

Université de Montréal

**Le rôle du cervelet et du feedback cutané dans la préhension digitale**

Par

**JOËL MONZÉE**

Centre de recherche en sciences neurologiques  
Département de physiologie  
Faculté de médecine

Thèse présentée à la faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Philosophae Doctor (Ph. D.)  
en sciences neurologiques

Octobre 2003

© Joël Monzée, 2003



w

4

U58

2007

v.036

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

**Le rôle du cervelet et du feedback cutané dans la préhension digitale**

Présentée par :

**JOËL MONZÉE**

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Serge Rossignol	président du jury (directeur du CRSN)
Dr Allan M. Smith	directeur de recherche
Dr John Kalaska	membre du jury (directeur de programme)
Dr Claude Dugas	examineur externe
Dre Maryse Lassonde	représentant du doyen

Thèse acceptée le 3 octobre 2003

À Pascal Grégoire,

## SOMMAIRE

La saisie digitale requiert un dosage fin des forces exercées sur l'objet afin qu'il ne glisse pas et ne soit pas écrasé et nécessite donc une adaptation aux caractéristiques physiques de l'objet. Ainsi, les afférences sensorielles contribuent à la sélection des synergies musculaires facilitant la coopération efficace des doigts et du bras. Pour mieux comprendre l'intégration sensorimotrice durant ce mouvement, une première expérience explorait le rôle des afférences cutanées et une seconde le rôle du cervelet puisqu'il joue un rôle déterminant dans la sélection des synergies musculaires et dans l'apprentissage moteur.

D'abord, vingt sujets ont saisi, soulevé, puis maintenu un objet à une hauteur déterminée pendant 4 s. Un capteur 6D-ATI et un système à haute résolution TEKSCAN furent utilisés pour déterminer les forces et la position des centres de pression (CP). Le déplacement de l'objet, les forces et les CP étaient comparés avant et après un blocage des afférences cutanées. La perte de la sensation cutanée augmentait les forces de saisie latérales et horizontales et des moments apparaissaient dans les axes de rotation, de pronation/supination et d'adduction/abduction. Les sujets semblaient incapables d'apposer correctement les doigts sur l'objet puisque la distance entre les centres de pression est significativement plus grande. Comme la vision ne semble pas pouvoir compenser la perte de la sensation cutanée, le rôle de ces afférences apparaît important pour apposer adéquatement les forces exercées par les doigts sur l'objet.

Ensuite, trois singes furent entraînés à réaliser la tâche de préhension. Les forces exercées étaient enregistrées pour être corrélées à la fréquence de décharge de 150 cellules nucléaires de l'interposé (NI) ou du dentelé (ND). Une perturbation pouvait être présentée pour imposer une correction dans l'application des forces et éviter tout glissement. L'histologie montra que les cellules modulées par la tâche étaient situées dans le NI antérieur, proche du ND, mais pas dans le ND. La proportion des réponses préparatoires à la perturbation étaient similaires à celle du cortex cérébelleux (25 %), mais différente des celles des aires motrices cérébrales (0-6 %). Ces résultats montrent l'importance du cervelet dans le contrôle de la musculature pour l'adapter à l'arrivée d'une perturbation prévisible.

Enfin, des inactivations réversibles par injection de muscimol induisaient différents symptômes de l'ataxie cérébelleuse chez le singe. Lorsque le bras du singe était libre, les forces exercées sur l'objet saisi montraient un tremblement dynamique et la dysmétrie. Par contre, ces symptômes disparaissaient lorsque le bras était fixé par une orthèse. Ces résultats suggèrent que les lésions cérébelleuses auraient des effets plus faibles sur les mouvements des doigts et du poignet que sur ceux du coude et de l'épaule.

## ABSTRACT

We explored the neural process involved with adapting pinch force to the physical characteristics of grasped objects. We examined the performance of 20 subjects in a grasp, lift, and hold task before and after digital anesthesia of the index and thumb. The forces exerted by the thumb and index finger were measured on the object lifted by subjects. Cutaneous block of the fingers caused a significant increase in grip force and a deficit in the ability to accurately align the centers of pressure between the two fingers. This resulted in substantial torque in either the supination/pronation plane or the horizontal plane. Vision did not help to correct the finger alignment or reduce the excessive grip force, suggesting that one of the principal roles of cutaneous feedback is to insure proper alignment of the fingers, as well as to coordinate the forces applied on an object during precision grasping.

In another series of experiments, we recorded neurons in the cerebellar nuclei in awake monkeys performing a similar lift and hold task in which the hand-held object was subjected to predictable force-pulse perturbations. The perturbations elicited reflex-like (RL) grasp responses at relatively short latencies, and with repeated trials, produced preparatory grip force increases (PA) prior to the perturbation. Overall, 123 neurons with task related activity were recorded. Of these 84/123 had RL reactions while 14/123 had both RL and PA. A further 12/123 cells demonstrated only PAs. Briefly, these responses indicated that the dorsal interpositus participates in both the anticipatory preparation for predictable perturbations as well as in feedback-triggered corrections. Similar proportions of PAs were observed in the cerebellar cortex (25%) compared to 0-6% recorded in the cerebral cortex motor areas.

Finally in one monkey, we injected muscimol in the cerebellar nuclei to investigate the motor deficits due to reversible inactivation. In selected areas the injections produced dynamic tremor, ataxia, and dysmetria visible in the forces and torques during grasping and lifting with the unrestrained arm. These uncoordinated movements disappeared when the arm was restrained and supported at the elbow and wrist. Thus, the cerebellar deficits were greater in proximal muscles than in distal finger muscles. It was thought that the control of the hand by the cerebral cortex might be sufficient to compensate for the cerebellar inactivation.



<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	
<b>SOMMAIRE</b>	iv
<b>ABSTRACT</b>	vi
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	vii
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	x
<b>LISTE DES FIGURES</b>	xii
<b>REMERCIEMENTS</b>	xvi
<b>CHAPITRE I</b>	1
<b>INTRODUCTION</b>	1
1. Les gestes de la main	2
1.1 La main, un effecteur complexe	3
1.2 Le rôle de l'information cutanée durant la préhension	6
1.2.1 Le feedback cutané	6
1.2.2 L'absence du feedback cutané durant la préhension fine	8
1.3 Le modèle interne de la préhension digitale	10
1.3.1 L'acquisition du modèle interne de la saisie	10
1.3.2 L'acquisition de modèles internes	12
1.3.3 Le contrôle prédictif des forces de saisie	14
1.3.4 Le modèle interne impliquerait le cervelet	15
2. Le cervelet	17
2.1 La structure modulaire homogène du cervelet	17
2.1.1 Les afférences du cortex cérébelleux	18
2.1.2 L'organisation modulaire du cervelet	18
2.2 Le rôle des noyaux cérébelleux	22
2.2.1 Les noyaux cérébelleux sont impliqués dans le contrôle du	22

	mouvement	
2.2.2	Les noyaux cérébelleux : patrons de décharge cellulaire	25
2.2.3	Les principales connexions efférentes du cervelet	29
2.3	Le modèle d'Allen et Tsukahara	33
2.3.1	Les quatre étapes de la production motrice	33
2.3.2	L'implication du cervelet	34
2.4	Le rôle du cervelet dans la préhension	35
2.4.1	Les boucles de contrôle du mouvement intentionnel	36
2.4.2	Le cervelet contrôle l'inhibition réciproque du recrutement musculaire multiarticulaire	39
2.4.3	Le cervelet est impliqué dans le contrôle de la co-contraction musculaire durant la préhension	41
2.4.4	Le cortex cérébelleux est impliqué dans les boucles de contrôle anticipant l'arrivée d'une perturbation prévisible	42
2.4.5	Le cervelet est impliqué dans le contrôle des moments de force multiarticulaires	44
2.5	Ambiguïtés	47
3.	Hypothèses de recherche	48
<b>CHAPITRE II</b>		50
Article 1 :	The effects of digital anesthesia on force control using a precision grip Journal of neurophysiology (2003) 89:672-83	
<b>CHAPITRE III</b>		88
Article 2 :	Responses of cerebellar interpositus neurons to predictable perturbations applied to an object held in a precision grip Accepté, Journal of neurophysiology (automne 2003)	
<b>CHAPITRE IV</b>		121
Article 3 :	The effects of muscimol inactivation of the cerebellar nuclei on precision grip Accepté, Journal of neurophysiology (automne 2003)	

<b>CHAPITRE V</b>	153
<b>DISCUSSION GÉNÉRALE</b>	153
1. Les afférences cutanées sont essentielles pour moduler le modèle interne de la préhension digitale	154
1.1 Le concept de « modèle interne »	154
1.2 L'absence du feedback cutané	156
1.3 La vision et la proprioception ne peuvent pas compenser la perte des récepteurs cutanés durant la préhension digitale	160
1.3.1 Influence de la vision	160
1.3.2 Influence de la proprioception	162
1.4 Les mécanismes de contrôle de la préhension digitale précise	164
1.5 Le rôle du modèle interne	166
2. Le rôle essentiel du cervelet dans la réponse préparatoire	170
2.1 Comparaison entre les différentes régions du système nerveux central observées avec des tâches similaires	171
2.2 Le rôle du cervelet dans les boucles <i>feedforward</i>	174
2.3 L'organisation fonctionnelle des noyaux	177
2.3.1 Comparaison avec les inactivations du cortex moteur et somatosensoriel primaire	177
2.3.2 Comparaison avec les autres études inactivant les noyaux cérébelleux	178
2.3.3 Implication du cervelet dans les mouvements des doigts	179
3. Apprentissage et contrôle anticipé	182
3.1 Le rôle du noyau dentelé dans les processus cognitifs et émotionnels	183
3.2 Le rôle des noyaux profonds dans le modèle inverse	186
3.3 Le rôle des noyaux dans le modèle interne et l'apprentissage moteur	190
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	193

## LISTE DES TABLEAUX

### CHAPITRE II

**Article 1 : The effects of digital anesthesia on force control using a precision grip**

Tableau 1(1):	Forces perpendiculaires développées durant la phase de maintien	73
Tableau 2 (2):	Forces et torques développés pour une force résistante de 2.0 N	74
Tableau 3 (3):	Corrélations entre les torques parasites et les forces perpendiculaires développées	75

### CHAPITRE III

**Article 2 : Responses of cerebellar interpositus neurons to predictable perturbations applied to an object held in a precision grip**

Tableau 4 (1):	Réponses des cellules à la perturbation prévisible	111
----------------	--	-----

### CHAPITRE IV

**Article 3 : The Effects of Muscimol Inactivation of the cerebellar Nuclei on precision grip**

Tableau 5 (1):	Réponses des cellules à la perturbation prévisible	140
----------------	--	-----

**CHAPITRE V****Discussion**

Tableau 6 :	Comparaison des paradigmes expérimentaux utilisés pour explorer le rôle du cortex cérébral et du cervelet dans les réponses cellulaires à l'arrivée d'une perturbation	173
-------------	--	-----

## LISTE DES FIGURES

## CHAPITRE I

## Introduction

Figure 1 :	Phases d'une tâche typique de préhension	5
Figure 2 :	Exemple schématique d'un microcomplexe cérébelleux	21
Figure 3 :	Représentation schématique des différentes zones du cortex cérébelleux (A) et de leurs projections dans les noyaux	23
Figure 4 :	Schémas des boucles de contrôle du mouvement	38
Figure 5 :	Modèle du contrôle cérébelleux sur les unités élémentaires synergististiques	40

## CHAPITRE II

**Article 1 : The effects of digital anesthesia on force control using a  
precision grip**

Figure 6 (1) :	Schéma de l'appareil de mesure cinétique et cinématique	79
Figure 7 (2) :	Effets de l'anesthésie des nerfs digitaux sur la force perpendiculaire chez un sujet typique	80
Figure 8 (3) :	Effets de l'anesthésie des nerfs digitaux sur la durée de la période entre le déclenchement des forces perpendiculaires et verticales chez un sujet typique	81
Figure 9 (4) :	Effets de l'anesthésie des nerfs digitaux sur le couplage des forces verticales et perpendiculaires chez un sujet typique	82

Figure 10 (5) :	Effets de l'anesthésie des nerfs digitaux sur la pression exercée sur l'objet par le pouce et l'index dans le plan latéral	83
Figure 11 (6) :	Effets de l'anesthésie des nerfs digitaux sur les forces et moments dans les trois dimensions	84
Figure 12 (7) :	Cônes des pressions exercées sur les surfaces de l'objet chez un sujet typique et chez la patiente ayant subi une désafférentation des fibres de gros calibres	85
Figure 13 (8) :	Effets de l'anesthésie des nerfs digitaux sur la distance entre les centres de pression exercés par les doigts sur l'objet	86
Figure 14 (9) :	Effets d'un désalignement des centres de pression exercés par les doigts sur la force perpendiculaire appliquée sur l'objet	87

### CHAPITRE III

#### **Article 2 : Responses of cerebellar interpositus neurons to predictable perturbations applied to an object held in a precision grip**

Figure 15 (1) :	Appareillage mesurant les forces et le déplacement de l'objet, ainsi que la tâche de préhension utilisée chez le singe.	114
Figure 16 (2) :	Section coronale du cervelet montrant les pénétrations des électrodes d'enregistrement chez un des singes utilisés	115
Figure 17 (3) :	Localisation des pénétrations par rapport aux contours approximatif des noyaux profonds	116
Figure 18 (4) :	Réponses préparatoires des cellules nucléaires cérébelleuses	117
Figure 19 (5) :	Distribution des déclenchements des réponses préparatoires et <i>reflex-like</i> des cellules nucléaires cérébelleuses	118

Figure 20 (6) :	Réponses <i>reflex-like</i> des cellules nucléaires cérébelleuses	119
Figure 21 (7) :	Exemples d'une cellule cessant son activité liée à la tâche lors de la réception de la récompense	120

## CHAPITRE IV

### Article 3 : The effects of muscimol inactivation of the cerebellar nuclei on precision grip

Figure 22 (1) :	Localisation des pénétrations par rapport à la carte approximative des noyaux profonds	147
Figure 23 (2) :	Effet du muscimol lors des injections la plus médiale (zone A)	148
Figure 24 (3) :	Effets cinétiques de l'injection de muscimol dans la partie intermédiaire des noyaux chez le singe avec ou sans l'orthèse au bras	149
Figure 25 (4) :	Effets sur le torque dans le plan Z lors de trois séances différentes d'injection de muscimol dans la partie intermédiaire des noyaux chez le singe avec ou sans l'orthèse au bras	150
Figure 26 (5) :	Effets cinétiques de l'injection de muscimol lors d'une faible performance (échec) dans la tâche de préhension effectuée sans l'orthèse au bras	151
Figure 27 (6) :	Effets cinétiques de l'injection de muscimol dans la partie intermédiaire des noyaux lors d'un essai avec la perturbation	152



## CHAPITRE V

## Discussion

Figure 28 :	Effets de la perte des récepteurs cutanés sur les forces perpendiculaires avec ou sans vision chez des sujets en santé	156
Figure 29 :	Performance motrice dans la tâche de préhension selon différentes conditions sensorielles de la patiente déafférentée	163
Figure 30 :	Comparaison des réponses à la perturbations dans différentes régions du cervelet et du cortex cérébral	172
Figure 31 :	Comparaison de la durée de la phase préparatoire et de la latence de la réponse <i>reflex-like</i> dans différentes régions du cervelet et du cortex cérébral	174
Figure 32 :	Modèle de la séquence hiérarchique de transformation « cinématique inverse »	187

## REMERCIEMENTS

La finalisation d'une thèse, c'est un peu comme un accouchement. Qu'il se fasse dans la douleur ou non, il reste qu'il se fait grâce à une équipe, même si l'auteur de la thèse fait le principal du travail. Aussi, au moment de clore cette dernière étape de mon doctorat, je tiens à remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la mise au monde de ce document.

D'abord, je remercierais les six professeurs qui ont le plus accompagné le déroulement de mon doctorat. Ils ont été pour moi des modèles et des mentors sur le plan scientifique et, parfois, sur le plan personnel. En premier, mes remerciements s'adressent à Allan Smith, mon directeur. Principale source de dépassement scientifique, tu as fortement contribué à mon engagement pour aller au-delà de mes intuitions et bâtir, parfois à la force du poignet, un rationnel pour valider mes idées et mes intuitions. Nos discussions dépassaient souvent le cadre des neurosciences et je garderai un très beau souvenir de ces heures passées dans le local d'enregistrement ou autour d'une bière dégustée à différents endroits dans le monde... Merci également pour ton respect, ta patience et ton support en regard à mes activités « extra-académiques » qui, en bout de ligne, me valurent de recevoir plusieurs prix, dont celui qui me tient le plus à cœur un trophée national, l'Avenir « personnalité cycle supérieurs » 2002, qui est une des reconnaissances les plus importantes de mes études universitaires puisqu'il soulignait à la fois la qualité de mes études et celle de mon implication sociale.

Ensuite, je voudrais remercier Serge Rossignol, président du jury de thèse et parrain scientifique de mon doctorat, pour tous les conseils, tant scientifiques que personnels et politiques, puisque nous avons plusieurs passions en commun dont celle qui, au-delà des recherches en neurophysiologie, nous amènent à tenter d'améliorer les conditions dans lesquelles nous pratiquons le métier de chercheur. Merci également à Trevor Drew, co-auteur d'un de mes articles et second parrain scientifique, ainsi que John Kalaska. Je garde de vous deux le souvenir de votre passion de la recherche, le goût de dépasser le connu et l'image de la rigueur scientifique, habileté que j'ai transférée dans d'autres sphères professionnelles, car elle est source de motivation intrinsèque pour réaliser mes objectifs professionnels en maintenant un haut niveau d'éthique. Merci enfin à Yves Lamarre, co-auteur de mon premier article, et Yves Joannette, membre externe lors de

mon examen de synthèse. J'ai trouvé dans vos conseils, vos intérêts en recherche et votre expérience, des repères pour tenter d'exprimer mon originalité tout en restant inscrit dans une démarche scientifique.

Ensuite, je voudrais remercier Julie Messier et Jacques Vanden Abeele. Sans vous deux, je ne serais pas « ici » aujourd'hui. Conjointe, puis amie, Julie, tu m'as permis de me dépasser bien souvent et tu as inspiré une bonne partie de mes choix et des démarches qui en découlèrent par la suite. Il est clair pour moi que tu as grandement contribué à mon cheminement, autant sur le plan de la recherche que sur celui plus personnel. En tant que directeur de recherche lors de ma maîtrise, Jacques, tu as initié mon « retour aux études » suite à cette conférence donnée à Liège et, avec Julie, mon immigration au Québec, il y a maintenant un peu plus de dix ans. Tes idées, originales et avant-gardistes, m'occuperaient pendant dix vies de chercheur pour tenter de les appliquer et de les explorer en laboratoire, mais c'est surtout l'ami fidèle que je désire remercier.

D'autres personnes ont contribué, d'une manière ou d'une autre, à mes études doctorales. D'abord, mes grands-parents et mes parents, ainsi que mon parrain, qui ont soutenu, à leur manière, mes choix personnels et professionnels. Également, Lise Lessard, Daniel Cyr, Claude Gauthier, Jean Jodoin, Gilles Messier et Christian Valiquette pour leur aide technique durant la réalisation des recherches ou de leur diffusion. Merci aussi à mes collègues du laboratoire et du Centre de recherche en sciences neurologiques, dont Hélène Girouard, Nadia Kessiby et Nadine Michaud. Bien sûr, je n'oublie pas les « Dupont et Dupond », Christiane Malo et Jean-Luc Malo, ainsi que Dianne Audet, pour tout le plaisir partagé lors des différents projets que nous avons initiés en marge de nos implications professionnelles usuelles. Enfin, merci à mes amis du milieu « non scientifique », dont plus particulièrement Dominique Béliveau et Carolyne Messier. Votre support durant toutes ces années, les joies partagées et tout ce qui scelle nos amitiés furent extrêmement importants dans mon cheminement.

Pour finir, cette thèse est dédiée à Pascal Grégoire, mon ami d'adolescence, décédé en février 2001 d'une crise cardiaque. Il avait 33 ans. Pascal, je n'oublierai jamais notre amitié et ce qui a animé nos rêves et anime encore les miens. Pour suivre nos élans, nous avons choisi chacun des voies moins conventionnelles que d'autres. Si la concrétisation

de tes rêves a été brisée par ce stupide « accident », j'espère que là où tu es maintenant tu peux « vivre » libre et heureux. Moi, je le suis...

# CHAPITRE 1

## INTRODUCTION

Alors que les premiers êtres vivants (amybes, méduses, etc.) apparus sur la terre subissent les aléas du « mouvement » de l'eau pour se déplacer, le mouvement volontaire est devenu un élément clé pour la survie, la vie et l'expression des êtres vivants plus complexes. Si certains mouvements volontaires de base sont innés, l'apprentissage moteur permet le raffinement de la motricité et l'acquisition de nouveaux gestes pour que ceux-ci soient adaptés au contexte dans lesquels ils sont effectués. L'apprentissage est un processus physiologique durant lequel les relations entre les neurones sont modifiées afin de permettre une mémorisation d'informations susceptibles d'accroître l'adaptation de l'individu à son environnement. Cependant, la littérature classique (Laroche et Deewer 1994; Bear, Connors et Pardiso 2002) suggère la présence de deux grandes formes distinctes de mémoire. D'une part, il y a la mémoire déclarative qui regroupe les souvenirs (faits et événements vécus) ou l'apprentissage cognitif. D'autre part, il y a la mémoire non-déclarative qui rassemble différentes mémoires associées aux mouvements, dont les habiletés motrices (mémoire procédurale), les synergies musculaires (mémoire motrice) et les réponses émotionnelles (fuite, combat, etc.).

De plus, il faut également distinguer l'apprentissage procédural de l'apprentissage moteur, même si ces deux mécanismes permettent l'amélioration de nos gestes quotidiens grâce aux mouvements effectués précédemment. En fait, la mémoire procédurale (par exemple, jouer d'un instrument de musique) implique les noyaux gris centraux et, plus spécifiquement, les boucles cortico-striato-corticales. Par contre, la mémoire motrice (rouler à vélo, nager, etc.) implique plutôt le cervelet et ses connexions directes et indirectes à travers les boucles cortico-cerebello-corticales et spinocérébelleuses. La mémoire motrice se distingue des autres formes de mémoires en ce sens que, sauf en cas de lésion du cervelet, elle se construit au fil du temps et généralement ne s'oublie pas. Sous cette forme d'apprentissage, les processus de traitement des informations sont « inscrits » à long terme dans les structures nerveuses. Par exemple, nous pouvons arrêter de faire du vélo pendant dix ans et, le jour où nous nous remettons en selle, les gestes nécessaires sont immédiatement accessibles pour tenir son équilibre à vélo et

avancer (mémoire motrice), alors que, par opposition, il nous est parfois difficile de nous souvenir d'événements de notre enfance (mémoire déclarative).

L'apprentissage moteur est souvent considéré comme l'un des rôles clés du cervelet, une structure du système nerveux central qui, bien que ne représentant que 10 % du volume total du cerveau, n'en possède pas moins un nombre similaire de cellules (Ghez et Thach 2000). Phylogénétiquement, le cervelet est apparu chez les poissons, mais il s'est développé considérablement chez les vertébrés terrestres en lien avec l'évolution de leurs mouvements. C'est Babinski (1899a, 1899b) qui fut l'un des premiers à décrire le rôle du cervelet dans la motricité humaine en suggérant que cette structure du système nerveux central puisse coordonner le recrutement des synergies musculaires qui permettent d'accomplir les gestes composés de divers mouvements agencés dans des séquences spatio-temporelles précises. Plus tard, Eccles, Ito et Szentagothai (1967) décrivent le cervelet comme une machine neuronale capable de « sculpter » les mouvements volontaires, tels les gestes que nous effectuons avec la main, en utilisant les mémoires des gestes préalablement réalisés et les informations réafférées durant les gestes produits. Ensuite, Allen et Tsukahara (1974) proposèrent un modèle qui permit de mieux comprendre le rôle fonctionnel des boucles de contrôle sensorimoteur impliquant le cervelet dans la production des gestes. Faisant toujours autorité pour conceptualiser la planification et la réalisation des gestes (Paillard 1994; Smith 1996), ce modèle était basé sur les plus récentes découvertes en neurophysiologie de l'époque. Inspirés du modèle proposé par Allen et Tsukahara (1974), nous allons explorer dans cette thèse, les différents mécanismes de contrôle sensorimoteur, dont principalement le rôle de l'afférence cutanée et des noyaux profonds du cervelet, dans des gestes de préhension fine.

## **1. Les gestes de la main**

La préhension digitale est un des mouvements intentionnels les plus courants dans le monde des êtres humains (Johansson et Westling 1984a; Marzke 1997; Napier 1956, 1976). Si la main est une des régions les plus primitives du corps des primates (Marzke et Marzke 2000; Napier 1956, 1962, 1976), la saisie digitale est un des mouvements apparus le plus tardivement dans l'évolution phylogénétique des espèces vivantes (Marzke 1997; Marzke et Marzke 2000; Napier 1976), ainsi que dans le développement de la motricité

chez l'enfant (Case-Smith 1995; Forssberg et al. 1991; Paré et Dugas 1999). Plusieurs auteurs (Landsmeer 1962; Marzke 1997; Marzke et Marzke 2000; Napier 1962, 1976) suggèrent que la manipulation d'objets, dont l'utilisation des outils, est intimement liée à la configuration du système ostéomusculaire de la main. Les découvertes paléontologiques et anthropologiques mettent en évidence des traces de cette co-existence objet-main depuis plus de 60 millions d'années (Napier 1962). La manipulation d'objets et le contrôle moteur des gestes de la main semblent donc avoir évolué de manière concomitante pour permettre, aujourd'hui, des manipulations aussi complexes et subtiles que jouer du violon ou peindre une toile.

### **1.1 La main, un effecteur complexe**

La main comprend l'agencement complexe de 14 phalanges qui composent l'ossature des doigts chez les primates les plus évolués (Marzke 1997; Napier 1960, 1976). Il y a aussi cinq métacarpes et huit carpes qui composent la structure osseuse de la paume de la main. Ces os sont disposés en parallèle (cinq doigts) et en séquence (carpes, métacarpe et phalanges). Les articulations permettent un grand nombre de mouvements complexes, utilisant un contrôle global de la main ou des mouvements fractionnés des doigts. D'autre part, les muscles de la main sont définis en deux groupes distincts (Landsmeer 1962; Napier 1976). Le premier groupe comprend les muscles dits extrinsèques. Ce sont les muscles longs qui permettent les mouvements de flexion et d'extension du poignet et des doigts. Ces muscles ont comme origine les os du bras et de l'avant-bras, formant une zone musculaire massive autour du coude. La masse musculaire se réduit à l'approche du poignet pour se transformer en tendons qui permettent les mouvements fractionnés des doigts. Dans la seconde catégorie, les muscles intrinsèques (thénar, hypothénar, lombricaux et interosseux) permettent des mouvements d'adduction et de flexion, ainsi que des abductions et extensions. Leurs origines et insertions sont situées dans l'espace de la main, contrairement aux muscles extrinsèques.

Généralement, la saisie digitale, ou « pince de précision », comprend deux catégories de mouvements : celle des gestes où le pouce est opposé à la paume de l'index, comme lorsque l'on saisit une framboise, et celle où le pouce est opposé à la face latérale de l'index positionné en flexion, comme lorsque l'on tourne une clé dans une porte (Landsmeer 1962; Napier 1960; Napier et Napier 1967; Smith, Frysinger et Bourbonnais

1983). La première catégorie de mouvements digitaux permet un dosage très fin des forces appliquées par le pouce et l'index sur un objet (Johansson et Westling 1984a; Napier 1960, 1976; Landsmeer 1962), alors que la seconde permet d'exercer plus facilement des mouvements de rotation ou nécessitant plus de force. Dès lors, la préhension digitale peut être définie comme une flexion et une adduction des doigts durant laquelle un objet peut être saisi et maintenu de manière à lutter contre toute influence externe (Napier et Napier 1967). Bien sûr, il existe d'autres formes de préhension pour manipuler un objet (Marzke 1997; Marzke et Marzke 2000; Napier 1976; Strickland 1995), comme celles impliquant plusieurs doigts opposés au pouce, la « prise palmaire » (Case-Smith 1995), la « pince de puissance » (Napier 1960) ou la « manutention de puissance » (Landsmeer 1962). Cependant, la saisie des objets entre le pouce et l'index se révèle l'un des plus intéressants mouvements quotidiens pour explorer le contrôle moteur des gestes fractionnés des doigts, agissant de manière synchrone et stéréotypée dans des tâches où les sujets doivent saisir, lever et maintenir un objet en suspension durant quelques secondes, tel que le montre la figure 1. Enfin, il est intéressant de rappeler que tous les mouvements effectués avec les doigts et le poignet reposent sur une contribution plus ou moins importante de la musculature du bras, ne serait-ce que la posture corporelle de base qui soutient la main effectuant le geste.

Smith et ses collaborateurs (1981, 1983, 1990) ont montré que la pince digitale était l'un des rares mouvements où les muscles antagonistes se co-contractent de manière isométrique. En effet, ils rapportèrent une série d'expériences réalisées chez des primates non humains qui devaient saisir, soulever et maintenir un objet à quelques centimètres au-dessus de la position initiale et une récompense (jus de fruit) était offerte en cas de réussite de la tâche. Analysant les tracés EMG des muscles intrinsèques et extrinsèques de la main et du poignet, ces auteurs constatèrent que ces muscles étaient recrutés simultanément 300 ms avant le déclenchement des forces de préhension, et ce jusqu'à 200 ms après avoir reçu la récompense. Durant ces mouvements isométriques, tous les muscles semblent actifs et leur degré d'activité est proportionnel à la masse et au degré de glissement de la surface. Dès lors, il semble y avoir une co-activation des muscles antagonistes contrôlant le pouce et l'index qui permet à la fois d'augmenter la force de compression appliquée sur l'objet et d'assurer la stabilité du mouvement en fonction des caractéristiques physiques de l'objet.



