure (covariance type AR(1)). Based on this model, we designed simple contrast with a Bonferroni correction for multiple comparisons to test for between-group differences for each electrode. Statistical differences in $ERcoh$ data were investigated for each epoch separately on non-overlapping intervals of 500ms using a similar statistical model to that used in ERS analyses. Based on prior anatomical and physiological knowledge, we selected electrodes of interest overlying the lateral premotor cortex (PMC)(Left: FC3, Right: FC4), the sensorimotor cortex (SMC)(Left: C3-CP3; Right: C4-CP4), the mesial fronto-central cortex including the SMA (FCZ, CZ), the superior parietal cortex (SPC) (Left: P3; Right: P4) and the parietal posterior cortex (PPC)(CPZ, PZ, P1, P2). In order to investigate significant differences of $ERcoh$ between these regions, we defined inter-regional coherence as the mean of each electrode-pair coherence that comprises the two regions excluding within-regional link. A total of 53 electrode-pair coherence link were selected. Significant between-group and within-group difference were assessed using a linear mixed model, with group, task and inter-regional coherence as fixed effect factors, subject as random factor and $ERcoh$ time course within each interval as repeated measures (covariance type AR(1)). All results were based on simple contrast (Bonferroni corrected) for each inter-regional link.

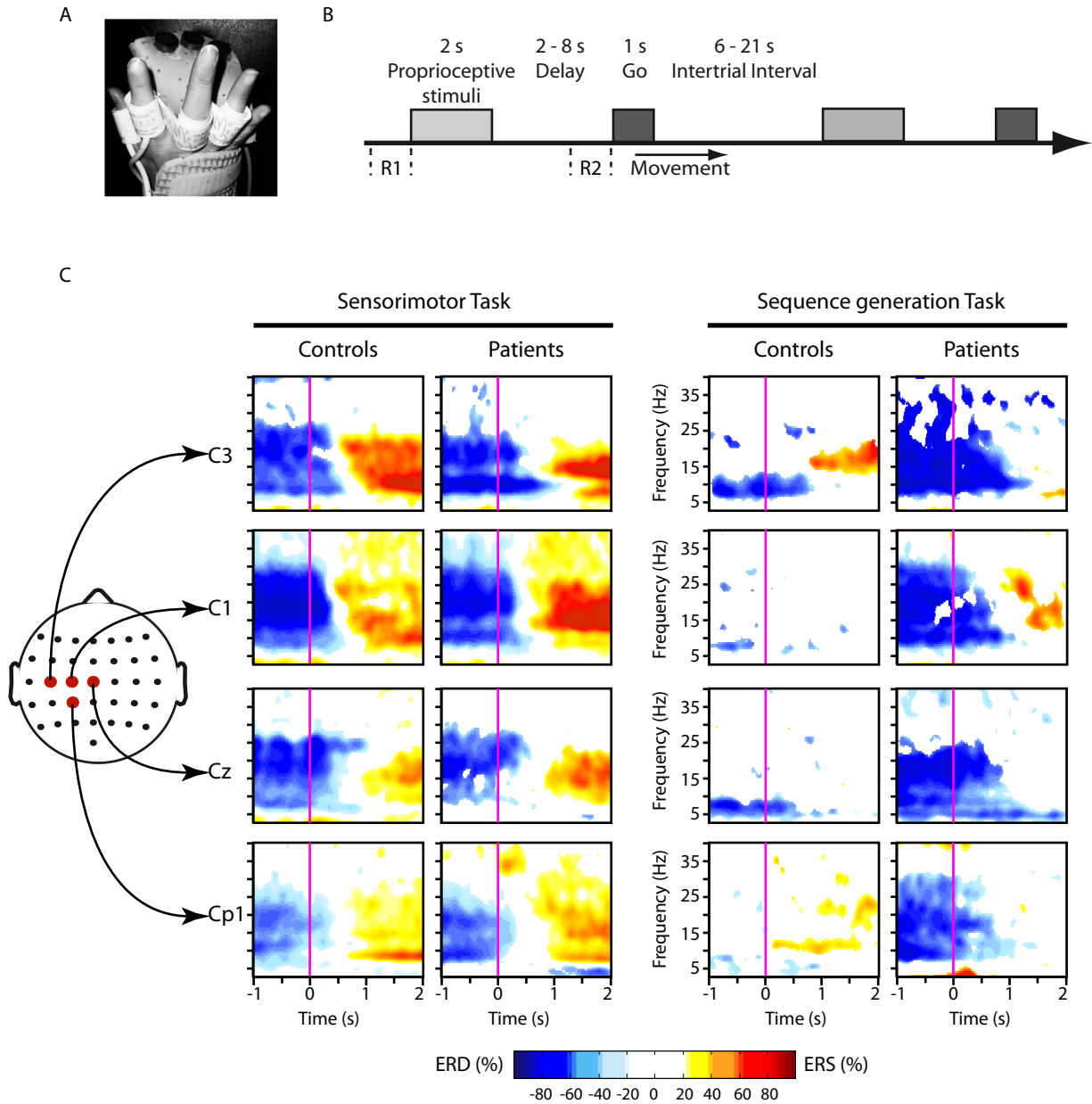


Fig.1 : Experimental task. (A) Photograph of the proprioceptive stimulation device (i.e. 4 pneumatic cuffs were attached to the first four fingers of the right hand) and the response panel. **(B)** Sequence of events during the two experimental tasks. During the sensorimotor task (ST), the subject had to perform a 4-finger motor sequence on the basis of a sequence of proprioceptive stimuli previously memorized. Each sequence of proprioceptive stimulation was randomly composed of the inflation of four pneumatic cuffs (2s). The subject had to memorize the sequence of stimuli for a variable delay period (random time interval of 2s to 8s) and after the Go sound signal (sound of 1000 Hz; 1s), reproduce the sequence by pressing a response panel. During the sequence generation task (SGT), the design of the task was the same, but the subject did not have to take into account the order of stimulation and had to perform the sequential motor task based on a freely defined sequence of 4-finger movement. R1 and R2 correspond to the reference period for the stimulation phase and the motor execution phase, respectively **(C)** Grand average beta ERS topographic map during both task for electrodes C3, C1, Cz, CP1. The pink line correspond to marks the end of motor sequence. Only highly significant beta power changes ($p < 0.01$) are indicated.

Results

All patients exhibited a severe form of writing cramp but none of them expressed any symptoms of dystonia during task completion. The mean normalized Root Mean Square (RMS) of surface EMG revealed a clear increase of activity during movement completion and a decreased in activity occurring 0.5-1s after the end of movement (Fig. S1A).

A population time frequency-analysis was performed from 1 s before to 2 s after the end of the movement over electrodes localized in the sensorimotor cortex contralateral to the active hand. During the post-movement period, most EEG changes occurred in an EEG band encompassing mainly the α and β bands (5-25Hz, Fig. 1C). After movement, the amount of ERS was much more important during the sensorimotor task than during the sequence generation task in both groups (Fig. 1C).

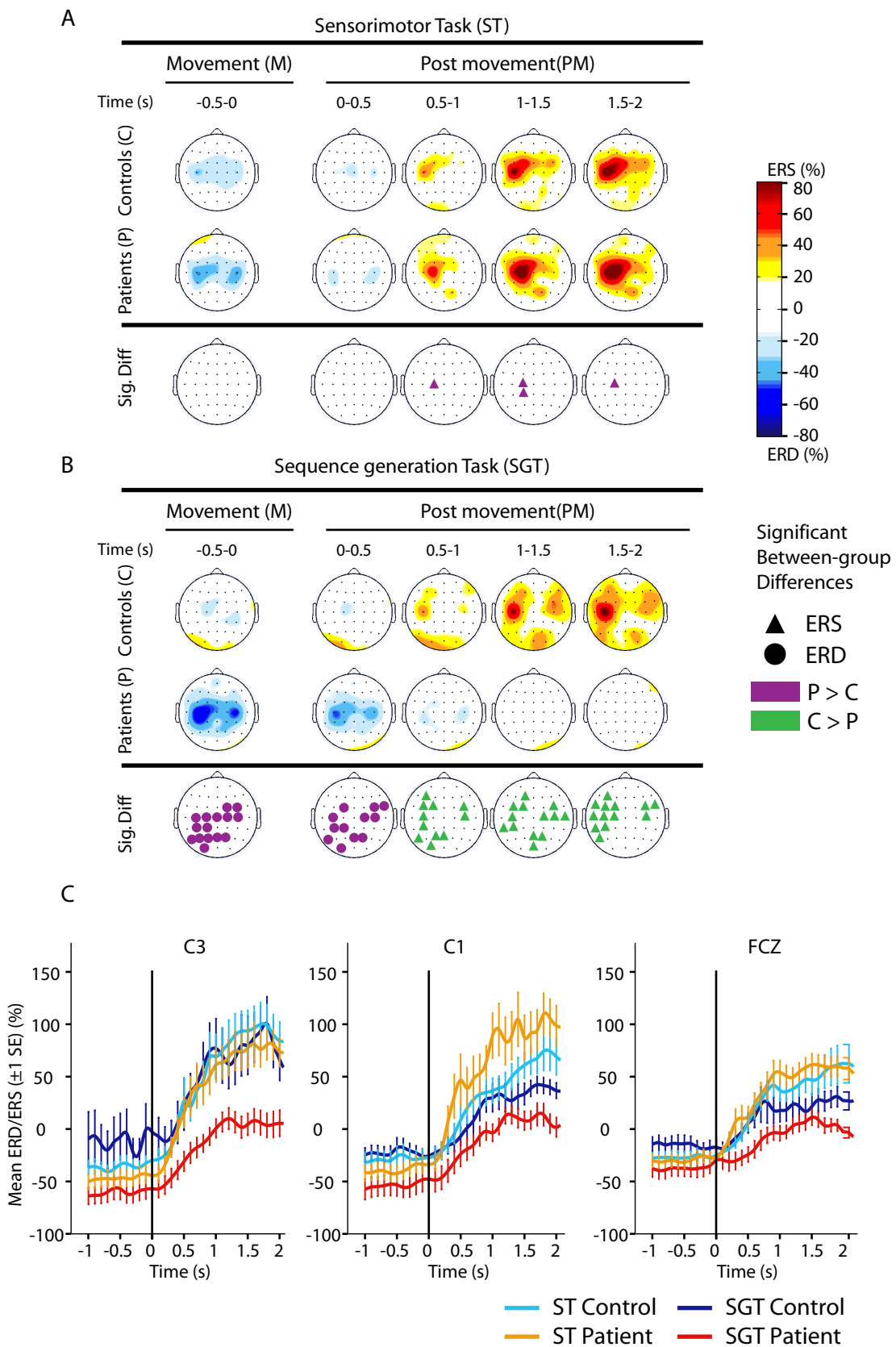


Fig. 2 : Event-related synchronisation during post-movement period. (A-B) Grand average of ERS time course overlaid on topographic maps of 500ms. Dot indicates electrode positions and event-related power is colour-coded (blue for ERD and red for ERS). Significant between-group differences ($p < 0.05$, Bonferroni corrected), circle indicates significant ERD differences and triangle indicates significant ERS differences. Patients' power decrease relative to controls is colour-coded green whereas the increase is colour-coded purple. **(C)** Mean ERD/ERS time course for both tasks focused on electrode of interest, C3 (right), C1 (middle) and FCz (left). Vertical lines denote the onset of each epoch. Error bar indicates SE.

Then, we decided to focus on the β -ERS classically recognized to be more related to post movement period. In the ST, the main β -ERS occurred 1 to 2s after movement completion and predominated in the left sensorimotor cortex (Fig. 2A). Between-group analysis revealed a significant increase post-movement beta power in patients in C1 and CP1 electrodes ($p < 0.05$, Bonferroni corrected). No difference was found in term of latency of the maximal β -ERS power between both groups (Table S1). In the SGT, a β -ERS was mainly observed in the control group in the left sensorimotor cortex and to some extent in the right sensorimotor and occipital region (Fig. 2B). No clear ERS was observed in patient group. Thus between-group analysis revealed significant higher activity of β -ERS in all these regions for the control group. This is illustrated for specific electrodes (C1; C3, FCz) in Fig. 2C.

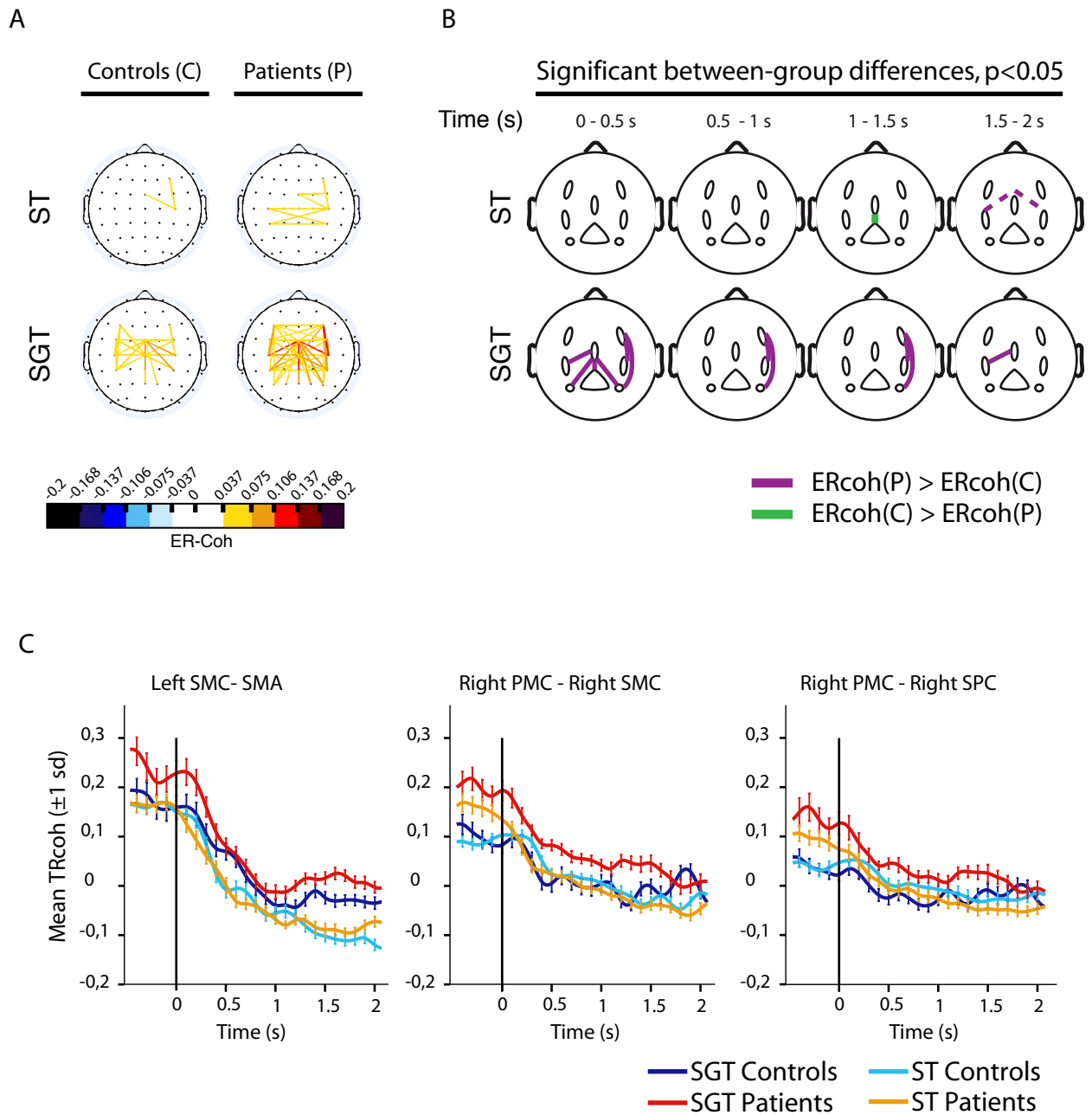


Fig. 3 Event-related coherence during post-movement epoch. (A) Grand average topographic ERcoh map for the 53 selected pair-electrode links during both task. ERcoh changes are color-coded in red for ERcoh increase and in blue for ERcoh decrease. Note that pair-electrode ERcoh between -0.037 and 0.037 are not displayed. (B) Significant inter-regional between-group differences ($p < 0.05$, Bonferroni corrected) overlaid on 500ms topographic maps. Patients inter-regional ERcoh decrease relative to controls is color-coded green whereas the increase is color-coded purple. Only significant links are displayed ($p < 0.05$ Bonferroni corrected). (C) Inter-regional ERcoh time course focus on selected pair-region of interest, left SMC - SMA (right graph), right PMC - right SMC (middle graph) and right PMC - right SPC (left graph). Vertical line corresponds to the last button press. Error bar indicate SE.

Event-related coherence (ERcoh) was studied between electrodes covering specific regions involved in motor control (see for details Langbour et al., 2012). As for β -ERS, differences in term of intra-cortical coherence appeared between the two tasks. During the post-movement period of the sequence generation task (SGT), a higher ERcoh was observed in comparison with the same epoch during the sensorimotor task (ST) (Fig. 4A). Between-group analysis performed after movement on 0.5s successive epochs revealed few differences during the ST but higher ERcoh in dystonic patients during the SGT (Fig. 4B), for specific connections: SMA-left SMC, SMA-left SPC, SMA-PPC, SMA-right SPC, right SPC-right PMC, right SMC-right PMC. Evolution of the mean ERcoh for specific connections is illustrated in Fig. 4C.