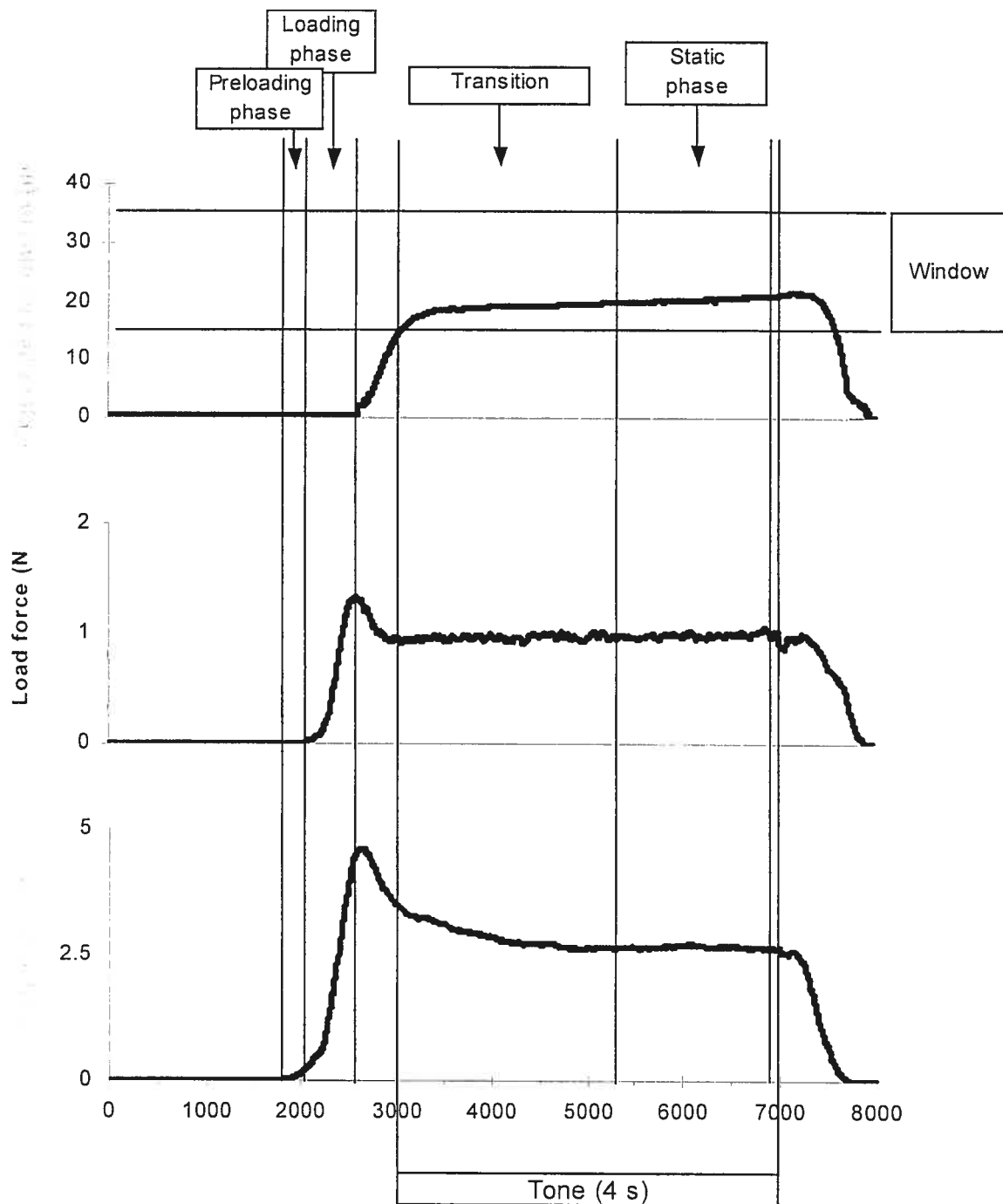


Figure 1 : Phases d'une tâche typique de préhension (saisie – levée – maintien). Le déplacement de l'objet, ainsi que les forces perpendiculaires et verticales sont rapportées. Le déclenchement et la stabilisation des patrons de force permettent la décomposition de la tâche en phases distinctes. La première force à être appliquée sur l'objet est la force perpendiculaire (ou de compression – *grip force*). Quelques millisecondes plus tard, le sujet applique la force verticale (ou tangentielle – *load force*) qui permet de soulever l'objet. Les forces atteignent leur maximum, puis décroissent légèrement. Ensuite, lorsque l'objet est maintenu dans la fenêtre de position, les forces se stabilisent jusqu'au relâchement (présentée lors du congrès de la SFN, Monzée, Lamarre et Smith 1999).

La saisie digitale peut donc être perçue comme un geste mobilisant les multiples muscles intrinsèques et extrinsèques de la main, recrutés de manière simultanée afin d'agir en unité effectrice. Cette unité effectrice repose ainsi sur des synergies musculaires qui, tantôt en co-contraction ou tantôt en inhibition réciproque, permettent le contrôle de la raideur articulaire. Smith (1981) a montré que, dans la pince digitale, les articulations des phalanges et du poignet sont bloquées afin que la force de compression puisse être transmise au bout des doigts. Enfin, Lacquaniti et Maioli (1989) ont montré que la co-contraction durant la saisie permettait d'amortir l'arrivée d'une perturbation prévisible, alors que De Serres et Milner (1991) ont montré que la co-contraction des muscles du poignet permettait d'exercer une force stabilisatrice lorsque les sujets devaient manipuler des charges instables et imprévisibles.

## **1.2 Le rôle de l'information cutanée durant la préhension**

Pour faire un geste précis de la main, de nombreuses afférences périphériques sont utilisées par le système nerveux afin de calibrer chacune des actions motrices qui composent ce geste. Toutefois, une fois qu'un objet est saisi, les informations cutanées vont avoir une importance primordiale pour manipuler efficacement l'objet. Qu'il s'agisse de saisir un morceau de fruit ou d'écrire, le feedback cutané va permettre l'ajustement fin de la rigidité musculaire permettant d'exercer les forces de compression appliquées sur l'objet afin que celui-ci ne glisse pas, ou soit écrasé, entre les doigts.

### **1.2.1 Le feedback cutané**

Johansson et Westling (1984a, 1984b) ont démontré l'importance des afférences cutanées dans la régulation de la commande motrice durant la pince digitale. Ils avaient utilisé une tâche simple de préhension d'un objet monté sur un appareillage qui permettait de mesurer les forces exercées sur un objet et son déplacement, de manière similaire à la Figure 1. Des sujets humains devaient saisir, soulever et maintenir l'appareil à quelques centimètres de hauteur. Leur objet pouvait peser entre 0.2 et 1.0 kg et, comme le centre de gravité de l'appareillage était très bas, peu de mouvements parasites étaient possibles afin de faciliter un déplacement vertical continu. Ces auteurs enregistraient, d'une part, les caractéristiques cinétiques (force de pince, force verticale, friction) appliquées sur l'objet

et, d'autre part, les caractéristiques cinématiques (déplacement et accélération) de l'objet, ainsi que les patrons de décharge des afférences sensorielles cutanées durant les différentes phases qui précèdent et qui surviennent durant leur tâche de manipulation. Ces premières études ont donné lieu à de nombreuses expériences utilisant un matériel similaire qui affinèrent les premières descriptions du contrôle sensorimoteur de la pince digitale (Cadoret et Smith 1996; Gordon et al. 1991; Jenmalm et Johansson 1997; Jenmalm, Goodwin et Johansson 1998; Johansson et Westling 1988a, 1988b; Westling et Johansson 1987).

En 1987, Johansson et Westling ont démontré que, dès le premier contact entre les doigts et l'objet, les récepteurs de Meissner (adaptation rapide de type 1 – AR1) répondaient en bouffées, avec une fréquence de décharge comprise entre 30 et 200 HZ. Ces récepteurs étaient généralement peu actifs, voire silencieux, durant la phase de maintien d'un objet de 400 grammes (Westling et Johansson 1987). La réponse des récepteurs de Paccini (adaptation rapide de type 2 – AR2) est encore plus sensible et ces récepteurs s'adaptent plus rapidement. Ils sont très actifs durant la phase dynamique, surtout lors de l'atteinte des plateaux maximaux des forces verticale et perpendiculaire, mais peu actifs durant la phase de maintien, sauf lors de la transition vers la phase de relâche de l'objet (Westling et Johansson 1987). Par contre, les récepteurs de Merkel (adaptation lente de type 1 – AL1) sont très actifs durant la phase dynamique et, plus faiblement, durant la phase de maintien. Enfin, les récepteurs à adaptation lente de type 2 (AL2 – corpuscules de Ruffini) sont très actifs durant l'ensemble des phases de la préhension, tant dynamiques que statiques (Westling et Johansson 1987). Enfin, un autre élément majeur rapporté par ces auteurs est la relation directe entre la texture et la décharge afférentes (Johansson et Westling 1987). La nature de la texture, qui influence considérablement la friction entre celle-ci et la surface du doigt, semble déterminer la fréquence de décharge des récepteurs AR1 qui déclenchent des réponses spécifiques pour chacune des différentes textures utilisées pour recouvrir l'objet saisi par les sujets humains (Johansson et Westling 1987). Plus tard, Cadoret et Smith (1996) utilisèrent une tâche de préhension similaire et confirmèrent que le taux de friction entre les doigts et l'objet modulait les forces de préhension appliquées perpendiculairement à la surface de l'objet.

Régulant l'application des forces durant la préhension digitale fine, l'information cutanée permet la programmation motrice de la préhension et l'adaptation fine aux caractéristiques

physiques de l'objet, selon la texture, la forme et la masse de l'objet, durant sa manipulation (Johansson et Westling 1984, 1987, 1988; Westling et Johansson 1984; Cadoret et Smith 1996; Macefield et Johansson 1996; Burstedt, Edin et Johansson 1997; Jenmalm et Johansson 1997; Jenmalm et al. 1998; Collins et al. 1999; Smith et al. 2002). Cependant, il faut signaler aussi que la proprioception pourrait jouer également un rôle dans le contrôle sensorimoteur générant la configuration globale de la main durant la préhension. Edin (1991) a d'ailleurs montré l'importance de l'ensemble multisensoriel afférent (cutané et proprioceptif) durant le maintien d'une position ou la réalisation d'une action motrice de préhension. Pourtant, dans une étude où la main et le bras pouvaient être supportés ou non, Häger-Ross et Johansson (1996) ont rapporté peu ou pas de réponses à l'arrivée d'une perturbation après une anesthésie des afférences cutanées lorsque le bras ou la main étaient soutenus par une orthèse, générant un temps de réaction plus long et une qualité d'adaptation fine des forces exercées semble plus moins efficace lors de la manipulation d'objets.

### **1.2.2 L'absence du feedback cutané durant la préhension fine**

Puisque les afférences cutanées facilitent l'application des forces durant la préhension fine, il était intéressant d'évaluer les effets d'une anesthésie locale des nerfs digitaux. Les premiers à réaliser cette expérience furent Johansson et Westling (1984). Ils utilisèrent la tâche de saisie – levée – maintien d'objets pesant entre 0.2 et 0.8 N chez neuf sujets humains dont les afférences cutanées étaient bloquées suite à l'injection d'une solution anesthésique à la hauteur de la première phalange du pouce et de l'index. Ils observèrent que la force de saisie développée durant l'anesthésie digitale décuplait malgré une grande connaissance de la tâche puisque les sujets l'avaient réalisée à de nombreuses reprises avant la perte réversible du feedback cutané.

De plus, la force perpendiculaire est déclenchée avant la force verticale durant les tâches de préhension fine, tel qu'illustré à la Figure 1. Si, dans des conditions « contrôle », la latence entre le déclenchement de ces deux forces est de 74 ms (+/- 9 ms), cette latence est augmentée fortement lorsque les sujets ont subi un bloc anesthésique de leurs afférences cutanées (Johansson et Westling 1984, 1987). Plus tard, Cole et Abbs (1988) répétèrent l'expérience en utilisant une tâche similaire chez douze sujets humains qui

devaient saisir un objet dont le poids était compris entre 0.5 et 0.75 N. Les auteurs utilisaient une perturbation de poids qui déstabilisait la réalisation de la tâche. Les sujets devaient prévenir tout glissement de l'objet et, dans des conditions normales, appliquaient une force de saisie accrue sur l'objet. Par contre, lorsque le feedback cutané était bloqué, la réponse à la perturbation était atténuée, voire inexistante, selon les sujets. Enfin, Häger-Ross et Johansson (1996) utilisèrent une tâche similaire où cinq sujets humains devaient saisir un objet avec le bras libre, le bras soutenu ou le bras et la main soutenus durant la tâche. Ils confirment les résultats rapportés précédemment sur le plan de la durée de la phase de prélevée (*preloading*) et la force perpendiculaire qui augmentent fortement après une anesthésie digitale bloquant le feedback cutané.

Johansson, Backlin et Burstedt (1999) ont également observé le contrôle des forces de préhension après une anesthésie des nerfs digitaux avec une tâche où leurs dix sujets devaient saisir l'extrémité d'un objet, dont le poids était de  $\sim 1.75$  N (175 g), placé horizontalement afin d'effectuer dans un premier temps une pronation (rotation de l'objet sur son axe) de leur poignet, puis une supination. Les deux phases de mouvement étaient comprises entre des phases statiques d'un peu plus d'une seconde. Ils observaient la capacité des sujets à réguler les forces perpendiculaires pour stabiliser la barre suite à la rotation du poignet. Ils rapportèrent que, malgré la perte réversible de la sensation cutanée digitale, la coordination entre les mouvements de rotation ou de maintien et les forces perpendiculaires semblait maintenue. Ils démontrent également que dans des conditions normales, les patrons de mouvement sont fluides et les forces sont appliquées en phase. Par contre, les mouvements ne sont plus aussi fluides après l'anesthésie digitale, alors que les forces sur l'objet sont augmentées et ne sont plus appliquées en phase.

Finalement, Collins, Knight et Prochazka (1999) ont montré que le contact des doigts sur l'objet module les tracés électromyographiques (EMG) des muscles de la main. Ils demandèrent à douze sujets d'effectuer une saisie d'un objet réel ou d'un objet virtuel, et ce avec ou sans feedback cutané. Cette expérience permettait de différencier les tracés de l'activité musculaire lorsque les doigts touchaient ou non un objet, afin de voir si le feedback cutané pouvait modifier les tracés EMG ou, en d'autres mots, observer si le feedback cutané peut moduler les forces appliquées sur un objet. La condition contrôle était la saisie d'un objet virtuel qui offrait des tracés sans effet du contact entre les doigts

et l'objet. Lorsque les sujets saisissaient des objets réels, le contact doigt-objet modifiait, avec une latence comprise entre 50 et 100 ms, la forme des tracés EMG. Enfin, la perte de la sensation cutanée atténua la réponse EMG due au premier contact digital. Cette expérience apporta une évidence majeure en faveur du rôle du feedback cutané dans la modulation des forces de préhension.

### **1.3 Le modèle interne de la préhension digitale**

Certaines actions motrices sont innées, tel que l'on peut le voir avec les gestes faciaux des bébés ou à travers certaines synergies corporelles comme l'organisation bilatérale et dorsoventrale des mouvements, les réflexes, les générateurs centraux de mouvements, etc. Cependant, notre répertoire de mouvements s'acquiert et se raffine durant toute la durée de la vie. L'apprentissage moteur peut être décrit comme la mémorisation de « modèles internes », composés de synergies musculaires qui représentent des gestes efficaces raffinés avec l'expérience.

#### **1.3.1 L'acquisition du modèle interne de la saisie**

S'il semble acceptable que le contrôle de la préhension peut s'aider de modèles internes représentant les mouvements à réaliser, il reste à définir si ce modèle est dépendant des propriétés biomécaniques de la main ou neurophysiologiques, et donc hautement soumises à l'apprentissage moteur. L'évolution de la préhension chez les enfants nouveaux-nés suggère que ces mouvements sont soumis à une maturation neurokinésologique stéréotypée avant de pouvoir s'exprimer de telle sorte que les doigts puissent agir de manière fractionnée ou synergistique. La première phase du développement de la saisie est décrite comme une forme de réflexe qui suit une stimulation tactile et, dans les phases subséquentes, les mouvements des doigts peuvent être de plus en plus contrôlés de manière fractionnée (Case-Smith 1995; Erhardt 1974; Smith, Frysinger et Bourbonnais 1983).

Smith, Frysinger et Bourbonnais (1983) rapportent des expériences menées chez des macaques qui devaient saisir, soulever et maintenir, avec une force constante, un objet monté sur un moteur linéaire capable de simuler différentes forces réactives. Au fur et à mesure de l'entraînement des singes, les tracés EMG montraient des évidences en faveur

de l'apparition d'une synergie musculaire stéréotypée. Initialement, les singes appliquent rapidement des forces supérieures à ce que la tâche requiert réellement. Par la suite, les forces décroissent pour atteindre un plateau idéal reflétant les forces nécessaires pour maintenir l'objet à une position statique. Avec l'expérience, les singes apprennent à appliquer les forces de manière plus lente et plus proche des valeurs idéales des forces nécessaires tout en maintenant une marge de sécurité pour éviter tout glissement. Ces auteurs rapportent également que les patrons d'activation musculaire reflètent la présence d'étapes d'apprentissage, comme chez les enfants.

Plus tard, Forssberg et al. (1991) ont observé le développement de la préhension digitale chez 119 enfants, âgés de huit mois à quinze ans et regroupés en 13 groupes d'âge, qui devaient saisir, lever verticalement et maintenir un objet de 200 grammes entre 5 et 15 cm au-dessus de la position initiale. Ils observèrent, chez les plus jeunes enfants (de huit à dix-huit mois), des hésitations avant une saisie effective de l'objet, mais la latence entre le début de l'application des forces perpendiculaires à l'objet et celles appliquées verticalement est nettement plus longue que celle observée chez les adultes. Lorsqu'ils observèrent les trajectoires des patrons des forces perpendiculaire et verticale, ils observèrent que les enfants appliquaient en premier les forces perpendiculaires, avant celles appliquées pour soulever l'objet, montrant l'absence de synchronisation entre ces deux grandes catégories de forces, alors que les adultes les appliquent de manière concomitante. Enfin, alors que la coordination des forces de préhension examinées chez des sujets humains adultes montrent une grande stabilité cinématique et cinétique durant le mouvement de préhension (Johansson et Westling 1984a, 1984b, 1988), les trajectoires des forces et du déplacement de l'objet sont d'autant plus variables que l'enfant est jeune, et ce n'est qu'après huit ans que les enfants montrent une stabilité comparable à celle des adultes (Case-Smith 1995; Forssberg et al. 1991; Paré et Dugas 1999).

D'autres auteurs (Gordon et al. 1992; Paré et Dugas 1999) ont réalisé des expériences similaires chez des enfants et confirmèrent ces premiers résultats. Reprenant un paradigme similaire à celui de Gordon et al. (1992), Paré et Dugas (1999) ont exploré la manipulation fine chez 36 enfants âgés de 2 à 9 ans. Leur principal résultat suggère que, dès que l'enfant atteint ses 4 ans, il commence à contrôler, de manière régulière d'un essai à un autre, les accélérations et les décélérations de l'objet saisi de manière symétrique en utilisant une seule bouffée de modulation de la force de compression. Ils

suggèrent dès lors l'apparition progressive d'une stratégie de contrôle permettant d'anticiper les caractéristiques physiques de l'objet. Cette stratégie arriverait à pleine maturité vers l'âge de 8 à 9 ans, ce qui suggérerait que les modèles internes de la préhension digitale nécessitent plusieurs années afin d'être vraiment opérationnel d'autant plus que Gordon et al. (1994) montra que les plus jeunes enfants (trois ans et moins) utilisaient essentiellement des stratégies exploratoires qu'anticipatives lorsqu'ils devaient saisir un objet, même familier.

### **1.3.2 L'acquisition de modèles internes**

Le rôle d'un programme moteur est de donner des instructions à propos de la contraction des muscles afin de produire un mouvement et de déterminer les bons degrés de liberté articulaires pour effectuer ce mouvement désiré, au départ d'une position donnée, tout en tenant compte du support postural et du contrôle des réflexes de base intégrés aux modules neurophysiologiques déterminant l'action du système effecteur. Viviani (1994) définissait le programme moteur comme une structure abstraite d'un geste particulier stockée dans le cortex cérébral; tenant compte des rapports topologiques et séquentiels de la séquence de mouvement, le programme moteur détermine la séquence de commandes motrices. Les premiers modèles explicatifs du mouvement tendaient à proposer une ordonnance déterministe des processus de planification et de production des gestes (Bonnet et al. 1994). Cependant, Bernstein (1967) souligna l'improbabilité que le système nerveux puisse contrôler toutes les variables liées à la fois aux processus physiologiques (dont l'appareil effecteur et ses degrés de liberté, le bruit inhérent à tout système de transmission physiologique, etc.) et aux caractéristiques tant du mouvement effectué dans un environnement spécifique. Dès lors, il introduisit le concept d'explosion calculatoire, terme mathématique exprimant que le nombre d'inconnues est supérieur au nombre d'équations mathématiques pouvant permettre le contrôle des variables du mouvement.

En 1975, Schmidt proposa que l'acquisition, à travers l'entraînement, des habiletés motrices reposait sur la mémorisation d'une structure hiérarchisée représentant le geste à travers un « schéma moteur » ou un « programme moteur généralisé ». La structure d'un schéma se modèle en fonction de la pratique, ce qui implique le concept d'apprentissage moteur et de plasticité de cette structure. Tout en présentant sa théorie, il suggéra qu'il y



avait trop de spécificité de mouvements, donc trop de programmes moteurs différents, pour qu'ils soient tous mémorisés de manière stricte dans le système nerveux central. Dès lors, il proposa le modèle de l'impulsion de force qui imputait la variabilité spatiotemporelle des gestes à la variabilité de la commande centrale qui planifiait les mouvements (Schmidt, Zelaznik, Haekins, Frank et Quinn 1979). Son modèle suggérait la présence de programmes moteurs décrits comme des impulsions de force déterminées par leur durée et leur amplitude, et ce indépendamment de la variabilité intrinsèque du système produisant les gestes. Selon son modèle, plus l'intensité et la durée sont importantes, plus le mouvement aura de la vitesse et de l'amplitude.

Schmidt et al. (1979) vérifièrent leur hypothèse en demandant à des sujets humains de réaliser des mouvements de déplacement d'un point à un autre dans un délai donné. Ils constatèrent qu'il y avait une relation linéaire directe entre la vitesse et les erreurs de mouvement, tel que le prédit d'ailleurs la loi de Fitts. En d'autres mots, ils démontrèrent que plus le mouvement est rapide, moins il est précis. Seulement, Bonnet et al. (1994) firent remarquer que le modèle de Schmidt et al. (1979) était appréciable tant que la contrainte principale du mouvement est déterminé par le temps de réalisation du mouvement. Par contre, dès que l'on fait entrer en ligne de compte une contrainte spatiale, ce modèle ne peut plus être optimal, car les erreurs de mouvement s'inscrivent dans une relation logarithmique avec les erreurs spatiales (Bonnet et al. 1994). Le modèle des sous-mouvements optimaux (Meyer, Abrams, Kornblum, Wright et Smith 1988) suggère que les mouvements peuvent se décomposer en une séquence de sous-mouvements, où chaque erreur de sous-mouvement peut être compensée par une correction lors d'un des sous-mouvements subséquents. Cette approche, selon Bonnet et al. (1994) permettait de mieux répondre aux contraintes de temps et d'espace qui conditionnent le mouvement.

Ces différents modèles reposent sur un concept proposant une programmation hiérarchique du mouvement par le système nerveux (Paillard 1960, 1994; Schmidt 1975). Or, la métaphore du programme moteur. Les enseignements de la robotique ont permis de considérer les contraintes biomécaniques (comme les déplacements et les torsions angulaires ou les moments de forces interarticulaires) comme des alliés du contrôle moteur et plus comme des variables dérangementes (Bonnet et al. 1994; Morasso et Sanguinetti 1992). Parmi les approches rejetant l'idée de programmation hiérarchisée du

mouvement, citons l'approche dynamique. Celle-ci repose sur le concept d'émergence du mouvement et non d'ordonnance de celui-ci. Grâce à l'apprentissage moteur, les connexions physiologiques évoluent et permettent de faire émerger un mouvement adapté aux environnements interne (système effecteur) et externe (milieu) qui sont en interaction dynamique. Cette approche a surtout été étudiée à travers des expérimentations utilisant des mouvements rythmiques (Bonnet et al. 1994; Kugler, Kelso et Turvay 1982; Monzée 1996; Winstein et Garfinkle 1989).

### **1.3.3 Le contrôle prédictif des forces de saisie**

Par contrôle prédictif, on entend l'habileté du système nerveux à analyser le contexte de la réalisation d'une tâche avant le déclenchement de celle-ci afin que le système puisse adapter la réalisation de la tâche au contexte d'exécution. Le contrôle prédictif est donc basé sur l'anticipation des effets du mouvement à réaliser, comme étant également un des paramètres qui modulent la planification et la réalisation d'une tâche. Les informations « visuelles » y jouent certes un rôle primordial, mais les informations sur la « configuration interne » sont aussi utilisées pour déterminer la meilleure stratégie pour effectuer la tâche (Bonnet et al. 1994). Un sous-système doit alors évaluer le contexte externe et la configuration interne pour planifier et commander les mouvements afin de réaliser le mouvement le plus efficace compte tenu des conditions initiales (Bonnet et al. 1994; Flanagan et Wing 1997; Johansson, Backlin et Burstedt 1999; Sakai et al. 2000; Wolpert, Ghahramani et Flanagan 2001).

Lors d'une manipulation digitale, l'expérience préalable, ne serait-ce que de quelques essais, permet d'ajuster les forces appliquées sur l'objet dans les essais subséquents. Dans des conditions normales, les forces perpendiculaire et verticale sont en phase dès le déclenchement de la force verticale (Johansson et Westling 1988; Johansson 1995, 1998), ce qui est une première évidence en faveur d'une représentation interne de la tâche, des caractéristiques de l'objet à manipuler et de la configuration de la main et, bien sûr, des doigts. La marge de sécurité, que l'on définit comme la différence entre la force appliquée et la force nécessaire pour éviter le glissement entre les doigts, est également très stable et adaptée aux masses et textures des objets manipulés (Johansson et Westling 1988). Ainsi, l'expérience du mouvement pourrait permettre au système nerveux de mémoriser des représentations du mouvement. Cette représentation du mouvement,

mémorisée grâce à l'expérience, est également appelée « modèle interne » qui faciliterait une anticipation des forces et torques émergeant durant chaque mouvement (Flanagan et Wing 1997; Wolpert et al. 2001).

Outre les expériences de Johansson et de son équipe, d'autres auteurs rapportent des évidences en faveur de l'existence de modèles internes qui faciliteraient la planification et la réalisation des mouvements digitaux. Flanagan et Wing (1997) ont utilisé une tâche où quinze sujets humains devaient pousser et tirer un *manipulandum* monté sur un moteur linéaire. Dans la préhension digitale, les forces appliquées perpendiculairement à la surface de l'objet doivent être suffisantes pour empêcher le glissement de l'objet entre les doigts. Dès lors, en simulant des modifications de la masse de l'objet grâce au moteur linéaire, il était possible de tester la capacité du sujet à prédire les modifications des forces à appliquer. Ils constatèrent que le ratio des forces perpendiculaire et verticale était toujours modulé en parallèle et de manière anticipée, et ce quelle que soit la masse. De plus, la forme de la trajectoire de la main suggérait la présence d'un invariant modulé seulement en fonction de la masse simulée de l'objet. Dès lors, ils conclurent que, d'une part, le système nerveux était capable de prédire la trajectoire de l'objet malgré les modulations de sa masse et que, d'autre part, cela s'avérait être une évidence en faveur de l'existence d'une représentation interne de cette trajectoire, donc du mouvement de la main en lui-même.

#### **1.3.4 Le modèle interne impliquerait le cervelet**

Depuis plus de cent ans, le cervelet est décrit comme la structure qui sélectionne les synergies musculaires nécessaires à la réalisation du mouvement volontaire (Babinski 1899). Introduisant le concept de « machine neuronale », Eccles et al. (1967) expliquèrent comment le cervelet contribuait structurellement et fonctionnellement à l'apprentissage moteur. En effet, ces auteurs décrivirent l'organisation anatomicofonctionnelle du cervelet et montrèrent comment cette structure nerveuse pouvait intégrer les informations motrices et sensorielles pour faire émerger des synergies musculaires complexes. Actuellement, le rôle du cervelet dans l'intégration sensorimotrice est soutenu par trois évidences (Ghez et Thach 2000) :

- il existe 40 fois plus de fibres afférentes que de fibres efférentes dans le cervelet;

- les efférences cérébelleuses ciblent le cortex cérébral impliqué dans la motricité (aires motrices et prémotrices) et les structures du tronc cérébral qui projettent à la moelle sont sous le contrôle du cervelet;
- l'apprentissage moteur est très stable dans le temps, même si les connexions synaptiques sont modulables par de nouvelles expériences.

Thach et al. (1992) et Martin, Keating, Goodkin, Bastian et Thach (1996a, 1996b) ont demandé à des sujets contrôle d'envoyer des fléchettes vers une cible. Après une vingtaine d'essais, ils ont placé des lunettes avec un prisme déviant virtuellement vers la gauche la position de l'image. Cette illusion d'optique entraîna, durant quelques essais, un lancer de la fléchette dévié vers la gauche par rapport à la cible réelle. Cependant, petit à petit, les tirs de fléchette se rapprochèrent de la cible réelle, offrant une performance similaire à la condition contrôle au bout d'une quinzaine d'essais, et ce malgré les lunettes prismatiques. Cette stratégie motrice était une évidence en faveur d'un apprentissage moteur permettant d'atteindre la cible malgré le fait que le regard était dévié. Lorsqu'ils enlevèrent les lunettes, l'effet inverse se produisit : les sujets contrôle envoyaient leur tir avec une large erreur latérale vers la droite de la cible, mais au bout de quelques essais, l'apprentissage dû au prisme disparaît et les tirs redevenaient similaires à la condition contrôle. Ensuite, Thach et ses collaborateurs (1992, 1996a, 1996b) demandèrent à des patients ayant une lésion unilatérale au niveau du cervelet ou de l'olive inférieure (source des fibres grimpantes) d'effectuer la même tâche. Ces auteurs observèrent que les patients n'apportaient aucune correction de leurs tirs sous l'effet des lunettes prismatiques, ni lorsque les lunettes déviaient le regard, ni après avoir enlevé les lunettes. Les patients cérébelleux se montraient donc incapable d'apprendre de nouvelles stratégies motrices pour réussir la tâche.

Plus récemment, Imamizu et al. (2000) et Shadmehr et Holcomb (1997), ainsi que Wolpert et ses collaborateurs (Wolpert et Kawato, 1998; Wolpert, Miall et Kawato 1998; Wolpert et al. 2001), ont suggéré que le cervelet puisse jouer un rôle central dans la mémorisation à long terme des modèles internes. Par exemple, Shadmehr et Holcomb (1997) ont utilisé une tâche nécessitant un apprentissage moteur où les sujets devaient saisir une poignée et atteindre des cibles situées dans huit directions. Utilisant l'imagerie cérébrale, ils démontrèrent que la pratique de la tâche impliquait premièrement le cortex préfrontal, mais que six heures après la première série d'essais, ce sont les aires corticales

prémotrices et pariétales, mais surtout les structures cérébelleuses qui sont impliquées, et ce à performance motrice équivalente. Enfin, l'amélioration de la dextérité motrice serait due à la génération de processus d'optimisation de l'organisation temporelle de l'activation musculaire grâce, entre autres, à sa participation aux boucles de rétroactions externes (*feedback*) et internes (*feedforward*) impliquant largement le cervelet (Allen et Tsukahara 1974; Dugas et Smith 1992; Smith 1996). Or, le concept proposant l'existence de boucles de rétroaction interne pourraient être considérées comme des évidences en faveur de l'existence de modèles internes. Dès lors, la recherche de cellules dont le patron de décharge coderait les mouvements des doigts pourrait offrir un substrat physiologique pour comprendre comment certains modèles internes agissent durant la préhension fine.

## **2. Le cervelet**

L'évolution phylogénétique du cervelet a été concomitante à l'amélioration de la dextérité motrice (Allen et Tsukahara 1974; Voogd et Glickstein 1998). Anatomiquement très homogène au niveau de la disposition de ses cellules, ce sont les afférences et les efférences qui déterminent son organisation fonctionnelle en modules d'intégration sensorimotrice modulant les mouvements volontaires. Globalement, la partie intermédiaire du cortex cérébelleux et les noyaux interposés reçoivent des afférences sensorielles périphériques, alors que la partie latérale du cortex cérébelleux et le noyau dentelé reçoivent des afférences corticales (Allen et Tsukahara 1974; Voogd et Glickstein 1998). Cette disposition permettrait une implication fonctionnelle dans les boucles de rétroaction et dans son rôle de comparateur entre la commande motrice du geste à faire et la copie sensorielle du geste réalisé.

### **2.1 La structure modulaire homogène du cervelet**

Contrairement aux structures cérébrocorticales, l'organisation anatomico-fonctionnelle du cortex cérébelleux est très homogène : les cellules sont disposées de manière régulière, même s'il existe une hétérogénéité dans l'expression de certaines protéines distinguant des sous-populations de cellules de Purkinje distribuées en zones alternées longitudinales (Eisenman et Hawkes 1993; Hawkes 1992; Hawkes et Gravel 1991; Hawkes et Masher 1994; Hawkes et al. 1992; Leclerc et al. 1993; Oberdick, Baader et Schillings 1998; Ramòn y Cajal 1909; Voogd et Glickstein 1998; Voogd et Ruigrok 1997). Le cortex

cérébelleux est composé des cellules de Purkinje qui reçoivent des signaux excitateurs en provenance soit du cortex cérébral, soit de la périphérie. Ces cellules ont une action inhibitrice sur les cellules nucléaires qui sont les « portes de sortie » du cervelet. Il existe cependant d'autres cellules (cellules à grain, de Golgi, à panier et étoilées) disposées dans le cortex cérébelleux, mais de tailles plus petites que celle des cellules de Purkinje. Les cellules cortico-cérébelleuses sont organisées en couches et, même s'il existe des cartes somatotopiques, l'organisation structurelle ne diffère pas d'un endroit à un autre du cortex cérébelleux (Darlot 2001; Ghez et Thach 2000; Voogd et Glickstein 1998).