Discussion

We found a synchronisation of cortical activity in the β -band (β -ERS) after movement completion in the sensorimotor and parietal cortices contralateral to the active hand in accordance with previous studies (Pfurtscheller et al., 1996b; Derambure et al., 1999; Szurhaj et al., 2003; Rektor et al., 2006). However, the amplitude of this phenomenon depended on the context of movement execution (Alegre et al., 2008). Indeed, when a sequential movement was defined on the basis of previous proprioceptive information (sensorimotor task), a process requiring the memorization of information, β -ERS in the left sensorimotor regions and supplementary motor area was higher. In contrast, when the motor sequence was spontaneously generated, a dramatic decrease in β -ERS was observed bilaterally in sensorimotor areas in dystonic versus control patients. This data was obtained in the context of behavioural tasks that did not induce dystonic symptoms.

Interpretation of this data must be made in the light of previous works regarding the significance of β -ERS. Two hypotheses have been raised: impairment in sensory inputs integration or a deficit in active inhibition of motor cortical neurons. The sensorimotor task required the analysis and memorization of proprioceptive information in order to build up a motor sequence. Hence, the magnitude of β -ERS seems to depend on the type and quality of sensory input (Houdayer et al., 2006; Reyns et al., 2008). Consequently, the highest β -ERS observed in patients could be related to the impairment in the analysis of proprioceptive information (Bara-Jimenez et al., 2000b; Tinazzi et al., 2002; Butterworth et al., 2003; Fiorio et al., 2003; Scontrini et al., 2009). On the other hand, when the motor sequence was spontaneously generated, which corresponds to a very different situation, a dramatic decrease of β -ERS was observed in dystonic patients in the left sensorimotor, parietal, and right premotor cortices. This suggests that the process of resetting of neuronal activity after movement completion was impaired in dystonic patients when they perform a self-paced motor sequence generation task (Salmelin et al., 1995; Pfurtscheller et al., 1996a; Pfurtscheller et al., 1997; Chen and Hallett, 1998). This loss of resetting must be paralleled with the impairment in intra-cortical inhibition reported in these patients (Tamura et al., 2009b; Hallett, 2011). This phenomenon could also explain the higher global coherence within the sensorimotor network in patients versus controls. Such a phenomenon could indeed correspond to a compensatory phenomenon. However, differences appeared among tasks when specific links were studied with stronger coherence in the right parieto-premotor network during the SGT. This could be related to the fact that in this last task, a stronger

activation level was observed during the movement epoch compared to the ST task. This might suggest that consequently the resetting of cortical activity is higher.

Taken as a whole, data of the present study reveal in WC patients, a clear abnormal pattern of cortical activity after movement completion. This data observed in the absence of a dystonic phenotype, suggests that this phenomenon corresponds to an endophenotypic trait.

Acknowledgements

We thank the patients for their contribution to this study. This work was supported by the Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), Centre National de la Recherche Scientifique (IMN, CNRS UMR5293), University of Bordeaux and the French foundation for dystonic patients (AMADYS).

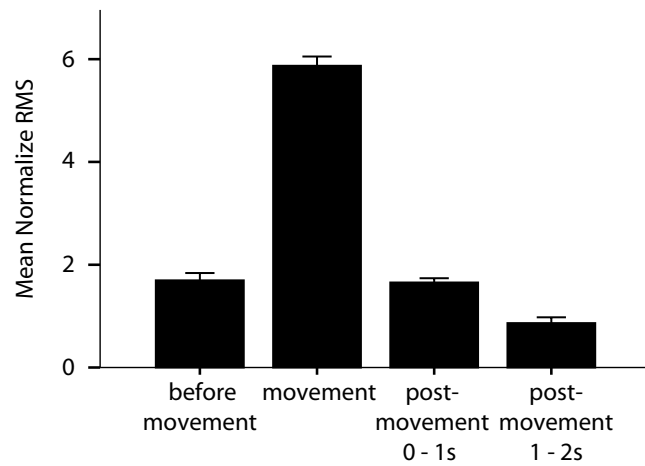
References

- Alegre M, Alvarez-Gerriko I, Valencia M, Iriarte J, Artieda J. Oscillatory changes related to the forced termination of a movement. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(2): 290-300.
- Andrew C, Pfurtscheller G. Event-related coherence as a tool for studying dynamic interaction of brain regions. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1996; 98(2): 144-8.
- Bara-Jimenez W, Shelton P, Hallett M. Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology* 2000; 55(12): 1869-73.
- Blood AJ, Flaherty AW, Choi JK, Hochberg FH, Greve DN, Bonmassar G, et al. Basal ganglia activity remains elevated after movement in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 2004; 55(5): 744-8.
- Butterworth S, Francis S, Kelly E, McGlone F, Bowtell R, Sawle GV. Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. *Mov Disord* 2003; 18(6): 673-82.
- Chen R, Hallett M. Focal dystonia and repetitive motion disorders. *Clin Orthop Relat Res* 1998; (351): 102-6.
- Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods* 2004; 134(1): 9-21.
- Derambure P, Defebvre L, Bourriez JL, Cassim F, Guieu JD. [Event-related desynchronization and synchronization. Reactivity of electrocortical rhythms in relation to the planning and execution of voluntary movement]. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 1999; 29(1): 53-70.
- Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol* 1998; 78: 1-10.
- Fiorio M, Tinazzi M, Bertolasi L, Aglioti SM. Temporal processing of visuotactile and tactile stimuli in writer's cramp. *Ann Neurol* 2003; 53(5): 630-5.
- Gerloff C, Richard J, Hadley J, Schulman AE, Honda M, Hallett M. Functional coupling and regional activation of human cortical motor areas during simple, internally paced and externally paced finger movements. *Brain : a journal of neurology* 1998; 121 (Pt 8): 1513-31.
- Graimann B, Huggins JE, Levine SP, Pfurtscheller G. Visualization of significant ERD/ERS patterns in multichannel EEG and ECoG data. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2002; 113(1): 43-7.
- Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis* 2011; 42(2): 177-84.
- Hjorth B. An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1975; 39(5): 526-30.
- Houdayer E, Labyt E, Cassim F, Bourriez JL, Derambure P. Relationship between event-related beta synchronization and afferent inputs: analysis of finger movement and peripheral nerve stimulations. *Clin Neurophysiol* 2006; 117(3): 628-36.
- Manganotti P, Gerloff C, Toro C, Katsuta H, Sadato N, Zhuang P, et al. Task-related coherence and task-related spectral power changes during sequential finger movements. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1998; 109(1): 50-62.
- Marsden CD, Sheehy MP. Writer's cramp. *Trends Neurosci* 1990; 13(4): 148-53.
- Pfurtscheller G, Stancak A, Jr., Neuper C. Event-related synchronization (ERS) in the alpha band--an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *Int J Psychophysiol* 1996a; 24(1-2): 39-46.

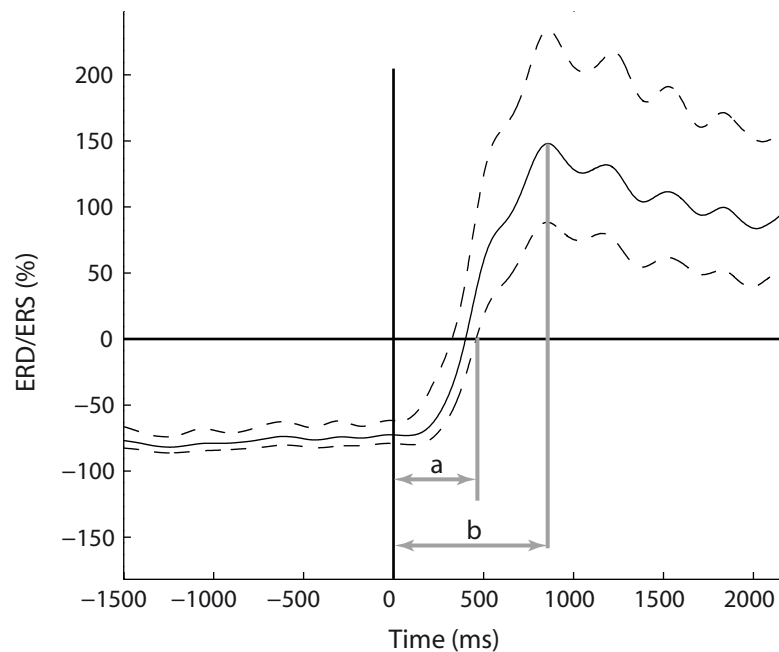
- Pfurtscheller G, Stancak A, Jr., Neuper C. Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996b; 98(4): 281-93.
- Pfurtscheller G, Stancák A, Edlinger G. On the existence of different types of central beta rhythms below 30 Hz. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1997; 102(4): 316-25.
- Pfurtscheller G, Andrew C. Event-Related changes of band power and coherence: methodology and interpretation. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16(6): 512-9.
- Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 1999; 110(11): 1842-57.
- Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, Morgante F, Sant'angelo A, Romano M, et al. Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain : a journal of neurology* 2005; 128(Pt 8): 1943-50.
- Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends in Neurosciences* 2006; 29(4): 192-9.
- Quartarone A, Pisani A. Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiol Dis* 2011; 42(2): 162-70.
- Rektor I, Sochurkova D, Bockova M. Intracerebral ERD/ERS in voluntary movement and in cognitive visuomotor task. *Prog Brain Res* 2006; 159: 311-30.
- Reyns N, Houdayer E, Bourriez JL, Blond S, Derambure P. Post-movement beta synchronization in subjects presenting with sensory deafferentation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2008; 119(6): 1335-45.
- Salmelin R, Hämäläinen M, Kajola M, Hari R. Functional segregation of movement-related rhythmic activity in the human brain. *NeuroImage* 1995; 2(4): 237-43.
- Scontrini A, Conte A, Defazio G, Fiorio M, Fabbrini G, Suppa A, et al. Somatosensory temporal discrimination in patients with primary focal dystonia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2009; 80(12): 1315-9.
- Szurhaj W, Derambure P, Labyt E, Cassim F, Bourriez JL, Isnard J, et al. Basic mechanisms of central rhythms reactivity to preparation and execution of a voluntary movement: a stereoelectroencephalographic study. *Clin Neurophysiol* 2003; 114(1): 107-19.
- Tamura Y, Ueki Y, Lin P, Vorbach S, Mima T, Kakigi R, et al. Disordered plasticity in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Brain : a journal of neurology* 2009; 132(Pt 3): 749-55.
- Tinazzi M, Fiaschi A, Frasson E, Fiorio M, Cortese F, Aglioti SM. Deficits of temporal discrimination in dystonia are independent from the spatial distance between the loci of tactile stimulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2002; 17(2): 333-8.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

A



B



Supplementary Fig 1 .(A) RMS (Root Mean Square) of surface EMG data normalized relative to RMS at the beginning of the trial for each epoch.(B) Example of latency calculation on one subject post-movement beta ERS time course (Solid line) and the 99th percentile bootstrap interval of confidence (dotted line). A power change is considered significant if both confidence values show the same sign. (a) defined the latency of significant ERS power change and (b) defined the latency of the maximum ERS

	Controls	Patients	Mann-Wihitney test for group differences
<i>Nb of subjects with significant ERS during sensorimotor task C3</i>	12	10	
<i>Latency of Max ERS (ms)</i>	1235 ($\pm$ 133)	1269 ($\pm$ 118)	p=1
<i>Begin of Sig. ERS (ms)</i>	818 ($\pm$ 93)	763 ($\pm$ 97)	p=0.821
<i>Reference value (μV^2)</i>	0.43 ($\pm$ 0.08)	0.52 ($\pm$ 0.13)	p=0.821
<i>C1</i>			
<i>Latency of Max ERS (ms)</i>	1370 ($\pm$ 133)	1170 ($\pm$ 89)	p=0.242
<i>Begin of Sig. ERS (ms)</i>	948 ($\pm$ 114)	688 ($\pm$ 94)	p=0.143
<i>Reference value (μV^2)</i>	0.25 ($\pm$ 0.08)	0.20 ($\pm$ 0.05)	p=0.964

Table S1 : Latency PMBS parameter in C3 and C1 electrodes of both groups during the sensorimotor task, and summary of statistical analysis. Subjects with no significant pic ERS were exclude from statistical analysis. All values are expressed in mean value ($\pm$ 1SE). PMBS analysis could not be performed for the sequence generation task, because only 3 patients had a significant peak ERS.

3.3 Résultats principaux

Cette étude nous montre que même en l'absence de manifestation dystonique, les patients présentent des profils de synchronisation liée à l'événement dans la bande β (SLE β) perturbés dans les deux tâches. En effet après la tâche sensori-motrice (ST), il existe une augmentation de la SLE β au niveau du cortex sensori-moteur gauche. En revanche après la tâche SGT, on retrouve une importante diminution de la SLE β au niveau de ces mêmes régions, associée à une augmentation de la cohérence entre le cortex prémoteur droit et les cortex sensori-moteur droit et pariétal supérieur droit.

Ces résultats confirment donc l'hypothèse que les anomalies cliniques observées chez les patients dystoniques sont sous-tendues par des anomalies de la mise au repos des réseaux corticaux après l'exécution du mouvement. Ces données peuvent être interprétées à la lumière des deux théories récentes et complémentaires qui ont été proposées pour expliquer la nature de la SLE β :

- Elle traduirait l'inhibition active du mouvement à la fin de ce dernier: elle apparaît altérée chez les patients dystoniques. Cette difficulté d'inhibition tardive est à mettre en parallèle avec les anomalies de l'inhibition intra-corticale rapportées chez les patients dystoniques.
- La SLE β reflèterait la quantité et le type d'afférences sensitives utilisées pendant la réalisation du mouvement. Cet élément est également manifestement altéré chez nos patients dans la tâche ST.

Chapitre 3 : Discussion générale

Dans cette discussion générale, nous aborderons d'abord les limites de notre approche méthodologique car l'analyse des résultats doit être entreprise en ayant conscience des biais et des limitations liés aux outils d'exploration. Nous discuterons ensuite des points saillants de nos résultats pour tenter de déboucher sur une vision intégrée de la physiopathologie de la crampe de l'écrivain. Pour ce faire, nous nous intéresserons aux trois volets abordés dans ce travail : le traitement des informations proprioceptives, la planification de l'action, le traitement central du « post-mouvement ». Enfin, nous verrons en quoi nos données apportent des renseignements supplémentaires pour alimenter un modèle cohérent de la physiopathologie de cette maladie, en accord avec les données de la phénoménologie clinique.

1 Facteurs limitant de l'étude

Nous avons choisi d'utiliser un paradigme expérimental portant sur la planification séquentielle de l'information sensori-motrice. L'idée était de modéliser - dans un cadre expérimental, donc réductionniste - le traitement des informations proprioceptives telles qu'elles peuvent se dérouler au cours d'une activité d'écriture. Cependant, un tel modèle est déjà complexe en soit et pose le problème du traitement de l'information pendant les différentes époques du paradigme, ainsi que celui du choix de la période de référence avant chaque événement. Il aurait été intéressant de comparer notre paradigme expérimental à un paradigme plus simple (une instruction suivie d'un délai et d'une réponse). Une autre piste aurait été d'étudier les processus de représentations mentales des informations somesthésiques notamment les stratégies de mémorisation en mémoire de travail utilisées par les sujets (stratégie de visualisation, de comptage des doigts).

Ce travail a débuté à une époque où nous n'avions pas encore accès aux techniques d'IRM 3T sur Bordeaux. Les contraintes liées à l'imagerie 1.5T ne nous ont donc pas permis d'étudier correctement les structures sous-corticales. Nous avons dû également faire le choix de limiter l'acquisition des coupes IRMf au cortex cérébral, sans pouvoir étudier le cervelet. Le choix du nombre de coupe pour l'acquisition d'un volume fonctionnel est un compromis entre l'étendue de la région cérébrale que l'on souhaite étudier et la durée d'acquisition des images pour le volume en question. Dans notre paradigme, un essai dure en moyenne 16 secondes et comprend la stimulation proprioceptive (2s), le délai (2-8s) et le mouvement (1.6s) ; la période post-mouvement ne concernait que l'acquisition EEGq. Une durée

d'acquisition de 2.5s nous a donc paru être un bon compromis pour enregistrer l'ensemble du cortex cérébral. Elle s'est avérée néanmoins trop importante pour capturer les modifications du signal bold durant l'exécution du mouvement. Un nombre d'essais plus important nous aurait sans doute permis de corriger ce défaut de puissance.

L'acquisition des données d'IRMf et d'EEGq n'a pas été réalisée de façon simultanée. Ce type d'acquisition des signaux nécessite un matériel particulier (câbles et électrodes EEG non ferromagnétiques) et des procédures de traitement spécifiques afin d'éliminer les artéfacts que produisent les deux systèmes. Dans ce travail, les données obtenues avec les deux techniques ont été enregistrées à des temps différents mais avec un protocole expérimental rigoureusement identique. Le même dispositif de stimulation tactile non-ferromagnétique, a pu être utilisé avec les deux techniques. Les données comportementales cohérentes que nous avons obtenues avec les deux méthodes tendent à prouver que les données acquises à des temps différents étaient comparables. Par ailleurs, de récentes études ont montré qu'il existait une relation entre les variations de puissance dans les bandes alpha et beta et les variations du signal Bold (Laufs et al., 2003; Laufs et al., 2006; Yuan et al., 2010). Bien que nous n'ayons pas utilisé ce type d'approche dans notre travail, la vérification du positionnement des électrodes EEG avec le système Polhémus ®, nous a permis de vérifier à posteriori la localisation des électrodes sur l'IRM de chaque patient.