### **2.1.1 Les afférences du cortex cérébelleux**

Les afférences cérébelleuses proviennent de deux types de fibres : les fibres grimpantes et moussues. D'une part, les fibres grimpantes proviennent de l'olive inférieure qui synapsent directement sur les dendrites des cellules de Purkinje (Allen et Tsukahara 1974; Eccles et al. 1967; Voogd et Glickstein 1998). Les fibres moussues du tronc cérébral ou des projections spino-cérébelleuses innervent les cellules granulaires qui, à leur tour, innervent plus de 80 000 troncs dendritiques de cellules de Purkinje (Palkovits et al. 1971a, 1971b, 1971c, 1972), généralement en amont des lieux d'activation des fibres grimpantes (Voogd et Glickstein 1998). Ces afférences excitatrices permettent un formidable processus de convergence et de divergence de l'information sensorimotrice (Allen et Tsukahara 1974). Les cellules de Purkinje recevraient également d'autres signaux des fibres moussues, mais de manière indirecte et inhibitrice, en provenance des cellules à panier (inhibition *feedforward*) et de Golgi (dis-facilitation) (Eccles et al. 1967; Voogd et Glickstein 1998). Cet agencement excitateur-inhibiteur modulant l'action inhibitrice des cellules de Purkinje produit la discrimination fine d'une multitude de patrons d'activation différents (Allen et Tsukahara 1974; Eccles 1973; Marr 1969) et offre le substrat physiologique du concept de « machine neuronale » décrit par Eccles et al. (1967).

### **2.1.2 L'organisation modulaire du cervelet**

La grande correspondance entre les zones chimoarchitecturales et leurs connexions afférentes et efférentes confère au cervelet une organisation fonctionnelle où les cellules apparaissent regroupées en « microzones » (Ito 1982) ou en « unités d'intégration

sensorimotrice » (Voogd et Glickstein 1998). Chaque microzone semble recevoir un nombre important de signaux afférents spécifiques (centraux et périphériques), mais elle ne ferait converger sa réponse que vers un petit nombre de cellules nucléaires (Ito 1982). En d'autres mots, chaque microzone est donc anatomiquement similaire aux autres, mais elle se différencie fonctionnellement des autres microzones par ses connexions (Hawkes 1997; Hawkes et Masher 1994; Voogd et Ruigrok 1997) de la même manière qu'agissent les colonnes du cortex cérébral (Hawkes 1997; Hubel et Wiesel 1977; Mountcastle 1997). Le concept d'organisation modulaire d'intégration sensorimotrice semble multimodal tel que Freeman (1970) l'a rapporté chez plusieurs espèces. Cette convergence de l'information sensorielle est peut-être une des hypothèses explicatives du problème soulevé par Hawkes (1997) qui signalait que l'on ne retrouvait pas une aussi grande clarté dans l'organisation fonctionnelle des efférences nucléaires que dans les afférences arrivant au cortex cérébelleux.

Complétant la modélisation du cortex cérébelleux en microzones, Ito (1984) introduisit un nouveau concept explicatif de l'organisation fonctionnelle du cervelet en y introduisant les cellules des noyaux cérébelleux, de l'olive inférieure et du pont. Il proposa le concept de « microcomplexe corticonucléaire », où chaque microzone ou unité cortico-cérébelleuse serait associée à un petit groupe de cellules nucléaires dédiées à une fonction unique dans le système nerveux. Son modèle distinguait deux types de microcomplexe « V-type » et le « C-type » :

- module de base, le « V-type » se compare fonctionnellement à un réflexe où l'information en provenance des fibres moussues et grimpantes converge vers un petit groupe de cellules de Purkinje qui fait synapse sur quelques cellules nucléaires;
- plus complexe, le « C-type » a la même structure que le « V-type », mais intègre les boucles nucléofugales convoyant, par collatérales, l'information en provenance des cellules nucléaires vers les neurones de l'olive inférieure qui, à leur tour, font synapse sur l'arbre dendritique des cellules de la même microzone « C-type ».

La Figure 2 reproduit un exemple schématique d'un microcomplexe « V-type », tel que conceptualisé par Voogd et Glickstein (1998), dans sa forme de base (Figure 2A) et dans sa forme complexe où les interneurons inhibiteurs contribuent à moduler la réponse

efférente des noyaux cérébelleux (Figure 2B). Ce concept d'unités d'intégration ou microzone semble compatible avec le fait qu'une fibre grimpante ou moussue peut faire diverger une même information vers plusieurs microzones et, par conséquent, être impliquée dans le contrôle de plusieurs fonctions du système nerveux central (Ito 1984). En d'autres mots, les relations ne sont pas nécessairement linéaires et réciproques tel que le suggère ces schémas (figure 2), c'est-à-dire que les projections nucléofugales ne stimulent pas nécessairement la microzone qui a déclenché la réponse nucléaire, mais peut inhiber des cellules composant d'autres microzones que celle qui est à l'origine de son activation.

Le rôle fonctionnel de l'organisation modulaire du cervelet a été illustré par les travaux de Rispal-Padel et ses collaborateurs (1986, 1987). Plus particulièrement, Massion et Rispal-Padel (1986) ont étudié le trajet des fibres de la voie cérébello-thalamo-cérébrale chez le chat. Ils observèrent qu'une microzone cérébelleuse agit préférentiellement sur une zone cérébrocorticale (aire motrice primaire) contrôlant une articulation spécifique, mais projette également sur les zones voisines agissant sur d'autres articulations. Par la suite, Rispal-Padel, Troïani et Harnois (1987) ont stimulé électriquement les noyaux cérébelleux de primates non-humains. Une stimulation de la partie rostrale du noyau dentelé déclenchait de larges synergies musculaires rostro-caudales ou proximo-distales à courte latence, alors qu'une stimulation de la partie caudale du dentelé déclenchait des mouvements monoarticulaires. Par contre, les stimulations des noyaux interposés semblaient plus diffuses que celles du noyau dentelé.

Il existe donc une interdépendance fonctionnelle entre les noyaux et le cortex cérébelleux qui permet au cervelet de réaliser de nombreux traitements et intégrations de l'information multimodale sensorimotrice, ainsi que des apprentissages moteurs grâce, entre autres, à l'action réverbérante des connexions nucléofugales. Les multiples signaux afférents proviennent de nombreuses aires corticales et des récepteurs sensoriels, convergeant vers un nombre de neurones de plus en plus réduit, comme dans un entonnoir tout en offrant une « réponse » de plus en plus complexe.



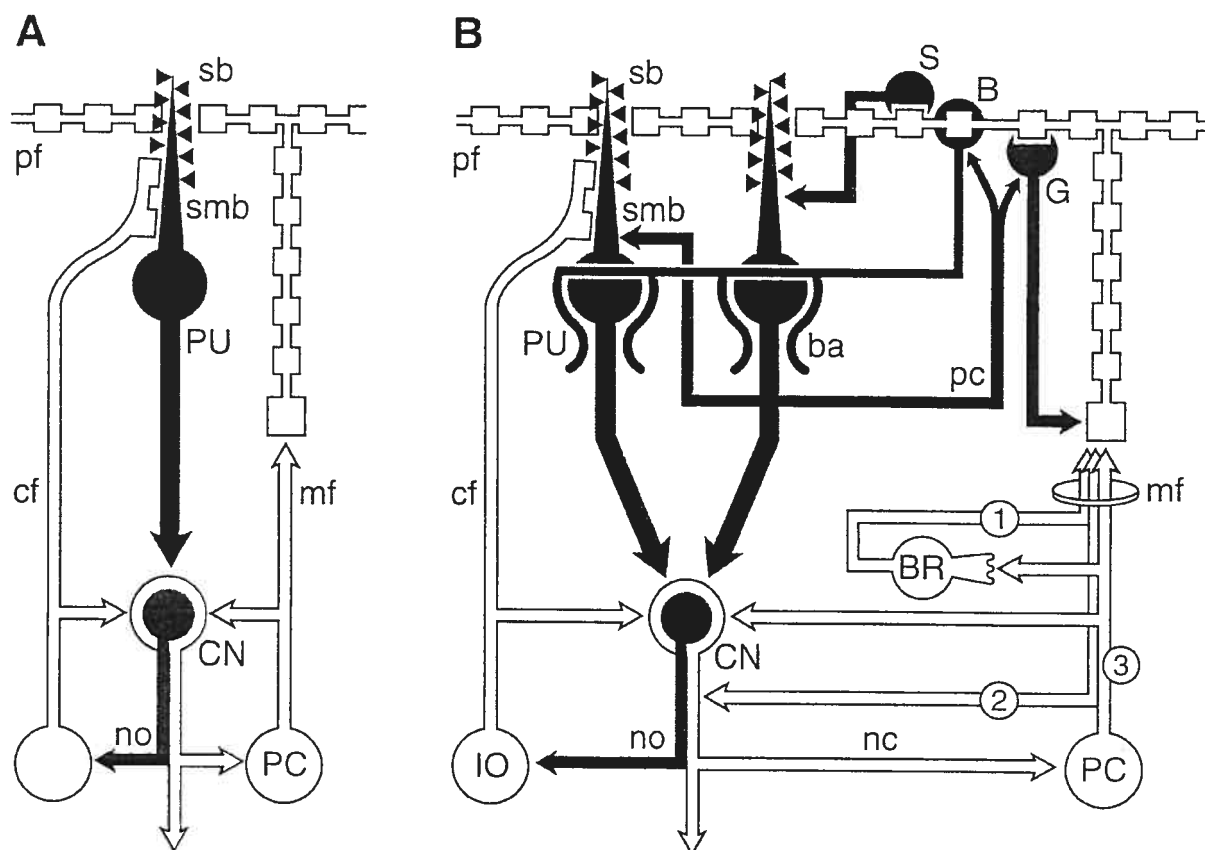


Figure 2 : Exemple schématique d'un microcomplexe « V-type » dans sa forme de base (A) et dans sa forme complexe (B), d'après Voogd et Glickstein (1998). Abréviations : pf, fibre parallèle; sb, épine dendritique; smb, partie proximale de la dendrite; PU, cellule de Purkinje; cf, fibre grimpante; cm, fibre moussue; CN, cellule nucléaire; no, voie nucléo-olivaire; nc, collatérale nucléo-pontique; IO, cellule de l'olive inférieure; PC, cellule pontique; B, cellule à panier ou basket; ba, terminaison d'une cellule basket; GR, cellule granulaire; S, cellule étoilée; G, cellule de Golgi; pc, collatérale d'une cellule de Purkinje.

## **2.2 Le rôle des noyaux cérébelleux**

Comme la Figure 2 l'illustre, les noyaux cérébelleux sont les structures qui génèrent les signaux efférents du cervelet vers les structures nerveuses controlatérales et, conséquemment, le système effecteur ipsilatéral. Chez le rhesus, on dénombre quelque 230 000 cellules nucléaires, réparties en quatre noyaux disposés sur un axe médiolatéral (Courville et Cooper 1970; Gould et Rakic 1981; Ito 1984). La taille des cellules nucléaires varie considérablement chez les primates: les cellules les plus larges ont un diamètre de 35  $\mu\text{m}$  et sont réparties de 9.3 à 20.7 % selon les noyaux, alors que la taille moyenne des cellules de Purkinje est de 30 à 70  $\mu\text{m}$  (diamètre moyen de 30  $\mu\text{m}$  avec arbre dendritique de 15 à 40  $\mu\text{m}$ ). Cependant, la grande majorité des cellules nucléaires sont de petite taille (Courville et Cooper 1970; Gould et Rakic 1981; Ito 1984). Enfin, Matsushita et Iwahori (1971a) ont montré, chez le chat, que les cellules nucléaires avaient cinq à huit dendrites, dont leur longueur est comprise entre 300 et 400  $\mu\text{m}$ .

### **2.2.1 Les noyaux cérébelleux sont impliqués dans le contrôle du mouvement**

Les noyaux cérébelleux sont au nombre de quatre. Ils sont positionnés à l'intérieur du cervelet, entouré de matière blanche. Pour mieux comprendre leur rôle dans la motricité, plusieurs auteurs ont injecté du muscimol, un inhibiteur des récepteurs gabaergiques de type A (Martin et Ghez 1999), dans les noyaux profonds chez le singe (Mason et al. 1998; Thach et al. 1992; Thach et Goodwin 2003a, 2003b) et chez le chat (Cooper, Martin et Ghez 2000; Martin et al. 2000). Tous les déficits moteurs observés expérimentalement chez l'animal (Cooper et al. 2000; Martin et al. 2000; Mason et al. 1998; Thach et al. 1992; Thach et Goodwin 2003a, 2003b) ont été rapportés pour les patients ayant un syndrome cérébelleux : ataxie, tremblement dynamique, dysmétrie, perte d'équilibre, etc. (Babinski 1899a, 1899b; Smith 1985; Bastian 1997).

#### **2.2.1.1 Le noyau fastigial est impliqué dans les mouvements du tronc**

Le noyau fastigial contient environ 19 000 neurones. Il est disposé le plus médialement par rapport à l'axe central. La Figure 3 illustre une représentation schématique des différentes « zones » fonctionnelles du cortex cérébelleux et de leurs projections dans les noyaux obtenues chez le rat. Buisseret-Delmas et Angaut (1989) ont injecté du

peroxydase de raifort dans l'olive inférieure de 25 rats adultes, puis ils ont observé les projections rétrogrades par radio-autographie du cervelet. Courville, Augustine et Martel (1977) avaient obtenu des résultats similaires chez le chat. Le schéma de la figure 3 permet d'observer les relations fonctionnelles entre les différentes zones du cortex cérébelleux et les noyaux. Dans le cas du noyau fastigial, il reçoit des afférences en provenance de la zone A du cortex cérébelleux et relaie les informations innervant les motoneurones des muscles antigravitaires, qu'ils soient posturaux (axioproximaux) ou extenseurs (distaux), ainsi que les neurones oculomoteurs, en provenance du vermis.

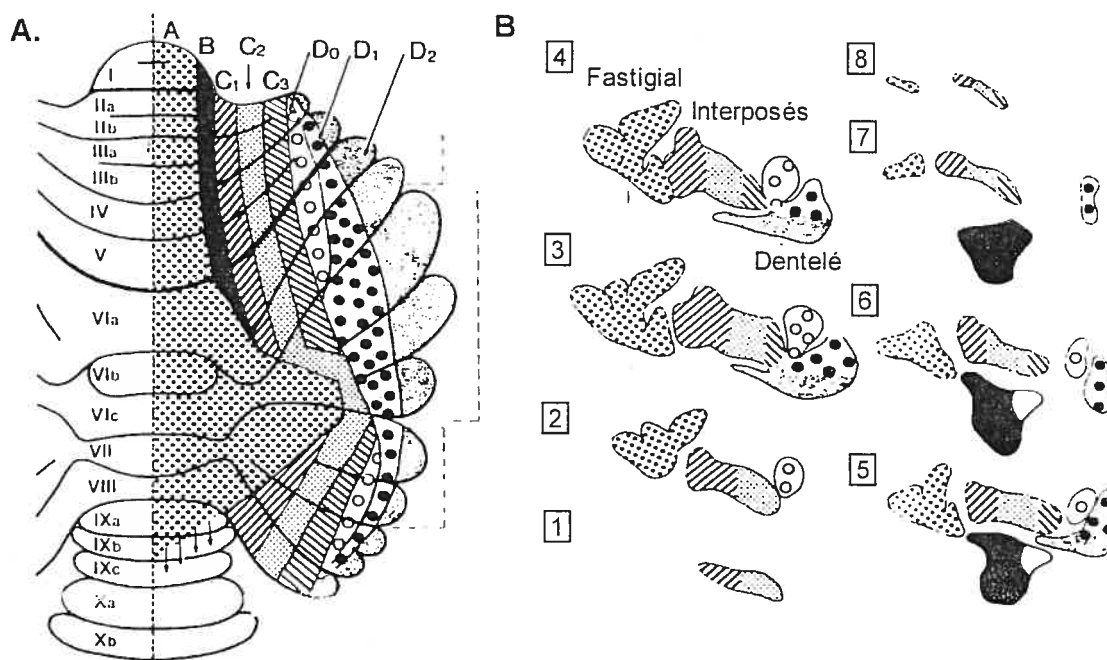


Figure 3 : Représentation schématique des différentes zones du cortex cérébelleux (A) et de leurs projections dans les noyaux (B) obtenues chez le rat. Le cortex cérébelleux est schématisé selon des coupes sagittales, alors que les noyaux sont illustrés par huit coupes frontales (modifié d'après Buisseret-Delmas et Angaut 1989).

Enfin, l'organisation fonctionnelle des noyaux dans la motricité volontaire a été explorée par Thach et al. (1992). Ils ont effectué des injections de muscimol, un agoniste des récepteurs GABAergiques de type A, et de l'acide kainique dans les noyaux profonds chez des primates non humains. Ensuite, ils observaient les comportements moteurs des primates laissés libres de tout mouvement ou devant réaliser des tâches de saisie de nourriture. Lorsque les inactivations réversibles étaient effectuées dans le noyau fastigial, les singes montraient d'importants déficits au niveau du tronc et des membres ipsilatéraux

à l'injection. Les animaux perdent leur capacité à maintenir leur équilibre postural : ils placent leur jambe en adduction et ont tendance à tomber, même si la chute n'est qu'occasionnelle.

### 2.2.1.2 Les noyaux interposés

Les deux noyaux disposés plus centralement sur l'axe médiolatéral sont les noyaux interposés qui contiennent 24 000 (antérieur) et 37 000 (postérieur) neurones. Chez les primates, le noyau antérieur est placé plus caudalement et plus latéralement que le noyau postérieur qui, lui, est situé proche du noyau fastigial. Bien que ceux-ci disposent chacun d'une carte somatotopique complète, l'un est plus impliqué dans les mouvements des jambes et l'autre des bras (Trott et Armstrong 1987; Trott, Apps et Armstrong 1988). Tel qu'illustré par la figure 3, le noyau interposé postérieur reçoit des afférences en provenance de la partie rostrale de l'olive inférieure et de la zone intermédiaire C<sub>2</sub> du cortex cérébelleux, alors que le noyau interposé antérieur reçoit des afférences de la partie caudale de l'olive inférieure et des zones C<sub>1</sub> et C<sub>3</sub> du cortex cérébelleux tel que démontré chez le chat (Trott et al. 1987, 1988; Voogd et Glickstein 1998) et le rat (Buisseret-Delmas et Angaut 1989). Enfin, tant le noyau interposé antérieur que le noyau interposé postérieur reçoivent des projections spinales qui, via les fibres moussues, modulent l'activité du cervelet avec des informations sensorielles périphériques (Allen et Tsukahara 1974; Eccles et al. 1968; Krieger, Shinoda et Smith 1985a, 1985b).

Les noyaux interposés antérieur et postérieur relaient l'information vers le thalamus ventrolatéral, ainsi que dans le noyau rouge magnocellulaire pour moduler l'action des motoneurones contrôlant les synergies musculaires impliquant les membres (Angaut et al. 1986). Il faut cependant signaler que si les connexions du noyau interposé antérieur synapsent sur l'ensemble du noyau rouge, celles de l'interposé postérieur seraient restreintes à la partie médiale du noyau rouge (Angaut et al. 1986). Après avoir réalisé des lésions réversibles dans la partie intermédiaire du cortex ou des noyaux cérébelleux, Thach et al. (1992) montrèrent que les singes avaient un déficit moteur important au niveau du bras, principalement au niveau du poignet dans une tâche de saisie et dans des mouvements naturels de leur bras ipsilatéral à l'injection. Les primates montrent la présence de tremblement d'action de grande amplitude à une fréquence de 3 Hz au

niveau du poignet dans une tâche de saisie et au niveau du coude dans les mouvements naturels.

### **2.2.1.3 Le noyau dentelé est impliqué dans le contrôle du mouvement, mais également dans les processus cognitifs**

Pour sa part, le noyau dentelé, qui contient 66 000 neurones, reçoit des afférences en provenance de la partie latérale du cortex cérébelleux et projette vers le thalamus, dans la même région que les projections des noyaux interposés, à savoir le thalamus ventrolatéral, mais également vers la région parvocellulaire du noyau rouge (Angaut et al. 1986). Sur la figure 3, ce sont les zones D<sub>0</sub>, D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> du cortex cérébelleux qui projettent principalement vers le noyau dentelé, tel qu'observé dans les coupes autoradiographiques obtenues chez le rat (Buisseret-Delmas et Angaut, 1989).

Suite à des lésions réversibles dans la partie latérale du cortex ou des noyaux cérébelleux, les singes montrent des déficits dans leur capacité à saisir avec le pouce et l'index des morceaux de fruits (Thach et al. 1992) : les patrons de mouvement des primates montrent l'apparition d'hypermétrie dans leurs mouvements d'atteinte et de saisie. L'hypermétrie est évidente dans les mouvements autour du coude et de l'épaule. Par contre, ces auteurs ne rapportent pas de tremblements du bras, tel que décrits après les lésions réversibles de la partie intermédiaire des noyaux profonds. Cependant, d'autres auteurs (Cooper et al. 2000; Martin et al. 2000) qui ont inactivé le noyau dentelé chez le chat rapportent peu de résultats significatifs, alors qu'ils constatent d'importants déficits moteurs de la patte dans des mouvements de saisie et d'atteinte lors des injections de muscimol effectuées dans les noyaux interposés. De récentes études rapportées par plusieurs auteurs (voir section 2.2.3.3 et discussion générale) présupposent également que le dentelé jouerait un rôle dans l'organisation spatiotemporelle du mouvement, mais également au niveau cognitif.

### **2.2.2 Les noyaux cérébelleux : patrons de décharge cellulaire**

Les patrons de décharge des cellules nucléaires sont complexes. Ces cellules peuvent recevoir des inputs inhibiteurs des cellules de Purkinje et des inputs excitateurs en provenance des projections collatérales des fibres moussues et grimpantes, mais aussi en

provenance des voies nucléofugales activatrices, voire d'interneurones inhibiteurs situés dans les noyaux.

### 2.2.2.1 La modulation du patron de décharge des cellules de Purkinje

Deux types de fibres modulent l'activité des cellules de Purkinje, induisant deux formes de décharge différentes vers les noyaux cérébelleux. La première forme de décharge est reliée à l'action des fibres moussues qui, indirectement, génèrent des décharges dites « simples » à haute fréquence. Ces décharges sont composées d'une seule dépolarisation de la membrane de la cellule de Purkinje. Par contre, la seconde forme, dite « décharge complexe » (*complex spikes*), se compose de plusieurs dépolarisations en train qui sont déclenchées par les fibres grimpantes. Si les décharges sont presque continuellement présentes dans l'activité cérébelleuse, il n'en est pas de même pour les décharges complexes qui sont liées à des événements ponctuels durant l'exécution du mouvement.

Ojakangas et Ebner (1994) ont montré la présence de trains de décharge complexe lorsque le mouvement est modifié durant sa réalisation. Ils ont entraîné deux singes *macaca mulatta* à suivre un curseur avec un *manipulandum*. Leur tâche requérait une transformation spatio-temporelle puisque les mouvements corporels se faisaient à d'autres échelles (différents gains) que les mouvements du curseur. D'un essai à l'autre, les gains pouvaient changer et nécessitaient une correction du mouvement qui apparaissait entre 200 et 300 ms après le déclenchement du mouvement. Ces auteurs rapportent que les décharges complexes sont essentiellement liées à, d'une part, l'apprentissage moteur et, d'autre part, aux modifications de la cinématique du mouvement, essentiellement en fonction des paramètres de vitesse du mouvement. Dès lors, on peut supposer que, lorsque le mouvement est différent des précédents mouvements, un signal d'erreur est envoyé au cortex cérébelleux via les fibres grimpantes et le cervelet déclenche une réponse correctrice afin que la tâche puisse être accomplie.

D'autres études ont montré qu'un certain nombre de mouvements ne déclenchaient pas nécessairement de décharges complexes, sauf si le mouvement est visuellement guidé (ces décharges apparaissaient peu avant le déclenchement du mouvement) ou si la tâche implique un changement ou une correction de trajectoire, ainsi qu'un apprentissage moteur (Frysinger et al. 1984; Gilbert et Thach 1977; Lou et Bloedel 1992; Ojakangas et

Ebner 1992b, 1994; Wang, Kim et Ebner 1987). Dans les tâches nécessitant une correction du mouvement prévisible, l'apparition d'une décharge complexe est subséquente à l'arrivée du changement, alors que les décharges simples mettent en jeu de larges zones d'activation (action des fibres moussues) plutôt que des zones restreintes (action des fibres grimpantes). Ainsi, l'action des cellules de Purkinje pourrait être de participer aux mécanismes de rétroaction externe (correction - *feedback*) grâce à des décharges complexes et aux mécanismes de rétroaction interne (préparation - *feedforward*) grâce à des décharges simples, plus continues voire progressives en fonction du mouvement continu.

### **2.2.2.2 La modulation du patron de décharge des cellules nucléaires**

Les cellules des noyaux cérébelleux reçoivent chacune près de 200 signaux inhibiteurs en provenance des cellules du Purkinje (Allen et Tsukahara 1974; Eccles et al. 1967; Ito et al. 1970). Il faut cependant ajouter que les fibres grimpantes et les fibres moussues ont des collatérales excitatrices qui synapsent directement sur les corps cellulaires des cellules des noyaux profonds du cervelet (Allen et Tsukahara 1974; Voogd et Glickstein 1998). Les informations sensorielles reçues sont multimodales, elles proviennent du cortex cérébral et du système nerveux périphérique. Courville, Augustine et Martel (1977) ont injecté, de manière intracérébrale, du peroxidase de raifort dans l'olive inférieure de chat. Ces résultats ont été reproduits par Buisseret-Delmas et Angaut (1989). Ces deux groupes décrivent les relations fonctionnelles entre l'olive, le cortex cérébelleux et les noyaux profonds. Cependant, cette technique n'a pu mettre en évidence la présence de collatérales sur les cellules des noyaux cérébelleux.

Lorsque les cellules nucléocérébelleuses reçoivent des influx nerveux, la réponse des cellules du dentelé et des interposés est complexe. Allen, Azzema et Ono (1972) ont stimulé le cortex cérébral controlatéral chez le chat et ont observé un patron d'activation composé d'une première excitation (4 à 6 ms post-stimulation), d'une première inhibition (7 à 10 ms post-stimulation) et d'une seconde activation (11 à 15 ms post-stimulation) suivie par une seconde inhibition (18 à 28 ms post-stimulation), ainsi qu'un rebond d'activité après 30 à 50 ms. Allen et Tsukahara (1974) rapportèrent que la présence et la taille de chaque événement généré par la stimulation cérébrale dépendaient non seulement de l'importance de la stimulation, mais également du neurone cérébelleux

stimulé et de l'aire de stimulation d'origine. Ils notent également une relation inversement proportionnelle dans le décours de l'amplitude de la réponse : si la première activation est forte, la seconde sera plus faible, et inversement plus faible est la première réponse, plus forte est la seconde.

Pour comprendre cette séquence d'activations et d'inhibitions, Eccles et ses collaborateurs (1972, 1974) ont réalisé des lésions des pédoncules cérébelleux par lesquels passent les fibres moussues et grimpantes avant d'activer les structures cérébelleuses. Leurs résultats suggèrent que la première séquence d'activation-inhibition aux signaux afférents en provenance de la partie latérale de la formation réticulée, ainsi qu'en provenance du pont qui, à travers les collatérales des fibres moussues, excite les cellules nucléaires, alors que les cellules de Purkinje les inhibent 4 à 8 ms subséquentement (Allen et Tsukahara 1974).

Ensuite, Allen, Sabah et Toyama (1972) ont utilisé le noyau de Deiters comme modèle pour explorer les inputs sculptant la seconde activation-inhibition observée dans les patrons de décharge nucléaire. Selon ces auteurs, l'action excitatrice des fibres grimpantes transmettrait par voie collatérale une copie motrice des muscles à la fois des membres supérieurs et inférieurs, alors que l'action inhibitrice proviendrait des cellules de Purkinje et ne serait liée seulement qu'au contrôle soit des membres supérieurs, soit des membres inférieurs. Eccles et al. (1974) proposaient une conclusion similaire après avoir observé la modulation des patrons de décharge du noyau fastigial où les afférences en provenance de la formation réticulée latérale générant la seconde activation étaient peu spécifiques sur l'activité des cellules de Purkinje, même si celles-ci génèrent la seconde inhibition dans les noyaux.

En 1974, Allen et Tsukahara rapportaient que, même si les projections somatotopiques en provenance du cortex sensorimoteur cérébral n'apparaissent pas aussi ségréguées dans les noyaux interposés que dans la partie intermédiaire du cortex cérébelleux, elles semblaient restreintes à la somatotopie des membres. Ils rapportèrent également un double processus de convergence – divergence au travers de la séquence activatrice – inhibitrice qui caractérise la réponse efférente cérébelleuse. En effet, ils constatèrent que la première partie de la réponse (activation – inhibition) était associée à un seul membre, alors que la seconde partie de la réponse était somatiquement plus globale, offrant un



processus d'intégration des afférences générant un contrôle synergistique global. Cependant, Allen, Sabah et Toyama (1972) ont démontré que les cellules nucléaires recevaient des afférences en provenance du cortex cérébral et de la périphérie représentant le même membre dans 74 % des cas.

Pour finir, il est intéressant de signaler que les cellules de Purkinje ne sont pas les seules cellules qui inhibent les neurones efférents du cervelet. En effet, Matsushita et Iwahori (1971) et Chan-Palay (1973a, 1973b, 1973c, 1973d, 1973e) ont rapporté la présence de petits interneurons inhibiteurs à l'intérieur des noyaux cérébelleux. Ces interneurons synapsent sur le corps cellulaire et les dendrites des cellules nucléaires, mais, d'après Rosén et Scheid (1972), ces interneurons ne semblent pas avoir une grande importance dans la réponse efférente du cervelet.

### **2.2.3 Les principales connexions efférentes du cervelet**

Les principales cibles efférentes des noyaux interposés et dentelé impliquent, dans le système descendant, le noyau rouge et la voie rubrospinale et, dans le système ascendant, le « thalamus moteur » et les aires corticales motrices, via la voie cérébello-thalamo-corticale.