2 Points forts de notre étude

L'approche parallèle par IRMf et EEGq est un élément fort de notre travail. En effet, au regard des connaissances sur la clinique et la physiopathologie de la crampe de l'écrivain, il nous est rapidement apparu que ces deux approches étaient complémentaires et allaient nous permettre d'aborder les dimensions spatiale et temporelle de l'action. En effet, dans les dystonies (de fonction ou autres) il existe clairement des anomalies dans la sélection des muscles impliquées dans l'action (trouble du recrutement spatial) et des anomalies du « timing » de leur recrutement (aspects temporel du recrutement). Ainsi, l'IRMf allait nous apporter la dimension spatiale des régions corticales impliquées et l'EEGq la dimension temporelle de l'activation de ces régions chez des patients affectés d'une crampe de l'écrivain.

3 Interprétation des données expérimentales dans le cadre de la physiopathologie de la crampe de l'écrivain.

3.1 Interprétation phénoménologique des données comportementales

Nos résultats montrent que les patients dystoniques présentent une altération de leur performance motrice dans des tâches comportementales dont l'exécution n'induit pas l'apparition de la dystonie. Ceci a pu être observé à la fois dans la tâche ST d'intégration sensori-motrice, où les instructions sensitives servent à élaborer la réponse motrice séquentielle, et dans la tâche SGT dans laquelle le sujet doit spontanément générer une séquence motrice. Sur le plan phénoménologique, ces données suggèrent qu'il existe un trouble de la planification de l'action qui s'exprime ici sur le plan moteur quelque soit le contexte de guidage sensoriel. Ces deux tâches ont en commun la nécessité d'une réponse séquentielle mais diffèrent toutefois en termes de traitement de l'information. On note ainsi que le temps de réaction comportemental est supérieur dans la tâche SGT par rapport à la tâche ST alors que le temps de mouvement est plus court dans la tâche SGT. Ces données peuvent s'expliquer de la façon suivante : dans la tâche SGT le sujet a besoin d'un temps supplémentaire pour générer une séquence après le signal Go par rapport à la situation où il se contente de reproduire une séquence mémorisée. En revanche, au cours du processus exécutif, lorsque la séquence est choisie dans la situation SGT, elle est plus rapidement exécutée que dans la tâche ST qui nécessite sans doute un traitement supplémentaire en mémoire de travail pour le choix de chaque mouvement au sein de la séquence.

Ces données purement comportementales nous permettent donc de nous intéresser aux aspects exécutifs purs sans pouvoir préjuger d'un éventuel retard de traitement cognitif de l'information proprioceptive en mémoire de travail. Par contre, le fait que les durées de mouvement et les performances en termes d'essais réussis sont comparables entre nos deux groupes, suggère que ces patients ne présentent pas de problème particulier pour l'exécution d'une séquence motrice.

3.2 Perturbation des processus d'intégration proprioceptive

La comparaison des processus d'activation corticale entre les deux tâches (Article 1, Figure supplémentaire 3) a permis de mettre en évidence un réseau de traitement des informations proprioceptives séquentielles en mémoire de travail qui met en jeu

essentiellement le cortex pariétal postérieur de façon bilatérale (BA7, BA39, BA40, BA19). Nous n'avons pas observé d'activité particulière au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral qui lui est sans doute plus impliqué dans le traitement des informations cognitives en mémoire de travail (Fuster, 2000; Levy and Goldman-Rakic, 2000). Des travaux princeps ont bien montré que les réseaux de mémoire de travail sont essentiellement pariéto-préfrontaux avec des nuances dépendant de la nature de l'information traitée (Goldman-Rakic, 1995). D'un autre côté, la différence inter-groupe en IRMf pendant le traitement des informations somesthésiques montre une diminution d'activité bilatérale des cortex somesthésiques primaire (BA2, 3), moteur primaire (BA4), pariéto postérieurs (BA5, BA7, BA40), prémoteurs (BA6, AMS) et du thalamus gauche. Il s'agit là d'un réseau d'intégration sensori-motrice où les informations traitées par le cortex pariétal sont ensuite utilisées par le cortex prémoteur (Rizzolatti et al., 1997).

Les données d'EEGq permettent de préciser la nature des processus perturbés. Dans la tâche ST qui nécessite une mémorisation de l'information proprioceptive, une diminution de la DLE est observée au niveau de l'AMS. Cet élément suggère que le fonctionnement de cette région frontale mésiale fortement impliquée dans la planification de mouvements préalablement mémorisés, est particulièrement altéré chez les patients dystonique et ceci bien avant les phases exécutoires du paradigme. De plus, la connectivité fonctionnelle entre l'AMS et le cortex somesthésique primaire apparaît altérée chez ces patients (Article 1, Fig. 7). Par contre, pendant le délai, ces patients semblent recruter un réseau fonctionnel plus étendu reliant les régions pariéto-prémotrices entre elles de façon bilatérale et à gauche avec l'AMS. Un tel phénomène peut sans doute s'expliquer par des processus de compensation lorsque le sujet doit maintenir en mémoire de travail la représentation de la séquence proprioceptive pour préparer l'action.

Il existe cependant des résultats qui peuvent apparaître contradictoires lorsque l'on compare les données obtenues avec les deux techniques pendant la phase de stimulation proprioceptive. En effet, il n'existe pas de différence de DLE entre les deux groupes lorsque les informations somesthésiques sont reçues de façon passive dans la situation SGT. Par contre, en IRMf, le fait que l'analyse Anova montre une diminution du signal bold pour le facteur groupe, sans interaction tâche*groupe suggère que le processus d'analyse des informations proprioceptive est altéré dans les deux tâches. Cette différence peut avoir deux explications : 1) la nature du signal traité n'est pas le même dans les deux techniques (bold versus activité neuronale) ; il n'existe aucune correspondance directe entre modification du débit sanguin cérébral et processus d'activation ou d'inhibition neuronale (Nair, 2005). 2) la puissance statistique est différente entre les données d'IRMf (n = 25 essais) et l'EEGq (n = 60-100).

3.3 Perturbation des aspects exécutifs dans la crampe de l'écrivain

La technique d'IRMf ne nous a pas permis de montrer de différence d'activation lors de l'exécution motrice entre les deux groupes de sujets. Nous avons interprété ce résultat négatif comme résultant d'un biais méthodologique. En effet la durée moyenne du mouvement était inférieure au temps d'acquisition de l'image. L'autre raison possible est le fait que le paradigme de type événementiel est moins sensible qu'un paradigme de type « bloc » plus fréquemment utilisé dans les tâches motrices simples. Par contre, l'EEGq plus performant dans le domaine temporel, permet de mettre en évidence des différences nettes entre les deux groupes, différences dont la nature dépend du type de tâche. Dans la tâche ST, on retrouve une diminution d'activité au niveau de l'AMS chez les patients dystoniques pendant l'exécution du mouvement. Ce phénomène peut traduire un trouble de l'utilisation des informations préalablement mémorisées et utiles pour l'élaboration de la réponse motrice. Dans la tâche SGT, une augmentation majeure et bilatérale de l'activité pariétale est observée. On est tenté de l'interpréter comme traduisant l'existence d'un phénomène compensatoire. Dans une tâche de génération de séquence, même si celle-ci ne repose pas sur l'utilisation d'information mémorisées, un recrutement des régions corticales traitant des informations proprioceptives est cependant nécessaire : lorsque le sujet pense à générer une séquence motrice, il met en jeu des processus d'imagerie mentale susceptibles d'activer des régions corticales impliquées dans le traitement des informations proprioceptives (Castrop et al., 2012). Si les patients dystoniques activent de façon exagérée ces régions pariétales postérieures, c'est donc sans doute pour compenser un déficit de traitement des informations proprioceptives en mémoire de travail. Cet élément est encore renforcé par le fait que la cohérence entre AMS et les régions pariétales et prémotrices est augmentée chez les patients dystoniques. Le fait que ce processus prédomine au niveau de l'hémisphère droit est à mettre en parallèle avec le rôle de ce dernier dans la gestion des informations spatiales.

3.4 Perturbation des processus de « resetting » cortical après le mouvement.

Des données précédentes ont montré qu'après une tâche d'écriture, les patients dystoniques présentent un temps de relaxation musculaire exagéré (Buccolieri et al., 2004; Prodoehl et al., 2006). Une corrélation a été rapportée entre ces anomalies de relaxation musculaire et des anomalies du métabolisme cérébral au niveau des noyaux gris centraux (Blood et al., 2004b). Nous montrons pour la première fois qu'il existe une augmentation pathologique de la SLE β ,

après la fin d'un mouvement n'ayant provoqué aucun phénomène dystonique, au niveau du cortex sensori-moteur primaire dans la tâche d'intégration sensori-motrice (article 2, Fig. 2A). Dans la tâche de génération de séquence, il existe une diminution de la SLE β diffuse à prédominance gauche dans les régions pariéto-frontales (Fig. 2B, article 2). Ces données doivent être interprétées à la lumière des théories qui ont été proposées à ce jour pour expliquer les processus de synchronisation suivant l'exécution du mouvement. Une théorie en vogue actuellement interprète la synchronisation β comme étant le reflet des processus d'effacement en mémoire de travail des informations sensorielles qui ont été utilisées pendant la planification de l'action (Houdayer et al., 2006; Reyns et al., 2008). Selon nos résultats, ce processus serait augmenté chez les patients dystoniques lorsqu'ils ont à traiter des informations proprioceptives (tâche ST). Une autre théorie plus ancienne suggère que la SLE β traduirait la mise au repos du cortex moteur et/ou l'inhibition du programme moteur qui vient de s'achever (Pfurtscheller et al., 1996a; Pfurtscheller, 1998). Dans le cas des patients dystoniques, ce processus serait également altéré (article 2, Fig. 2B). Cet élément est à rapprocher des nombreuses études mettant en évidence une diminution des processus d'inhibition intra-corticale dans la crampe de l'écrivain (pour revue, voir (Hallett, 2011)). Nos résultats montrent que de tels processus existent également après l'exécution du mouvement

4 Conclusion

La physiopathologie des dystonies de fonction fait appel à des processus constitutionnels qualifiés d'endophénotypiques, qui dans des conditions environnementales et comportementales données (sur-utilisation, finesse de la gestuelle) vont aboutir au développement d'une dystonie focale touchant le plus souvent le membre supérieur. Ce modèle a été largement popularisé depuis une dizaine d'année (Quartarone et al., 2005b; Weise et al., 2006; Lin and Hallett, 2009) mais reste en partie basé sur des observations phénoménologiques ou électrophysiologiques (Hallett, 2011).

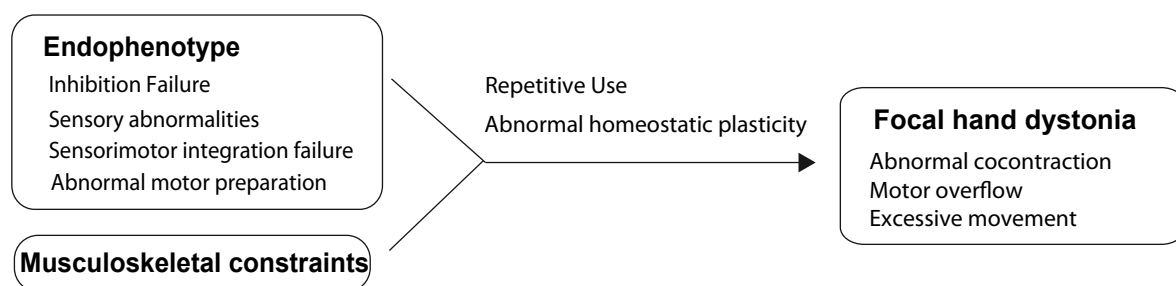
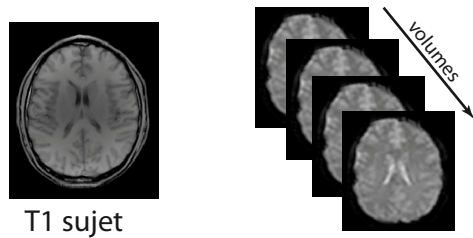


Figure 10 Modèle proposé par Lin et Hallett, 2009

Nos résultats apportent des éléments expérimentaux concernant les aspects endophénotypique de ce modèle. Ils ont été recueillis dans une situation que l'on peut qualifier d'écologique : stimulations proprioceptives naturelles appliquées sur les doigts impliqués dans la tâche motrice et traitement séquentiel de l'information. Nous montrons que même en l'absence de phénotype dystonique, il existe bien des troubles de l'intégration sensori-motrice avec des anomalies qui apparaissent dès le processus d'analyse des informations sensibles. Par ailleurs, la préparation motrice apparaît anormale même dans une tâche qui ne requiert pas de traitement préalable des informations somatosensorielles ; c'était le cas dans la tâche dite de génération de séquence (SGT). Au total, il existe donc à la fois des anomalies dans le traitement des informations sensorielles et dans la planification de l'action. L'ensemble de nos données obtenues avec les techniques combinées d'IRMf et d'EEGq suggère que le problème réside avant tout dans une perturbation fonctionnelle entre les régions pariétales et prémotrices. Au sein de ces dernières, l'AMS semble jouer un rôle prépondérant.

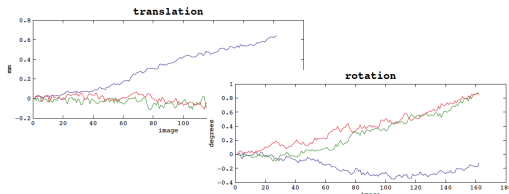
Annexes

Annexe 1 : Schéma d'analyse des données de l'IRMf



Volumes enregistrés lors de l'acquisition

- Volume T1 anatomique
- n volumes fonctionnels



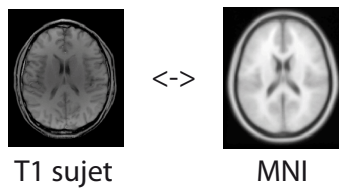
Phase de prétraitement des données

Recallage

- Détection des volumes artéfactés
- Réalignement par rapport au 1er volume et correction des mouvements de la tête (translation et rotation)
- Correction du décalage temporel lors de l'acquisition des volumes bold

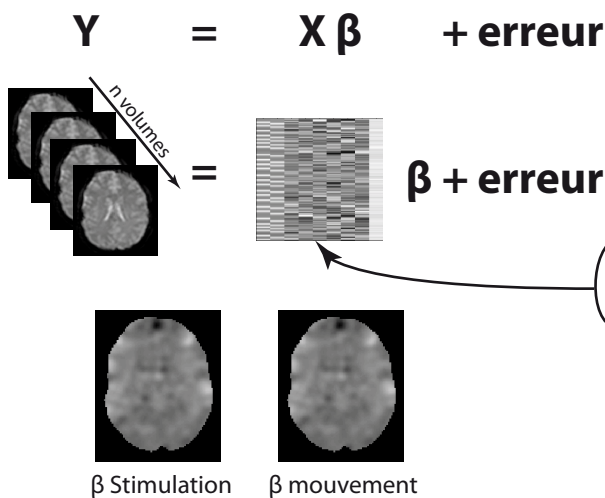
Normalisation

- Recallage entre le volume bold moyen et le volume T1 anatomique
- Normalisation du T1 anatomique dans l'atlas MNI
- Calcul de la matrice de transformation repère anatomique <->MNI
- Application de la transformation à tous les volumes bold



Lissage

- Lissage spatial gaussien FWHM de 8 mm



Analyse de chaque sujet dans chaque tâche

Modèle linéaire généralisé $Y = X\beta + \text{erreur}$.

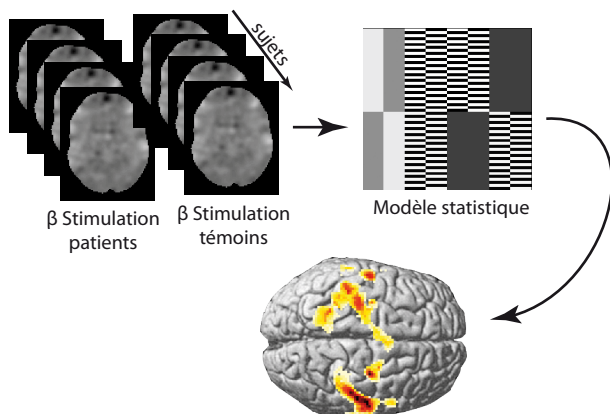
- Fitrage passe haut de 128s
- Utilisation d'un modèle hémodynamique simple
- Estimation du modèle avec une méthode WLS (Weighted Least Square) qui prend en compte la variabilité induite par les mouvements de la main

Conditions

- Condition 1 : phase de stimulation
- Condition 2 : phase de mouvement
- Covariables : Les 6 régresseurs issus de la correction des mouvements de tête et les régresseurs de correction de volume artéfacté

Résultats

- Obtention d'une carte d'estimation des paramètres β par condition



Analyse de groupe

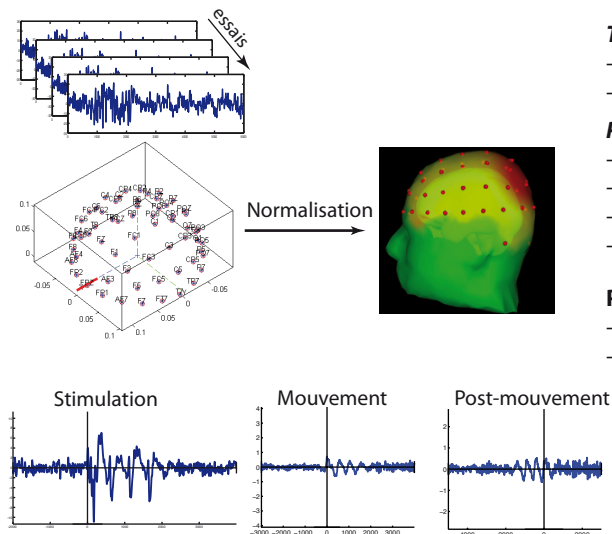
Modèle factoriel flexible

- Utilisation des estimations β pour chaque groupe
- Modélisation des facteurs principaux : groupe et tâche
- Modélisation de l'interaction : groupe*tâche

Cartes de contraste d'activations

- Création des cartes d'activation avec un seuil corrigé FDR 0.05
- Seuil minimum de 10 voxels

Annexe 2 : Schéma d'analyse de la désynchronisation liée à l'évènement



Tracés enregistrés lors de l'acquisition Neuroscan

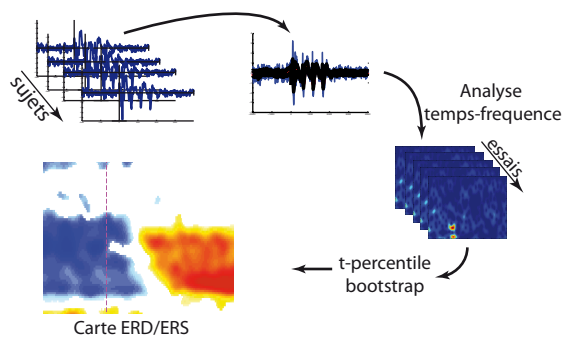
- Ensemble de tracés au format "cnt" Neuroscan.
- Localisation des électrodes avec Polhemus.