#### **2.2.3.1 Les noyaux cérébelleux modulent la voie rubrospinale**

La voie cérébello-spinale impliquant les noyaux interposés fait synapse dans la partie magnocellulaire du noyau rouge avant de moduler l'action des motoneurons. Eccles et al. (1973) ont montré que la représentation somatotopique du corps observée dans les noyaux interposés était conservée après le relais suivant, à savoir le noyau rouge qui possède également une organisation somatotopique. (Holstege 1991) rapporte que l'organisation du noyau rouge est composé de deux parties : la partie caudale, ou magnocellulaire, donne naissance à la voie rubrospinale qui descend majoritairement de manière controlatérale pour innover les neurones spinaux, alors que la partie rostrale, ou parvocellulaire, projette vers l'olive inférieure. Le noyau rouge possède aussi des projections vers le noyau interposé (Huisman, Kuypers et Verburgh 1982; Courville et Brodal, 1966.), ainsi que vers des structures précérébelleuses et les noyaux cunéiforme et gracile (Holstege 1991). Les projections vers le noyau interposé sont dues à des fibres

collatérales de la voie rubrospinale (Huisman et al. 1982). La voie rubrospinale emprunte le funiculus dorsolatéral et termine sur les interneurons de la zone intermédiaire, les laminae V, VI et VII (Holstege 1991). Il est à signaler que ces interneurons reçoivent également des projections directes de la voie corticospinale, ainsi que des nerfs périphériques, des neurones propriospinaux et de la voie réticulospinale et, ultimement, ces interneurons contribuent à moduler les motoneurons innervant les muscles distaux (Holstege 1991). Enfin, il existe des projections directes entre le noyau rouge et les motoneurons (Cheney, Mewes et Fetz 1988; Courville 1966)

### **2.2.3.2 Les noyaux cérébelleux modulent l'activité du thalamus et du cortex cérébral**

La voie cérébello-thalamo-corticale qui origine des noyaux profonds implique les noyaux ventrolatéraux *caudalis* (VLc) et ventropostérolatéraux *oralis* (VPLo), ainsi que le noyau X du thalamus et le noyau centromédian thalamique, mais également dans certains noyaux intra-laminaires (Asanuma, Thach et Jones 1983; Massion et Rispal-Padel 1986). Les structures thalamiques modulées par les projections cérébelleuses semblent n'assurer qu'un rôle de relais puisqu'elles ne semblent pas recevoir d'afférences cutanées et proprioceptives directement en provenance de la périphérie (Assanuma et al. 1983). Ensuite, ces aires du thalamus motrice projettent principalement vers les aires corticales motrices primaires (M1) et pariétales 5 et 7 (Asanuma et al. 1983; Massion et Rispal-Padel 1986; Rispal-Padel 1979). Il y a également des projections vers les aires motrice supplémentaire (SMA) et prémotrice (PM), ainsi que, possiblement, vers les aires préfrontales (Massion et Rispal-Padel 1986; Sasaki 1979; Wiesendanger et Wiesendanger 1985).

Il existe, cependant, une grande divergence du signal dans la voie cérébello-thalamo-corticale où un neurone nucléocérébelleux peut faire synapse sur plusieurs neurones thalamiques qui, individuellement, peuvent également faire synapse sur plusieurs neurones du cortex moteur primaire (Massion et Rispal-Padel 1986; Rispal-Padel 1979). Cette divergence a été observée par des stimulations des noyaux interposés et dentelé (Rispal-Padel et Grangetto 1977) et par le marquage des fibres à l'aide du peroxydase de raifort (Shinoda, Yamazaki et Futami 1983). La divergence du signal cérébello-thalamo-

cortical pourrait avoir comme conséquence un meilleur contrôle des synergies motrices et de la coordination posture et mouvement (Massion et Rispal-Padel 1986).

Enfin, chaque noyau cérébelleux semble envoyer des axones sur l'ensemble des cibles thalamiques, mais ces axones auraient des cibles corticales préférentielles selon leur origine architectonique : la partie rostrale des noyaux interposés et dentelé semble préférentiellement projeter vers le noyau ventrolatéral *oralis*, puis vers l'aire motrice primaire; la partie caudale des noyaux cérébelleux, par contre, semble plutôt projeter vers le noyau thalamique ventromédian, puis vers l'aire prémotrice (Asanuma, Thach et Jones 1983; Massion et Rispal-Padel 1986; Middleton et Strick 2001; Wiesendanger et Wiesendanger 1985).

### **2.2.3.3 La problématique des projections en provenance de la zone latérale**

Le noyau dentelé projette directement vers les noyaux thalamiques controlatéraux ventrolatéral *caudalis* (VLc), ventropostérolatéral *oralis* (VPLo) et le noyau centrolatéral, ainsi que dans le noyau ventroantérieur (VA) et ventrolatéral (VL). Chez le chat et le singe, il projette vers la partie parvocellulaire du noyau rouge qui initie la voie rubro-olivaire (Asanuma, Thach et Jones 1983; Voogd et Glickstein 1998) et également dans la partie médullaire de la formation réticulée qui, via la voie réticulospinale, stimule le système effecteur (Bantli et Bloedel 1976).

Le rôle fonctionnel du noyau dentelé, qui a été pendant de nombreuses années seulement associé au contrôle sensorimoteur et à l'apprentissage moteur, n'est plus très clair. Pour rappel, le noyau dentelé reçoit, directement et indirectement via l'olive inférieure (fibres grimpantes), des signaux en provenance de l'ensemble du néocortex cérébral, dont les aires sensorimotrices primaires, prémotrices et motrices supplémentaires, ainsi que de la moelle épinière (Brodal et Hoddovik 1978; Brodal 1983; Ito 1984; Voogd et Glickstein 1998). Un marqueur rétrograde, le peroxidase de raifort (HRP), injecté dans le dentelé chez le rat montre également que ce noyau reçoit des signaux en provenance du noyau réticulaire *tegmenti pontis* et du noyau pontique (Chan-Palay et al. 1977; Dietrichs, Bjaaliev et Brodal 1983; Eccles et al. 1967; Eller et Chan-Palay 1976; Palay et Chan-palay 1974). Les fibres moussues qui stimulent le dentelé proviennent du noyau pontique (Schmahmann 1997a). Par contre, le noyau dentelé ne reçoit pas de signaux en

provenance de la voie spinoréticulaire (Ito 1984). En fait, le dentelé ne semble pas répondre aux stimulations de la peau, des muscles et des manipulations passives des membres (Harvey, Porter et Rawson 1979).

Récemment, plusieurs auteurs ont rapporté un rôle important de ce noyau dans le contrôle de tâches cognitives (Bloedel et Bracha 1998; Parson et Fox 1997; Schmahmann 1997b; Schmahmann et Pandya 1991, 1993, 1997b), voire affectives (Berman 1997; Haines et al. 1997; Schmahmann et Sherman 1997b). Outre les observations cliniques des patients cérébellolésés (Schmahmann et Pandya 1997a, 1997b), la base de cette nouvelle perspective sur le rôle du cervelet trouve son origine dans les résultats de marquage rétrograde (HRP et HSV1, Herpes simplex virus de type 1) effectué par Middleton et Strick (1994, 1997a, 1997b), Brodal et al. (1980), Schmahmann et Pandya (1992, 1997a, 1997b) et Schmahmann (1996). Ces auteurs ont injecté leur marqueur dans différentes aires qui ne sont pas directement reliées aux fonctions sensorimotrices du cortex cérébral (postérieur pariétal, supérieur temporal, préfrontal, cingulaire et parahippocampal). Ensuite, ils ont observé les projections rétrogrades vers les noyaux du pont, du thalamus, etc., relayant les voies cérébro-cérébelleuses et démontrèrent le rôle fonctionnel beaucoup plus complexe que présenté initialement du noyau dentelé et de la partie latérale du cortex cérébelleux.

#### **2.2.3.4 Les voies nucléofugales**

Si les cellules des noyaux cérébelleux projettent principalement vers le thalamus et le noyau rouge controlatéraux, la réponse cérébelleuse efférente est également réacheminée vers l'olive inférieure controlatérale, les cellules nucléaires ayant des collatérales qui initient des boucles cérébello-cérébelleuses inhibitrices impliquant l'olive inférieure (Ito 1984; Voogd et Glickstein 1998). La présence de ces collatérales a été rapportée tant pour les primates non humains (Chan-Palay et al. 1977) que chez les primates humains (Lapresle et Hamida 1970), mais également chez d'autres mammifères (Dom, King et Martin 1973; Beitz 1976; Graybiel et al. 1973; Martin et al. 1976). Cependant, l'origine de cette voie nucléofugale est peu claire. Dietrichs et Walberg (1983) l'ont associée aux cellules nucléaires de moyenne taille, alors que Tolbert, Bantli et Bloedel (1976) ont montré que ce sont de petites cellules nucléaires qui semblent être à l'origine de ces fibres nucléo-olivaires. Cette divergence dans les résultats peut être

attribuée aux méthodes de marquage (Ito 1984), mais cela a un effet important pour comprendre le rôle du noyau interposé antérieur dans la motricité. Il est vraisemblable que les résultats de Tolbert et al. (1976) soient plus exacts, ce qui suggérerait que le noyau interposé antérieur contribue grandement aux boucles nucléofugales puisque, selon Gould et Rakic (1981), plus de 85 % de ces cellules sont de petite taille.

## **2.3 Le modèle d'Allen et Tsukahara**

Comme le montrent les expériences décrites ci-dessus, le cervelet est impliqué dans le contrôle sensorimoteur des mouvements intentionnels. En 1974, Allen et Tsukahara publièrent une large revue présentant les études réalisées pour comprendre les interactions entre les structures du cervelet et les autres structures du système nerveux central afin de proposer une hiérarchie fonctionnelle dans les processus du contrôle sensorimoteur qui permet la production des gestes et la correction des mouvements en cas de déviance entre le geste planifié et la séquence d'action motrice réalisée. Le modèle explicatif proposé par ces auteurs fait encore largement autorité de nos jours, puisqu'il est un des modèles les plus utilisés pour conceptualiser la coopération entre les structures nerveuses pour faire émerger les mouvements, aussi simples ou complexes soient-ils. Même si ce modèle a été affiné grâce aux nouvelles connaissances acquises depuis lors, il est resté une des plus grandes avancées dans la compréhension des processus d'intégration sensorimotrice permettant nos gestes quotidiens.

### **2.3.1 Les quatre étapes de la production motrice**

Selon Allen et Tsukahara (1974), il y a quatre grandes étapes pour produire tout mouvement intentionnel, dont font partie les praxies. D'abord, il y a l'idée qui active la planification motrice d'une tâche intentionnelle. Ensuite, ce plan se transforme en une programmation des différents schèmes musculaires pour exécuter le mouvement. Puis, il y a l'initiation et l'exécution du mouvement. Enfin, la réafférence sensorielle informe le système quant à l'état initial et final du mouvement, ainsi que les états transitoires, afin d'éventuellement corriger le mouvement. Chacune de ces étapes repose sur des structures du système nerveux central. La planification motrice impliquerait le cortex associatif qui, via différentes boucles basales et cérébelleuses ainsi que le cortex moteur qui intègre les inputs du plan moteur et les réafférences sensorielles, détermine le niveau

d'activation musculaire. Enfin, l'étape d'exécution impliquerait intimement le cortex moteur et la partie intermédiaire du cervelet qui, agissant en boucles intégratives entre le programme moteur et les réafférences sensorielles, permettent l'exécution de la praxie.

Leur modèle prédit que les étapes de la planification et de l'exécution de la praxie sont traitées comme une ordonnance hiérarchique de structures corticales et sous-corticales organisée selon une séquence d'intégration impliquant différentes transformations des signaux nerveux pour coder un geste spatio-temporellement défini au départ de l'idée initiatrice du geste. En d'autres mots, l'expression d'un geste repose sur un processus d'intégration idéomoteur et sensorimoteur qui permet à la personne d'agir sur le milieu par son corps (Bonnet et al. 1994; Paillard 1994). La planification du geste doit pouvoir anticiper les effets mécaniques qu'engendrera l'action en elle-même. Dès lors, l'apprentissage moteur pourrait permettre au système nerveux de prédire les effets dynamiques des mouvements appris grâce, entre autres, au cervelet qui jouerait un rôle de « comparateur » entre le mouvement planifié et le mouvement réalisé, afin d'adapter celui-ci à la réalité du contexte d'exécution durant la réalisation du mouvement.

### **2.3.2 L'implication du cervelet**

Allen et Tsukahara (1974) ont suggéré que le cervelet puisse agir à deux niveaux stratégiques dans le contrôle du mouvement. D'une part, le cervelet participerait à la transformation de l'intention en un geste intentionnel en préparant les synergies musculaires afin de réaliser le mouvement dans un contexte donné et, surtout, anticiper les effets du mouvement ou des changements du contexte. Le modèle prédisait que le cervelet jouerait un rôle de préparation du recrutement des synergies musculaires, voire de l'initiation des mouvements et de la préparation de l'arrivée de perturbation prévisible durant la réalisation des mouvements intentionnels. Ce rôle était, selon leur modèle, associé à la partie latérale du cortex cérébelleux, dont le signal efférent du cervelet est déclenché dans le noyau dentelé.

D'autre part, le cervelet participerait aux processus de correction en cas d'erreur du mouvement si celui-ci dévie de son objectif ou que le contexte environnemental change subrepticement durant la réalisation du geste, offrant une rétroaction sur la séquence de recrutement musculaire permettant l'adaptation aux changements ou la reprogrammation

de l'action en elle-même pour atteindre l'objectif du mouvement intentionnel. Leur modèle prédisait que la partie intermédiaire du cortex cérébelleux et les noyaux interposés permettraient de corriger la séquence spatio-temporelle du recrutement des synergies musculaires durant la réalisation des mouvements intentionnels afin qu'ils atteignent leur cible. Ce rôle était, selon leur modèle, associé aux noyaux interposés qui déclenchent le signal efférent de la partie intermédiaire du cortex cérébelleux.

En d'autres mots, ces auteurs suggéraient deux rôles distincts du cervelet où la partie latérale du cortex cérébelleux et le noyau dentelé seraient impliqués dans les processus de planification et d'anticipation grâce aux boucles de contrôle cérébro-cérébelleuses, alors que la partie intermédiaire du cortex cérébelleux et les noyaux interposés seraient impliqués dans la correction du mouvement grâce aux boucles de contrôle spino-cérébelleuses. Par conséquent, leur modèle prédisait que les noyaux interposés et dentelé relaieraient distinctement les boucles de contrôle sensorimoteur d'anticipation, via le noyau dentelé, et de rétroaction, via les noyaux interposés.

Enfin, ce modèle suggère que la réafférence sensorielle permet d'adapter le mouvement à la réalité extérieure en complétant la mémoire motrice ou le modèle interne du geste effectué et en permettant l'adaptation du mouvement en cas d'erreur ou de nécessité d'ajustement de l'action pour atteindre l'objectif. La réafférence sensorielle, faisant synapse tant au niveau cérébelleux que sous-cortical et cortical, permettrait d'optimiser le contrôle du mouvement grâce à une intégration sensorimotrice continue. Cette réafférence déclencherait non seulement le signal de correction du mouvement en cas d'erreur durant la réalisation, mais participerait également aux processus d'apprentissage moteur qui permettent l'acquisition de nouvelles stratégies motrices et de nouvelles synergies musculaires mieux adaptées aux exigences des différents mouvements à effectuer ultérieurement afin que ceux-ci soient le plus adaptés possibles aux changements constants de l'environnement.

#### **2.4 Le rôle du cervelet dans la préhension**

Comme l'organisation anatomico-fonctionnelle le montre, le cortex cérébelleux reçoit des signaux afférents en provenance de la périphérie et des structures cérébrales. L'organisation modulaire en boucles de contrôle propose une hypothèse explicative

intéressante pour suggérer comment le sculptage progressif des synergies musculaires peut émerger grâce aux processus de contrôle cérébelleux qui, en contrôlant la raideur articulaire produite par des muscles antagonistes (Smith 1993), jouent un rôle important dans les mouvements pluriarticulaires, dont la préhension digitale, pour corriger le mouvement ou anticiper les effets intrinsèques (contrôle prédictif des effets du mouvement en lui-même) ou extrinsèques (contrôle préparatoire aux changements prévisibles du contexte d'exécution).

#### 2.4.1 Les boucles de contrôle du mouvement intentionnel

La littérature (Bonnet, Guiard, Requin et Semjen 1994; Ghez et Krakauer 2001; Paillard 1994) distingue deux catégories de boucles de contrôle sensorimoteur, illustrées par la figure 4, qui sont complémentaires dans l'expression des mouvements :

- le mode de contrôle correctif (figure 4a), appelé également boucle *feedback* ou rétroaction externe, compare le plan moteur (signal de référence) au mouvement réellement effectué (signal de réafférence); en cas de déviation du plan initial, la structure appelée « comparateur » envoie un signal de correction qui permettra à une autre structure, le « contrôleur », de moduler le recrutement des synergies musculaires afin que l'objectif du mouvement soit atteint;
- le mode de contrôle préparatoire (figure 4b), ou boucle *feedforward* ou rétroaction interne est basé sur une mémoire de gestes innés ou acquis par l'apprentissage; cette mémoire motrice permet de prédire les éventuelles déviations du mouvement projeté et de prévoir une réponse avant que l'erreur de mouvement ne soit décelée ou décelable.

Il existe une variété de modèles explicatifs des processus de transformation sensorimotrice pour exprimer les étapes de la planification et de l'exécution du mouvement (Bonnet et al. 1994). La figure 4 est un schéma expliquant le principe des boucles de rétroaction interne et externe, mais il existe nombre de modèles similaires tels que, par exemple, l'approche dynamique (Kugler, Kelso et Turvey 1982; Kugler et Turvey 1987), l'approche des matrices intégratives (Loeb, Brown et Cheng 1999; Loeb, He et Levine 1994), le modèle de la dynamique inverse (Kalaska 1991; Schweighofer, Arbib et Kawato 1998a, 1998b) ou l'approche de l'impulsion de force (Schmidt, Zelaznik, Hawkins,



Frank et Quinn 1979). Ces différents modèles tentent de faire des liens entre le principe fonctionnel de ces boucles de contrôle et le substrat neurophysiologique de la planification et de l'exécution du mouvement. Ceux-ci seront discutés succinctement en fonction des résultats des expérimentations rapportées dans cette thèse (voir section discussion générale).

Parmi les travaux modélisant le contrôle sensorimoteur du mouvement, Allen et Tsukahara (1974), Brooks et ses collaborateurs (1974, 1977, 1979), ont suggéré que le cervelet était impliqué dans les processus d'initiation et de contrôle correctif des séquences d'actions motrices effectuées par les membres. La partie latérale, impliquée dans les boucles cérébro-cérébelleuses, semblerait contribuer aux processus de préparation, alors que la partie intermédiaire contribuerait au contrôle correctif en cas d'erreur de mouvements ou de changements du contexte d'exécution. Dès lors, le dentelé pourrait participer à l'initiation des mouvements (Chapman, Spidalieri et Lamarre 1986; Chapman et Lamarre 1987; Thach 1975, 1978) et la préparation de l'arrivée d'une perturbation via les boucles de contrôle feedforward cérébro-cérébelleuses, alors que les noyaux interposés pourraient contrôler l'activation des motoneurones gamma (Schieber et Thach 1985) et des motoneurones alpha (Shapovalov 1971, 1974) via les projections rubrospinales durant la préhension (Thach 1970, 1978).

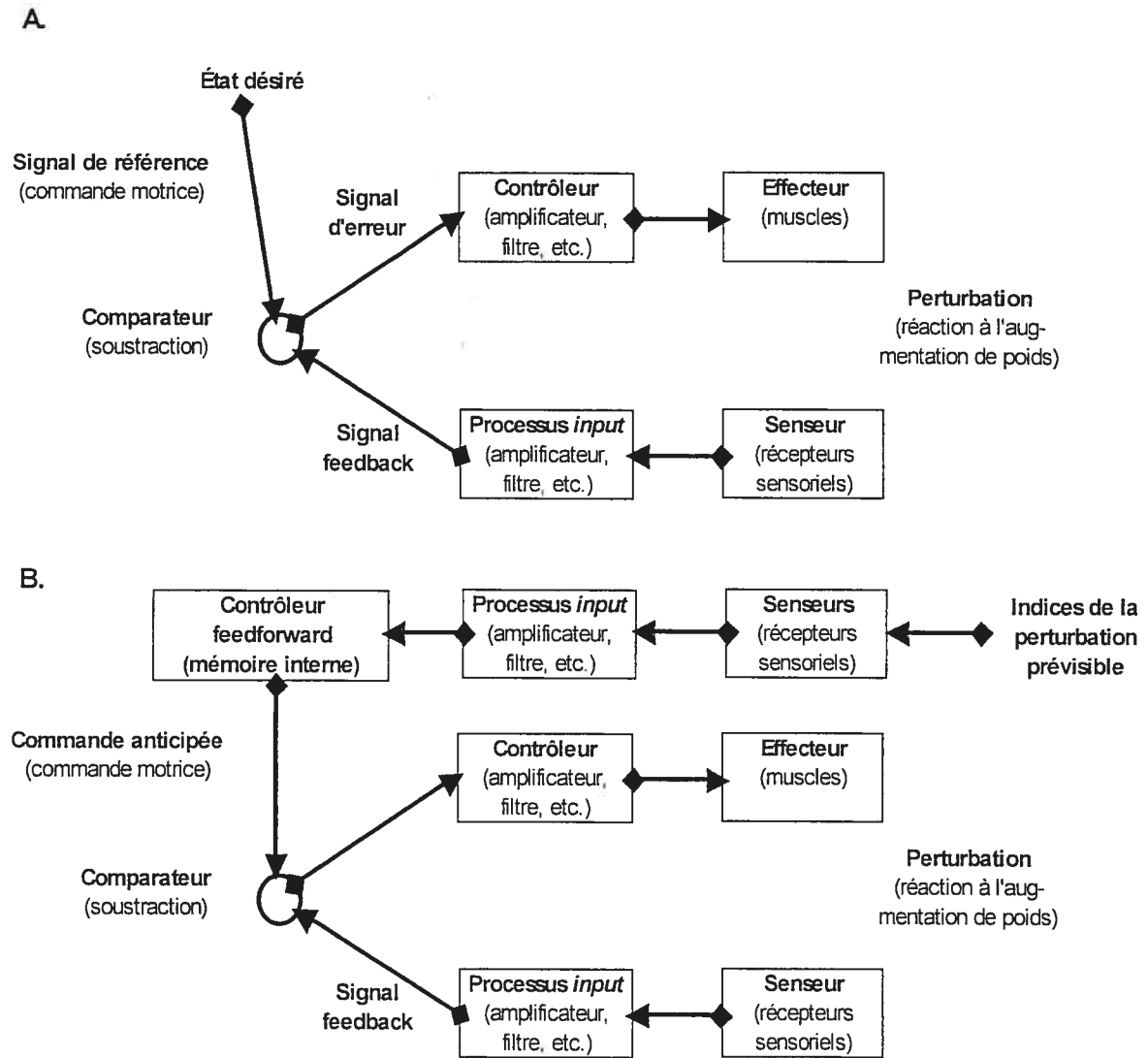


Figure 4 : Schémas des boucles de contrôle du mouvement par (a) boucle feedback et par (b) boucles feedback et feedforward (modifié d'après la figure proposée par Ghez et Krakuer 2001)

#### 2.4.2 Le cervelet contrôle l'inhibition réciproque du recrutement musculaire multiarticulaire

Smith (1993, 1996) proposa que la synergie musculaire soit considérée en terme de contraction musculaire simultanée, telle qu'observée dans les tracés EMG, où l'inhibition réciproque et la co-contraction entre muscles antagonistes représentent, dans un contexte donné, l'unité élémentaire des synergies musculaires afin de contrôler la raideur articulaire nécessaire pour effectuer les mouvements de manière la plus fluide possible. Les travaux de Ito et ses collaborateurs (1966a, 1966b, 1968) et de Massion (1973) ont permis de démontrer que les cellules de Purkinje avaient un rôle inhibiteur sur les cellules nucléaires qui, elles-mêmes, avaient un rôle facilitateur sur les longues voies motrices descendantes. Dès lors, l'action des cellules de Purkinje a un effet « disfacilitateur » sur les motoneurones spinaux (Llinàs 1964), alors qu'une stimulation électrique des noyaux cérébelleux induit une co-contraction des muscles antagonistes chez le singe éveillé (Rispa-Padel, Cicirata et Pons 1982).

La Figure 5 représente le processus de contrôle de l'unité élémentaire de la synergie musculaire par le cervelet, tel que conceptualisé par Smith (1993, 1996). Brièvement, en augmentant la fréquence de décharge des cellules de Purkinje, le système nerveux peut effectuer le recrutement de muscles spécifiques et relâcher les muscles antagonistes (inhibition réciproque). Ce processus pourrait agir fonctionnellement comme un interneurone inhibiteur de type Ia, mais en ayant une action beaucoup plus globale que les interneurones spinaux. Par contre, lorsque la quantité de signaux afférents au cortex cérébelleux diminue, la fréquence de décharge des cellules de Purkinje est réduite et le système nerveux facilite dès lors une co-contraction des muscles antagonistes, tel que démontré par Frysinger et al. (1984) qui observèrent l'activité du cortex cérébelleux chez des singes effectuant des tâches impliquant la musculature de l'avant-bras en co-contraction antagoniste et en inhibition réciproque.

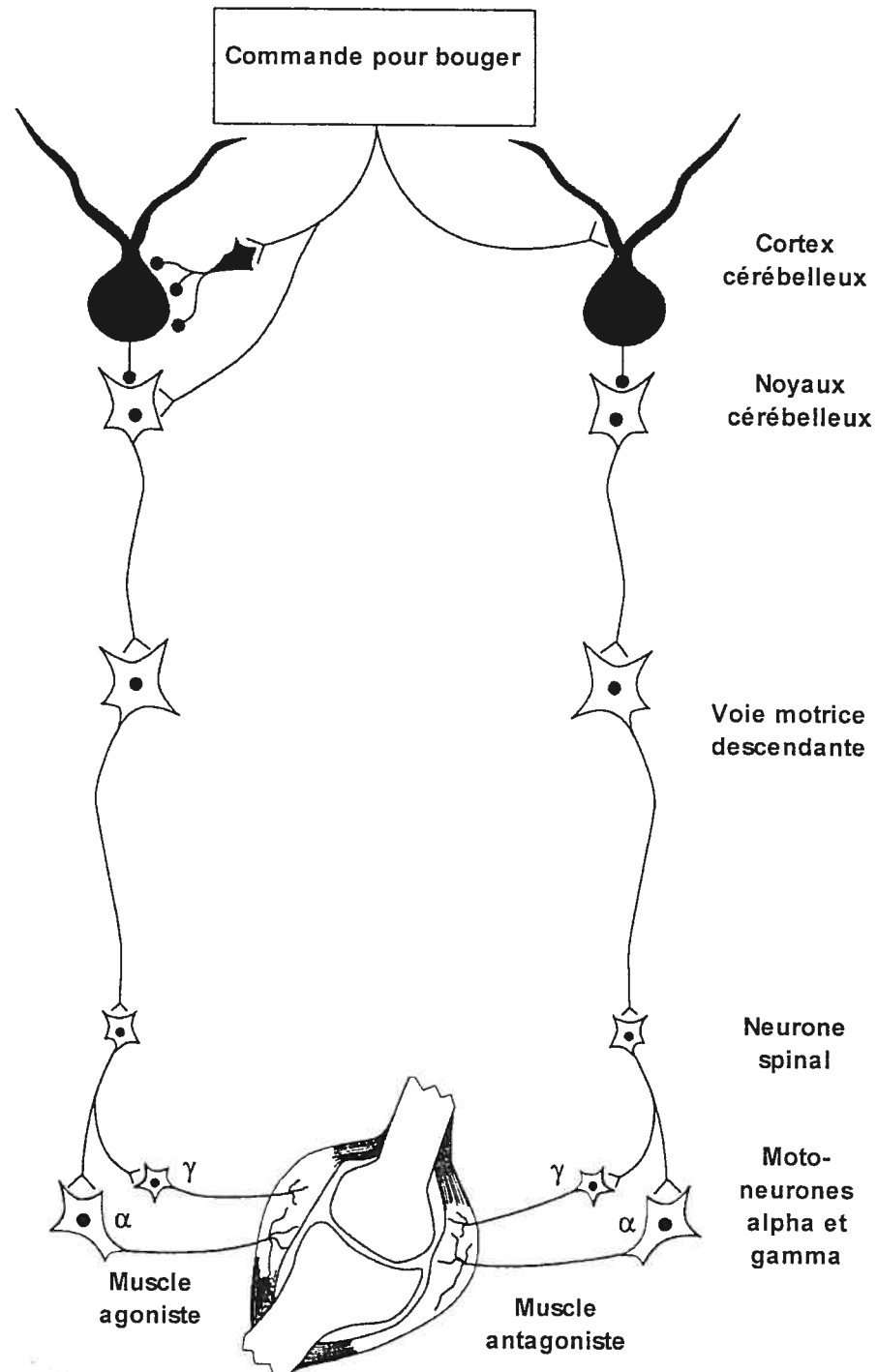


Figure 5 : Modèle du contrôle cérébelleux sur les unités élémentaires synergistiques (d'après Smith 1996).

### 2.4.3 Le cervelet est impliqué dans le contrôle de la co-contraction musculaire durant la préhension

Bourbonnais et Smith (1981) ont utilisé une tâche où des singes étaient entraînés à exercer une force isométrique sur un objet permettant de mesurer les forces de compression, alors que leur poignet était bloqué par une orthèse. Ces auteurs enregistrèrent l'activité électromyographique de 24 muscles intrinsèques et extrinsèques de la main et montrèrent que les muscles antagonistes étaient tous activés durant la phase de maintien de la force isométrique. Les enregistrements extracellulaires effectués dans la zone intermédiaire du cortex cérébelleux montraient que près de 54 % des cellules identifiées comme cellules de Purkinje grâce aux décharges complexes (*complex spikes*) et 40 % des cellules non identifiées répondaient à l'activité tonique durant le maintien. Les cellules de Purkinje répondaient généralement avec une diminution de leur activité (71 %), alors que les cellules non identifiées répondaient principalement avec une augmentation de la fréquence de décharge de base (81 %). Cette étude apporta les premières évidences en faveur d'un contrôle cérébelleux des forces appliquées durant une pince digitale isométrique.

En 1983, Smith, Frysinger et Bourbonnais proposèrent une synthèse des expériences réalisées chez des primates non humains dans des tâches de manipulation. D'abord, Thach (1970a, 1970b) démontra que les cellules cérébelleuses du cortex et des noyaux dentelé et interposés commençaient à moduler leur décharge avant le déclenchement de mouvements rapides du poignet. Cependant, il y a une séquence temporelle particulière dans l'implication de ces différentes structures. En effet, Thach (1975) rapporta que le dentelé semblait être actif avant le cortex moteur primaire dont l'activation précédait celle des noyaux interposés, suggérant un rôle important du noyau dentelé dans le déclenchement des mouvements. Cette suggestion fut appuyée par la suite par différentes expériences où les singes subissaient des lésions dans le dentelé et dont les mouvements étaient initiés avec des temps de réaction accrus (Lamarre, Spidalieri et Lund 1981; Vilis et Hore 1980).

Dans des mouvements de saisie isométrique observés chez le singe, Smith et ses collaborateurs (1981, 1983) rapportent que les cellules de Purkinje tendent à décroître leur fréquence de décharge, alors que les cellules non identifiées du cortex cérébelleux

l'accroissent, puisque les cellules de Purkinje répondaient généralement avec une diminution de leur activité (71 %), alors que les cellules non identifiées répondaient principalement avec une augmentation de la fréquence de décharge de base (81 %). Cependant, Espinoza et Smith (1990) rapportèrent des fréquences de décharge légèrement différentes pour les cellules de Purkinje du lobule V (avec extension aux lobules IV et VI), alors que leurs singes effectuaient une tâche de saisie – levée – maintien d'un objet (un appareil monté sur moteur linéaire qui peut simuler différentes forces verticales) au lieu d'appliquer simplement une force isométrique comme Bourbonnais et Smith (1981).

En effet, Espinoza et Smith (1990) ont enregistré la fréquence de décharge de cellules du cortex cérébelleux intermédiaire et latéral. Ils rapportèrent que 56 % des cellules de Purkinje et 80 % des cellules non identifiées augmentaient leur fréquence de décharge lors de la saisie et de la levée de l'objet. La fréquence de décharge était également corrélée avec la rugosité de la surface de l'objet pour 59 % des cellules de Purkinje et 67 % des cellules non identifiées. Par contre, ils rapportent que près de 66 % des cellules ne montrent aucune relation significative entre les forces appliquées sur l'objet et la fréquence de décharge des cellules cérébelleuses.