Phase de prétraitement des données avec EEGLAB

- Importation des données / conversion des fichiers.
- Filtrage passe bande des données 1-45 Hz.
- Détection et correction des artéfacts (oculaires/musculaires).
- Normalisation des coordonnées Polhemus -> l'atlas MNI

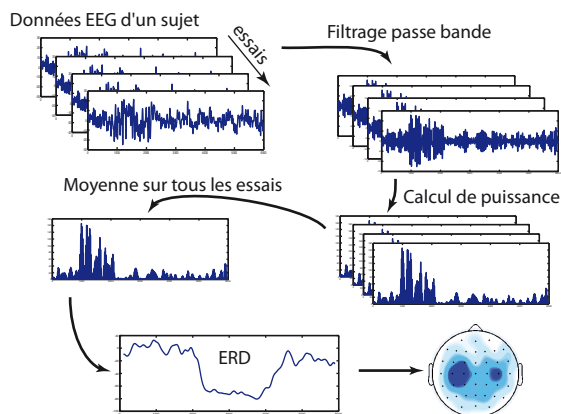
Phase de prétraitement des données avec l'outil d'analyse EEG

- Analyse des données comportementales
- Création des époques pour chaque phase du paradigme
 - phase de stimulation
 - phase de mouvement
 - phase après le mouvement
 - référence



Analyse globale ERD/ERS

- Création d'un sujet englobant tous les essais pour chaque phase
- Transformation du montage des électrodes --> montage source
- Création d'un diagramme temps-fréquence pour chaque essai
- Calcul de l'intervalle de confiance avec la méthode t-percentile bootstrap
- Moyennage de la puissance du signal sur tous les essais
- Lissage temporelle de 100ms
- Calcul de la variation de puissance en fonction de la référence
- Affichage des résultats significatifs sous forme de carte temps-fréquence.



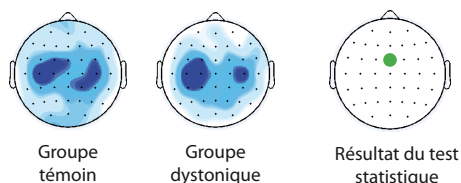
Analyse ERD/ERS dans une bande de fréquence

- Transformation du montage des électrodes --> montage source
- Filtrage passe bande des données EEG
- Calcul de la puissance
- Moyennage de la puissance sur tous les essais
- Lissage temporel du signal
- Calcul de l'ERD/ERS en fonction de la référence
- Exportation des résultats vers SPSS
- Création des cartes topographiques sur des intervalles de temps de 500 ms

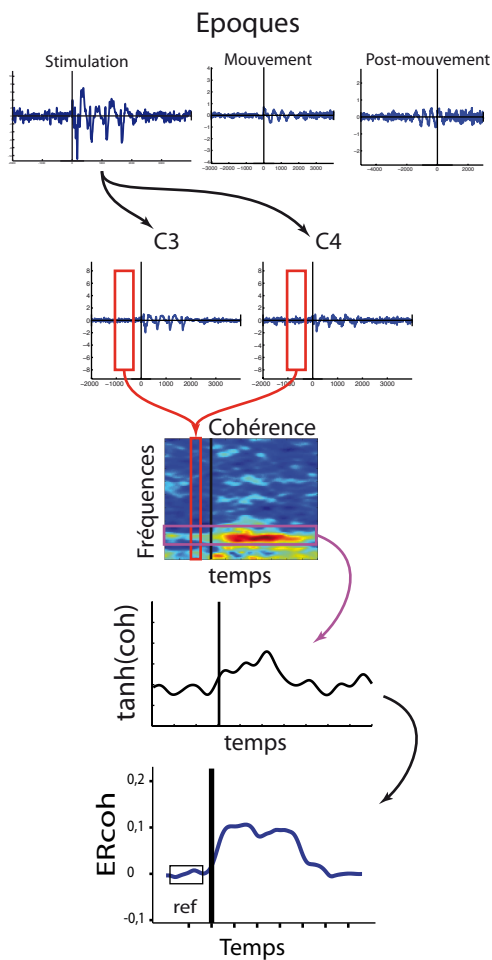
Analyses statistiques

Modèle mixte linéaire

- Utilisation des cartes topographiques de chaque groupe de sujet
- Modélisation des variations de l'ERD/ERS
- Effet fixe : groupe, tâche, électrode
- Effet variable : sujet
- Tests de variabilité inter-groupe et intra-groupe pour chaque électrode avec une correction de Bonferroni $p < 0.05$.

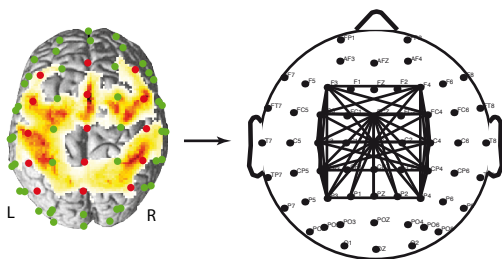


Annexe 3 : Schéma d'analyse de la cohérence liée l'évènement



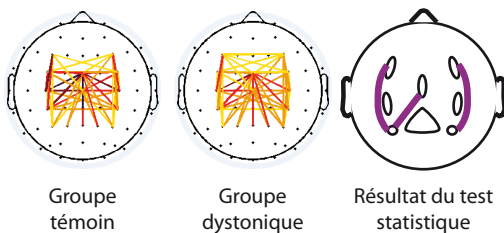
Calcul pour chaque sujet/tâche/époque

- Utilisation des époques correspondant à chaque événement du paradigme
- Analyses pour chaque couple d'électrodes
- Calcul de la cohérence en utilisant une fenêtre temporelle glissante afin de capturer les variations de cohérence en fonction du temps et des fréquences.
- Calcul de la cohérence moyenne sur un intervalle de fréquences
- Transformation de la cohérence avec la fonction tangente hyperbolique
- Calcul de la différence de cohérence par rapport à la période de référence



Création du réseau de cohérence

- Détermination des électrodes d'intérêts grâce aux données d'IRMf
- Création du réseau en spécifiant l'ensemble des liens fonctionnels



Analyse statistiques

- Sélection des données correspondantes aux différents liens
- Exportation des résultats au format SPSS

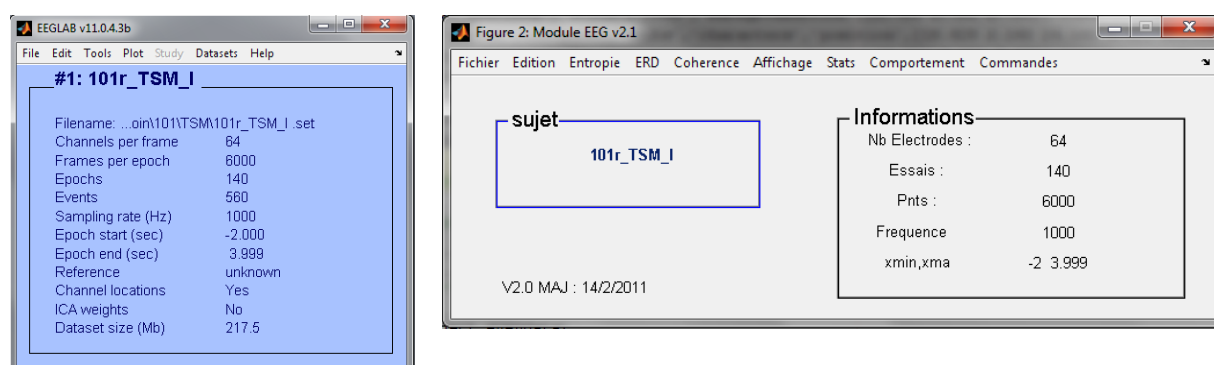
Modèle mixte linéaire

- Effet fixe : groupe, tâche, électrode
- Effet variable : sujet
- Tests de variabilité inter-groupe et intra-groupe pour chaque électrode avec une correction de Bonferroni $p < 0.05$.

Annexe 4 : Outil d'analyse des signaux EEG

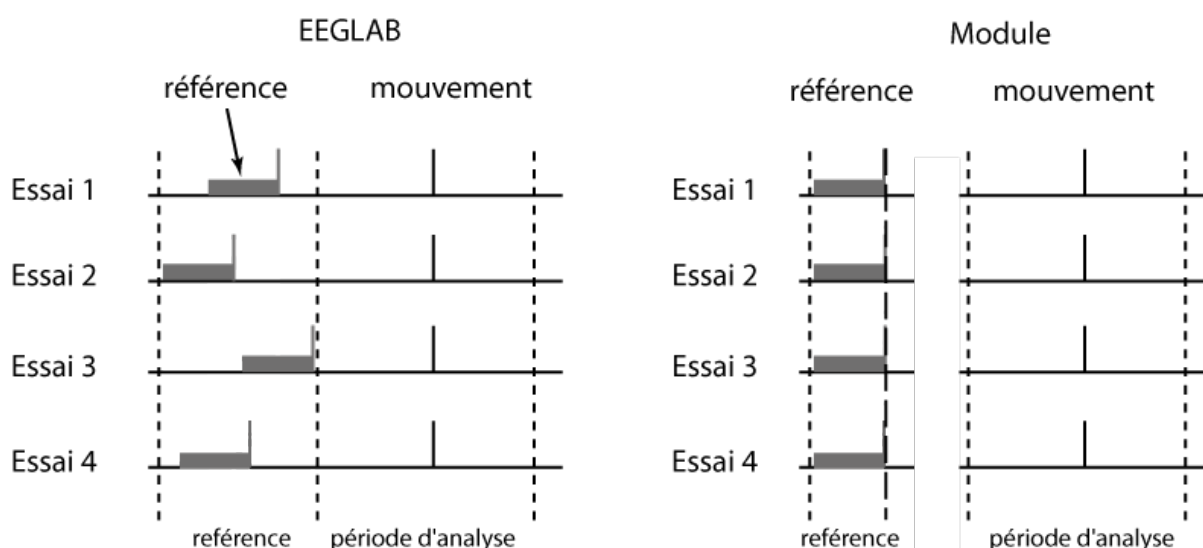
Il existe actuellement un grand nombre de logiciels permettant d'analyser l'EEG. Beaucoup d'entre eux sont souvent livrés avec le matériel d'enregistrement et ne permettent pas une grande flexibilité dans le choix de l'analyse. A l'opposé de ces logiciels propriétaires, des laboratoires développent des logiciels d'analyse EEG libre d'accès dont les méthodes d'analyse sont personnalisables grâce à un cadre de programmation préexistant (un ensemble de fonctions basiques de traitement et d'enregistrement des données). Nous avons choisi d'utiliser Eeglab (Delorme and Makeig, 2004) car il propose une interface graphique pour un grand nombre de fonctionnalités et offre des possibilités de visualisation de résultats intéressantes. Il permet notamment la création de modules additionnels qui s'intègrent au programme principal.

Dans le cadre de mon projet de thèse, j'ai créé un module additionnel pour Eeglab afin de réaliser les analyses EEG (désynchronisation liée à l'événement et cohérence liée à l'événement).



Le traitement des données EEG peut être décomposé en deux parties : une phase de prétraitement qui consiste à préparer les données et une phase d'analyse. La phase de prétraitement, souvent identique pour toutes les études EEG, a été faite à l'aide du logiciel EEGLAB. Elle comprend l'importation des données enregistrées à l'aide du système Neuroscan ® et Polhemus ® sur la plateforme Eeglab, le filtrage des tracés EEG afin de retirer les variations lentes et l'influence du secteur (50Hz), la recherche et le rejet des artefacts, puis la création des époques correspondant aux différentes phases du paradigme (référence, stimulation, mouvement, post-mouvement). Une époque représente un intervalle de temps centré sur un événement précis du paradigme expérimental. Le plug-in DIPFIT de Robert Oostenveld, a permis de convertir les coordonnées tridimensionnelles du Polhemus dans le repère MNI utilisé par le logiciel SPM (que nous avons utilisé pour l'analyse des données d'IRMf).

L'analyse des époques (désynchronisation et cohérence) a été menée avec notre module qui permet l'étude d'une époque (ex : mouvement) en fonction d'une autre (référence). Avec Eeglab la référence pour une analyse doit être contenue dans l'intervalle de temps que l'on souhaite étudier. Or dans notre paradigme, mis à part la séquence de stimulation, les événements ont une latence aléatoire, ce qui fait que pour le début du mouvement, il est impossible de définir de façon globale la référence (voir figure ci-dessous).



Avec le système de réalisation des époques d'Eeglab, l'époque référence ne correspond pas à un intervalle de temps identique pour tous les essais ce qui pose problème pour les analyses de désynchronisation liées à l'événement. Le module quand à lui aligne le mouvement et la référence indépendamment, ce qui garanti que la référence soit la même pour tous les essais.

Notre module propose également un système d'exportation des résultats compatible avec les fichiers SPSS, ce qui nous a permis d'avoir accès à un plus grand nombre de modélisations statistiques. Et enfin ce module propose un système d'automatisation des traitements.

1/ Organisation de base

Le module se compose de deux structures, l'une correspondant à l'époque d'analyse Eeglab et l'autre à une structure « population » qui va nous permettre d'automatiser la chaîne de traitement. La structure « époque » contient l'ensemble des données issues du prétraitement avec Eeglab auquel on ajoute un champ « analyse » qui permettra une sauvegarde au fur et à mesure des résultats et un champ « référence » qui permet de paramétrer les informations de localisation de la référence. La structure « population » est composée d'un ensemble de liens vers les structures « époque ». Elle regroupe l'ensemble des

données pour un groupe et une tâche. L'intérêt de cette structure est qu'elle permet avec peu d'étapes d'automatiser la chaîne des traitements selon la procédure suivante :

Chargement de la population en mémoire

Pour chaque époque dans la population faire :

Chargement de l'époque en mémoire

Vérification des paramètres spécifiques à chaque analyse

Si toutes les vérifications sont bonnes

Lancer le traitement

Sinon message d'erreur

Incrémentation du champ analyse

Sauvegarde de l'époque

Fin du traitement pour chaque époque.

2 / Analyse comportementale

L'outil d'analyse des données comportementales a été développé afin de sélectionner automatiquement les essais valides durant le passage des tâches en IRMf et en EEG. Pour notre paradigme expérimental, un essai valide est composé de 4 stimulations, d'un signal sonore et d'une réponse motrice séquentielle composée de 4 pressions sur le bouton réponse. La réponse motrice doit s'effectuer après le signal sonore. Afin de faciliter l'analyse des réponses dans la tâche sensori-motrice, chaque séquence de stimulation a été identifiée de manière unique. Il y a avait 24 séquences de stimulation possibles.

Séquence	Id	Seq	Id	Seq	Id	Seq	id
1 2 3 4	1	1 2 4 3	2	1 3 2 4	3	1 3 4 2	4
1 4 2 3	5	1 4 3 2	6	2 1 3 4	7	2 1 4 3	8
2 3 1 4	9	2 3 4 1	10	2 4 1 3	11	2 4 3 1	12
3 1 2 4	13	3 1 4 2	14	3 2 1 4	15	3 2 4 1	16
3 4 1 2	17	3 4 2 1	18	4 1 2 3	19	4 1 3 2	20
4 2 1 3	21	4 2 3 1	22	4 3 1 2	23	4 3 2 1	24

Cette partie du module a permis de calculer :

- Le nombre d'essais valides/non-valides
- Le nombre d'essais justes pour la tâche de resituation
- La distribution des séquences de stimulation
- La distribution des séquences pour la tâche de génération

- Le temps de réaction comportemental qui correspond à la durée entre le début du signal sonore et l'enregistrement de la première réponse motrice.
- La durée du mouvement qui correspond à la durée entre le début et la fin de la séquence motrice.

L'analyse statistique finale de l'ensemble des données comportementales a été réalisée avec le logiciel SPSS®.

3/ Analyse de désynchronisation

L'intérêt de ce module est de pouvoir analyser la désynchronisation liée à un événement en utilisant une référence située en dehors de l'époque d'analyse. Trois méthodes de calcul de désynchronisation sont possibles : le calcul simple de la puissance, le calcul de la variance inter-essais et enfin le calcul avec des ondelettes complexes de Morlet (Pfurtscheller and Andrew, 1999; Graimann et al., 2002; Graimann and Pfurtscheller, 2006). On réalise successivement avec la même méthode le calcul sur l'époque d'étude et l'intervalle de référence. Puis lors du calcul de désynchronisation, on rassemble les résultats intermédiaires afin d'exprimer les variations de puissance du signal EEG (P_{actif}) en fonction de ceux de la référence (P_{ref}) selon la formule suivante : $ERD = \frac{P_{actif} - P_{ref}}{P_{ref}}$.

Le calcul de la puissance P_{actif} est différent selon la méthode que l'on emploie.

a/ La méthode de la puissance

Soit $s(k, t)$, le signal EEG d'une électrode pour le $k^{ième}$ essai au temps t . Le signal est filtré sur une bande de fréquences (f) $s_f(k, t)$, puis élevé au carré pour obtenir la puissance au cours d'un essai $y_{kt} = s_f(k, t)^2$. Il suffit alors de calculer la moyenne de la puissance sur tous les essais pour obtenir $P_{actif}(t) = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N y_{kt}$. Avec N le nombre total d'essais dans l'époque.

b/ La méthode de la variance inter-essai

Cette méthode repose sur un principe similaire de filtrage du signal EEG sur une bande de fréquence, puis du calcul de la puissance en utilisant la formule de la variance $P_{actif}(t) = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^N (s_{kt} - \bar{s}_k)^2$, avec $\bar{s}_k$ la moyenne du signal sur l'essai k .

c/ La méthode des ondelettes complexes de Morlet

Cette méthode propose de calculer le spectre de puissance du signal EEG à l'aide d'un ensemble d'ondelettes complexes de Morlet. Cette méthode n'a pas besoin de sélection *a priori* de la bande de fréquences puisqu'elle permet un calcul de la puissance dans les deux dimensions (temporelle et fréquentielle). Le principe repose sur la dilatation ou la contraction d'ondelettes qui vont caractériser les activités rapides ou lentes du signal EEG (voir figure).

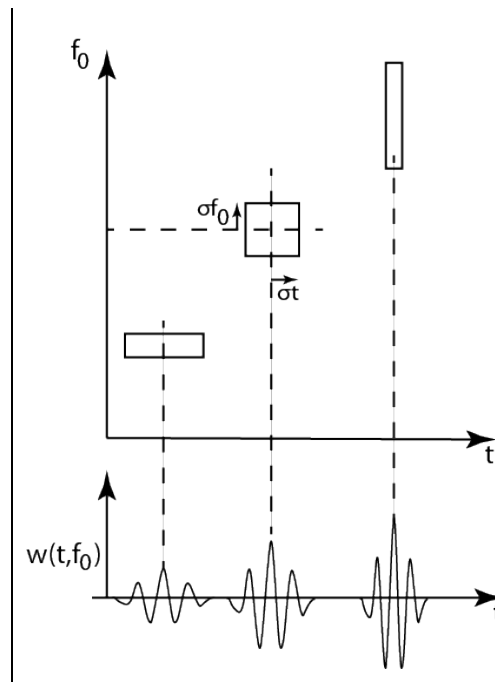
L'équation de l'ondelette :

$$w(t, f_0) = (\sigma_t \sqrt{\pi})^{-1/2} e^{-t^2/2\sigma_t^2} e^{i2\pi f_0 t}$$

Avec $\sigma_t = 1/2\pi\sigma f_0$ et $\sigma_{f_0} = f_0/c$

C est une constante qui définit le compromis entre résolution temporelle et fréquentielle.

$$P(t, f_0) = |w(t, f_0) * s(t)|^2$$



Pour chaque essai on obtient à l'aide de cette méthode un diagramme temps-fréquence de la variation de la puissance $P(t, f_0)$. Cette puissance est ensuite moyennée sur tous les essais.

Toutes ces analyses sont regroupées dans notre module au niveau d'une même interface graphique.

The screenshot shows a software window titled "Analyse ERD (pw)". Inside, the main heading is "Analyse ERD/ERS". There are three checkboxes for analysis methods: "ERD methode puissance" (unchecked), "ERD methode variance inter-essai" (unchecked), and "ERD ondelettes" (checked). Below these are input fields for "Electrode(s) à analyser" (set to "all"), "Bande de frequence" (set to "12 25" with unit "en Hz (ex : 1 45)"), "Intervalle à analyser" (set to "-1 3.5" with unit "en sec (ex : 0 2)"), and "Periode de reference" (set to "-1 0" with unit "en sec (ex : -2 0)"). A checkbox "Utiliser une référence en dehors de l'époque" is checked. There are two main sections: "Options de lissage temporel" and "Statistiques". Under "Options de lissage temporel", there are checkboxes for "Moyenne sur un intervalle" (unchecked), "Lissage Gaussien" (unchecked), and "Moyenne glissante" (checked), along with a "Taille fenetre (ms)" input set to "100". Under "Statistiques", there is a checkbox for "Sign Test" (unchecked) with a "Seuil Statistique" input set to "0.05", a "Taille fenetre (ms)" input set to "25", a checked "Bootstrap" checkbox with a "Seuil (en %)" input set to "95", and a checked "Exporter les résultats" checkbox. At the bottom, there are checkboxes for "Afficher les graphiques" (checked), "Sauvegarder les resulats" (checked), and "Activer le mode parallèle (population)" (unchecked). Two buttons, "Annuler" and "Lancer", are at the bottom.

Interface de l'analyse de désynchronisation

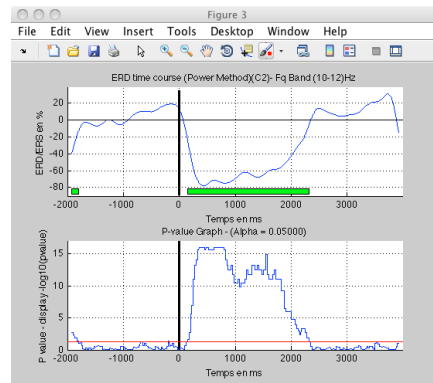
Pour l'analyse de l'ERD/ERS les paramètres à saisir sont les suivants :

- La liste des électrodes à analyser
- la bande de fréquences
- l'intervalle de l'étude
- la référence (cocher si elle est en dehors de l'intervalle)
- Le lissage temporel (lissage gaussien ou moyenne glissante sans décallage de phase)
- Le test statistique
 - le test du signe, qui a l'avantage d'être rapide mais qui est relativement imprécis.
 - Le t-percentile bootsrap qui est une méthode de rééchantillonnage itérative permettant d'estimer l' intervalle de confiance d'une variable ayant une distribution inconnue.

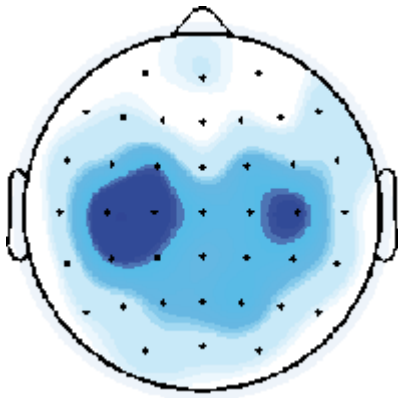
Selon le type de technique utilisée et le nombre d'électrodes analysées, l'utilisateur peut accéder à différents types d'affichage et de fonctionnalités supplémentaires. Notamment le calcul de la latence du début de la DLE/SLE, de la latence du maximum de la DLE/SLE, de la moyenne de la DLE/SLE sur un intervalle. Les résultats (exceptés ceux obtenus avec la méthode utilisant des ondelettes) sont également exportables au format Excel ou texte.



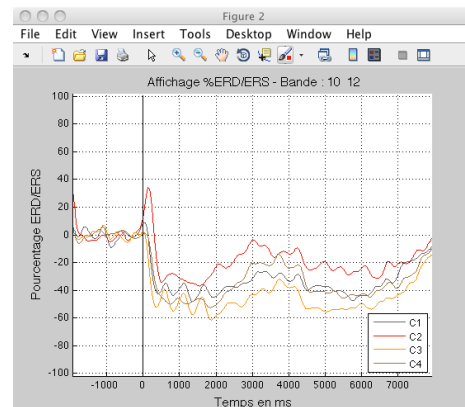
Interface d'affichage DLE/SLE



Résultat de l'analyse d'une électrode



Représentation topographique de DLE/SLE



Affichage de plusieurs courbes DLE/SLE

4/ Analyse de cohérence

La cohérence spectrale est une mesure de relation entre deux signaux. Elle est utilisée en EEG dans le but d'étudier la connectivité fonctionnelle entre différentes structures corticales. La cohérence de deux signaux $x(t)$ et $y(t)$ est définie par la fonction suivante :

$$Coh_{xy}(f_i) = \frac{|G_{xy}(f_i)|^2}{G_{xx}(f_i)G_{yy}(f_i)}$$

avec $G_{xy}(f_i)$ la densité inter-spectrale de puissance des signaux $x(t)$ et $y(t)$. $G_{xx}(f_i)$ et $G_{yy}(f_i)$ sont respectivement les densités spectrales de puissance des signaux x et y . La cohérence prend ses valeurs dans l'intervalle $[0,1]$. Si elle est égale à 1 alors les signaux $x(t)$ et $y(t)$ sont liés linéairement.

Notre module utilise cette mesure afin d'étudier les variations de relations fonctionnelles liées à un événement au cours du temps. La première étape consiste à réaliser toutes les paires d'électrodes que l'on souhaite étudier. Cela va essentiellement dépendre du type d'analyse que l'on choisit : soit l'analyse d'un seul couple d'électrode, soit l'analyse de toutes les électrodes en relation avec une électrode source, soit enfin l'analyse d'un ensemble de couples définissant un réseau. Ensuite, pour chacun des couples, on réalise le traitement qui suit : Le signal EEG issu de deux électrodes enregistrées au cours d'une même époque (centré sur un événement) est tout d'abord segmenté en plusieurs intervalles de temps de faible durée où le signal peut être considéré comme stationnaire, puis fenêtré à l'aide d'une fenêtre de Hanning. Sur chaque segment du signal fenêtré, on calcule la $Coh_{xy}(f_i)$ pour un ensemble de fréquences. Puis on rassemble les résultats des différents segments afin d'obtenir une cartographie complète de la cohérence en fonction du temps et de la fréquence. Les variations de cohérence sur un intervalle fréquentiel sont obtenues par moyennage. Comme la cohérence varie de 0 à 1 et ne possède pas une distribution normale, il est nécessaire de la transformer à l'aide de la fonction tangente hyperbolique afin de faire des analyses statistiques paramétriques. Les variations de cohérence sur une bande de fréquence ($\bar{f}$) liée à un événement ($ERCoh_{xy}(\bar{f})$) sont alors exprimés à l'aide de la fonction ci-dessous :

$$ERCoh_{xy}(\bar{f}) = \tanh(Coh_{xy}(\bar{f})) - \tanh(Coh_{xy-reference}(\bar{f}))$$

La valeur de la référence peut soit être contenue dans l'intervalle d'étude, soit dans une autre époque.

L'interface de calcul de la cohérence du module est présentée ci-dessous :

ER_Coherence

Analyse de cohérence

Parametres analyse

Bande (Hz):

Electrodes :

Intervalles (ms) :

Référence (ms) :

☐ Utiliser une référence en dehors de l'époque

☐ Utiliser un réseau

Parametres Statistique

☐ ANOVA (moyenne sur les intervalles)

Alpha :

☐ Exporter pour SPSS

Parametres affichage

☐ Courbe/histo. moyenne ER-Coh (population)

☐ Tableaux de coherence moyenne

Affichage des resultats sous forme de carte

☐ Carte topographie d'intensité

☐ Carte topographie de liens

Options des cartes

☐ Afficher uniquement les resultats significatifs

☐ Ajouter une ligne pour le couple de coherence max

☐ Ajouter une ligne pour les couples de coherence

☐ Mettre en couleur l'électrode source

☐ Ajouter les noms des electrodes

☐ Afficher les coherences en echelle de couleur

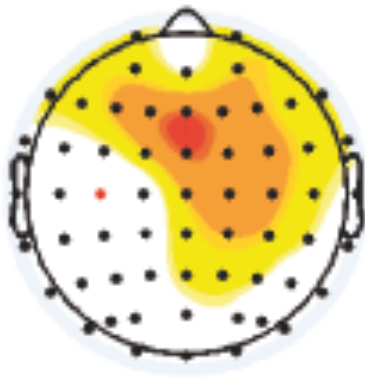
Intervalle de l'échelle de couleur

Les paramétrages de l'analyse sont les suivants :

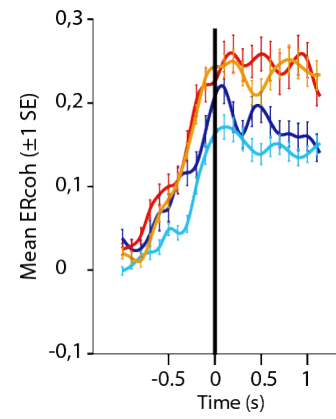
- Sélection de la bande de fréquence
- Sélection d'une seule électrode source ou d'un couple l'électrodes
- Définition de l'intervalle d'étude
- Sélection de la période de référence
- Utilisation d'un réseau prédéfini.

Les traitements complémentaires disponibles lors d'une analyse sont :

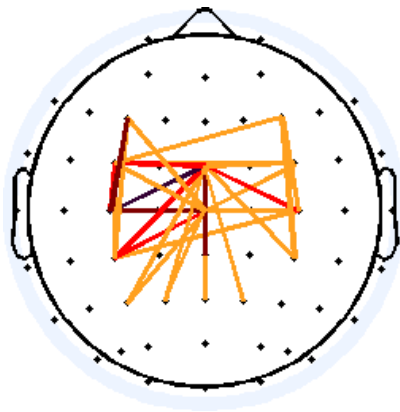
- Localiser le lien ayant la cohérence la plus élevée
- Sélectionner le type de visualisation (courbe ou topographie).
- Exporation des résultats au format SPSS.
- Affichage des liens ayant une différence significative (En utilisant une analyse ANOVA)



**Résultats de l'analyse de cohérence d' une
électrode source (point rouge) avec toutes les
autres électrodes**



**Variation de cohérence d'un lien fonctionnel dans
4 situations expérimentales**

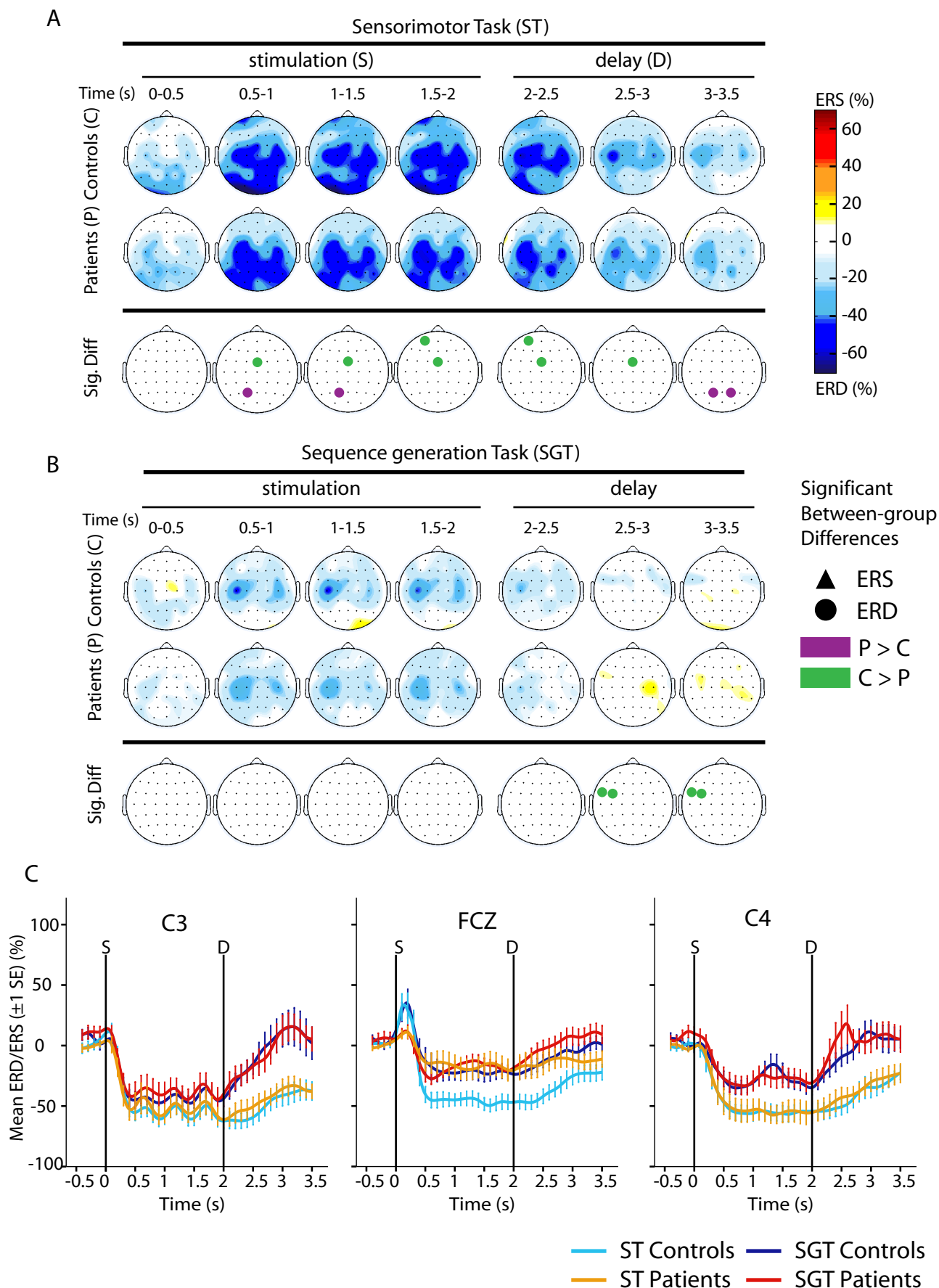


**Visualisation des variations de cohérence au sein
d'un réseau. Les niveaux de cohérence sont affichés
à l'aide d'un code couleur**