#### **2.4.4 Le cortex cérébelleux est impliqué dans les boucles de contrôle anticipant l'arrivée d'une perturbation prévisible**

Utilisant une tâche de préhension similaire à celle d'Espinoza et Smith (1990), Dugas et Smith (1992) entraînaient des singes à saisir, lever et maintenir à quelques centimètres de sa position initiale un objet afin de recevoir, en récompense, du jus de fruit. L'objet à saisir est une pastille (*tab*) qui est la partie externe d'un appareil monté sur un moteur linéaire qui peut se déplacer verticalement. Le moteur linéaire permet de simuler différentes masses. Durant la phase de maintien (figure 1), des blocs d'essais consécutifs comprenant une perturbation simulant une augmentation du poids de l'objet obligeaient les singes à accroître les forces appliquées sur l'objet de manière à ce que celui-ci ne leur glisse pas entre les doigts et reste maintenu dans la fenêtre de hauteur désirée et signalée par un son.

Une fois l'entraînement terminé, ces auteurs examinèrent les patrons EMG et les forces développées, ainsi que le déplacement de l'objet. Ils démontrèrent deux formes de réponse à la perturbation prévisible. D'une part, la perturbation déclenchait une réponse ressemblant à un réflexe (*reflex-like response*) avec des latences comprises entre 30 et 100 ms dans les patrons EMG (30 à 50 ms), les patrons de décharges cellulaires (45 +/- 14 ms) et les patrons de forces appliquées sur l'objet (50 à 100 ms). Ces auteurs relevaient que près de 53 % des neurones du cortex cérébelleux répondaient de manière *reflex-like* à la perturbation. Ce concept de réponse *reflex-like* a été proposé pour décrire les réponses physiologiques qui surviennent à courte latence (inférieure à 100 ms après l'arrivée de la perturbation) et, vraisemblablement, sans contrôle associé aux processus cérébraux, mais plutôt associé aux processus d'intégration sensorimotrice impliquant le cervelet (Dugas et Smith 1992).

D'autre part, une autre forme de réponse apparaissait avec la répétition par bloc d'essais présentant une perturbation qui devenait dès lors prévisible. En effet, l'activité musculaire devenait modulée préalablement à l'arrivée de la perturbation dans plusieurs, mais pas tous, les muscles intrinsèques et extrinsèques de la main. Les forces de préhension étaient également modulées avant le déclenchement de l'augmentation simulée du poids de l'objet. Les patrons de force montraient que le déclenchement de l'augmentation des forces de compression avait un décours varié, mais reflétait l'augmentation de la rigidité posturale de la main afin de réduire le déplacement de l'objet lorsque survenait ensuite la perturbation. Cette réponse physiologique qui survient préalablement à l'arrivée de la perturbation pouvait, vraisemblablement, être associée aux processus d'intégration sensorimotrice impliquant le cervelet, mais aussi, possiblement, les aires motrices cérébrales.

Confirmant les travaux rapportés par Strick (1983), les travaux de Smith et ses collaborateurs (1992, 1993) ont suggéré qu'un des rôles du cervelet consiste à anticiper le changement de charge sur les muscles actifs et créer une forme de plate-forme posturale stable qui module la rigidité articulaire. En effet, Dugas et Smith (1992) examinèrent l'activité cellulaire des lobules IV, V et VI du cortex cérébelleux. La localisation de leurs sites d'enregistrement dans le cortex cérébelleux correspondait à la zone intermédiaire et éventuellement, mais dans une moindre mesure, à la zone latérale. Ils décrivent l'activité cellulaire durant la tâche décrite ci-dessus en fonction de l'arrivée de la perturbation

survenant durant la phase de maintien (voir figure 1). Leurs résultats montrent que 5 % des cellules enregistrées avaient une activité préparatoire pure et 20 % combinaient la réponse préparatoire à celle décrite comme réflexe. Ainsi, c'est près de 25 % des cellules du cortex cérébelleux qui répondaient de manière préparatoire à l'arrivée d'une perturbation prévisible, avec une réponse déclenchée, en moyenne, environ 450 ms avant que ne survienne la perturbation.

Dès lors, Smith (1993, 1996) proposa l'hypothèse que le cervelet aurait un rôle majeur dans le contrôle des synergies musculaires. Ce rôle est concomitant à celui qui permet la correction d'erreur en cas de déviation entre le mouvement planifié et celui concrètement réalisé et, tel que le prédisait le modèle d'Allen et Tsukahara (1974), le cervelet semble avoir un rôle particulier dans l'intégration des signaux de feedback et *feedforward* afin d'anticiper et d'adapter les synergies musculaires des mouvements multiarticulaires aux réalités changeantes du contexte d'exécution de ces mouvements. Il reste cependant à déterminer si, selon le modèle d'Allen et Tsukahara (1974), les cellules répondant de manière préparatoire aux perturbations sont, ou ne sont pas, exclusivement dans la section dorsale du noyau dentelé ou si, ce qui pourrait être plus plausible, les cellules ayant des réponses préparatoires pourraient se trouver également dans les noyaux interposés tel que pourraient le suggérer les enregistrements de Dugas et Smith (1992) dans la partie intermédiaire du cortex cérébelleux.

#### **2.4.5 Le cervelet est impliqué dans le contrôle des moments de force multiarticulaires**

Lorsque Babinski et al. (1899a, 1899b, 1913) ont défini la notion de synergie musculaire comme étant une faculté de recruter simultanément divers muscles pour générer un geste, ils se référaient principalement à la cinématique du mouvement, relativement fluide chez les personnes en santé, mais montrant, chez des patients cérébelleux, des tremblements d'action, des difficultés à calibrer les mouvements et des déficits spatio-temporels lors de succession de mouvements rapides (adiadococinésie). Plus récemment, Smith (1985, 1993) a suggéré que la synergie musculaire impliquait deux aspects interreliés. D'une part, il y a le recrutement des muscles qui seront contractés dans une séquence temporelle précise et, d'autre part, il y a le mode de recrutement en lui-même, tel que montré par la figure 5, en mode de cocontraction antagoniste ou en inhibition réciproque.



Dans le cas de la préhension digitale, le contrôle des synergies musculaires concerne non seulement les articulations des doigts et du poignet, mais également celles du coude et de l'épaule, voire du support postural impliquant le corps tout entier.

Dès lors, le contrôle prédictif et correctif des interactions entre les articulations, donc des moments de force générés par la mobilisation de celles-ci, pourrait être un des rôles cruciaux joués par le cervelet qui doit prédire ces effets afin d'ordonner efficacement la séquence de recrutement musculaire. Or, en cas de lésions cérébelleuses, l'asynergie et l'adiadococinésie observées chez des patients reflètent un déficit au niveau de l'organisation spatiale et temporelle des mouvements, alors que le contrôle de la force semble conservé (Babinski 1913; Smith 1993). Plus tard, Bastian et ses collaborateurs (1996, 1997, 1999, 2000) utilisèrent différentes tâches de pointage et de saisie en vol de balle chez des patients cérébelleux. Cette équipe démontra que le déficit moteur majeur de ces patients tenait dans leur incapacité à contrôler les interactions articulaires qui génèrent des moments de force durant les différents mouvements du bras et de la main. On constate donc que les lésions cérébelleuses réduisent la capacité des patients à pouvoir prédire et contrôler les moments de force articulaires durant les mouvements, ce qui génère des asynergies où les muscles ne sont plus nécessairement recrutés de manière efficace en fonction de l'intention du geste.

En fait, les fibres moussues transmettent, via plusieurs noyaux de relais, les informations motrices (le plan moteur intentionnel) et sensorielles (le mouvement corporel) de manière diffuse, alors que les fibres grimpantes transmettent un signal précis en provenance uniquement de l'olive inférieure qui reçoit, elle aussi, des signaux moteurs et sensoriels, mais également des signaux efférents du cervelet. Selon Gellman, Gibson et Houk (1985), l'olive aurait pour fonction de détecter les erreurs de mouvements et d'envoyer des trains de potentiels d'action, les décharges complexes, vers le cortex cérébelleux afin de produire, à court terme, une correction du mouvement en cours d'exécution et, à long terme, un apprentissage moteur tenant compte des essais et erreurs des mouvements réalisés dans les différents contextes d'exécution. Si cette suggestion est plausible puisque Gellman et al. (1985) ont montré que les cellules de l'olive inférieure répondent mieux aux stimulations inattendues qu'aux signaux continus, le cervelet aurait un rôle plus « passif » au niveau de la détection des erreurs de mouvement. Cependant, il est possible que cette détection d'erreur soit associée à l'olive inférieure lorsqu'elle survient durant le

mouvement, alors que le cervelet pourrait prédire l'arrivée possible d'une erreur, sur la base des mouvements réalisés antérieurement, avant que cette erreur de mouvement n'arrive réellement.

Dès lors, lorsque le mouvement se déroule de manière idéale, le cortex cérébelleux recevrait des signaux diffus en provenance des centres sensorimoteurs et transmettrait un signal efférent qui module la rigidité articulaire en contribuant au recrutement des synergies musculaires adéquates quelques millisecondes avant le mouvement particulier. Le cervelet serait capable d'anticiper les effets des moments de force articulaires inhérents à la contribution des segments mobilisés par les synergies musculaires et de réduire le tremblement dynamique inhérent au traitement des signaux nerveux. La décharge des cellules de Purkinje serait associée, dans le cas où le mouvement exécuté serait similaire à celui qui fut planifié, uniquement à des fréquences simples et, donc, à des signaux afférents en provenance des fibres moussues (Ojakangas et Ebner 1994). C'est l'action combinée des fibres moussues et des fibres grimpantes qui confère au cervelet le concept de « machine neuronale » introduit par Eccles, Ito et Szentagothai (1967) qui prédisent que le cervelet est capable de « sculpter » les mouvements volontaires, processus physiologique à la base de l'apprentissage moteur.

Par conséquent, la fréquence de décharge des cellules nucléaires pourrait refléter une contribution des fibres moussues avant et, éventuellement, après l'arrivée d'une perturbation et une contribution des fibres grimpantes avant l'arrivée de cette perturbation. Les fibres moussues participeraient donc à la réponse préparatoire, alors que les fibres grimpantes, elles, participeraient aux réponses correctrices lors d'une perturbation lorsque le singe maintient un objet en position stable à une hauteur déterminée. La fréquence de décharge des cellules nucléaires pourrait contribuer à l'une des réponses à la perturbation, soit préparatoire, soit correctrice (*reflex-like*), voire les deux réponses, tel que rapporté pour 20 % des cellules du cortex cérébelleux par Dugas et Smith (1992). L'action combinée de ces fibres permettrait de construire une réponse efficace pour éviter le glissement de l'objet lors d'une perturbation prévisible et pourrait refléter un modèle interne permettant au système nerveux central de générer une synergie musculaire efficace qui permette au singe de recevoir sa rasade de jus de fruit en récompense à la réussite de la tâche.

## 2.5 Ambiguïtés

Il reste un certain nombre de questions touchant l'organisation fonctionnelle du cervelet. D'abord, s'il est proposé par Allen et Tsukahara (1974) que le cervelet est impliqué dans les boucles de rétroaction interne (partie latérale du cortex cérébelleux et noyau dentelé) et externe (partie intermédiaire du cortex cérébelleux et noyaux interposés), comment se fait-il que nous retrouvons une organisation médiolatérale des symptômes moteurs lors des injections (Thach et al. 1992) ou comment se fait-il que l'on ne retrouve pas de convergence d'informations vers une structure cible pour permettre au cervelet de jouer son rôle de comparateur entre le geste à faire et le geste réalisé (Allen et Tsukahara 1974) ? Pour cette dernière question, la longueur des fibres parallèles pourrait être une évidence en faveur d'une comparaison émergeant de ces nombreux contacts sur les cellules de Purkinje (Eccles et al. 1967; Thach et al. 1992). Cependant, bien que cette hypothèse ne nie pas la première, il se peut que la ségrégation proposée par Allen et Tsukahara (1974) soit moins stricte que ne le propose leur modèle. Enfin, plusieurs auteurs (voir Schmamman 1998) suggèrent que la partie latérale du cervelet pourrait être également impliquée dans le traitement cognitif et émotionnel.

Il reste également à clarifier les effets des inactivations réversibles par rapport aux mouvements des doigts. En effet, Thach et al. (1992) rapportèrent que les injections effectuées dans le noyau dentelé étaient les plus invalidantes pour l'animal tentant de saisir des morceaux de nourriture que lorsque celles dans la partie intermédiaire, alors que d'autres auteurs (Cooper et al. 2000; Martin et al. 2000) qui ont inactivé le noyau dentelé chez le chat rapportent peu de résultats significatifs, alors qu'ils constatent d'importants déficits moteurs de la patte dans des mouvements de saisie et d'atteinte lors des injections de muscimol effectuées dans les noyaux interposés. Les récentes études rapportées par plusieurs auteurs (voir Schmamman 1998) présupposent également que le dentelé jouerait un rôle dans l'organisation spatiotemporelle du mouvement, mais également au niveau cognitif.

### 3 Hypothèses de recherche

Sur la base du modèle explicatif d'Allen et Tsukahara (1974) nous avons posé trois hypothèses pour mieux comprendre le rôle de l'intégration sensorimotrice durant la préhension digitale. La première expérience est menée chez des sujets humains, alors que les deux autres sont réalisées chez des macaques *fascicularis*. Ces expériences ont toutes trois été approuvées par les comités d'éthique de l'Université de Montréal. Elles ont nécessité le recours à vingt sujets humains et trois singes, dont les deux derniers ont donné des résultats exploitables, alors que le premier fut euthanasié suite à des complications postchirurgicales.

Une première étude vise à essayer de déterminer pourquoi les forces de préhension sont-elles dramatiquement augmentées lorsque le sujet humain saisit un objet avec les doigts anesthésiés. En effet, la saisie digitale est un mouvement complexe qui requiert un dosage très fin des forces exercées sur l'objet afin qu'il ne glisse pas et ne soit pas écrasé par les doigts (Johansson et Westling 1984). Or, après anesthésie des nerfs digitaux, le couplage des forces était perturbé et la force de saisie était démultipliée anormalement. Sur la base des théories entourant l'existence de modèles internes et des boucles de rétroaction interne, il apparaît plausible que la mémorisation des gestes précédents effectués avec une sensation cutanée intacte aurait dû permettre de minimiser l'augmentation des forces de compression, même après la perte du feedback cutané. Or, le modèle interne ne semble pas pouvoir compenser la perte des récepteurs cutanés. Aussi, l'objectif de cette étude était d'explorer le rôle des informations cutanées, visuelles et proprioceptives chez des sujets en santé (avec ou sans feedback visuel et cutané) et chez une patiente atteinte de polyneuropathie des fibres de gros calibre innervant les différentes parties du corps en-dessous du menton dans une tâche de préhension. Nous faisons l'hypothèse que les sujets ont de la difficulté à percevoir les forces tangentielles et que, dès lors, le positionnement des doigts pourrait être inadéquat et l'application des forces pourrait ne plus être réalisée de manière isométrique.

Une seconde étude explorait le rôle des noyaux cérébelleux dans l'augmentation des forces de préhension pour contrer une augmentation de poids simulée de l'objet grâce à des enregistrements unitaires de cellules chez le singe. Comme le cervelet reçoit des afférences spinales et corticales, il semble jouer un rôle de « comparateur » entre la

planification du mouvement et sa réalisation grâce à l'intégration de nombreuses afférences. La partie intermédiaire du cortex cérébelleux et les noyaux interposés reçoivent des afférences sensorielles périphériques, alors que la partie latérale du cortex cérébelleux et le noyau dentelé reçoivent des afférences corticales (Allen et Tsukahara 1974). Par conséquent, il est supposé que ces noyaux participent, de manière ségréguée, aux boucles de rétroaction externe (réponse réflexe – noyaux interposés) ou interne (réponse préparatoire – noyau dentelé). Par contre, il est possible que cette ségrégation soit moins importante qu'escompté si les noyaux ont un rôle important au niveau de l'intégration des signaux d'erreur et de planification, où les cellules codant ces différentes réponses pourraient être contenues dans les noyaux dentelé et interposés, voire seulement dans les seconds.

Une troisième étude tentera de clarifier le rôle des noyaux en les inhibant de manière réversible. Cette étude, qui complète la seconde, tentera de déterminer quels déficits sensorimoteurs découlent d'inactivations réversibles des noyaux cérébelleux. Sur la base des études de Thach et al. (1992), il est supposé que les déficits observés sont spécifiques au noyau dentelé et que l'on pourrait avoir une organisation médio-latérale de la représentation nerveuse de l'organisation axio-proximo-distale de l'effecteur ostéomusculaire. Sur la base du modèle d'Allen et Tsukahara (1974) et des résultats rapportés par Thach et al. (1992), on devrait peut-être avoir des déficits induisant un tremblement dynamique durant la réalisation des mouvements lorsque l'inhibition est réalisée dans les noyaux interposés, alors que lorsque l'inactivation a lieu dans le dentelé, le singe aurait des incapacités à effectuer des mouvements fractionnés et à anticiper les perturbations. Cependant, sur la base des récentes découvertes anatomiques et cliniques sur les connexions du dentelé (voir Schmähmann 1998), les déficits sensorimoteurs pourraient être moins importants lorsque l'on inactive le dentelé que lorsque les noyaux interposés sont inactivés. De même, il reste à clarifier les effets des inactivations réversibles par rapport aux mouvements des doigts puisque Thach et al. (1992) rapportèrent que les injections effectuées dans le noyau dentelé étaient les plus invalidantes pour l'animal tentant de saisir des morceaux de nourriture que lorsque celles dans la partie intermédiaire, alors que d'autres auteurs (Cooper et al. 2000; Martin et al. 2000) qui ont inactivé le noyau dentelé chez le chat rapportent peu de résultats significatifs au niveau du contrôle distal de la patte.

**THE EFFECTS OF DIGITAL ANESTHESIA ON FORCE CONTROL  
USING A PRECISION GRIP**

Joël Monzée, Yves Lamarre and Allan M. Smith  
Centre de Recherche en Sciences Neurologiques  
Département de Physiologie  
Université de Montréal

Running title: Effect of digital anesthesia on grip force control

Abstract	1 page
Manuscript text	17 pages
Acknowledgements	1 page
References	2 pages
Tables	3 pages
Legends	3 pages
Figures	9 pages
Total	36 pages

Address to which correspondence should be sent:

Dr. Allan M. Smith  
Centre de Recherche en Sciences Neurologiques  
Département de Physiologie  
Université de Montréal  
C.P. 6128 Succursale Centre ville  
Montréal, Québec H3C 3T8

## Abstract

A total of twenty right-handed subjects were asked to perform a grasp-lift-and-hold task using a precision grip. The grasped object was a one-degree-of-freedom manipulandum consisting of a vertically mounted linear motor capable of generating resistive forces in order to simulate a range of object weights. In the initial study, seven subjects (6 women, 1 man, ages 24 to 56) were first asked to lift and hold the object stationary for four seconds. The object presented a metal tab with two different surface textures, and offered one of four resistive forces (0.5 N, 1.0 N, 1.5 and 2.0 N). The lifts were performed both with and without visual feedback. Next, the subjects were asked to perform the same grasping sequence again after a ring block anesthesia of the thumb and index finger with mepivacaine. The objective was to determine the degree to which an internal model obtained through prior familiarity might compensate for the loss of cutaneous sensation. In agreement with previous studies, it was found that all subjects applied significantly greater grip force after digital anesthesia, and the coordination between grip and load forces was disrupted. It appears from these data, that the internal model alone is insufficient to completely compensate for the loss of cutaneous sensation. Moreover, the results suggest that the internal model must have either continuous tonic excitation from cutaneous receptors, or at least frequent intermittent reiteration in order to function optimally.

A subsequent study performed with ten additional subjects (9 women and 1 man, ages 24 to 49) indicated that with unimpaired cutaneous feedback, the grasping and lifting forces were applied together with negligible forces and torques in other directions. In contrast, after digital anesthesia, significant additional linear and torsional forces appeared, particularly in the horizontal and frontal planes. These torques were thought to arise partially from the application of excessive grip force and partially from a misalignment of the two grasping fingers. These torques were further increased by an imbalance in the pressure exerted by the two opposing fingers. Vision of the grasping hand did not significantly correct the finger misalignment after digital anesthesia. Taken together, these results suggest that mechanoreceptors in the fingertips signal the source and direction of pressure applied to the skin. The nervous system uses this information to adjust the fingers and direct the pinch forces optimally for grasping and object manipulation.

## Introduction

Studies of the forces employed in object manipulation using a precision grip have found that the grip forces are optimally sufficient to prevent accidental slips and yet are not so excessive as to crush a fragile object or to cause muscle fatigue (Johansson and Westling, 1984a; Westling and Johansson, 1984). These investigations suggested that in precision grasping, the pinch force and its rate of application were determined by the anticipated weight and friction of the object. It was also shown that the grip force was affected by the margin of safety, set by the individual based on prior experience. A critical supporting observation was that cutaneous anesthesia of the thumb and index finger disrupted the coordination between the grip and lifting forces that was normally adapted to the friction between the object and the skin resulting in slips especially with relatively heavier objects presenting low-friction surfaces (Johansson and Westling 1984a; Westling and Johansson 1984). Furthermore, Collins et al. (1999) showed that cutaneous afferents signaling contact with a target object play an important role in triggering and regulating the finger muscle activity during grasping. Loss of tactile sensation has also been associated with a significant increase in the overall grip force applied to the object both during grasping and lifting as well as during static holding.

Although initially the appropriate application of grasping and lifting forces to a novel object depends on feedback from cutaneous afferents of the hand, further familiarity gained through manipulatory experience contributes to the formation of a memory trace or internal model of the physical properties of the grasped object (Johansson and Westling 1984b; 1988; Gordon et al 1991, 1993). The acquired internal model not only contributes to the pre-programming of grip and lifting forces, but also to the changes in grip forces anticipating the tangential forces on the skin caused by the changes in acceleration occurring during oscillatory movements of a hand-held object (Flanagan and Wing 1993, 1997).

It might be expected that once acquired, the internal model based on knowledge of an object's inertial and frictional properties would compensate for any loss of cutaneous sensation from local anesthesia (Jenmalm and Johansson 1997; Johansson and Westling 1984a). However, it seems that when subjects are asked to grasp a familiar object with anesthetized fingers, the grip forces were consistently excessive despite extensive prior



experience with the object (Häger-Ross and Johansson 1996; Jenmalm and Johansson 1997; Johansson and Westling 1984a; Johansson et al 1992; Westling and Johansson 1984). Certainly, the absence of a sense of friction explains why grip forces are higher during the first few lifts of a familiar object and any additional uncertainty about slips induced by changes in acceleration would further encourage the use of greater grip forces. As further evidence of the central nervous system's capacity to compensate for the loss of cutaneous feedback, Johansson and Westling (1984a) reported that when subjects alternatively lifted the same object with an anesthetized and un-anesthetized hand, the grip force in the insensate hand was influenced by the experience of the sensate hand. It would seem therefore, that prior tactile experience helps to reduce excessive grip forces on subsequent trials without tactile feedback. That is, one could hypothesize that repeated practice with grasping the same object with anesthetized fingers should lead to some grip force reduction based on the internal model of the object's inertial properties. The objective of the present study was to examine the capacity of an acquired internal model to compensate for the loss of normal cutaneous sensation after digital anesthesia.

## Methods

### *The Task*

The subjects were seated comfortably with the right arm abducted at about 30°, the elbow flexed at about 90° and the forearm resting on a firm, supporting surface. At a signal from the experimenter, the subjects were instructed to grasp a metal tab between the thumb and index finger and to lift it about 2.5 cm and maintain this position stationary for four seconds. Certain trial blocks were conducted without visual feedback and although the subjects were not blindfolded, they were able to turn the head such that not even peripheral vision of the arm was available. A 1.0 kHz tone signaled to the subject that the armature had been lifted to the desired height between 1.5 and 3.5 cm. At the conclusion of testing with intact sensation, anesthesia of the thumb and index was achieved by a ring-block infiltration of the digital nerves around the metacarpal-interphalangeal joint at the base of each finger with mepivacaine. Infiltration continued until all sensation in the two fingers was abolished as indicated by complete insensitivity to skin contact with a camelhair brush and Semmes-Weinstein monofilaments. The loss of cutaneous sensation was repeatedly verified throughout testing. In general, the local anesthesia lasted for about two hours but in a few subjects supplementary injections were required before the conclusion of testing.

### *Statistical analysis*

In general, the data were evaluated using either T-tests for paired comparisons, correlation coefficients or one or two-way analyses of variance. The peak force on each trial during the dynamic lifting phase was identified and averaged and the forces and torques were averaged over the last 500 ms on each trial to obtain a mean value for the static phase.

### *Apparatus*

The apparatus used in the present experiment was modified and improved after the preliminary experiments suggested the presence of forces other than those involved with grasping and lifting. The device illustrated in Figure 1, is the improved version of a similar

apparatus used in an earlier study (Cadoret and Smith 1996). The one-degree of freedom armature was set in a compressed air bushing that allowed near frictionless movement in the vertical direction. The voltage applied to the coil provided a range of resistive forces opposing lifting. Flat rectangular grasping surfaces for the thumb and index finger were attached to a horizontal strut mounted at  $90^\circ$  to one end of the armature. A load cell measured the total compression or grip force between the index and thumb, and a second load cell mounted on the armature measured the vertical or lifting force on the armature.

A lightweight (9.4 g) 6-axis force-and-torque sensor (Nano-6-axis force and torque transducer ATI Industrial Automation®, Garner, NC, USA) was added to measure side to side (X-axis), and up and down (Y-axis), and pushing and pulling (Z-axis) forces. The three force traces were fed to a proprietary analog to digital converter with 16-bit precision at a conversion rate of 250 Hz and which was used to calculate the three torque components. The inset above the force transducer in Figure 1 indicates the directions of the X, Y and Z linear forces. The curved arrows indicate the planes about the X, Y and Z-axes of the clockwise or counterclockwise rotational forces that have been called the X, Y and Z torques. With this arrangement, the vertical load cell essentially replicated the Y-axis force measurement. However the length of the strut bearing the grasping tabs provided a significant lever arm and contributed to the X-axis torque shown in Figure 6G, which will be discussed later. In contrast, the grip-force, load cell measured the sum of the compression forces exerted by the thumb and index together, whereas the X-axis force output from the force and torque sensor measured the force differential between the two fingers. Taken together, these two measures made it possible to calculate the force exerted by the index and thumb separately.

Finally, two high-resolution (67 points/cm<sup>2</sup>) ultra thin (0.1 mm) pressure-sensitive surfaces from Tekscan Pressure Measurement Systems® were added to each of the finger pads to record the pressure distribution under the thumb and index finger at a frequency of 100 Hz. During stationary holding the position of the fingers did not change allowing the position of the center of pressure under each finger to be calculated with accuracy.

### *Subjects and Parameters Investigated*

The ethics committee of the Faculty of Medicine of the Université de Montréal approved the experimental protocol, and a total of twenty right-handed subjects (17 women and 3 men) signed informed consent forms and volunteered to participate in this study. *Experiment one* focused on the effects of friction on grip forces applied before and after digital anesthesia. Three subjects (2 women and 1 man, aged 24 to 56) performed 10-trial blocks of the lift and hold task with either smooth metal and emery paper textures, three resistive forces (0.5 N, 1.0 N, and 2.0 N), with and without visual feedback, and finally with and without digital anesthesia. A further, four subjects (4 women, aged 24 to 28) performed the task with 25-trial blocks with the two textures, and a 1.5 N resistive force, and with and without visual and cutaneous feedback. The slip force or point at which the object slipped from the grasp was measured for each surface on a separate block of trials in which the subjects were required to first lift and hold the object and then gradually release until the resistive force caused it to slip from the grasp. The coefficient of friction was determined as the average ratio of the grip to load force at the moment of slip. The emery paper surface had an approximate coefficient of friction against the skin of about 1.74 whereas the smooth metal had an approximate coefficient of friction of about 0.73.

*Experiment two* focused on the forces exerted by the hand in a total of ten additional subjects (9 women and 1 man aged 24 to 49) who were tested with a simpler protocol focusing on the effects of local anesthesia, vision, and resistive force. These subjects were first tested on all conditions with sensation intact and then later after blocking the digital nerves to the thumb and index finger with mepivacaine. Each condition of resistive force (0.5 N, 1.0 N, and 2.0 N) and visual feedback were presented in 25-trial blocks in a balanced order randomizing the sequence of resistive force, and visual feedback conditions.

A third part of this study focused on different control conditions designed to provide a better understanding of the results. Three additional subjects provided unique data. The first was a healthy 25-year-old man naïve to the purpose of the experiment who we asked to perform a series of lift and hold movements with his fingers deliberately misaligned on the grasp surface. The second was a healthy 26-year-old woman who performed two blocks of 25 trials initially using a self-selected grip force and then later deliberately exerting a 9.0 N grip force which was similar to the mean force used by subjects with the fingers anesthetized. Finally, a third subject was a 50-year old woman suffering from a

polysensory neuropathy of both cutaneous and proprioceptive afferents (Forget and Lamarre 1987, Simoneau et al 1999).

## Results

### *Experiment One*

In the initial study, seven subjects were asked to perform repeated grasp, lift and hold sequences against four resistive forces (0.5 N, 1.0 N, 1.5 N and 2.0 N) and two surface textures (emery paper and smooth metal). Table 1a shows the average grip forces applied during the static holding. Two 2-way analyses of variance were used to test the effects of resistive force, texture and anesthesia on peak grip force and two additional analyses of variance were used to test the effects of resistive force, texture and anesthesia on mean static grip force. A 2-way analysis of variance of the effects of resistive force [ $F(1, 3) = 147.696, P < 0.001$ ] and digital anesthesia [ $F(1, 3) = 226.143, P < 0.001$ ] found both variables to have a significant effect on peak grip force. A similar 2-way analysis of variance for the effects of texture [ $F(1, 1) = 109.497, P < 0.001$ ] and digital anesthesia [ $F(1, 1) = 206.550, P < 0.001$ ] found both variables also to have a significant effect on peak grip force. Identical 2-way analyses of variance were used to evaluate the impact of resistive force, texture and anesthesia on mean static grip force. Resistive force [ $F(1, 3) = 160.068, P < 0.001$ ] and anesthesia [ $F(1, 3) = 344.720, P < 0.001$ ] were significant main effects and in a separate 2-way analysis of variance texture [ $F(1, 1) = 103.662, P < 0.001$ ] and anesthesia [ $F(1, 1) = 269.331, P < 0.001$ ] were found to be significant main effects.

The mean grip forces for ten trials lifting three opposing forces are illustrated for one subject in Figure 2A. With the fingers anesthetized, the grip force increased substantially. However, even without cutaneous feedback, this subject applied a greater mean grip force when lifting a greater resistive force suggesting that some awareness of the required lifting force must have been available to the subject, probably from proprioceptive feedback since no difference was found with or without visual feedback. Paradoxically, despite substantially increased grip force after digital anesthesia, most subjects initially dropped the object due to the inappropriate coordination of the grasping and lifting forces during the first few trials, particularly with the highest resistive force. No doubt these unrecoverable slips would have occurred even more frequently if we had used resistive forces equivalent to the 400-800 g weights used in most similar studies.

The same seven subjects were asked to grasp, lift and hold the uncovered smooth metal grasping tabs or the same tabs covered with an emery paper contacting the fingers. The local anesthesia resulted in a substantial increase in both the dynamic and static grip force for all subjects. Figure 2B shows the increase in mean grip force after digital anesthesia for a single subject lifting a 1.5 N resistance. The grip force increase was greater for the smooth metal surface than for the emery paper surface.

A two-way analysis of variance found that both surface texture [ $F(1, 1) = 6.12, P < 0.014$ ] and digital anesthesia [ $F(1, 1) = 134.49, P < 0.001$ ] significantly affected the latency between the grip force onset and the initiation of the load force. Both these observations are in agreement with earlier studies by Johansson and Westling (1984a). Figure 3A illustrates the 10-trial mean grip and load forces employed to lift a smooth metal object offering a 1.0 N resistance with and without digital anesthesia for a single subject. Figure 3B shows a single lifting trial after digital anesthesia. In both parts of Figure 3 the traces have been aligned on the onset of grip force. Without cutaneous feedback, the onset of lifting was delayed by several hundred milliseconds.