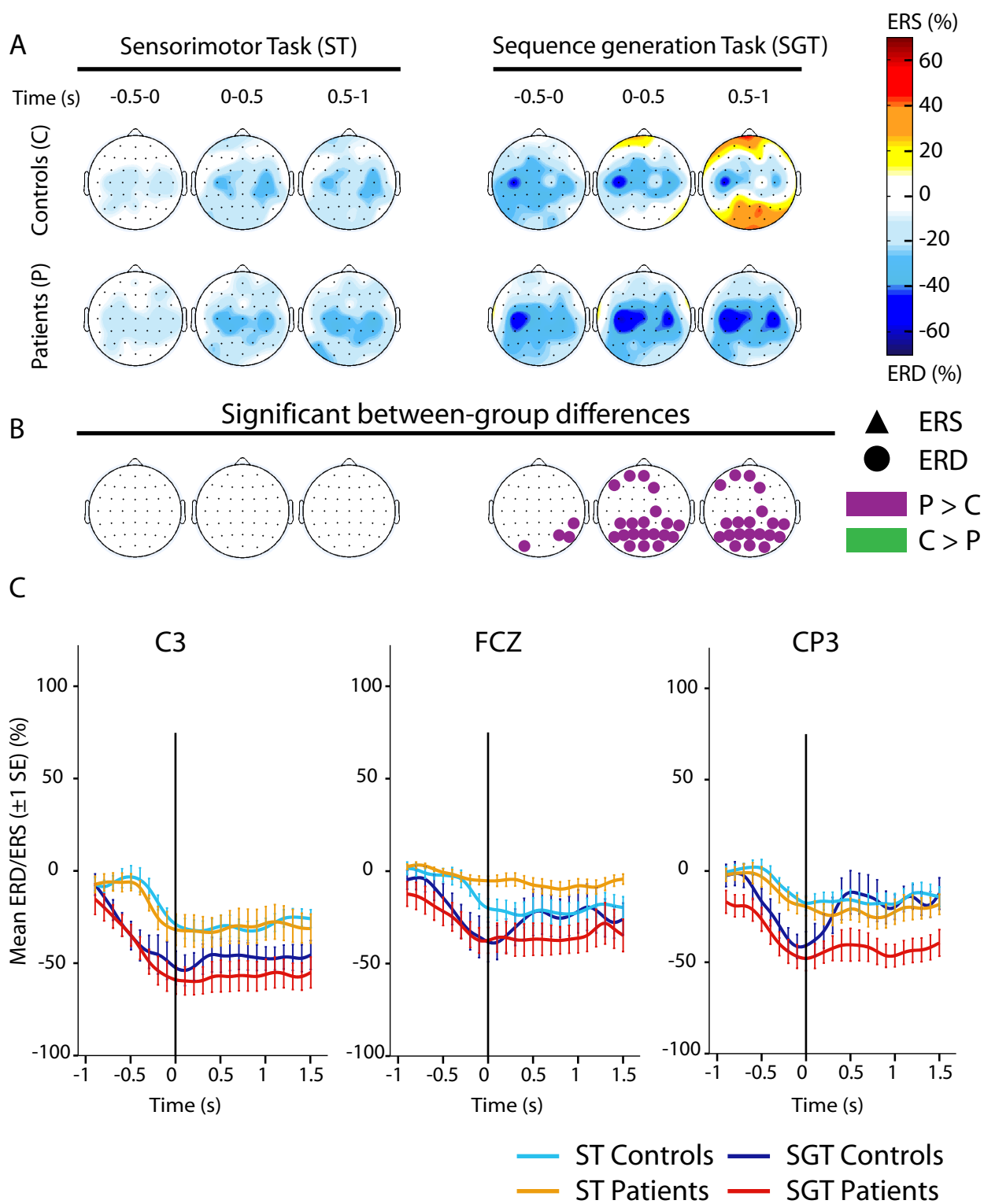
Annexe 5 : Résultats complémentaires dans la bande Alpha

Résultats de l'analyse de désynchronisation liée à l'événement

Phase de stimulation

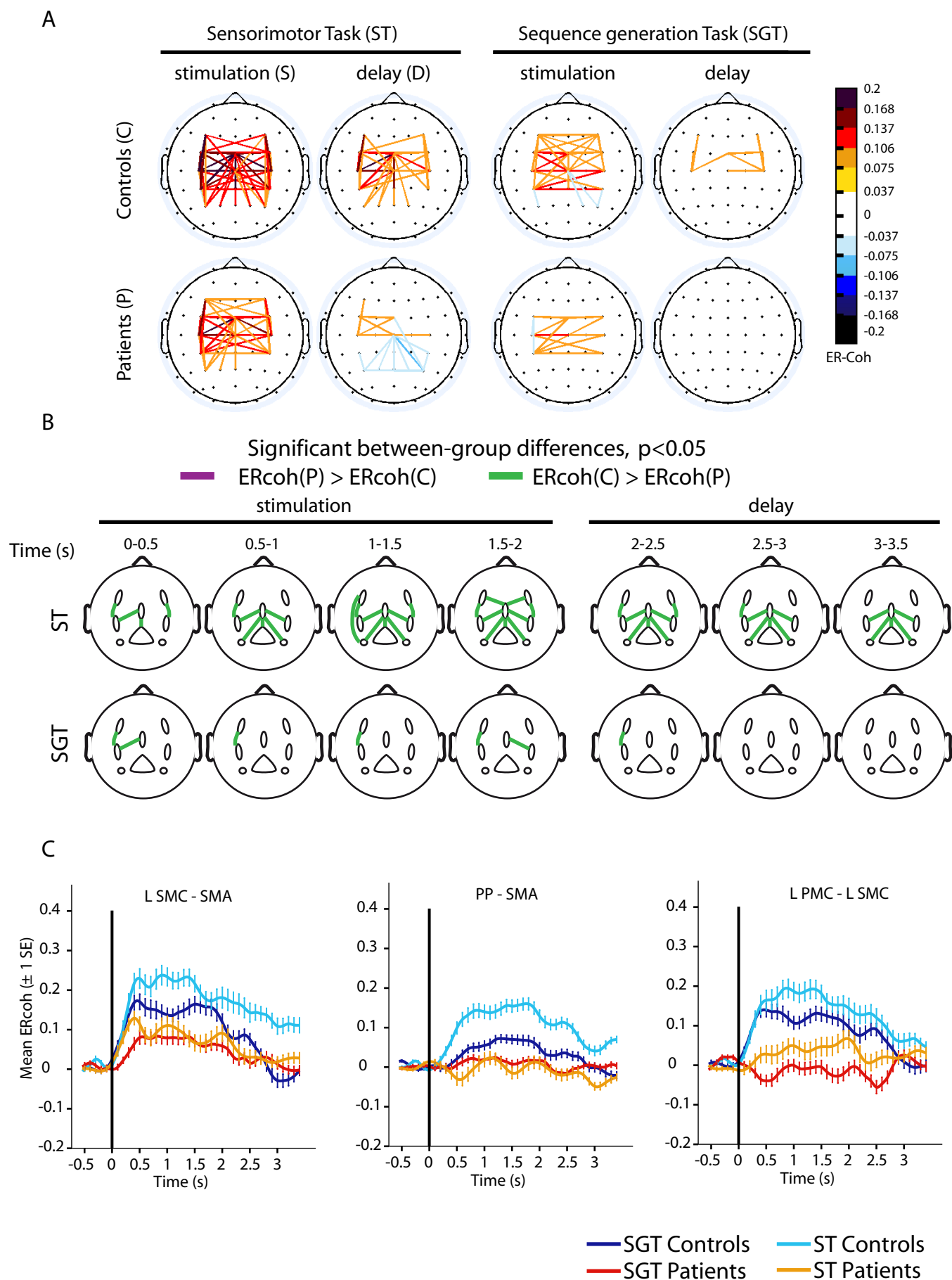


Phase motrice

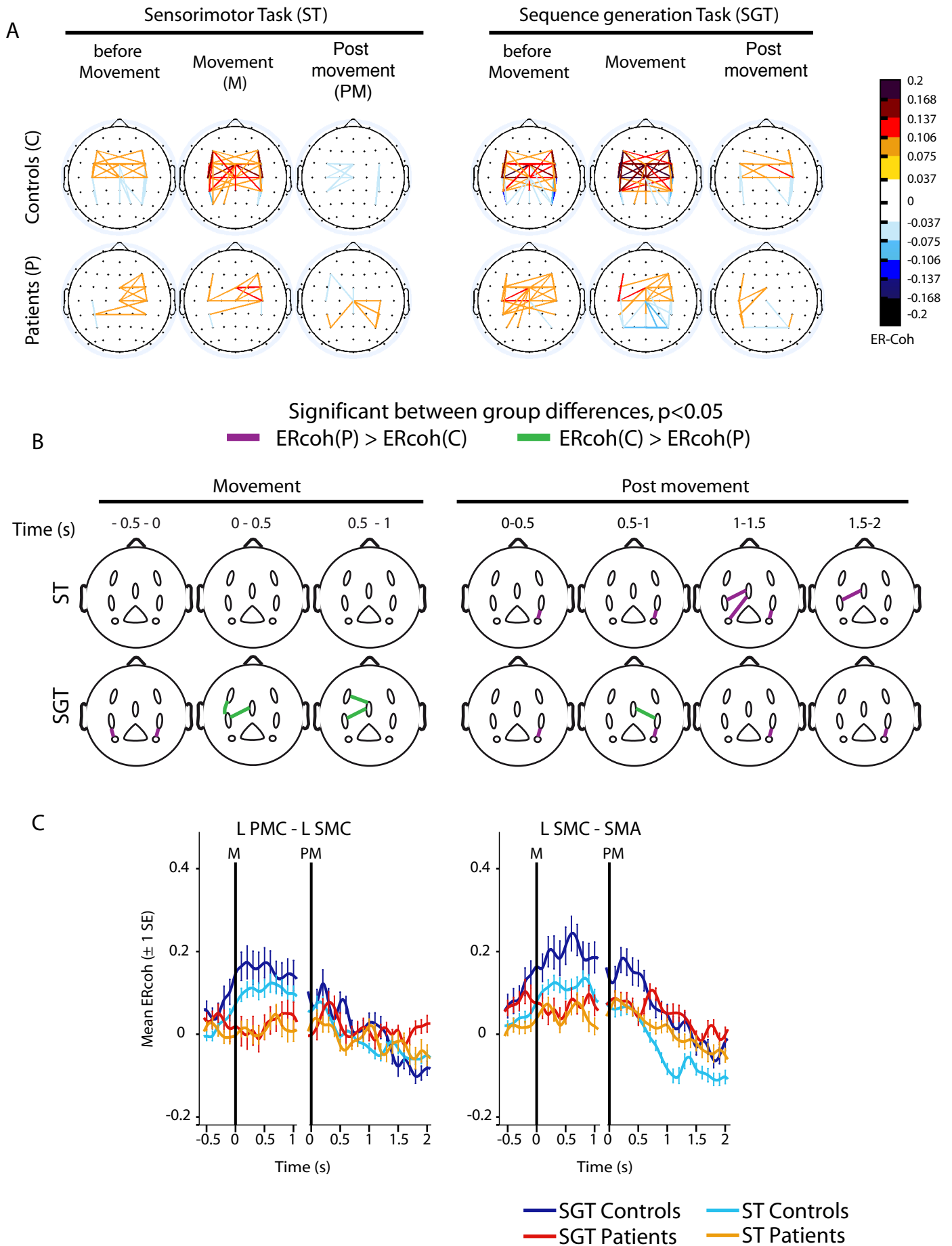


Résultats de l'analyse des variations de cohérence liées à l'événement

Phase de stimulation



Phase motrice



Bibliographie

- Abbruzzese G, Marchese R, Buccolieri A, Gasparetto B, Trompetto C (2001) Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain : a journal of neurology* 124:537-545.
- Alegre M, Alvarez-Gerriko I, Valencia M, Iriarte J, Artieda J (2008) Oscillatory changes related to the forced termination of a movement. *Clin Neurophysiol* 119:290-300.
- Alterman RL, Snyder BJ (2007) Deep brain stimulation for torsion dystonia. *Acta neurochirurgica Supplement* 97:191-199.
- Andrew C, Pfurtscheller G (1996) Event-related coherence as a tool for studying dynamic interaction of brain regions. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 98:144-148.
- Balash Y, Giladi N (2004) Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options. *Eur J Neurol* 11:361-370.
- Bara-Jimenez W, Shelton P, Hallett M (2000a) Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology* 55:1869-1873.
- Bara-Jimenez W, Shelton P, Hallett M (2000b) Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology* 55:1869-1873.
- Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C (1998) Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol* 44:828-831.
- Beales M, Lorden JF, Walz E, Oltmans GA (1990) Quantitative autoradiography reveals selective changes in cerebellar GABA receptors of the rat mutant dystonic. *J Neurosci* 10:1874-1885.
- Beck S, Schubert M, Richardson SP, Hallett M (2009) Surround inhibition depends on the force exerted and is abnormal in focal hand dystonia. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* 107:1513-1518.
- Beck S, Richardson SP, Shamim EA, Dang N, Schubert M, Hallett M (2008) Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia. *J Neurosci* 28:10363-10369.
- Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, Pal N, Luckenbaugh DA, Hallett M (2011) Transcranial direct current stimulation for the treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord* 26:1698-1702.
- Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD (1998) The pathophysiology of primary dystonia. *Brain : a journal of neurology* 121 (Pt 7):1195-1212.
- Bhidayasiri R, Jen JC, Baloh RW (2005) Three brothers with a very-late-onset writer's cramp. *Mov Disord* 20:1375-1377.
- Black KJ, Ongur D, Perlmuter JS (1998) Putamen volume in idiopathic focal dystonia. *Neurology* 51:819-824.
- Bleton JP, Vidailhet M, Bourdain F, Ducorps A, Schwartz D, Delmaire C, Lehericy S, Renault B, Garnero L, Meunier S (2011) Somatosensory cortical remodelling after rehabilitation and clinical benefit of in writer's cramp. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82:574-577.
- Blood AJ, Tuch DS, Makris N, Makhlof ML, Sudarsky LR, Sharma N (2006) White matter abnormalities in dystonia normalize after botulinum toxin treatment. *Neuroreport* 17:1251-1255.
- Blood AJ, Flaherty AW, Choi J-K, Hochberg FH, Greve DN, Bonmassar G, Rosen BR, Jenkins BG (2004a) Basal ganglia activity remains elevated after movement in focal hand dystonia. *Annals of neurology* 55:744-748.

- Blood AJ, Flaherty AW, Choi JK, Hochberg FH, Greve DN, Bonmassar G, Rosen BR, Jenkins BG (2004b) Basal ganglia activity remains elevated after movement in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 55:744-748.
- Borgers C, Epstein S, Kopell NJ (2005) Background gamma rhythmicity and attention in cortical local circuits: a computational study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:7002-7007.
- Braun C, Schweizer R, Heinz U, Wiech K, Birbaumer N, Topka H (2003) Task-specific plasticity of somatosensory cortex in patients with writer's cramp. *NeuroImage* 20:1329-1338.
- Buccolieri A, Avanzino L, Marinelli L, Trompetto C, Marchese R, Abbruzzese G (2004) Muscle relaxation is impaired in dystonia: a reaction time study. *Mov Disord* 19:681-687.
- Butefisch CM, Boroojerdi B, Chen R, Battaglia F, Hallett M (2005) Task-dependent intracortical inhibition is impaired in focal hand dystonia. *Mov Disord* 20:545-551.
- Butterworth S, Francis S, Kelly E, McGlone F, Bowtell R, Sawle GV (2003) Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. *Mov Disord* 18:673-682.
- Butz M, Timmermann L, Gross J, Pollok B, Dirks M, Hefter H, Schnitzler A (2006) Oscillatory coupling in writing and writer's cramp. *J Physiol Paris* 99:14-20.
- Byl N, Wilson F, Merzenich M, Melnick M, Scott P, Oakes A, McKenzie A (1996a) Sensory dysfunction associated with repetitive strain injuries of tendinitis and focal hand dystonia: a comparative study. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy* 23:234-244.
- Byl N, Roderick J, Mohamed O, Hanny M, Kotler J, Smith A, Tang M, Abrams G (2003) Effectiveness of sensory and motor rehabilitation of the upper limb following the principles of neuroplasticity: patients stable poststroke. *Neurorehabilitation and neural repair* 17:176-191.
- Byl NN (2007) Learning-based animal models: task-specific focal hand dystonia. *ILAR journal / National Research Council, Institute of Laboratory Animal Resources* 48:411-431.
- Byl NN, Merzenich MM, Jenkins WM (1996b) A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology* 47:508-520.
- Castrop F, Dresel C, Hennenlotter A, Zimmer C, Haslinger B (2012) Basal ganglia-premotor dysfunction during movement imagination in writer's cramp. *Mov Disord*.
- Ceballos-Baumann AO, Brooks DJ (1997) Basal ganglia function and dysfunction revealed by PET activation studies. *Adv Neurol* 74:127-139.
- Chen R, Hallett M (1998) Focal dystonia and repetitive motion disorders. *Clin Orthop Relat Res*:102-106.
- Chen R, Wassermann EM, Canos M, Hallett M (1997) Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology* 49:1054-1059.
- Chen RS, Tsai CH, Lu CS (1995) Reciprocal inhibition in writer's cramp. *Mov Disord* 10:556-561.
- Cho CB, Park HK, Lee KJ, Rha HK (2009) Thalamic Deep Brain Stimulation for Writer's Cramp. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 46:52-55.
- Cimatti Z, Schwartz DP, Bourdain F, Meunier S, Bleton JP, Vidailhet M, Renault B, Garnero L (2007) Time-frequency analysis reveals decreased high-frequency oscillations in writer's cramp. *Brain* 130:198-205.
- Cohen LG, Hallett M (1988) Hand cramps: clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology* 38:1005-1012.
- Contarino MF, Kruisdijk JJ, Koster L, Ongerboer de Visser BW, Speelman JD, Koelman JH (2007) Sensory integration in writer's cramp: comparison with controls and evaluation of botulinum toxin effect. *Clin Neurophysiol* 118:2195-2206.

- Cuny E, Ghorayeb I, Guehl D, Escola L, Bioulac B, Burbaud P (2008) Sensory motor mismatch within the supplementary motor area in the dystonic monkey. *Neurobiol Dis* 30:151-161.
- Das CP, Prabhakar S, Truong D (2007) Clinical profile of various sub-types of writer's cramp. *Parkinsonism Relat Disord* 13:421-424.
- Dashtipour K, Pender RA (2008) Evidence for the effectiveness of botulinum toxin for writer's cramp. *J Neural Transm* 115:653-656.
- Davare M, Duque J, Vandermeeren Y, Thonnard JL, Olivier E (2007) Role of the ipsilateral primary motor cortex in controlling the timing of hand muscle recruitment. *Cereb Cortex* 17:353-362.
- Decety J (1996) The neurophysiological basis of motor imagery. *Behav Brain Res* 77:45-52.
- Delmaire C, Vidailhet M, Elbaz A, Bourdain F, Bleton JP, Sangla S, Meunier S, Terrier A, Lehericy S (2007) Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. *Neurology* 69:376-380.
- Delmaire C, Krainik A, Tezenas du Montcel S, Gerardin E, Meunier S, Mangin JF, Sangla S, Garnero L, Vidailhet M, Lehericy S (2005) Disorganized somatotopy in the putamen of patients with focal hand dystonia. *Neurology* 64:1391-1396.
- Delmaire C, Vidailhet M, Wassermann D, Descoteaux M, Valabregue R, Bourdain F, Lenglet C, Sangla S, Terrier A, Deriche R, Lehericy S (2009) Diffusion abnormalities in the primary sensorimotor pathways in writer's cramp. *Arch Neurol* 66:502-508.
- Delorme A, Makeig S (2004) EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods* 134:9-21.
- Derambure P, Defebvre L, Bourriez JL, Cassim F, Guieu JD (1999) [Event-related desynchronization and synchronization. Reactivity of electrocortical rhythms in relation to the planning and execution of voluntary movement]. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 29:53-70.
- Deuschl G, Toro C, Matsumoto J, Hallett M (1995) Movement-related cortical potentials in writer's cramp. *Ann Neurol* 38:862-868.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Dileone M, Pilato F, Insola A, Della Marca G, Tonali PA, Mazzone P (2009) Reduced cerebral cortex inhibition in dystonia: direct evidence in humans. *Clin Neurophysiol* 120:834-839.
- Diedrichsen J, Shadmehr R (2005) Detecting and adjusting for artifacts in fMRI time series data. *NeuroImage* 27:624-634.
- Egger K, Mueller J, Schocke M, Brenneis C, Rinnerthaler M, Seppi K, Trieb T, Wenning GK, Hallett M, Poewe W (2007) Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22:1538-1542.
- Elbert T, Candia V, Altenmuller E, Rau H, Sterr A, Rockstroh B, Pantev C, Taub E (1998) Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport* 9:3571-3575.
- Escola L, Michelet T, Douillard G, Guehl D, Bioulac B, Burbaud P (2002) Disruption of the proprioceptive mapping in the medial wall of parkinsonian monkeys. *Ann Neurol* 52:581-587.
- Escola L, Michelet T, Macia F, Guehl D, Bioulac B, Burbaud P (2003) Disruption of information processing in the supplementary motor area of the MPTP-treated monkey: a clue to the pathophysiology of akinesia? *Brain* 126:95-114.
- ESDE (2000) A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 247:787-792.
- Fahn S, Bressman SB, Marsden CD (1998) Classification of dystonia. *Adv Neurol* 78:1-10.
- Filipovic SR, Ljubisavljevic M, Svetel M, Milanovic S, Kacar A, Kostic VS (1997) Impairment of cortical inhibition in writer's cramp as revealed by changes in

- electromyographic silent period after transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 222:167-170.
- Fiorio M, Tinazzi M, Aglioti SM (2006) Selective impairment of hand mental rotation in patients with focal hand dystonia. *Brain : a journal of neurology* 129:47-54.
- Fiorio M, Tinazzi M, Bertolasi L, Aglioti SM (2003) Temporal processing of visuotactile and tactile stimuli in writer's cramp. *Ann Neurol* 53:630-635.
- Fiorio M, Weise D, Önal-Hartmann C, Zeller D, Tinazzi M, Classen J (2011) Impairment of the rubber hand illusion in focal hand dystonia. *Brain : a journal of neurology* 134:1428-1437.
- Frasson E, Priori A, Bertolasi L, Mauguiere F, Fiaschi A, Tinazzi M (2001) Somatosensory disinhibition in dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 16:674-682.
- Friedman JR, Klein C, Leung J, Woodward H, Ozelius LJ, Breakefield XO, Charness ME (2000) The GAG deletion of the DYT1 gene is infrequent in musicians with focal dystonia. *Neurology* 55:1417-1418.
- Frima N, Nasir J, Grunewald RA (2008) Abnormal vibration-induced illusion of movement in idiopathic focal dystonia: an endophenotypic marker? *Mov Disord* 23:373-377.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, RSJ F (1995) Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *HUM Brain Mapp* 2:189-210.
- Frucht SJ (2004) Focal task-specific dystonia in musicians. *Adv Neurol* 94:225-230.
- 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, Kano T, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T (2007) Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *J Neurosurg* 107:977-982.
- Fuster JM (2000) Executive frontal functions. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 133:66-70.
- Garibotto V, Romito LM, Elia AE, Soliveri P, Panzacchi A, Carpinelli A, Tinazzi M, Albanese A, Perani D (2011) In vivo evidence for GABA(A) receptor changes in the sensorimotor system in primary dystonia. *Mov Disord* 26:852-857.
- Garraux G, Bauer A, Hanakawa T, Wu T, Kansaku K, Hallett M (2004) Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. *Annals of neurology* 55:736-739.
- Gasser T, Bove CM, Ozelius LJ, Hallett M, Charness ME, Hochberg FH, Breakefield XO (1996) Haplotype analysis at the DYT1 locus in Ashkenazi Jewish patients with occupational hand dystonia. *Mov Disord* 11:163-166.
- Gerloff C, Richard J, Hadley J, Schulman AE, Honda M, Hallett M (1998) Functional coupling and regional activation of human cortical motor areas during simple, internally paced and externally paced finger movements. *Brain : a journal of neurology* 121 (Pt 8):1513-1531.
- Goldman-Rakic PS (1995) Cellular basis of working memory. *Neuron* 14:477-485.
- Goto S, Tsuiki H, Soyama N, Okamura A, Yamada K, Yoshikawa M, Hashimoto Y, Ushio Y (1997) Stereotactic selective Vo-complex thalamotomy in a patient with dystonic writer's cramp. *Neurology* 49:1173-1174.
- Gowers WR (1888) A manual of diseases of the nervous system. London: Churchill:p. 656-674.
- Graimann B, Pfurtscheller G (2006) Quantification and visualization of event-related changes in oscillatory brain activity in the time-frequency domain. *Progress in Brain Research* 159:79-97.
- Graimann B, Huggins JE, Levine SP, Pfurtscheller G (2002) Visualization of significant ERD/ERS patterns in multichannel EEG and ECoG data. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 113:43-47.

- Granert O, Peller M, Gaser C, Groppa S, Hallett M, Knutzen A, Deuschl G, Zeuner KE, Siebner HR (2011) Manual activity shapes structure and function in contralateral human motor hand area. *NeuroImage* 54:32-41.
- Grunewald RA, Yoneda Y, Shipman JM, Sagar HJ (1997a) Idiopathic focal dystonia: a disorder of muscle spindle afferent processing? *Brain* 120 (Pt 12):2179-2185.
- Grunewald RA, Yoneda Y, Shipman JM, Sagar HJ (1997b) Idiopathic focal dystonia: a disorder of muscle spindle afferent processing? *Brain : a journal of neurology* 120 (Pt 12):2179-2185.
- Hallett M (2000) Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406:147-150.
- Hallett M (2011) Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis* 42:177-184.
- Hamano T, Kaji R, Katayama M, Kubori T, Ikeda A, Shibasaki H, Kimura J (1999) Abnormal contingent negative variation in writer's cramp. *Clin Neurophysiol* 110:508-515.
- Havrankova P, Walker ND, Operto G, Sieger T, Vymazal J, Jech R (2012) Cortical pattern of complex but not simple movements is affected in writer's cramp: a parametric event-related fMRI study. *Clin Neurophysiol* 123:755-763.
- Havrankova P, Jech R, Walker ND, Operto G, Tauchmanova J, Vymazal J, Dusek P, Hromcik M, Ruzicka E (2010) Repetitive TMS of the somatosensory cortex improves writer's cramp and enhances cortical activity. *Neuro Endocrinol Lett* 31:73-86.
- Hepp-Reymond MC, Chakarov V, Schulte-Monting J, Huehe F, Kristeva R (2009) Role of proprioception and vision in handwriting. *Brain Res Bull* 79:365-370.
- Herath P, Gallea C, van der Veen JW, Horovitz SG, Hallett M (2010) In vivo neurochemistry of primary focal hand dystonia: a magnetic resonance spectroscopic neurometabolite profiling study at 3T. *Mov Disord* 25:2800-2808.
- Hermisdorfer J, Marquardt C, Schneider AS, Furholzer W, Baur B (2011) Significance of finger forces and kinematics during handwriting in writer's cramp. *Hum Mov Sci* 30:807-817.
- Hjorth B (1975) An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 39:526-530.
- Houdayer E, Labyt E, Cassim F, Bourriez JL, Derambure P (2006) Relationship between event-related beta synchronization and afferent inputs: analysis of finger movement and peripheral nerve stimulations. *Clin Neurophysiol* 117:628-636.
- Houdayer E, Beck S, Karabanov A, Poston B, Hallett M (2012) The differential modulation of the ventral premotor-motor interaction during movement initiation is deficient in patients with focal hand dystonia. *The European journal of neuroscience* 35:478-485.
- Hu XY, Wang L, Liu H, Zhang SZ (2006) Functional magnetic resonance imaging study of writer's cramp. *Chin Med J (Engl)* 119:1263-1271.
- Huang Y-Z, Rothwell JC, Lu C-S, Wang J, Chen R-S (2010) Restoration of motor inhibition through an abnormal premotor-motor connection in dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25:696-703.
- Ibanez V, Sadato N, Karp B, Deiber MP, Hallett M (1999) Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology* 53:96-105.
- Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M (1993) Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 466:521-534.
- Inoue K, Hashimoto I, Shirai T, Kawakami H, Miyachi T, Mimori Y, Matsumoto M (2004) Disinhibition of the somatosensory cortex in cervical dystonia-decreased amplitudes of high-frequency oscillations. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115:1624-1630.
- Inzelberg R, Flash T, Schechtman E, Korczyn AD (1995) Kinematic properties of upper limb trajectories in idiopathic torsion dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58:312-319.

- Islam T, Kupsch A, Bruhn H, Scheurig C, Schmidt S, Hoffmann K-T (2009a) Decreased bilateral cortical representation patterns in writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study at 3.0 T. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 30:219-226.
- Islam T, Kupsch A, Bruhn H, Scheurig C, Schmidt S, Hoffmann K-T (2009b) Decreased bilateral cortical representation patterns in writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study at 3.0 T. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 30:219-226.
- Jankovic J (2006) Treatment of dystonia. *Lancet neurology* 5:864-872.
- Jedynak PC, Tranchant C, de Beyer DZ (2001) Prospective clinical study of writer's cramp. *Mov Disord* 16:494-499.
- Jin S-H, Lin P, Hallett M (2011) Reorganization of brain functional small-world networks during finger movements. *Human Brain Mapping* 33:861-872.
- Jones EG, Coulter JD, Hendry SH (1978) Intracortical connectivity of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *The Journal of comparative neurology* 181:291-347.
- Kaas AL, van Mier H, Visser M, Goebel R (2012) The neural substrate for working memory of tactile surface texture. *Hum Brain Mapp*.
- Kaji R, Kohara N, Katayama M, Kubori T, Mezaki T, Shibasaki H, Kimura J (1995a) Muscle afferent block by intramuscular injection of lidocaine for the treatment of writer's cramp. *Muscle & nerve* 18:234-235.
- Kaji R, Rothwell JC, Katayama M, Ikeda T, Kubori T, Kohara N, Mezaki T, Shibasaki H, Kimura J (1995b) Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol* 38:155-162.
- Kamm C, Naumann M, Mueller J, Mai N, Riedel L, Wissel J, Gasser T (2000) The DYT1 GAG deletion is infrequent in sporadic and familial writer's cramp. *Mov Disord* 15:1238-1241.
- Kessler KR, Ruge D, Ilic TV, Ziemann U (2005) Short latency afferent inhibition and facilitation in patients with writer's cramp. *Mov Disord* 20:238-242.
- Kojovic M, Caronni A, Bologna M, Rothwell JC, Bhatia KP, Edwards MJ (2011) Botulinum toxin injections reduce associative plasticity in patients with primary dystonia. *Mov Disord* 26:1282-1289.
- Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, Traub RD (2000) Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:1867-1872.
- Kristeva R, Chakarov V, Losch F, Hummel S, Popa T, Schulte-Monting J (2005) Electroencephalographic spectral power in writer's cramp patients: evidence for motor cortex malfunctioning during the cramp. *NeuroImage* 27:706-714.
- Kruisdijk JJ, Koelman JH, Ongerboer de Visser BW, de Haan RJ, Speelman JD (2007) Botulinum toxin for writer's cramp: a randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:264-270.
- Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT (2000) Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping* 10:120-131.
- Laufs H, Kleinschmidt A, Beyerle A, Eger E, Salek-Haddadi A, Preibisch C, Krakow K (2003) EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *NeuroImage* 19:1463-1476.
- Laufs H, Holt JL, Elfont R, Krams M, Paul JS, Krakow K, Kleinschmidt A (2006) Where the BOLD signal goes when alpha EEG leaves. *NeuroImage* 31:1408-1418.
- Lerner A, Shill H, Hanakawa T, Bushara K, Goldfine A, Hallett M (2004) Regional cerebral blood flow correlates of the severity of writer's cramp symptoms. *NeuroImage* 21:904-913.