## *Experiment Two*

### *Digital anesthesia and the pre-programming of grip and lifting forces*

The grip forces used to lift three resistances of 0.5 N, 1.0 N and 2.0 N were tested in ten additional subjects. As in *experiment one*, the onset of lifting was significantly delayed without cutaneous feedback. A two-way analysis of variance indicated that both resistive force [ $F(1, 2) = 231.00, P < 0.001$ ] and anesthesia [ $F(1, 2) = 783.25, P < 0.001$ ] were significant factors determining the static grip force. The interaction was not significant. Table 1B shows that the static grip forces after anesthesia were significantly greater than with intact sensation. The smaller load forces of 0.5 N and 1.0 N produced force and torque patterns similar to the 2.0 N load force, although they were of smaller magnitude. The patterns were the same both with intact tactile sensation and after digital anesthesia, and for this reason, they will not be described in further detail.

The evidence that the grip and load force are preprogrammed after repeated lifting of the same weight, is derived in part from examining the phase planes of the grip and load force rates. That is, preprogrammed grip and load force rates appear to be single-peaked, bell-shaped and scaled to the loads to be lifted. Figure 4A shows the force traces from a series of 5 consecutive lifts for each of the three resistive forces (0.5, 1.0, and 2.0 N) for a single subject with intact cutaneous sensation. The phase planes shown on the right are appropriately scaled to the load although they are not really single peaked and only somewhat bell-shaped. Nevertheless, they contrast sharply with a second series of 5 consecutive lifts of the same three resistive forces for the same subject after local anesthesia of the thumb and index finger shown in Figure 4B. The grip force rate is greatly increased and both the grip and load force rates are poorly scaled to the resistive forces. The phase planes contain many more peaks or discontinuities, and the grip forces are not closely synchronized with the load force.

#### *Digital anesthesia and additional forces and torques*

In general, with tactile sensation intact, all subjects applied forces relatively efficiently during lifting and holding with minimal force expenditure in directions other than grasping or lifting (i.e. relatively small off-axis forces). The single exception was the X-axis torque noted in the methods (seen in Figure 6G) that represented a mechanical characteristic of the apparatus due to the 6.4 –7.0 cm lever arm depending on the position of the fingers rather than a feature of grip force application by the subject. This X-axis torque was unaffected by digital anesthesia in all subjects as shown by a two-way analysis of variance [ $F(1, 2) = 0.22, P > 0.64$ ].

With the fingers anesthetized, a T-test for paired comparisons indicated a significant increase in the absolute Z-axis torque for the last 500 ms of static holding in 9/10 subjects and a significant ( $P < 0.001$ ) increase in absolute Y-axis torque for 7/10 subjects during the same period. However, the average increase in Y-axis torque (from 47 N-mm to 107 N-mm) was much greater than the mean increase in Z-axis torque (from 7.6 N-mm to 18.0 N-mm). In addition, two linear forces were also significantly increased after the digital anesthesia. The X-axis force representing the force balance between the index and thumb increased in 6/10 subjects and the Z-axis force representing a force pushing away or



pulling toward the subject increased significantly ( $P < 0.001$ ) in 5/10 subjects. The mean forces and torques with and without cutaneous feedback are displayed in Table #2.

Figure 5 illustrates the mean grip force exerted by each finger before and after digital anesthesia for a single subject. For this particular subject, the thumb exerted slightly more force than the index even before digital anesthesia but the opposite was also observed in several subjects as well. The pressure exerted by each finger approximately doubled after digital anesthesia, which also increased the absolute force imbalance between the two digits. The analysis of variance found that the net lateral force ( $F_x$ ) was significantly increased after digital anesthesia [ $F(1, 2) = 58.95, P < 0.001$ ]. In addition, some subjects inadvertently pushed or pulled on the grasping surfaces after digital anesthesia. The mean increase in Z-axis force for the subject shown in Figure 5 is shown again in Figure 6F and illustrates a change from a very small pushing force to a more substantial pulling force as a result of digital anesthesia. This force would have required an increase in the grip force to keep the finger from sliding off the grasping surface.

Figure 6 shows the mean grip and load forces as well as the other forces and torques for the same subject shown in Figure 5, both before and after digital anesthesia. With intact sensation, the Y and Z torques and the X and Z linear forces were all relatively small. After anesthesia of the fingers, the subject generated significantly greater torques about the Y and Z-axis and significantly greater linear forces in the X and Z directions. Although some variations occurred from subject to subject, the pattern displayed by the subject shown in Figure 6 was fairly typical. From the forces recorded in all the subjects taken together, it was hypothesized that finger misalignment added an additional lever arm which when coupled with greater finger pressure created the Y and Z-axis torques. A slight horizontal misalignment of the fingers combined with an increased grip force could have added directly to the Y-axis torque, and similarly, a slight misalignment in the vertical plane could have added to the Z-axis torque.

#### *Finger misalignment and Y and Z-axis torques*

Tekscan<sup>®</sup> high-resolution, pressure-sensitive surfaces were used to provide evidence of the misalignment of the fingertips after digital anesthesia. Figure 7 illustrates a 3-D reconstruction of the area of contact pressure under the thumb and index finger during 500

ms of static holding a 2.0 N resistive load on three trials with tactile sensation intact and after digital anesthesia. The upper portion of Figure 7 illustrates the finger-pressure cones on three separate trials exerted prior to the injection of local anesthesia. The increased finger pressure after digital anesthesia is indicated by the greater height of these pressure cones as shown in the middle portion of Figure 7. Software algorithms from Tekscan® were used to determine the precise horizontal and vertical coordinates of the center of pressure for each finger during stationary holding. The difference between the centers of pressure of the thumb and index finger in the horizontal and vertical planes determined the lever arm contributing to the Y-axis and Z-axis torques respectively.

#### *Tactile anesthesia and finger alignment*

The horizontal and vertical misalignment of the two centers of pressure was noted for all subjects before and after digital anesthesia. Correlation coefficients were calculated between the alignment errors and the mean steady-state Y and Z-axis torques for the first five trials and the last five trials in each condition with and without the digital anesthesia. Table #3 shows the correlations between the horizontal alignment distance and the Y-axis torque and the vertical alignment distance and the Z-axis torque. These correlations ranged from  $r = 0.14$  ( $n = 20$ , not significant) to  $r=0.95$  ( $n=20$ ,  $P<0.001$ ). However, a significant correlation was found for at least one of the two axes for all ten subjects indicating that, in general, the finger misalignment significantly contributed to the Y and Z-axis torques. The Y and Z-axis torques together would have produced a resultant torque ( $T_r$ ) on the fingers calculated as

$$T_r = \sqrt{T_y^2 + T_z^2}$$

Table #3 also shows that the mean correlation between this resultant torque and grip force for all subjects was generally quite strong ( $r = 0.79$ , range 0.46- 0.98).

The mean resultant vertical and horizontal offset distance between the fingers for each of the ten subjects before and after digital anesthesia is shown in Figure 8 for the first and last five trials averaged together. A T-test applied to the alignment distance revealed that for 7/10 subjects there was a significant increase in the offset of finger pressure after digital anesthesia ( $P < 0.05$ ). Although the mean offset distance of 6.3 mm provided only a relatively small lever arm, when multiplied by the increased grip force, the product amounted to a significant torque component.

For three subjects (AM, KB and NS) the finger-offset distance was not significantly greater after digital anesthesia, although all three subjects increased grip force to the same degree as the other subjects. However, two of the three showed a substantial increase in the Z-axis linear force that would have required increased grip force to keep the fingers from slipping on the grasping surfaces by this pulling force.

#### *Effect of deliberately misaligned finger pressure*

To substantiate the causal link between finger alignment, and the Y and Z-axis torques, we asked an additional naïve male subject with cutaneous sensation intact to perform a series of 10 lifts against a 2.0 N resistive force with the fingers both aligned and then deliberately misaligned by about 20 mm in either the horizontal or vertical directions. Figure 9A shows that when the fingers were accurately aligned there was practically no Z-axis torque and the Y-axis torque was rather small. In contrast, Figure 9B shows that when the fingers were misaligned in the vertical direction, a significant Z-axis torque appeared with the same small amount of Y-axis torque. Figure 9C shows that misalignment in the horizontal direction caused a significant Y-axis torque with negligible Z-axis torque. Although not illustrated, the deliberate finger misalignment was also accompanied by a significant increase in the grip force.

#### *Effect of excessive grip force*

A second control was carried out to determine what effect excessive grip force would have by itself. A naïve female subject with cutaneous sensation intact was asked to perform a series of 10 lifts against a 2.0 N resistive force using the force of her own choosing and then a second series of 10 lift-and-hold trials using a 9.0 N grip force which was about the

average force used by subjects with anesthetized fingers. The mean misalignment distance under the control condition was 1.83 mm compared to 2.27 mm using excessive grip force, but a F-test indicated that this difference was not statistically significant. However the Y-axis torque increased from an average of 19.0 N-mm to 119.3 N-mm [ $F(1, 18) = 37.134, P < 0.001$ ] and the Z-axis torque increased from an average of 3.3 N-mm to 13.0 N-mm [ $F(1, 18) = 9.798, P < 0.001$ ].

#### *Grasping lifting and holding in a patient with a polysensory neuropathy*

We compared the grasping and holding performance of healthy subjects after digital anesthesia with a 50-year old female patient, GL, suffering from a polysensory neuropathy involving the afferent fibers over the entire body below the nose. The patient has a complete loss of touch, pressure and kinesthesia in the limbs, neck, and trunk and her condition has been stable for more than twenty years (Forget and Lamarre 1987, Simoneau et al 1999). GL was asked to perform the grasp, lift, and hold task, both with and without visual control. In the condition without vision, she was allowed to view the position of her hand and the manipulandum in between trials. GL appeared to use a single default grip force since object fragility was not a constraint. Her grip force was about the same for the three resistive forces and two surface textures. She increased her grip force further when performing the task without visual feedback. The lower portion of Figure 7 shows the 3D reconstruction of the pressure cones under the thumb and index finger exerted by GL during static holding on three grasping trials under visual control. The mean offset distance of the center of pressure was greater than the mean distance in control subjects with intact cutaneous sensation and was similar to the mean offset distance in subjects after digital anesthesia. Figure 7 also shows that GL had a significant force imbalance favoring the index finger. In addition, GL also had an unusually large finger skin contact area, and this behavior may have reflected a compensatory strategy to cope with losing the sense of friction on the fingers by spreading the contact over a wider area of semi-compliant skin to increase the friction with the grasped object.

## Discussion

In the first experiment we were able to replicate several observations from earlier studies of object manipulation after digital anesthesia. Specifically we confirmed that anesthetizing the thumb and index fingers, disrupted the preprogramming of grip and load forces. The grip force onset and the initiation of the lifting force were temporally dissociated resulting in a significant increase in the duration of the pre-loading phase (Johansson and Westling, 1984a; Westling and Johansson, 1984). We also confirmed that the capacity to optimally adapt grip forces to the simulated weight and surface friction of a manipulated object was severely impaired by the loss of cutaneous sensation. However the most striking effect shown by all subjects in the present study was the use of vastly excessive grip forces during both lifting and holding which had also been reported in many previous studies (Häger-Ross and Johansson 1996; Jenmalm and Johansson 1997; Johansson and Westling 1984a; Johansson et al 1992; Westling and Johansson 1984).

There are probably several reasons for the grip force increases after digital anesthesia. First, local anesthesia reduces the rate of sweating and lowers the skin-object friction, which is known to influence grip force (Edin, et al. 1992; Johansson and Westling 1984b; Smith et al. 1997). However, reduced friction due to dryness of the skin was only one factor contributing to the higher sustained grip forces after digital anesthesia. A second factor was the inadvertent and unconscious application of forces and torques, which would have required increased grip force to prevent the fingers from slipping on the grasping tabs.

In spite of the fact that the subjects were fully familiarized with the modest range of resistive forces offered by the apparatus, after digital anesthesia, the subjects nonetheless applied excessive grip forces without apparent adaptation on over 25 trials. Moreover, the anesthesia produced a significant disturbance in the correlation between the grip and load forces, as well as the preprogramming of the grip and load force rates and both without any apparent tendency toward improvement. The anesthetized subjects showed some grip force modulation with different resistive forces presumably on the basis of proprioceptive feedback, whereas in contrast, the patient with the polysensory neuropathy showed no modulation of grip force with the various resistive forces. These results are surprising considering the several studies demonstrating anticipatory grip force control driven from an

internal model of the object (Flanagan and Wing 1993, 1997) or from motor memories (Gordon et al 1992). On the basis of these studies one might have predicted a significant degree of compensation as a result of the experience acquired with the normal tactile sensation prior to the anesthesia. However, the results of the present study indicate that the preprogramming of the grip and load force rates was severely disrupted by the local anesthesia. Instead, the data from the present study suggest that the internal model requires either continuous tonic excitation from cutaneous receptors or, at the very least, frequent intermittent reiteration in order to function optimally.

Jenmalm and Johansson (1997) also found that changing the angle of flat grasping surfaces from parallel to various positive and negative cambers substantially changed the grip forces in close correlation with the net tangential-to-normal force ratio on the skin. In this case, vision of the grasping surfaces was sufficient to produce some compensation for the loss of tactile sensation from digital anesthesia probably because the tapered surfaces provided a recognizable visual stimulus associated with either a substantial increase or decrease in required grip force. They noted however, that despite some adaptation, the subjects with anesthetized fingers invariably used "*considerably stronger horizontal forces*" than the same subjects tested with normal digit sensitivity.

With cutaneous sensation intact, all subjects in the present study generated only very small forces in directions other than those intended for grasping and lifting. After digital anesthesia the X and Z-axis linear forces arising from the force imbalance between the fingers and from pushing or pulling were significantly increased. In addition, significant off-axis torques appeared in the horizontal (Y-axis) and frontal (Z-axis) planes. However, it is important to emphasize that some of these extraneous forces might not have occurred on a freely moving object because they would have resulted in movement of the object that the subject could have corrected visually. Yet, because of the stationary nature of the apparatus in the present study coupled with the lack of pressure sensation from the fingers, substantial linear forces occurred during grasping about which the subjects were apparently unaware.

After local anesthesia, tangential forces arose because the pinch forces applied by each finger were no longer applied in a perfectly perpendicular manner between two completely aligned centers of pressure. Instead, each finger applied a vector that was partially

tangential to the grasping surface and together they created a tangential torque. This misapplication of the pinch meant that the measured grip force was closer to the slip point because of a substantial increase in the net tangential force and torque on the fingers.

The fixed nature of the manipulandum in the present study compared with the "free-standing" characteristic of test objects used in most other studies of digital anesthesia raises an important question about the generality of the results of the present study. One advantage of our apparatus is that it allowed us to demonstrate excessive force and misdirected torques with much lower loads (i.e. 0.5-2.0 N) than previous studies. These data imply that manipulating a freely moving object with anesthetized fingers would result in substantial tilting and rotating of the object although the extraneous linear forces in the X and Z-axes observed with our fixed manipulandum would be easily corrected by visual feedback. In a separate study (Augurelle et al. in press) we found that although subjects adapted relatively well to holding an object stationary against gravity, when the object was repeatedly accelerated and decelerated in oscillatory movements, it was frequently dropped presumably as a result of tilting beyond a critical point. Why then, was this tilting not reported in earlier published accounts of the effects of finger anesthesia (Cole and Abbs 1988, Johansson and Westling 1984a)? Possibly because the centers of gravity of the objects used by both Cole and Abbs (1988) and Johansson and Westling (1984) were so far below the misaligned fingers that an enormous torque would have been required to tilt the object to any appreciable degree. Also, the objects in both these studies were not truly free-standing but constrained either by cables (Cole and Abbs 1988), or by small holes cut into a table top (Johansson and Westling 1984a). Similarly, Edin et al 1992 reported significant object tilting due to different coefficients of friction beneath each finger, but the degree of tilt had to be calculated because it was "*barely noticeable*" given the low center of gravity.

In the present study, vision would only have been useful to insure the proper alignment of the fingers. However, both the healthy subjects after digital anesthesia, and the deafferented patient with years of practice in developing visual compensatory strategies, failed to use visual feedback to correct the finger alignment in precision grasping, perhaps because the alignment discrepancy was too small to be visually apparent. How the loss of touch sensation at the fingertips leads to this misalignment of the fingertips during pinching is still not entirely clear. Correct finger alignment is partly a proprioceptive function that should be served by muscle spindles and tendon organs. Edin (1992) has shown that in

hairy skin SAI and SAII skin afferents are highly sensitive to stretch and may also play an important role in the kinesthesia of the hand. However, as anyone who has attempted the manipulation of small objects wearing gloves can attest, accurate placement of the fingers is clearly affected by the loss of skin sensation.

The high density of skin mechanoreceptors in the fingertips probably provides an accurate image of the pressure vectors generated by the object in contact with the grasping digits. Some form of associative learning could establish a link between the direction of pressure on the fingertips when handling familiar objects and the necessary opposition force required from the intrinsic hand muscles. Nevertheless as noted above, memory representations or internal models cannot anticipate either the location or the direction of the pressure vectors without the presence of skin afferent input.

An important issue arising from the present study is whether the increased grip force after digital anesthesia is the cause or the effect of inefficient grasping. Increased grip force certainly contributed causally and significantly to the off-axis forces and torques in the present study. However, the increased grip force itself may have been a response to the increased slipperiness of the skin and the inadvertent increased tangential loading on the skin. The subject with intact sensation grasping with deliberately excessive grip force demonstrated that even with a small lever arm, large unintended torques can occur and this effect is exacerbated by any misalignment of the fingers. We would therefore speculate that the increased grip force after digital anesthesia results not only from the loss of the sense of pressure on the skin, but also from the inability to estimate the direction and magnitude of tangential force vectors and consequent failure to appropriately direct the apposition forces of the thumb and index finger. Certainly cutaneous afferents play an important role in adapting grip and lifting forces to surface friction and object weight, but our results also suggest that in addition, cutaneous mechanoreceptors make an important contribution to guiding the direction of pinch force vectors effectively.



## **Acknowledgement**

The technical assistance of Lise Lessard, Jean Jodoin, Claude Gauthier and Christian Valiquette is gratefully acknowledged. We also thank Daniel Bourbonnais for his insight in the interpretation of the data, and Robert Dykes for his critical comments on the manuscript. We also benefited from constructive criticism received from Ted Milner, Arthur Prochazka, and Stephan Scott. This research was supported by a grant to Groupe de Recherche en Sciences Neurologiques from the Canadian Institutes for Health Research Council and to the Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central from the Fonds pour la Formation des Chercheurs et l'Aide à la Recherche and the FRSQ-FCAR santé program.

## References

- 1 Augurelle, A-S., Smith, A. M., Lejeune, T., and Thonnard, J-L. Importance of cutaneous feedback in maintaining the safety margin during the manipulation of hand-held objects. *J.Neurophysiol.* 2002. In Press
- 2 Cadoret, G. and Smith, A. M. Friction, not texture dictates grip forces during object manipulation. *J.Neurophysiol.* 75: 1963-1969, 1996.
- 3 Cole, K. J. and Abbs, J. H. Grip force adjustments evoked by load force perturbations of a grasped object. *J.Neurophysiol.* 60: 1513-1522, 1988.
- 4 Collins, D. F., Knight, B., and Prochazka, A. Contact evoked changes in EMG activity during human grasp. *J.Neurophysiol.* 81: 2215-2225, 1999.
- 5 Edin, B. B. Quantitative analysis of static strain sensitivity in human mechanoreceptors from hairy skin. *J.Neurophysiol.* 67: 1105-1113, 1992.
- 6 Edin, B. B., Westling, G., and Johansson, R. S. Independent control of human finger-tip forces at individual digits during precision lifting. *J.Physiol.(Lond.)* 450: 547-564, 1992.
- 7 Flanagan, J. R. and Wing, A. M. Modulation of grip force with load force during point-to- point arm movements. *Exp.Brain Res.* 95: 131-143, 1993.
- 8 Flanagan, J. R. and Wing, A. M. The role of internal models in motion planning and control: Evidence from grip force adjustments during movements of hand-held loads. *J.Neurosci.* 17: 1519-1528, 1997..
- 9 Forget, R. and Lamarre, Y. Rapid elbow flexion in the absence of proprioceptive and cutaneous feedback. *Human Neurobiology.* 6: 27-37, 1987.
- 10 Gordon, A. M., Forssberg, H., Johansson, R. S., and Westling, G. Visual size cues in the programming of manipulative forces during precision grip. *Exp.Brain Res.* 83: 477-482, 1991.

- 11 Gordon, A. M., Westling, G., Cole, K. J., and Johansson, R. S. Memory representations underlying motor commands used during manipulation of common and novel objects. *J.Neurophysiol.* 69: 1789-1796, 1993.
- 12 Häger-Ross, C. and Johansson, R. S. Nondigital afferent input in reactive control of fingertip forces during precision grip. *Exp.Brain Res.* 110: 131-141, 1996.
- 13 Jenmalm, P. and Johansson, R. S. Visual and somatosensory information about object shape control manipulative fingertip forces. *J.Neurosci.* 17: 4486-4499, 1997.
- 14 Johansson, R. S. and Westling, G. Roles of glabrous skin receptors and sensorimotor memory in automatic control of precision grip when lifting rougher or more slippery objects. *Exp.Brain Res.* 56: 550-564, 1984a.
- 15 Johansson, R. S. and Westling, G. Influences of cutaneous sensory input on the motor coordination during precision manipulation. In von Euler, C., Franzen, O., Lindblom, U., and Otteson, D. eds. *Somatosensory Mechanisms.* London, Macmillan Press. 1984b, 249-260.
- 16 Johansson, R. S. and Westling, G. Programmed and triggered actions to rapid load changes during precision grip. *Exp.Brain Res.* 71: 72-86, 1988.
- 17 Johansson, R. S., Häger, C., and Bäckström, L. Somatosensory control of precision grip during unpredictable pulling loads. III. Impairments during digital anesthesia. *Exp.Brain Res.* 89: 204-213, 1992.
- 18 Simoneau, M., Paillard, J., Bard, C., Teasdale, N., Martin, O., Fleury, M., and Lamarre, Y. Role of the feedforward command and reafferent information in the coordination of a passing prehension task. *Exp.Brain Res.* 128: 236-242, 1999.
- 19 Smith, A. M., Cadoret, G., and St-Amour, D. Scopolamine increases prehensile force during object manipulation by reducing palmer sweating and decreasing skin friction. *Exp.Brain Res.* 1997.
- 20 Westling, G. and Johansson, R. S. Factors influencing the force control during precision grip. *Exp.Brain Res.* 53: 277-284, 1984.

## Tables

Table 1a: Experiment One

Surface			3 subjects * 10 trials			4 subjects * 25 trials
			0.5 N*	1.0 N*	2.0 N*	1.5 N**
Emery	Intact Sen.	Mean	1.14	1.37	2.19	1.22
		SD	0.33	0.31	0.47	0.27
	Anesthesia	Mean	5.21	5.17	5.62	2.39
		SD	2.61	1.74	1.71	1.26
Metal	Intact Sen.	Mean	1.77	3.85	6.06	1.67
		SD	1.15	1.21	0.68	0.57
	Anesthesia	Mean	3.58	7.93	8.83	4.21
		SD	1.60	2.50	2.76	1.28

Table 1a presents the grip force during static phase with vision for the experiments one (A) and two (B). In the first part, three subjects performed the 10-trial-blocks task with three resistive forces (0.5 N, 1.0 N, and 2.0) and two textures (emery and metal). In the second part, four subjects performed the task (25-trial-blocks) with one resistive force (1.5 N) and two textures.

Table 1b: Experiment Two

Surface		10 subjects * 25 trials		
		0.5 N	1.0 N	2.0 N
Tekscan	Intact Sen. Mean	2.1	3.0	4.6
	SD	1.0	1.1	1.7
Anesthesia	Mean	5.2	6.0	7.9
	SD	2.4	2.2	3.1

Table 1b. In experiment two, ten subjects held the three resistive forces (0.5 N, 1.0 N, and 2.0 N) on 25-trial-blocks with one texture (the Tekscan® mylar surface).

Table 2

Subjects	Intact Sensation					Digital Anesthesia				
	Grip (N)	Fx (N)	Fz (N)	Ty (Nmm)	Tz (Nmm)	Grip (N)	Fx (N)	Fz (N)	Ty (Nmm)	Tz (Nmm)
AM	3.4	0.9	0.5	87.1	11.5	13.9	0.6	1.2	82.8	39.1
BS	4.8	0.5	0.7	36.5	3.2	5.3	0.1	1.5	12.4	17.3
CC	6.8	1.4	1.5	130.6	9.0	8.9	1.3	1.0	138.4	16.3
CM	5.7	0.5	0.6	59.7	18.2	8.4	1.0	1.6	136.8	4.7
JM	5.8	0.4	0.3	26.3	7.7	10.6	2.7	0.7	221.1	19.2
KB	3.3	0.1	0.3	10.7	2.7	3.7	0.2	0.4	20.9	6.0
MS	2.9	0.6	0.4	41.6	3.2	7.3	2.0	1.1	190.2	13.0
NS	2.4	0.2	1.7	22.5	4.2	5.1	0.4	0.8	30.5	8.5
SX	7.3	0.2	1.9	26.3	5.6	5.6	0.1	0.5	57.9	5.3
YP	3.7	0.4	1.7	29.1	10.9	10.4	1.5	0.8	184.5	55.8
Mean	4.6*	0.5*	1.0	47.1*	7.6*	7.9*	1.0*	1.0	107.5*	18.5*
Sd	1.7	2.1	0.6	37.6	20.8	3.1	3.0	0.4	80.8	48.4

Table 2 shows the forces and torques for a 2.0 N resistive force (experiment two). Except Fz, the digital anesthesia increased the magnitude of the forces and torques generated by the thumb and index finger significantly ( $p < 0.001$ ).

Table 3

	Horizontal vs Ty	Vertical vs Tz	Grip vs Tr
AM	0.14	0.71*	0.85*
BS	0.85*	0.95*	0.46
CC	0.56*	0.91*	0.81*
CM	0.75*	0.87*	0.98*
JM	0.70*	0.47	0.90*
KB	0.25	0.69*	0.66*
MS	0.89*	0.67*	0.95*
NS	0.58*	0.48	0.64*
SX	0.92*	0.69*	0.68*
YP	0.90*	0.74*	0.97*
Mean	0.65	0.72	0.79

Correlations (\* =  $<0.01$ ) between Y and Z-axis torque and finger misalignment as measured from the centers of finger pressure in both the horizontal and vertical directions. The first five and last five trials were measured both before and after digital anesthesia (n=20). On the right, correlations between the resultant torque (Tr) and grip force.

## Figure legends

### Figure 1

The linear motor equipped with load cells to measure the grasp and lifting forces and a 3D force/torque sensor to measure off-axis forces and torques. Note the inset showing the axes of force and torque measurement. X-axis torque is a rotational force in the sagittal plane, Y-axis torque is a rotational force in the horizontal plane, and Z-axis torque is a rotational force in the frontal plane.

### Figure 2

A) The effect of digital anesthesia on the manipulation of three different resistive forces simulating object weight for a single subject. The hatched line represents the mean grip force  $\pm 1$  SD for 20 trials with cutaneous sensation intact and the solid line represents the 20-trial average grip force  $\pm 1$  SD after digital anesthesia. B) The effect of digital anesthesia on the manipulation of two conditions of surface friction for a single subject. The hatched line  $\pm 1$  SD represents the mean grip force for 20 trials with cutaneous sensation intact and the thick line  $\pm 1$  SD represents the mean grip force after digital anesthesia.

### Figure 3

The effect of digital anesthesia on the synchronization of grasping and lifting. The initiation of the lifting or load force is delayed by more than 100 ms after digital anesthesia. Surface = smooth metal, resistive force = 1.0 N.

### Figure 4

A. The force traces from a series of 5 consecutive lifts for each of the three resistive forces (0.5, 1.0, and 2.0 N) for a single subject with intact cutaneous sensation. The movement, grip and load forces and their derivatives are shown on the left. The grip and load force correlation and the phase planes for the grip and load force rates are shown on the right. B. The comparable force traces from a series of 5 consecutive lifts for each of the three resistive forces (0.5, 1.0, and 2.0 N) for the same subject after digital anesthesia are shown on the right.

Figure 5

A) shows the mean pressure exerted by the thumb and index for a single subject with sensation intact. B) shows an overall increase in finger pressure after digital anesthesia as well as an increased imbalance between the two finger forces.

Figure 6

The effect of digital anesthesia on lifting a 2.0 N resistive force for the same subject shown in Figure 6. The thin line represents the mean grip force for 20 trials with cutaneous sensation intact and the thick line the 20-trial average grip force after digital anesthesia. The panels A, B and C on the left show the displacement, grip force and load force. Panel D, E and F in the middle show the linear forces along the X, Y and Z-axes indicated in Figure 1. An upward deflection indicated increased thumb pressure in D, the lifting force in E and a pulling force in F. The panels G, H and I on the right show the torques about the X, Y and Z-axis and clockwise torque is shown as a positive deflection.

Figure 7

A 3-D reconstruction of the pressure distributions exerted by the thumb and index finger during steady state holding of a 2.0 N resistive force on three trials with tactile sensation intact (upper row) and after digital anesthesia (middle row) and by patient with no conscious cutaneous or proprioceptive sensation (lower row).

Figure 8

Shows the mean (20 trials) offset distance between the fingers for each of the ten subjects with tactile sensation intact and after digital anesthesia. For 7/10 subjects the difference was statistically significant ( $* = P < 0.05$ ).

Figure 9

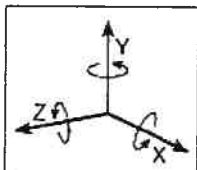
A shows the torques from a single subject generated by grasping and lifting a 2.0 N resistive force with the fingers aligned (10 trials) whereas B and C show the deliberate misalignment of the fingers in either the vertical or horizontal axis (10 trials). Note that in A, there was a negligible Y-axis torque (shown on the left) when the fingers were horizontally well aligned, but in B, vertical misalignment by approximately 20 mm produced a substantial Z-axis torque (shown on the right). In contrast, C, shows a negligible Z-axis torque when the fingers were vertically well aligned (shown on the right), but a horizontal



misalignment of approximately 17 mm produced a substantial Y-axis torque (shown on the left).

Pinch Force Load Cell

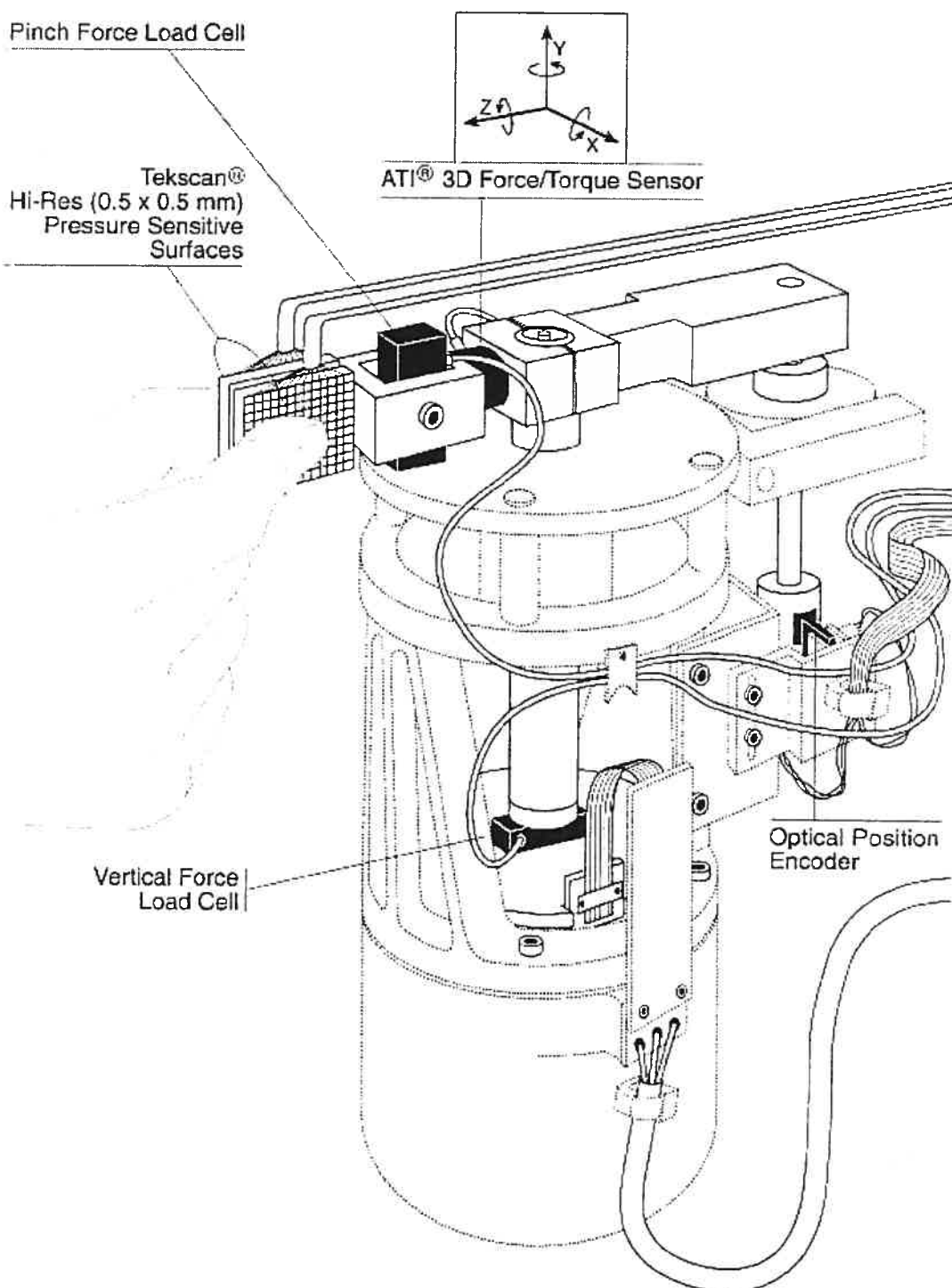
Tekscan®  
Hi-Res (0.5 x 0.5 mm)  
Pressure Sensitive  
Surfaces

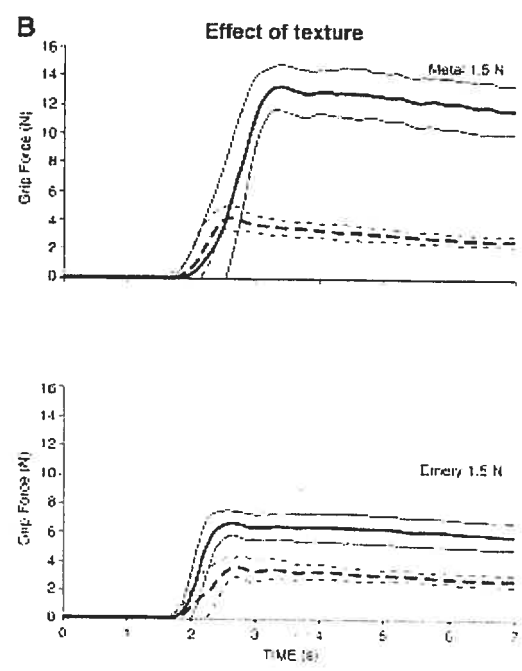
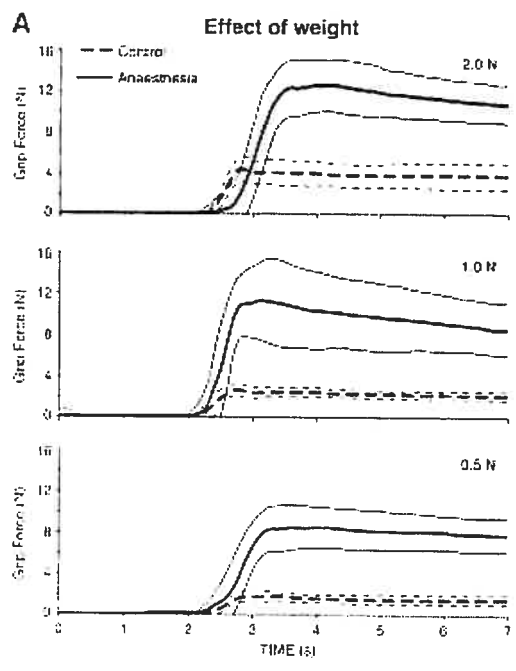


ATI® 3D Force/Torque Sensor

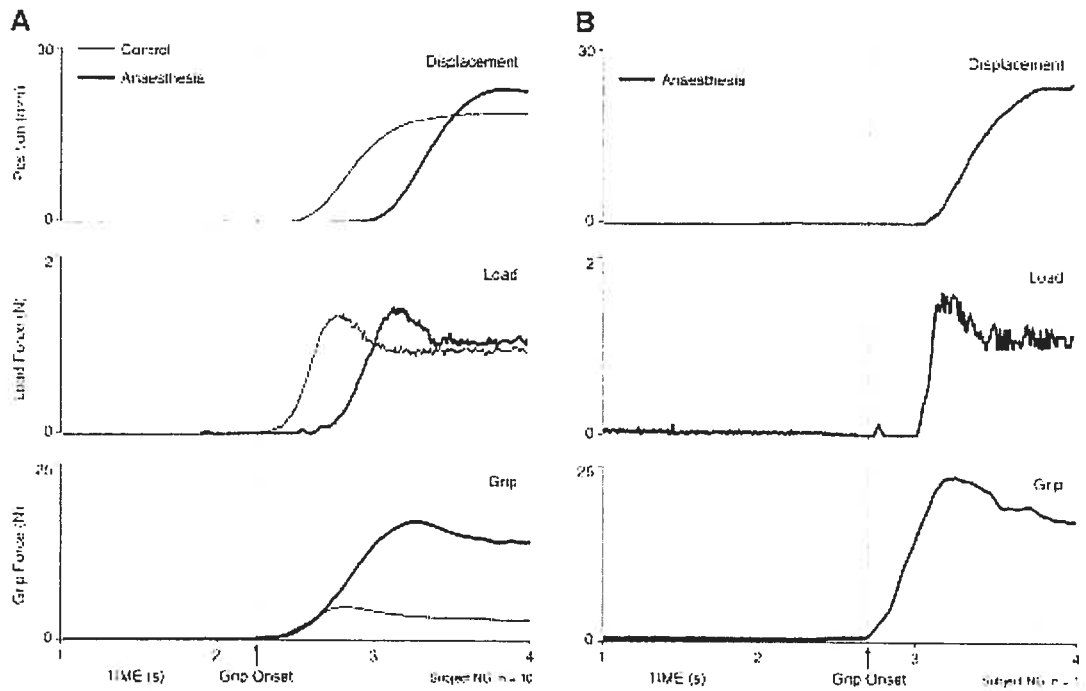
Vertical Force  
Load Cell

Optical Position  
Encoder

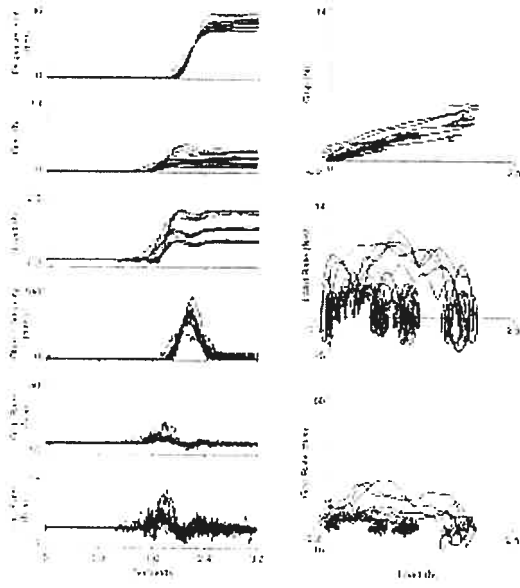




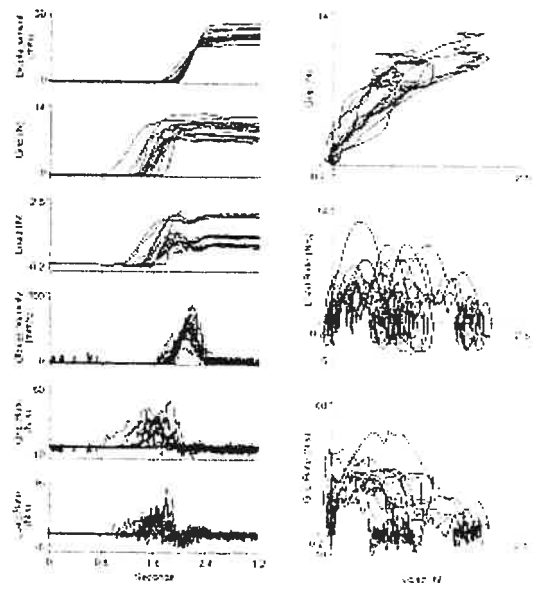
## Force Coordination

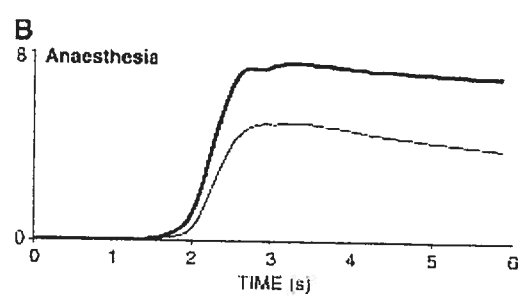
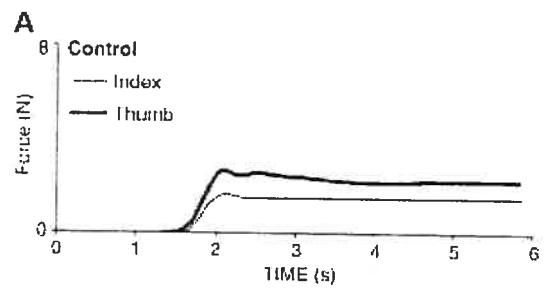


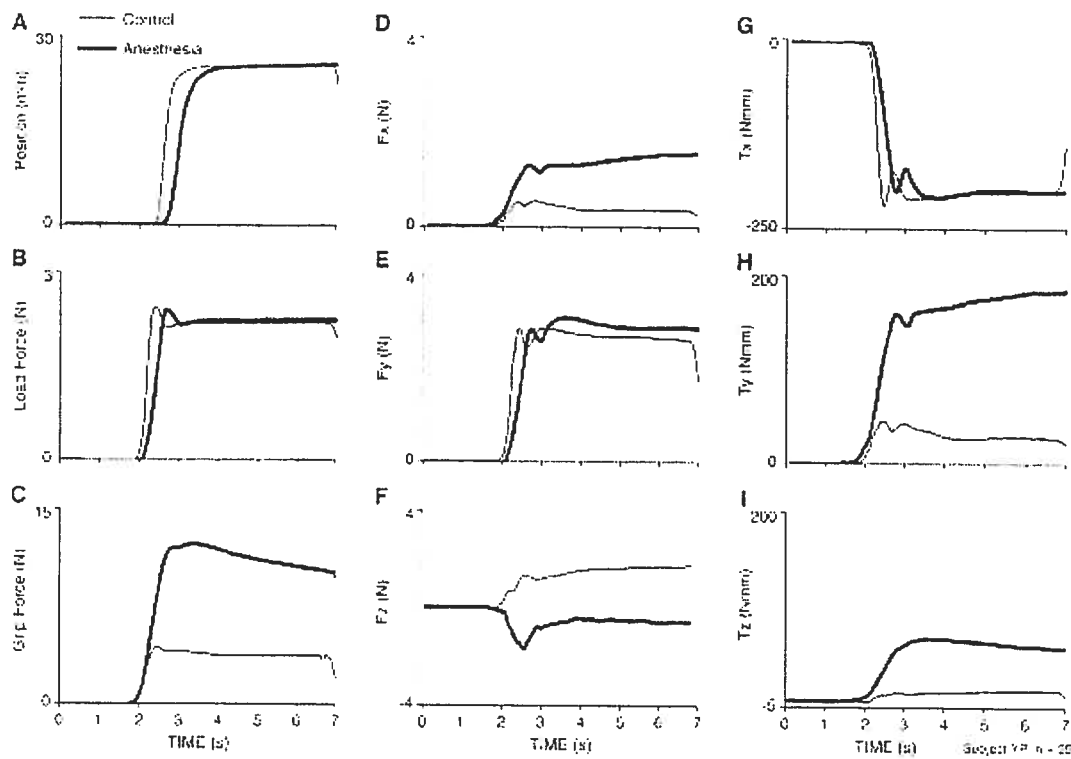
### A Control



### B Anesthesia

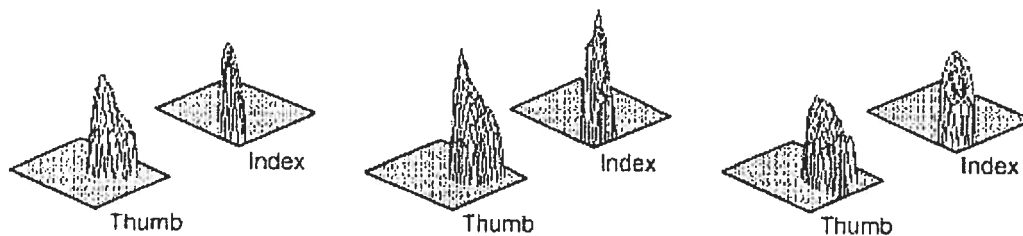




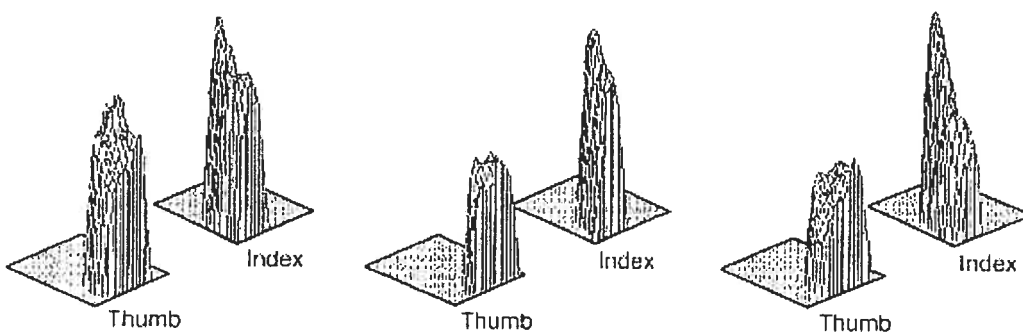


# Finger Pressure

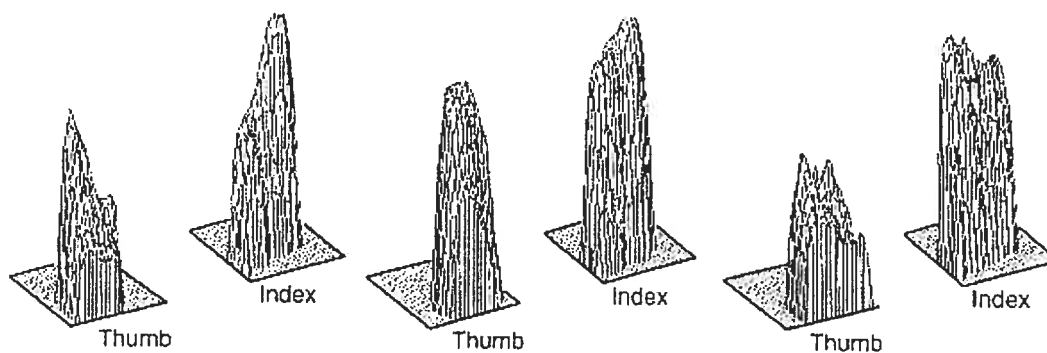
## Control



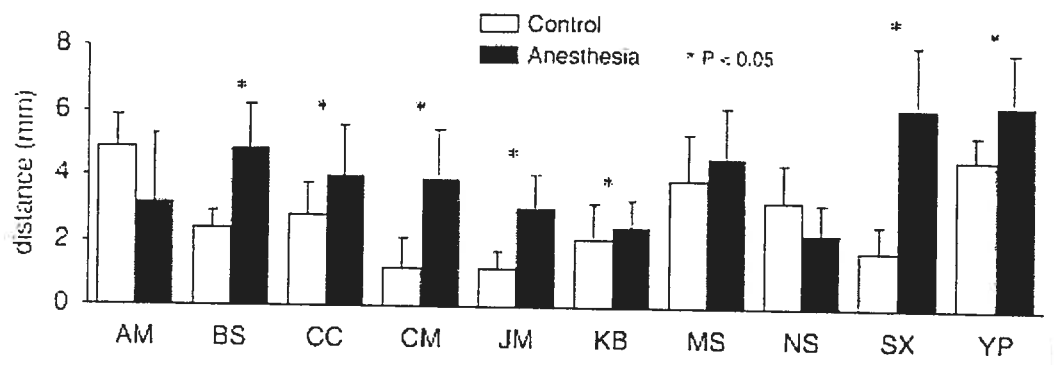
## Digital Anaesthesia

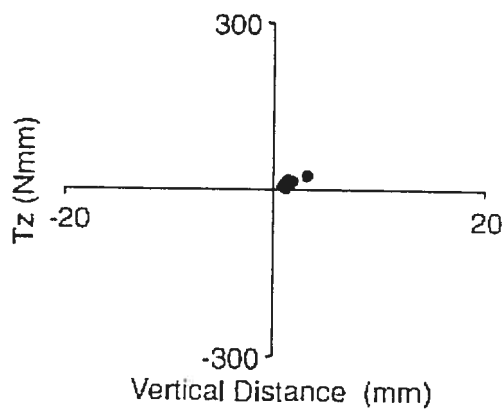
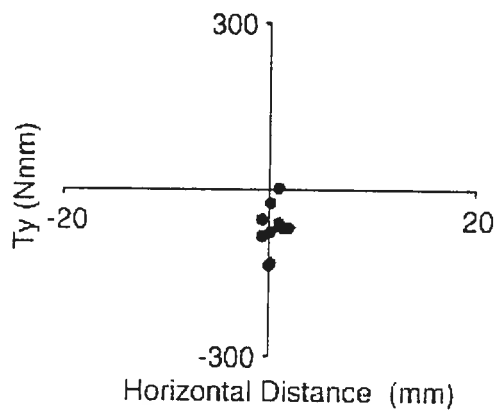
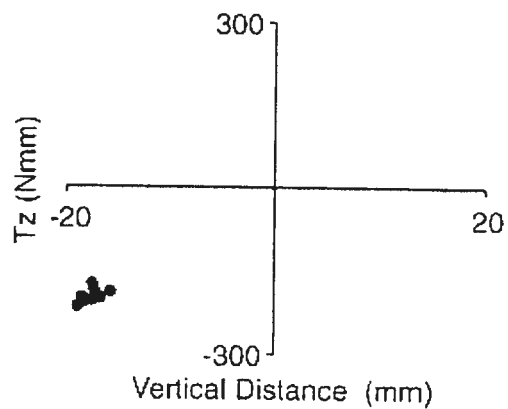
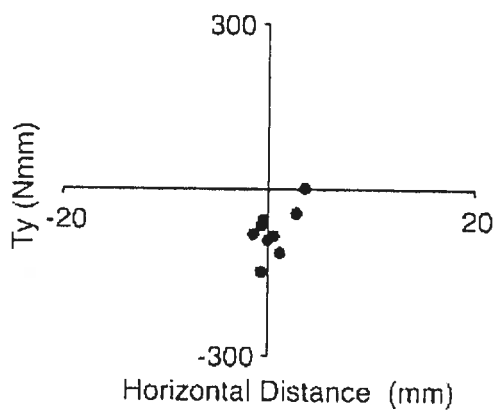
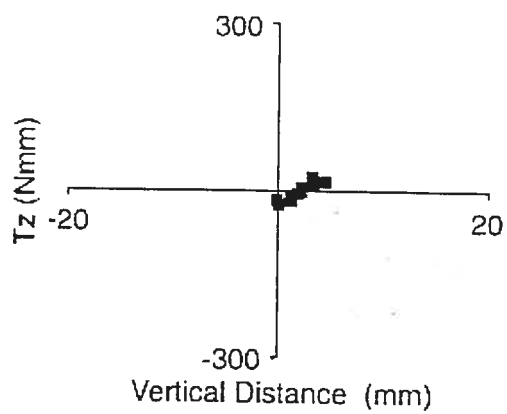
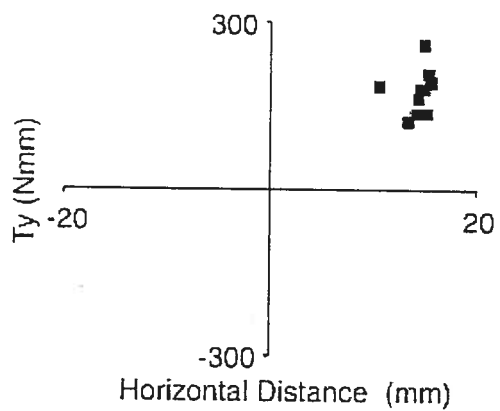


## Patient GL







**A Fingers Aligned****B Vertical Misalignment****C Horizontal Misalignment**

### CHAPITRE III

Article 2 : Responses of cerebellar interpositus neurons to predictable perturbations applied to an object held in a precision grip  
Accepté par le Journal of neurophysiology (sous presse)



## Abstract

Two monkeys were trained to lift and hold an instrumented object at a fixed height for 2.5 s using a precision grip. The device was equipped with load cells to measure both the grip and lifting or load forces. On selected blocks of 20-30 trials, a downward force-pulse perturbation was applied to the object after 1.5 s of stationary holding. The animals were required to resist the perturbation to obtain a fruit juice reward. The perturbations invariably elicited a reflex-like, time-locked increase in grip force at latencies between 50-100 ms. In this study, we searched for single cells in the interpositus and dentate nuclei with activity related to grasping and lifting, and we tested 127/150 task-related cells for their responses to the perturbation. Of the 127 cells, reflex-like increases or decreases in discharge frequency occurred in 75 cells (59%) at a mean latency of 36 ms. Preparatory increases in grip force preceding the perturbation appeared gradually and increased in strength with repetition in 39/127 (31%) cells. These preparatory increases did not immediately disappear when the perturbations were withdrawn, but decreased progressively over repeated trials. Although a few cells showed anticipatory activity without a reflex-like response (15/127 or 12%) the majority of these cells (24/39) displayed both anticipatory and reflex-like responses. From an examination of the histological sections, cells with both anticipatory and reflex-like responses appeared to be confined to the dorsal anterior interpositus, adjacent to, but not within, the dentate nucleus. These results confirm and extend the suggestion by Dugas and Smith (1992) that the cerebellum plays a major role in organizing anticipatory responses to predictable perturbations in a manner that medial and lateral premotor areas of the cerebral cortex do not.

## Introduction

Since the mid 19th century there has been general agreement that the cerebellum plays an important role in learning, coordinating and correcting complex voluntary movements. However, Allen and Tsukahara (1974) are credited with a more recent proposal that the lateral and intermediate subdivisions of the cerebellum reflect separate loop circuits with different functional roles. They suggested that the lateral cerebellum, including the hemispheric cortex and dentate nucleus, together with the premotor cortex might be responsible for planning and pre-programming movements. In contrast, once a voluntary command signal was sent to the spinal cord by the motor cortex, then the intermediate region comprised of the paravermal cortex and the anterior and posterior interposed nuclei would implement corrections and revisions to the motor commands based on feedback from muscle and skin afferents conveyed to the cerebellum over spino-cerebellar pathways.

The concept that the control of voluntary movement involves both feedback corrections and feedforward anticipation is, in one form or another, widely accepted. More recent formulations of this idea hold that an internal model reflecting the mechanical properties of the limb and its loading conditions is stored within the central nervous system and in particular, the cerebellum, which is thought to play a role in motor learning (Blakemore et al 2001; Schweighofer 1998a, 1998b; Wolpert et al 1998). It is further suggested that the internal models are able to simulate and anticipate the dynamic behavior of the arm and hand-held objects from prior experience (Jordan and Wolpert 1999; Wolpert et al 2001). This internal model is necessarily subjected to constant revision from peripheral feedback.

Several studies have shown predictable force-pulse perturbations applied to a hand-held object produce reflex-like responses to the perturbations, but with repetition, preparatory increases in grip force emerge prior to the perturbation (Johansson and Westling 1988; Lacquaniti and Maioli 1989; Weinstein et al. 2000). Interestingly, the capacity to make anticipatory responses in preparation for catching a ball is severely impaired in cerebellar patients (Lang and Bastian 1999). Over the past several years, we demonstrated that monkeys also show similar adaptive behaviors when confronted with predictable perturbations. However, single cell recordings of the neuronal discharge in the primary motor cortex (M1), the supplementary motor cortex (SMA), the dorsal and ventral premotor

cortex (PMd and PMv), and the cingulate motor area (CMA) related to anticipation of a predictable perturbation has so far failed to find any strong evidence of activity related to these preparatory behaviors (Boudreau et al 2001; Cadoret and Smith 1997; Picard and Smith 1992). To date, the only region where we have found specific anticipatory activity is in cells of the paravermal and hemispheric cerebellar cortex (Dugas and Smith 1992). About half the neurons recorded in the intermediate and lateral cerebellar cortex responded to the perturbation of a hand-held object with short-latency, reflex-like increases in discharge that were time-locked to the perturbation, and which disappeared when the perturbation was withdrawn. About a quarter of the cells recorded in the same region demonstrated increases in discharge frequency that appeared related to preparatory increases in grip force prior to the perturbation. From the location of these neurons it seemed clear that these neurons projected to both the interpositus and dentate.

The function of cerebro-cerebellar loops suggested by Allen and Tsukahara (1974) might predict that the shear and slip on the fingers produced by perturbing a hand-held object would provide the interpositus nucleus with a specific error signal. The anticipatory neuronal activity changes, which might be indicative of a reorganization of the adaptive motor strategy, ought to be most evident in the dentate nucleus, although Dugas and Smith (1992) reported anticipatory responses in the paravermal cortex projecting to the interpositus nuclei as well. With this hypothesis in mind, the present study was undertaken to explore unit activity of the anterior interpositus and dentate nucleus in search of neurons related to either the slip and shear error signal or to the anticipatory increase in grip force associated with an adaptation to the predictable perturbation.

## Methods

Two adolescent female monkeys (*macaca fascicularis*) weighing 3.2 and 3.8 kg were used in these experiments. Following single cell recording, one of the monkeys was also subjected to a series of reversible inactivations of different regions of the deep cerebellar nuclei (Monzée et al. companion paper). However, in this paper, we will focus on the single unit recordings from the dentate and interposed nuclei. This study was approved by the animal ethics committee of the Faculty of medicine of the Université de Montréal.

### *Apparatus*

The monkeys were trained to grasp, lift and hold the armature of a linear motor described in previous studies (Boudreau et al. 2001; Brochier et al. 1999) and shown in Figure 1. Essentially, this one-degree-of-freedom armature was set in a compressed air bushing that allowed near frictionless movement in the vertical direction. The voltage applied to the coil provided a range of resistive forces opposing lifting. Flat rectangular grasping surfaces for the thumb and index finger were attached to a horizontal strut mounted at 90° to one end of the armature. A load cell measured the total compression or grip force between the index and thumb, and a second load cell mounted on the armature measured the vertical or lifting force (load force) on the armature. The vertical displacement of the armature was also measured. The three analog signals were digitized at 250 Hz and stored on a laboratory computer.

### *Precision grip task.*

Details of the training procedures have been published previously (Dugas and Smith 1992), and a diagram of the task is shown in Figure 1. Briefly, the monkeys were trained to grasp a metal tab covered by emery paper, and to lift and hold it stationary between 15 and 35 mm from the starting position for 2.5 s. The linear motor generated a force of 0.5-0.6 N, simulating an object weight of approximately 50-60 g. To facilitate task performance, a 1.0 kHz tone signaled that the armature had been lifted to the desired position. On successful trials, the monkeys were rewarded with a small quantity of apple juice. The monkeys were required to release the tab for 2.5 seconds before a new trial could be initiated. The testing procedures applied to each recorded neuron were similar to



those used in previous studies. That is, the monkeys performed a block of 25-40 consecutive unperturbed trials followed by a block of a similar number of perturbed trials. Finally if the cell was still well isolated, a third block of unperturbed trials was performed. Occasionally, cells were tested with different hold-phase durations of 1.5 s, 2.5 s, or 3.5 s if the firing-rate decreased immediately after receiving the reward.

*Force-pulse perturbations.*

For the perturbed trials, a 100 ms force-pulse was given 1.5 s after the onset of the tone. On the majority of trial blocks, the perturbation was preceded by a light flash presented 0.7 s after the onset of the tone and 0.8 s prior to the force-pulse perturbation although an earlier study failed to find any evidence that the monkeys actually used this cue (Boudreau et al 2001). The magnitude of the force-pulse perturbation was adjusted between 3.5 and 5.0 N to produce a downward displacement of the object, which usually would have prevented the animal from receiving the fruit juice reward. To insure the reward, the monkeys had to resist the predictable force-pulse perturbation by increasing the grip force and stiffening the wrist in order to maintain it within the limits of the position window. As described in previous studies, the force-pulse perturbation elicited a reflex-like response, which persisted as long as the perturbation was present. With repeated trials, a preparatory increase in grip force emerged prior to the onset of the perturbation. This preparatory response extinguished slowly after the perturbation was removed.

*Surgical preparation and single unit recording procedures.*

When the monkeys had achieved a stable level of performance, they were anesthetized with ketamine followed by isoflurane and surgically prepared for cerebellar single cell recording according to previously published procedure studies (Dugas and Smith 1992). An 18 mm circular chamber was implanted over the cerebellum ipsilateral to the working arm. The stereotaxic coordinates of the center of the chamber were 5.0 mm posterior to interaural zero and 6.0 mm lateral to the midline. After a postoperative recovery period, recording sessions were conducted on a daily basis (6-7 days/week). Glass-insulated tungsten microelectrodes were vertically advanced through the cerebral cortex into the cerebellum using a Trent-Wells microdrive attached to an X-Y micropositioner. Identification of Purkinje cells in the anterior cerebellar cortex with activity modulated by

task performance was the first step in identifying the nuclear region to be explored. Next, mapping of the deep cerebellar nuclei was initiated by identifying the position of the lateral limit of the dentate nucleus. Using these coordinates as a reference, the interpositus and dentate nuclei were explored searching for cells with activity specifically modulated during performance of the grasp, lift and hold task. Whenever possible, the cells were tested for the presence of peripheral receptive fields (RFs). This examination consisted of imposing movements on the shoulder, elbow, wrist and fingers, and tapping the muscle mass of the arm or the thenar eminence. Potentially cutaneous fields were tested for responses to air puffs and stroking the skin with a camelhair brush and probing the skin with calibrated flexible monofilaments, however these were very rare (2/56) in the cerebellar nuclei.

#### *Histological analysis.*

Before the conclusion of recording sessions, small electrolytic lesions were made to identify the limits of the recording area. The animals were sacrificed with an overdose of pentobarbital and perfused transcardially with 0.9 % saline followed by 4 % paraformaldehyde. The brains were immersed in a solution of 20 % sucrose at 4<sup>o</sup> C for 24 h for cryoprotection before freezing at -80<sup>o</sup> C. The cerebellum was cut into 40 µm frozen coronal sections on a cryostat and the sections were stained with cresyl violet.