- Leube B, Hendgen T, Kessler KR, Knapp M, Benecke R, Auburger G (1997) Sporadic focal dystonia in northwest Germany: molecular basis on chromosome 18p. *Ann Neurol* 42:111-114.
- Levy LM, Hallett M (2002) Impaired brain GABA in focal dystonia. *Annals of neurology* 51:93-101.
- Levy R, Goldman-Rakic PS (2000) Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 133:23-32.
- Lin PT, Hallett M (2009) The pathophysiology of focal hand dystonia. *J Hand Ther* 22:109-113; quiz 114.
- Lobbezoo F, Thu Thon M, Remillard G, Montplaisir JY, Lavigne GJ (1996) Relationship between sleep, neck muscle activity, and pain in cervical dystonia. *Can J Neurol Sci* 23:285-290.
- Loscher W, Horstermann D (1992) Abnormalities in amino acid neurotransmitters in discrete brain regions of genetically dystonic hamsters. *Journal of neurochemistry* 59:689-694.
- Manganotti P, Gerloff C, Toro C, Katsuta H, Sadato N, Zhuang P, Leocani L, Hallett M (1998) Task-related coherence and task-related spectral power changes during sequential finger movements. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 109:50-62.
- Marsden CD (1988) Investigation of dystonia. *Adv Neurol* 50:35-44.
- Marsden CD, Sheehy MP (1990) Writer's cramp. *Trends Neurosci* 13:148-153.
- McDonnell MN, Thompson PD, Ridding MC (2007) The effect of cutaneous input on intracortical inhibition in focal task-specific dystonia. *Mov Disord* 22:1286-1292.
- McKenzie AL, Nagarajan SS, Roberts TP, Merzenich MM, Byl NN (2003) Somatosensory representation of the digits and clinical performance in patients with focal hand dystonia. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 82:737-749.
- Meunier S, Garnero L, Ducorps A, Mazieres L, Lehericy S, du Montcel ST, Renault B, Vidailhet M (2001) Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Ann Neurol* 50:521-527.
- Molloy FM, Carr TD, Zeuner KE, Dambrosia JM, Hallett M (2003) Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain : a journal of neurology* 126:2175-2182.
- Moore RD, Gallea C, Horovitz SG, Hallett M (2012) Individuated finger control in focal hand dystonia: An fMRI study. *NeuroImage* 61:823-831.
- Mori S, Zhang J (2006) Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 51:527-539.
- Murase N, Shimadu H, Urushihara R, Kaji R (2006) Abnormal sensorimotor integration in hand dystonia. *Suppl Clin Neurophysiol* 59:283-287.
- Murase N, Kaji R, Shimazu H, Katayama-Hirota M, Ikeda A, Kohara N, Kimura J, Shibasaki H, Rothwell JC (2000) Abnormal premovement gating of somatosensory input in writer's cramp. *Brain* 123 (Pt 9):1813-1829.
- Murase N, Rothwell JC, Kaji R, Urushihara R, Nakamura K, Murayama N, Igasaki T, Sakata-Igasaki M, Mima T, Ikeda A, Shibasaki H (2005) Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain* 128:104-115.
- Nair DG (2005) About being BOLD. *Brain research Brain research reviews* 50:229-243.
- Nakashima K, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Shannon K, Marsden CD (1989) Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain* 112 (Pt 3):681-697.

- Naumann M, Magyar-Lehmann S, Reiners K, Erbguth F, Leenders KL (2000) Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Ann Neurol* 47:322-328.
- Nelson AJ, Blake DT, Chen R (2009) Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in Writer's cramp. *Ann Neurol* 66:146-154.
- Neychev VK, Gross RE, Lehericy S, Hess EJ, Jinnah HA (2011) The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis* 42:185-201.
- Nobrega JN, Richter A, Burnham WM, Loscher W (1995) Alterations in the brain GABAA/benzodiazepine receptor-chloride ionophore complex in a genetic model of paroxysmal dystonia: a quantitative autoradiographic analysis. *Neuroscience* 64:229-239.
- Odergren T, Stone-Elander S, Ingvar M (1998) Cerebral and cerebellar activation in correlation to the action-induced dystonia in writer's cramp. *Mov Disord* 13:497-508.
- Oga T, Honda M, Toma K, Murase N, Okada T, Hanakawa T, Sawamoto N, Nagamine T, Konishi J, Fukuyama H, Kaji R, Shibasaki H (2002) Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain* 125:895-903.
- Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, Dragasevic N, Petrovic I, Tepavcevic DK, Kostic VS (2009) Quality of life in patients with focal dystonia. *Clinical neurology and neurosurgery* 111:161-164.
- Peller M, Zeuner KE, Munchau A, Quartarone A, Weiss M, Knutzen A, Hallett M, Deuschl G, Siebner HR (2006a) The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain : a journal of neurology* 129:2697-2708.
- Peller M, Zeuner KE, Munchau A, Quartarone A, Weiss M, Knutzen A, Hallett M, Deuschl G, Siebner HR (2006b) The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain* 129:2697-2708.
- Perlmuter JS, Stambuk MK, Markham J, Black KJ, McGee-Minnich L, Jankovic J, Moerlein SM (1997) Decreased [¹⁸F]spiperone binding in putamen in idiopathic focal dystonia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17:843-850.
- Pesenti A, Barbieri S, Priori A (2004) Limb immobilization for occupational dystonia: a possible alternative treatment for selected patients. *Adv Neurol* 94:247-254.
- Pfurtscheller G (1998) Event-related beta synchronization after wrist, finger and thumb movement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control* 109:154-160.
- Pfurtscheller G, Andrew C (1999) Event-Related changes of band power and coherence: methodology and interpretation. *J Clin Neurophysiol* 16:512-519.
- Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH (1999) Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 110:1842-1857.
- Pfurtscheller G, Stancak A, Jr., Neuper C (1996a) Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 98:281-293.
- Pfurtscheller G, Stancak A, Jr., Neuper C (1996b) Event-related synchronization (ERS) in the alpha band--an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *Int J Psychophysiol* 24:39-46.
- Pfurtscheller G, Stancák A, Edlinger G (1997) On the existence of different types of central beta rhythms below 30 Hz. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 102:316-325.
- Preibisch C, Berg D, Hofmann E, Solymosi L, Naumann M (2001) Cerebral activation patterns in patients with writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol* 248:10-17.
- Priori A, Pesenti A, Cappellari A, Scarlato G, Barbieri S (2001) Limb immobilization for the treatment of focal occupational dystonia. *Neurology* 57:405-409.

- Prodoehl J, MacKinnon CD, Comella CL, Corcos DM (2006) Rate of force production and relaxation is impaired in patients with focal hand dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 12:363-371.
- Pujol J, Roset-Llobet J, Rosines-Cubells D, Deus J, Narberhaus B, Valls-Sole J, Capdevila A, Pascual-Leone A (2000) Brain cortical activation during guitar-induced hand dystonia studied by functional MRI. *NeuroImage* 12:257-267.
- Putzki N, Stude P, Konczak J, Graf K, Diener HC, Maschke M (2006a) Kinesthesia is impaired in focal dystonia. *Mov Disord* 21:754-760.
- Putzki N, Stude P, Konczak J, Graf K, Diener H-C, Maschke M (2006b) Kinesthesia is impaired in focal dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21:754-760.
- Quartarone A, Pisani A (2011) Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiol Dis* 42:162-170.
- Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC (2006) Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends in Neurosciences* 29:192-199.
- Quartarone A, Morgante F, Sant'angelo A, Rizzo V, Bagnato S, Terranova C, Siebner HR, Berardelli A, Girlanda P (2008) Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:985-990.
- Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Siebner HR, Dattola V, Scalfari A, Morgante F, Battaglia F, Romano M, Girlanda P (2003) Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain* 126:2586-2596.
- Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, Morgante F, Sant'angelo A, Romano M, Crupi D, Girlanda P, Rothwell JC, Siebner HR (2005a) Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain : a journal of neurology* 128:1943-1950.
- Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, Morgante F, Sant'Angelo A, Romano M, Crupi D, Girlanda P, Rothwell JC, Siebner HR (2005b) Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain* 128:1943-1950.
- Rektor I, Sochurkova D, Bockova M (2006) Intracerebral ERD/ERS in voluntary movement and in cognitive visuomotor task. *Prog Brain Res* 159:311-330.
- Reyns N, Houdayer E, Bourriez JL, Blond S, Derambure P (2008) Post-movement beta synchronization in subjects presenting with sensory deafferentation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 119:1335-1345.
- Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T (1995) Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:493-498.
- Ritz K, Groen JL, Kruisdijk JJ, Baas F, Koelman JH, Tijssen MA (2009) Screening for dystonia genes DYT1, 11 and 16 in patients with writer's cramp. *Mov Disord* 24:1390-1392.
- Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V (1997) Parietal cortex: from sight to action. *Curr Opin Neurobiol* 7:562-567.
- Rizzolatti G, Gentilucci M, Camarda RM, Gallese V, Luppino G, Matelli M, Fogassi L (1990) Neurons related to reaching-grasping arm movements in the rostral part of area 6 (area 6a beta). *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 82:337-350.
- Rosenkranz K, Pesenti A, Paulus W, Tergau F (2003) Focal reduction of intracortical inhibition in the motor cortex by selective proprioceptive stimulation. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 149:9-16.
- Roze E, Soumare A, Pironneau I, Sangla S, de Cock VC, Teixeira A, Astorquiza A, Bonnet C, Bleton JP, Vidailhet M, Elbaz A (2009) Case-control study of writer's cramp. *Brain* 132:756-764.

- Salmelin R, Hämäläinen M, Kajola M, Hari R (1995) Functional segregation of movement-related rhythmic activity in the human brain. *NeuroImage* 2:237-243.
- Sanger TD, Tarsy D, Pascual-Leone A (2001a) Abnormalities of spatial and temporal sensory discrimination in writer's cramp. *Mov Disord* 16:94-99.
- Sanger TD, Garg RR, Chen R (2001b) Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol* 530:307-317.
- Schabrun SM, Stinear CM, Byblow WD, Ridding MC (2009) Normalizing motor cortex representations in focal hand dystonia. *Cerebral cortex* (New York, NY : 1991) 19:1968-1977.
- Schmidt A, Jabusch HC, Altenmüller E, Hagenah J, Bruggemann N, Hedrich K, Saunders-Pullman R, Bressman SB, Kramer PL, Klein C (2006) Dominantly transmitted focal dystonia in families of patients with musician's cramp. *Neurology* 67:691-693.
- Schneider AS, Baur B, Furlholzer W, Jasper I, Marquardt C, Hermsdörfer J (2010a) Writing kinematics and pen forces in writer's cramp: effects of task and clinical subtype. *Clin Neurophysiol* 121:1898-1907.
- Schneider SA, Pleger B, Draganski B, Cordivari C, Rothwell JC, Bhatia KP, Dolan RJ (2010b) Modulatory effects of 5Hz rTMS over the primary somatosensory cortex in focal dystonia--an fMRI-TMS study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25:76-83.
- Scontrini A, Conte A, Defazio G, Fiorio M, Fabbrini G, Suppa A, Tinazzi M, Berardelli A (2009) Somatosensory temporal discrimination in patients with primary focal dystonia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 80:1315-1319.
- Sheehy MP, Marsden CD (1982) Writers' cramp-a focal dystonia. *Brain* 105 (Pt 3):461-480.
- Sheehy MP, Rothwell JC, Marsden CD (1988) Writer's cramp. *Adv Neurol* 50:457-472.
- Shibasaki H, Hallett M (2006) What is the Bereitschaftspotential? *Clin Neurophysiol* 117:2341-2356.
- Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, Auer C, Caltá MD, Conrad B, Pascual-Leone A (1999) Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 52:529-537.
- Simonetta-Moreau M, Lourenço G, Sangla S, Mazieres L, Vidailhet M, Meunier S (2006a) Lack of inhibitory interaction between somatosensory afferent inputs and intracortical inhibitory interneurons in focal hand dystonia. *Mov Disord* 21:824-834.
- Simonetta-Moreau M, Lourenço G, Sangla S, Mazieres L, Vidailhet M, Meunier S (2006b) Lack of inhibitory interaction between somatosensory afferent inputs and intracortical inhibitory interneurons in focal hand dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21:824-834.
- Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, Jankovic J, Karp B, Ludlow CL, Miyasaki JM, Naumann M, So Y (2008) Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 70:1699-1706.
- Sohn YH, Hallett M (2004) Surround inhibition in human motor system. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 158:397-404.
- Soland VL, Bhatia KP, Volonte MA, Marsden CD (1996) Focal task-specific tremors. *Mov Disord* 11:665-670.
- Stinear CM, Byblow WD (2004a) Impaired modulation of corticospinal excitability following subthreshold rTMS in focal hand dystonia. *Hum Mov Sci* 23:527-538.
- Stinear CM, Byblow WD (2004b) Impaired modulation of intracortical inhibition in focal hand dystonia. *Cereb Cortex* 14:555-561.
- Stinear CM, Byblow WD (2005) Task-dependent modulation of silent period duration in focal hand dystonia. *Mov Disord* 20:1143-1151.
- Szurhaj W, Derambure P, Labat E, Cassim F, Bourriez JL, Isnard J, Guieu JD, Mauguier F (2003) Basic mechanisms of central rhythms reactivity to preparation and execution of

- a voluntary movement: a stereoelectroencephalographic study. *Clin Neurophysiol* 114:107-119.
- Taira T, Hori T (2003) Stereotactic ventrooralis thalamotomy for task-specific focal hand dystonia (writer's cramp). *Stereotactic and functional neurosurgery* 80:88-91.
- Tamura Y, Ueki Y, Lin P, Vorbach S, Mima T, Kakigi R, Hallett M (2009a) Disordered plasticity in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Brain* 132:749-755.
- Tamura Y, Ueki Y, Lin P, Vorbach S, Mima T, Kakigi R, Hallett M (2009b) Disordered plasticity in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Brain : a journal of neurology* 132:749-755.
- Tang JK, Mahant N, Cunic D, Chen R, Moro E, Lang AE, Lozano AM, Hutchison WD, Dostrovsky JO (2007) Changes in cortical and pallidal oscillatory activity during the execution of a sensory trick in patients with cervical dystonia. *Exp Neurol* 204:845-848.
- Tempel LW, Perlmutter JS (1990) Abnormal vibration-induced cerebral blood flow responses in idiopathic dystonia. *Brain : a journal of neurology* 113 (Pt 3):691-707.
- Tempel LW, Perlmutter JS (1993) Abnormal cortical responses in patients with writer's cramp. *Neurology* 43:2252-2257.
- Tinazzi M, Priori A, Bertolasi L, Frasson E, Mauguiere F, Fiaschi A (2000) Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia. Evidence for sensory overflow. *Brain : a journal of neurology* 123 (Pt 1):42-50.
- Tinazzi M, Fiaschi A, Frasson E, Fiorio M, Cortese F, Aglioti SM (2002) Deficits of temporal discrimination in dystonia are independent from the spatial distance between the loci of tactile stimulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 17:333-338.
- Tinazzi M, Farina S, Edwards M, Moretto G, Restivo D, Fiaschi A, Berardelli A (2005a) Task-specific impairment of motor cortical excitation and inhibition in patients with writer's cramp. *Neurosci Lett* 378:55-58.
- Tinazzi M, Farina S, Bhatia K, Fiaschi A, Moretto G, Bertolasi L, Zarattini S, Smania N (2005b) TENS for the treatment of writer's cramp dystonia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 64:1946-1948.
- Toro C, Deuschl G, Hallett M (2000) Movement-related electroencephalographic desynchronization in patients with hand cramps: evidence for motor cortical involvement in focal dystonia. *Annals of neurology* 47:456-461.
- Tsui JK, Bhatt M, Calne S, Calne DB (1993) Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp: a double-blind study. *Neurology* 43:183-185.
- Tyvaert L, Houdayer E, Devanne H, Monaca C, Cassim F, Derambure P (2006) The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on dystonia: a clinical and pathophysiological approach. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 36:135-143.
- Waddy HM, Fletcher NA, Harding AE, Marsden CD (1991) A genetic study of idiopathic focal dystonias. *Ann Neurol* 29:320-324.
- Weise D, Schramm A, Stefan K, Wolters A, Reiners K, Naumann M, Classen J (2006) The two sides of associative plasticity in writer's cramp. *Brain* 129:2709-2721.
- Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J (1999) Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 517 (Pt 2):591-597.
- Whitwell JL, Josephs KA (2007) Voxel-based morphometry and its application to movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 13 Suppl 3:S406-416.
- Wu CC, Fairhall SL, McNair NA, Hamm JP, Kirk IJ, Cunnington R, Anderson T, Lim VK (2010) Impaired sensorimotor integration in focal hand dystonia patients in the absence of symptoms. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 81:659-665.

- Yazawa S, Ikeda A, Kaji R, Terada K, Nagamine T, Toma K, Kubori T, Kimura J, Shibasaki H (1999) Abnormal cortical processing of voluntary muscle relaxation in patients with focal hand dystonia studied by movement-related potentials. *Brain* 122 (Pt 7):1357-1366.
- Yoneda Y, Rome S, Sagar HJ, Grunewald RA (2000a) Abnormal perception of the tonic vibration reflex in idiopathic focal dystonia. *Eur J Neurol* 7:529-533.
- Yoneda Y, Rome S, Sagar HJ, Grunewald RA (2000b) Abnormal perception of the tonic vibration reflex in idiopathic focal dystonia. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 7:529-533.
- Yuan H, Liu T, Szarkowski R, Rios C, Ashe J, He B (2010) Negative covariation between task-related responses in alpha/beta-band activity and BOLD in human sensorimotor cortex: an EEG and fMRI study of motor imagery and movements. *NeuroImage* 49:2596-2606.
- Zeuner KE, Hallett M (2003) Sensory training as treatment for focal hand dystonia: a 1-year follow-up. *Mov Disord* 18:1044-1047.
- Zeuner KE, Bara-Jimenez W, Noguchi PS, Goldstein SR, Dambrosia JM, Hallett M (2002) Sensory training for patients with focal hand dystonia. *Annals of neurology* 51:593-598.
- Zeuner KE, Peller M, Knutzen A, Hallett M, Deuschl G, Siebner HR (2008) Motor re-training does not need to be task specific to improve writer's cramp. *Mov Disord* 23:2319-2327.
- Zeuner KE, Shill HA, Sohn YH, Molloy FM, Thornton BC, Dambrosia JM, Hallett M (2005) Motor training as treatment in focal hand dystonia. *Mov Disord* 20:335-341.
- Zeuner KE, Peller M, Knutzen A, Groppa S, Holler I, Kopper F, Raethjen J, Dressler D, Hallett M, Deuschl G, Siebner HR (2009) Slow pre-movement cortical potentials do not reflect individual response to therapy in writer's cramp. *Clin Neurophysiol* 120:1213-1219.
- Zhang S, Ide JS, Li C-sR (2012) Resting-state functional connectivity of the medial superior frontal cortex. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)* 22:99-111.
- Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC (1996) Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 496 (Pt 3):873-881.