#### *Quantitative and statistical analysis.*

According to previous studies (Boudreau et al 2001; Dugas and Smith 1992), the cell discharge in the lift and hold task was judged to be significantly modulated if a change in the firing rate deviated by more than 2 standard deviations for at least 200 ms from a mean baseline activity occurring 1 s before the grip force onset. An anticipatory response to the perturbation was defined by comparing the mean activity histograms with and without the perturbation. If an activity change of more than 2 standard deviations from an equivalent period of time in unperturbed control trials occurred, then the cell was identified as demonstrating a preparatory response. If a similar change began after the perturbation, the cell was considered as demonstrating a reflex-like response. Some cells had both preparatory and reflex-like responses. To identify the time at which preparatory activity changes occurred, mean activity on perturbed and unperturbed trials was compared every 50 ms for preparatory responses and every 5 ms for the reflex-like responses. A t-test or

an analysis of variance (followed by Tukey's HSD multiple comparison test) determined whether the perturbation had any significant influence on cellular activity ( $P < 0.05$ ).

## **Results**

### *Cerebellar nuclear recording sites*

The initial recording sessions were used to map the extent of the dentate and interposed nuclei in order to reliably determine the location of modulated cell activity. Once the lateral and caudal limits of the dentate nucleus had been established, 150 cells with activity related to performance of the precision grip were recorded in two monkeys. Examination of the gliosis associated with repeated electrode penetrations in cresyl violet stained sections indicated that the greatest number of penetrations were concentrated in the anterior interpositus nucleus. Figure 2 shows coronal cerebellar sections from both monkeys. Based on the stereotaxic coordinates relative to the position of the lateral and caudal borders of the dentate nucleus, and the nuclear contours described by Courville and Cooper (1970) it appears that the exploration of the posterior interpositus and dentate nucleus was less extensive than the anterior interpositus. Figure 3 indicates the approximate locations of the electrode penetrations in both monkeys. Cells with task-modulated activity and cells additionally responding specifically to the perturbations were all located in the same region of the anterior interpositus nucleus, near, but not within, the dorso-medial border of the dentate nucleus.

One hundred fifty task-related neurons were recorded in the anterior interpositus nucleus in two monkeys. Activity generally increased before grip onset and almost half the cells (72/150 or 47%) were active only during the dynamic lifting phase of the task (e.g. the cell shown in Figure 6A). Slightly more than 20% (33/150) of the cells had both phasic-tonic activity patterns (Figure 6B) and only 5/150 had purely tonic activity during maintained grasping. In addition, 17/150 neurons had discharge patterns that simply decreased with the pinching whereas 13/150 had complex modulations, which could not be classified. Finally, we noted a particular variation of phasic-tonic activity in which the neuronal discharge stopped as soon as the fruit juice reward was delivered although the monkey continued to grip the tab without a change in position (Figures 4A and 7).

### *Description of the receptive fields*

Clear receptive fields were established for 56/150 (37%) of the cells. As with the cerebellar cortex (Dugas and Smith 1992), we did not find any single cells receiving convergent proprioceptive and cutaneous afferents. During receptive-field testing, care was taken to prevent joint motion in the stimulated areas when examining for cutaneous responses, and cutaneous responses were identified only if cellular discharge increased in response to air puffs, light brushing, or punctate pressure with monofilaments. As a result the vast majority of receptive fields were proprioceptive (54/56) and only 2/56 were identified as clearly cutaneous. Generally the receptive fields appeared to originate from forearm muscles and the neurons responded to stretches applied to the wrist and fingers. Some receptive fields were larger and included arms or both the ipsilateral arm and leg.

### *Responses to predictable force-pulse perturbations*

Like cells in the cerebellar cortex, cells in the interpositus nucleus had two distinct responses to the predictable perturbation. Reflex-like responses occurred within 80 ms after the perturbation and disappeared as soon as the perturbations had been suspended. Preparatory responses occurred prior to the perturbation and emerged gradually with repeated trials. Also these preparatory responses extinguished slowly once the perturbations ceased. In all, 127/150 task-related cells were tested with the predictable force-pulse perturbation. Table 1 presents the results of the 127 tested cells with the perturbations. The preparatory responses were thought to be associated with adaptive increases in grip force because the perturbations were highly predictable allowing the monkeys to develop an adaptive strategy such as stiffening the wrist and the increasing grip force. In addition, the monkeys sometimes used another behavioral adaptation, which consisted of raising the grasping tab higher within the position window. This additional motor strategy did not seem to affect either the preparatory or reflex-like responses.

### *Preparatory changes*

The activity associated with the preparatory behavior generally appeared after a few perturbed trials. However, this rarely appeared as a clear and systematic increase such as would be apparent from the activity rasters. Figure 4 shows examples of a preparatory

response in one neuron (Figure 4A) and a combined preparatory and reflex-like response in another neuron shown on (Figure 4B). The uninterrupted traces correspond to the averages on perturbed trials and the preparatory increase in grip force can be distinguished clearly from the unperturbed average. For the neuron shown on the left of the Figure 4A, a slight, but progressive increase in the discharge frequency of the neuron can also be seen to occur at the same time as the grip force increased. Figure 4B illustrates an example of both a preparatory and a reflex-like response in another interpositus neuron. This cell also had an increase in activity prior to the perturbation, but in addition, it showed the sharp onset of a reflex-like response to the perturbation occurring approximately 40 ms after the perturbation. The firing frequency of 39/127 single cells related to the precision grip task increased their activity significantly ( $P < 0.05$ ) prior to the onset of the force-pulse perturbation, and Figure 5A shows the latency distribution of these preparatory responses. The onset of preparatory response ranged from 1500 to 70 ms prior the perturbation, however the distribution of the latencies was not normal or Gaussian. The average onset time of the preparatory response was almost 650 ms before the perturbation. By comparison the onset of preparatory responses in cerebellar cortex was closer to 500 ms prior to the force-pulse perturbation (Dugas and Smith 1992), but the duration of the static phase was also shorter than in the present study.

#### *Reflex-like activity*

These activity changes appeared and disappeared immediately with the perturbation. A *T*-test was used to compare the mean firing rate of the nuclear cells 100 ms before the perturbation with those occurring up to 100 ms after the perturbation. For 75/127 neurons, the force-pulse perturbation elicited a significant ( $P < 0.05$ ) reflex-like grip force increase at relatively short latencies. The distribution of cerebellar cortical response latencies, shown in Figure 5B had a mean of  $36 \pm 22$  ms. The reflex-like responses were mainly (57/75) increases in activity but decreases in activity were also observed. Figure 6A shows a typical reflex-like response associated with an activity increase whereas Figure 6B illustrates a decrease in neuronal discharge after the perturbation. No significant difference was found between latencies of activity increases or decreases.

### *Activity cessation on reward*

For a few neurons (11/127), the tonic activity during the maintained precision grip ceased once the reward was signaled by an audible click of the juice-delivery solenoid. The cell activity, which up to that point appeared to be tightly associated with the grip and load force traces, was suddenly dissociated from the motor activity. We varied the duration of the static phase to test this response in 3/11 of these cells. Figure 7 illustrates this type of activity where the neuronal discharge stopped at the reward even though the monkeys continued to grip the tab without change in either force or position for another 0.5 to 1.0 s. This was most clearly shown by the cell in Figure 7, which was tested with static phase durations of 1.5 s, 2.5 s, and 3.5 s. However, a similar pattern can be seen in the same cell shown in Figure 4A. It can be seen from Figure 7 that the activity stopped as soon as the reward was given to the monkey although the monkey continued the static holding for some time after the reward.

## Discussion

The results of the present study were somewhat unexpected. The earlier study by Dugas and Smith (1992), found cerebellar cortical cells with modulated activity over a rather wide area extending well beyond the paravermal, intermediate zone into the lateral hemisphere where Purkinje cells very likely projected to the dentate nucleus. In contrast, the nuclear cell activity that seemed specifically related to the grasp, lift and hold movement was restricted to the dorsal anterior interpositus and, in spite of several penetrations in the dentate nucleus, no cell activity related to performance of the lift and hold task was found in this area. These data would seem to agree with those of Van Kan et al (1994) who noted much more activity related to grasping in the anterior interpositus than the dentate. Moreover their task involved whole arm reaching as well as grasping movements.

Again, contrary to what we had expected from Allen and Tsukahara's hypothesis, the cells with anticipatory activity were found in the anterior interpositus but were not observed in our recordings within the dentate nucleus. Our interpretation of the Allen and Tsukahara's hypothesis was that feedback from the perturbation would be conveyed to the cerebellum over spino-cerebellar pathways, whereas preparatory commands in anticipation of the perturbation would be transmitted to the cerebellum from the cerebral cortex through the pontine nuclei. Instead, cells with anticipatory activity or reflex-like responses as well as cells with both activity patterns were all found in the anterior interpositus. It would appear that the same cerebellar nuclear neurons that respond to feedback from slip on the fingers are also implicated in the preparatory responses that prevent these same slips.

An important question raised by these data is whether they are consistent with the established anatomical connections of the dentate and interpositus nuclei. The hind limb spinal afferents to the cerebellar cortex have been the subject of much more research than the connections with the cerebellar nuclei (see review by Bloedel and Courville 1981). There are few studies of the spinal projections from the forelimb to the deep cerebellar nuclei. A physiological study by Bantli and Bloedel (1977) described converging afferents from many regions of the body to single dentate neurons whereas other investigators have described more specific and focused projections from forelimb muscle afferents to anterior interpositus neurons (Armstrong et al 1973, 1975; Eccles et al 1974; MacKay and Murphy 1973). Although it was generally assumed that these responses were conveyed by cuneo-



cerebellar projections, an additional anatomical pathway has been shown from the lateral reticular nucleus to both the anterior interpositus and dentate nuclei. (Dietrichs 1983; Matsushita and Ikeda 1976; Qvist 1989; Wu et al 1999).

The efferent targets of both the anterior interpositus and dentate are better established than the excitatory afferent sources. Both nuclei send axons out of the cerebellum through the superior cerebellar peduncle. The interpositus and dentate axons establish en passant connections with the magnocellular and parvocellular red nucleus respectively on their way to thalamic nuclei including ventral posterior lateralis, pars oralis (VPLo), which in turn, projects to area 4 motor cortex. Using retrograde trans-synaptic tracers, Wiesendanger and Wiesendanger (1985) and Hoover and Strick (1999) found that both the dorsal dentate and dorsal anterior interpositus nuclei project to the arm and hand area of the primary motor cortex. In contrast, the ventral dentate projects to a variety of premotor and prefrontal area targets (Wiesendanger and Wiesendanger 1985; Middleton and Strick 2001).

#### *Cerebro-cerebellar Interactions*

Some authors have linked the phylogenetic expansion of the lateral cerebellar cortex and the dentate nucleus with the emergence and development of the cerebral cortical association areas and suggested a role in the initiation of voluntary limb movements (Evarts and Thach 1969). Alternatively, Massion (1973) suggested that the hypertrophy of the lateral cerebellum seen in primates might be associated with the use of brachiation for locomotion. According to this view, the expansion of the lateral cerebellum might reflect an increased range of motion about the shoulder in a context of reaching to grasp. More recently, Thach et al (1992) and Mason et al (1998) have described deficits in reaching and grasping movements after inactivation of the dentate-interpositus region by intracerebellar injections of muscimol. However, reaching and grasping was not impaired after dentate inactivation in the cat (Martin et al 2000) nor did dentate inactivation in a monkey impair an over-trained grasp and lifting movement (see Monzée et al companion paper). It would seem that the inactivation evidence is equivocal with respect to what parts of the arm and hand are controlled by the dentate and interpositus nuclei.

### *Anticipatory activity elsewhere in the brain*

When we first published the anticipatory responses of cerebellar cortical neurons to predictable perturbations (Dugas and Smith 1992), we fully expected to find similar activity in the premotor regions of the cerebral cortex. This expectation was surprisingly not confirmed. Using a similar paradigm of predictable perturbations we explored the supplementary and cingulate motor areas (Cadoret and Smith 1997), the dorsal and ventral premotor areas (Boudreau et al 2001) and the motor cortex itself (Picard and Smith 1992). Although all of these areas yielded modulated activity patterns related to grasping and lifting as well reflex-like responses to the perturbation, none of these same areas had any significant amount of anticipatory activity resembling neurons in the cerebellar nuclei and the cerebellar cortex. This is indeed puzzling in view of the well-known projections from the anterior interpositus to the motor cortex through the thalamus. It would certainly be of interest to examine the responses of red nucleus neurons to predictable perturbations given the strong rubral projections from the anterior interpositus and its proposed role in synaptic plasticity suggested by Pananceau et al (1996).

### *The cerebellum and inverse dynamics and forward models*

Although the cerebellum has long been thought to play a critical role in motor learning, an extensive review is beyond the scope of the present study. However, a number of hypothetical mechanisms have been proposed to explain the adaptive contribution of the cerebellum to motor learning (Ito 2001; Hansel et al. 2001 Houk et al 1996; Smith 1996; Thach 1996). Recent theoretical concepts about sensorimotor control suggest that the central nervous system may acquire activity patterns, termed neural internal models that are able to simulate and anticipate the dynamic behavior of the arm and of the hand-held object from prior experience (Jordan and Wolpert 1999; Kawato 1999). Feedback from previous experience would be employed to generate an internal inverse dynamics model of the limb, hand and object. The appropriate motor command necessary to compensate for a predictable perturbation could be calculated in a feedforward manner from an inverse model of the arm, hand and object dynamics. The motor command sent to the arm muscles to stiffen the wrist and fingers to absorb the perturbation would also be sent to a forward dynamics model as an efference copy. From the current state of the limb and hand and from the efference copy of the command to muscles, the dynamics forward model can

estimate both the required joint stiffness and the expected reafferent feedback. Just such a mechanism has been proposed for the cerebellum (Blakemore et al 2001; Schweighofer 1998a, 1998b; Wolpert et al 1998) and the present study suggests that the interpositus nucleus and the intermediate zone of the cerebellar cortex are involved with both the generation of an inverse dynamics model and forward control commands in grasping and object manipulation.

*Increased activity in both Purkinje and nuclear cells*

Dugas and Smith (1992) reported that although perturbations evoked both increases and decreases in Purkinje cell activity, the anticipatory activity consisted entirely of increased activity. Given that Purkinje cells are known to inhibit the cerebellar nuclei, it is puzzling that all the anticipatory activity recorded in the present study was also excitatory. Do Purkinje cells simply serve to limit the excitation of nuclear cells or do Purkinje and nuclear show reciprocally organized excitation and inhibition related to different muscle groups? Although we did not observe many inhibited nuclear cells, it is possible that decreased activity was actually present, but failed to reach the statistical significance because of an inadequate sample size or the absence of a clearly defined onset and duration. Alternatively, mossy fiber afferents may well be driving simultaneous excitation of both Purkinje cells through the parallel fiber system, and the nuclear cells through mossy fiber collaterals (Dietrichs 1983; Matsushita and Ikeda 1976; Qvist 1989; Wu et al 1999). This is a long-standing paradox that was first described and discussed in behaving animals by Thach (1970), for wrist movements, and later a similar observation was made by Armstrong and Edgley (1988) during locomotion in the cat. Hansel et al (2001) recently proposed that both nuclear and Purkinje cells can demonstrate use-dependent long-term depression and potentiation. However, further experiments are needed to determine the simultaneous actions of connected Purkinje and nuclear cells during motor performance and learning.

## **Acknowledgments**

The technical assistance of Lise Lessard, Jean Jodoin, Claude Gauthier and Christian Valiquette is gratefully acknowledged. We also thank Trevor Drew for his critical comments on the manuscript. This research was supported by a grant to Groupe de Recherche en Sciences Neurologiques from the Canadian Institutes for Health Research Council and to the Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central from the Fonds pour la Formation des Chercheurs et l'Aide à la Recherche and the FRSQ-FCAR santé program.

## Reference List

1. Allen GI and Tsukahara N. Cerebellocerebral communication systems. *Physiological Reviews* 54: 597-1006, 1974.
2. Armstrong DM, Cogdell B and Harvey RJ. Responses of interpositus neurones to nerve stimulation in chloralose anaesthetised cats. *Brain Res* 55: 461-466, 1973.
3. Armstrong DM, Cogdell B and Harvey RJ. Effects of afferent volleys from the limbs on the discharge patterns of interpositus neurones in cats anaesthetised with alpha chloralose. *J Physiol* 248: 489-517, 1975.
4. Armstrong DM and Edgley SA. Discharges of interpositus and Purkinje cells of the cat cerebellum during locomotion under different conditions. *Journal of Physiology* 400: 425-445, 1988.
5. Bantli H and Bloedel JR. Spinal input to the lateral cerebellum mediated by infratentorial structures. *Neurosci* 2: 555-568, 1977.
6. Blakemore SJ, Frith CD and Wolpert DM. The cerebellum is involved in predicting the sensory consequences of action. *NeuroReport* 12: 1879-1884, 2001.
7. Bloedel JR and Courville J. Cerebellar afferent systems. In: *Handbook of Physiology Section 1: The Nervous System*, edited by Brooks VB. American Physiological Society, 1981, p. 735-829.
8. Boudreau M-J, Brochier T, Paré M and Smith AM. Activity in ventral and dorsal premotor cortex in response to predictable force-pulse perturbations in a precision grip task. *J Neurophysiol* 86: 1067-1078, 2001.
9. Brochier T, Boudreau M-J, Paré M and Smith AM. The effects of muscimol inactivation of small regions of motor and somatosensory cortex on independent finger movements and force control in the precision grip. *Exp Brain Res* 128: 31-40, 1999.

10. Cadoret G and Smith AM. Comparison of the neuronal activity in the SMA and the ventral cingulate cortex during prehension in the monkey. *J Neurophysiol* 77: 153-166, 1997.
11. Courville J and Cooper CW. The cerebellar nuclei of *macaca mulatta*; a morphological study. *J Comp Neurol* 140: 241-254, 1970.
12. Dugas C and Smith AM. Responses of cerebellar Purkinje cells to slip of a hand-held object. *J Neurophysiol* 67: 483-495, 1992.
13. Eccles JC, Rosen I, Scheid P and Taborikova H. Patterns of convergence onto interpositus neurons from peripheral afferents. *J Neurophysiol* 37: 1438-1448, 1974.
14. Evarts EV and Thach WT. Motor mechanisms of the CNS: cerebrocerebellar interrelations. *Annual Review of Physiology* 31: 451-498, 1969.
15. Hansel C, Linden DJ and D'Angelo E. Beyond parallel fiber LTD: the diversity of synaptic and non-synaptic plasticity in the cerebellum. *Nat Neurosci* 4: 467-475, 2001.
16. Hoover JE and Strick PL. The organization of cerebellar and basal ganglia outputs to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of herpes simplex virus type 1. *J Neurosci* 19: 1446-1463, 1999.
17. Houk JC, Buckingham JT and Barto AG. Models of the cerebellum and motor learning. *Behav Brain Sci* 19: 368-383, 1996.
18. Ito M. Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction and functional roles. *Physiol Rev* 81: 1143-1195, 2000.
19. Johansson RS and Westling G. Programmed and triggered actions to rapid load changes during precision grip. *Exp Brain Res* 71: 72-86, 1988.
20. Jordan MI and Wolpert DM. Computational motor control. In: *The Cognitive Neurosciences*, edited by Gazzaniga MS. Cambridge, MA: MIT Press, 1999, p. 601-618.

21. Kawato M. Internal models for motor control and trajectory planning. *Curr Opin Neurobiol* 9: 718-727, 1999.
22. Lacquaniti F and Maioli C. The role of preparation in tuning anticipatory and reflex responses during catching. *Journal of Neuroscience* 9: 134-148, 1989.
23. Lang CE and Bastian AJ. Cerebellar subjects show impaired adaptation of anticipatory EMG during catching. *Journal of Neurophysiology* 82: 2108-2119, 1999.
24. MacKay WA and Murphy JT. Responses of interpositus neurons to passive muscle stretch. *J Neurophysiol* 37: 1410-1423, 1974.
25. Martin JH, Cooper SE, Hacking A and Ghez C. Differential effects of deep cerebellar nuclei inactivation on reaching and adaptive control. *Journal of Neurophysiology* 83: 1886-1899, 2000.
26. Mason CR, Miller LE, Baker JF and Houk JC. Organization of reaching and grasping movements in the primate cerebellar nuclei as revealed by focal muscimol inactivations. *Journal of Neurophysiology* 79: 537-554, 1998.
27. Massion J. Intervention des voies cérébello-corticales et cortico- cérébelleuses dans l'organisation et la régulation du mouvement. *J Physiol (Paris)* 67: 117A-170A, 1973.
28. Matsushita M and Ikeda M. Projections from the lateral reticular nucleus to the cerebellar cortex and nuclei in the cat. *Exp Brain Res* 24: 403-421, 1976.
29. Middleton FA and Strick PL. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci* 21: 700-712, 2001.
30. Monzée J, Drew T and Smith AM. Cerebellar nuclear activity and the effects of reversible inactivation in precision grip. *Soc Neurosci Abstr* 31: 999, 2000.
31. Pananceau M, Rispal-Padel L and Meftah EM. Synaptic plasticity of the interpositorubal pathway functionally related to forelimb flexion movements. *J Neurophysiol* 75: 2542-2561, 1996.
32. Picard N and Smith AM. Primary motor cortical responses to perturbations of prehension in the monkey. *J Neurophysiol* 68: 1882-1894, 1992.

33. Qvist H. The cerebellar nuclear afferent and efferent connections with the lateral reticular nucleus in the cat as studied with retrograde transport of WGA-HRP. *Anat Embryol* 179: 471-483, 1989.
34. Schweighofer N, Spoelstra J, Arbib MA and Kawato M. Role of the cerebellum in reaching movements in humans. II. A neural model of the intermediate cerebellum. *Eur J Neurosci* 10: 95-105, 1998.
35. Schweighofer N, Arbib MA and Kawato M. Role of the cerebellum in reaching movements in humans. I. Distributed inverse dynamics control. *Eur J Neurosci* 10: 86-94, 1998.
36. Shinoda Y, Sugihara I, Wu HS and Sugiuchi Y. The entire trajectory of single climbing and mossy fibers in the cerebellar nuclei and cortex. *Prog Brain Res* 124: 173-186, 2000.
37. Smith AM. Does the cerebellum learn strategies for the optimal time-varying control of joint stiffness? *Behav Brain Sci* 20 Suppl. 3: 399-410, 1996.
38. Thach WT. Discharge of cerebellar neurons related to two maintained postures and two prompt movements. II. Purkinje cell output and input. *J Neurophysiol* 33: 537-547, 1970.
39. Thach WT, Goodkin HP and Keating JG. The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annu Rev Neurosci* 15: 403-442, 1992.
40. Thach WT. On the specific role of the cerebellum in motor learning and cognition: Clues from PET activation and lesions studies in man. *Behav Brain Sci* 19: 411-431, 1996.
41. Van Kan PLE, Horn KM and Gibson AR. The importance of hand use to discharge of interpositus neurones of the monkey. *Journal of Physiology* 480: 171-190, 1994.
42. Wetts R, Kalaska JF and Smith AM. Cerebellar nuclear cell activity during antagonist cocontraction and reciprocal inhibition of forearm muscles. *J Neurophysiol* 54: 231-244, 1985.



43. Wiesendanger R and Wiesendanger M. Cerebello-cortical linkage in the monkey as revealed by transcellular labeling with the lectin wheat germ agglutinin conjugated to the marker horseradish peroxidase. *Exp Brain Res* 59: 105-117, 1985.
44. Winstein CJ, Horak FB and Fisher BE. Influence of central set on anticipatory and triggered grip-force adjustments. *Exp Brain Res* 130: 298-308, 2000.
45. Wolpert DM and Kawato M. Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural Networks* 11: 1317-1329, 1998.
46. Wolpert DM, Ghahramani Z and Flanagan JR. Perspectives and problems in motor learning. *Trends Cogn Sci* 5: 487-494, 2001.
47. Wu HS, Sugihara I and Shinoda Y. Projection patterns of single mossy fibers originating from the lateral reticular nucleus in the rat cerebellar cortex and nuclei. *Journal of Comparative Neurology* 411: 97-118, 1999.

**Table 1**

Response to the perturbation	Number of tested cells
Anticipatory	15
Combined anticipatory and reflex-like	24
Reflex-like	51
Unresponsive	37
Total	127

## Figure legends

### Figure 1

A). The linear motor equipped to measure the grasp and lifting forces and a later version was equipped with a 3D force/torque sensor to measure off-axis forces and torques. The displacement of the armature is measured by an optical encoder. B). A diagram of the task showing the preloading phase from grip onset to lift onset, the loading phase from lift onset to movement onset, a transition from lifting to stationary holding and finally a period of stationary holding terminated by the reward.

### Figure 2

Coronal sections of the cerebellum at approximately stereotaxic P5.5 from the two monkeys used in this study, showing electrode and canula penetrations through the anterior interpositus nucleus.

### Figure 3

The approximate contours of the cerebellar nuclei on a horizontal section are indicated according to Courville and Cooper (1970) with the approximate locations of our electrode penetrations.

### Figure 4

A: Preparatory response in an anterior interpositus neuron without a reflex-like response to the perturbation. The activity rasters and histograms for both unperturbed and perturbed conditions are similarly aligned on the perturbation and reward. The dashed lines show the mean force and position traces on control trials whereas uninterrupted lines show the mean force traces on perturbed trials. B: Combined preparatory and reflex-like response in another anterior interpositus neuron in the same region.

### Figure 5

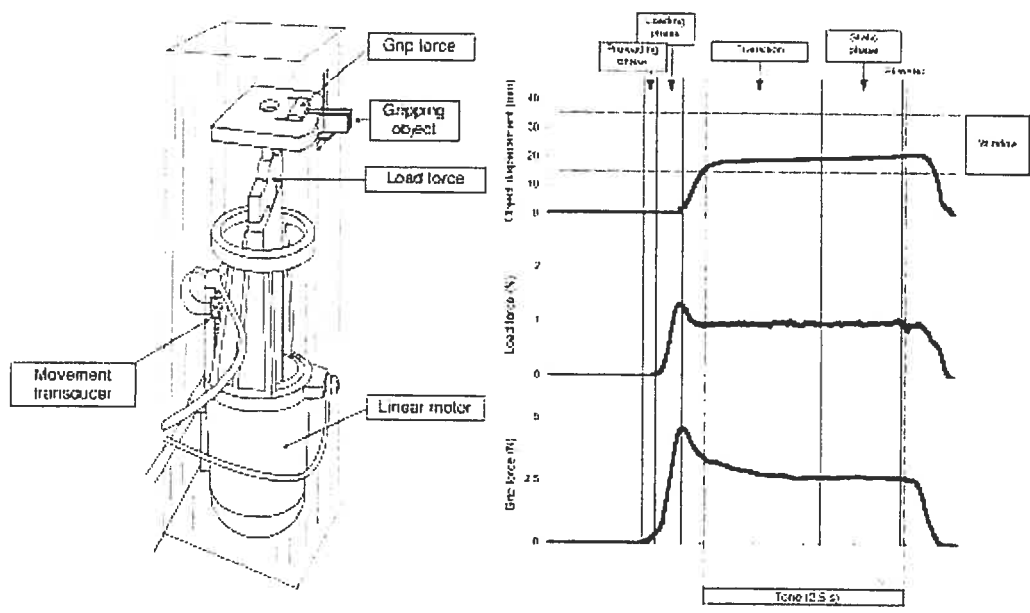
A: Distribution of the onset times prior to the perturbation for 39 interpositus cells. B: Distribution of the post-perturbation latencies for 75 interpositus cells.

### Figure 6

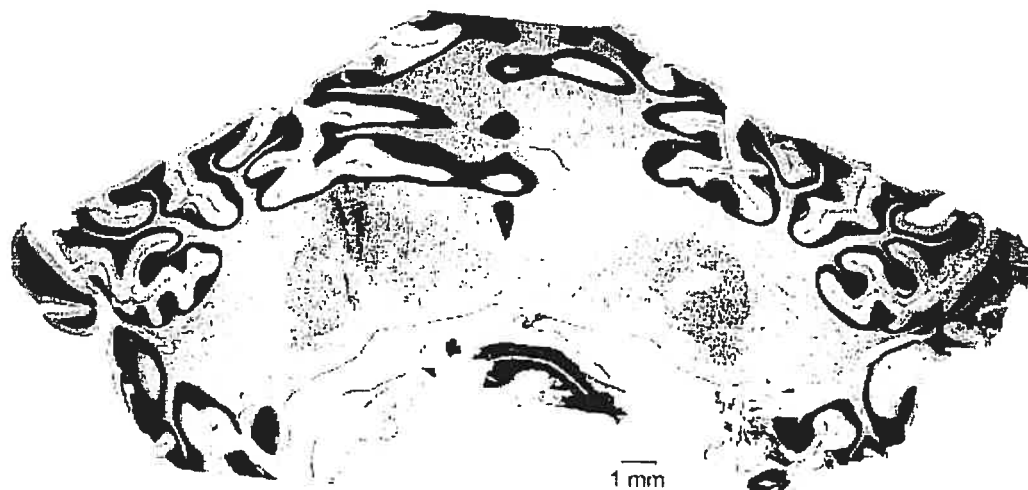
A: An interpositus neuron showing a reflex-like increase in activity in response to the perturbation. The dashed lines show the mean force and position traces on control trials whereas uninterrupted lines show the mean force traces on perturbed trials. B: Another interpositus neuron showing a reflex-like decrease in activity. The activity rasters and histograms are similarly aligned.

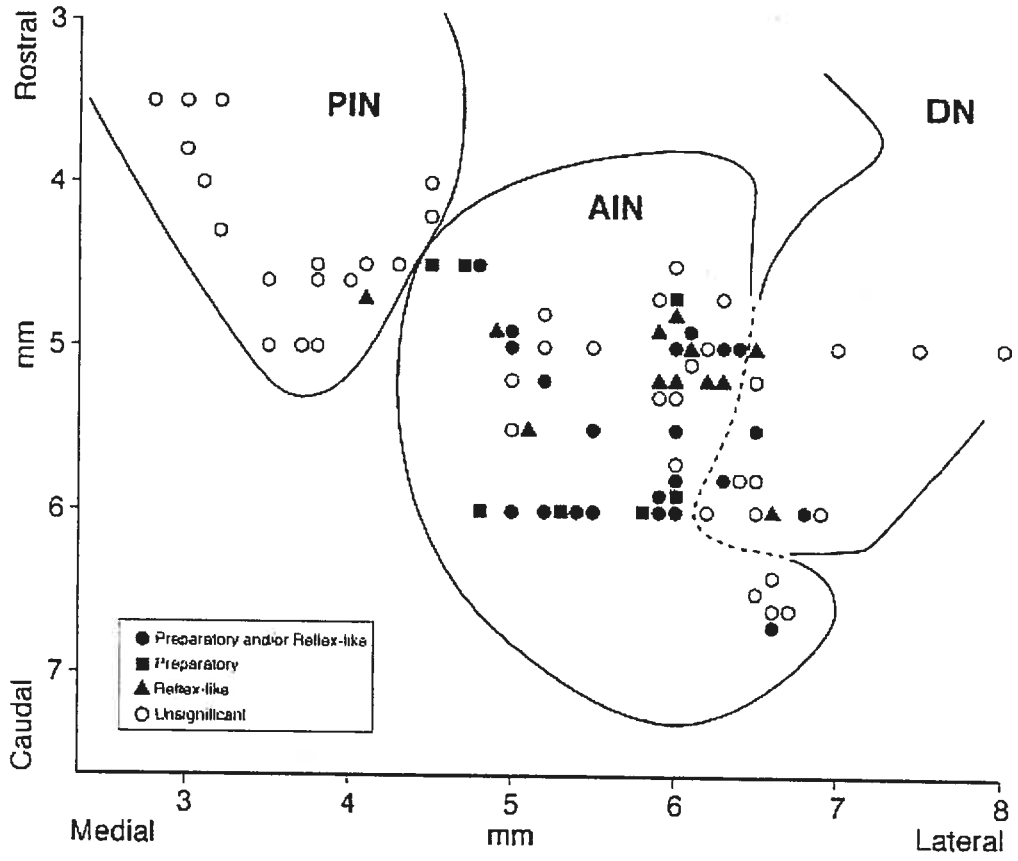
### Figure 7

An example of the cessation of activity in an interpositus neuron after fruit juice reward although grasping continues.

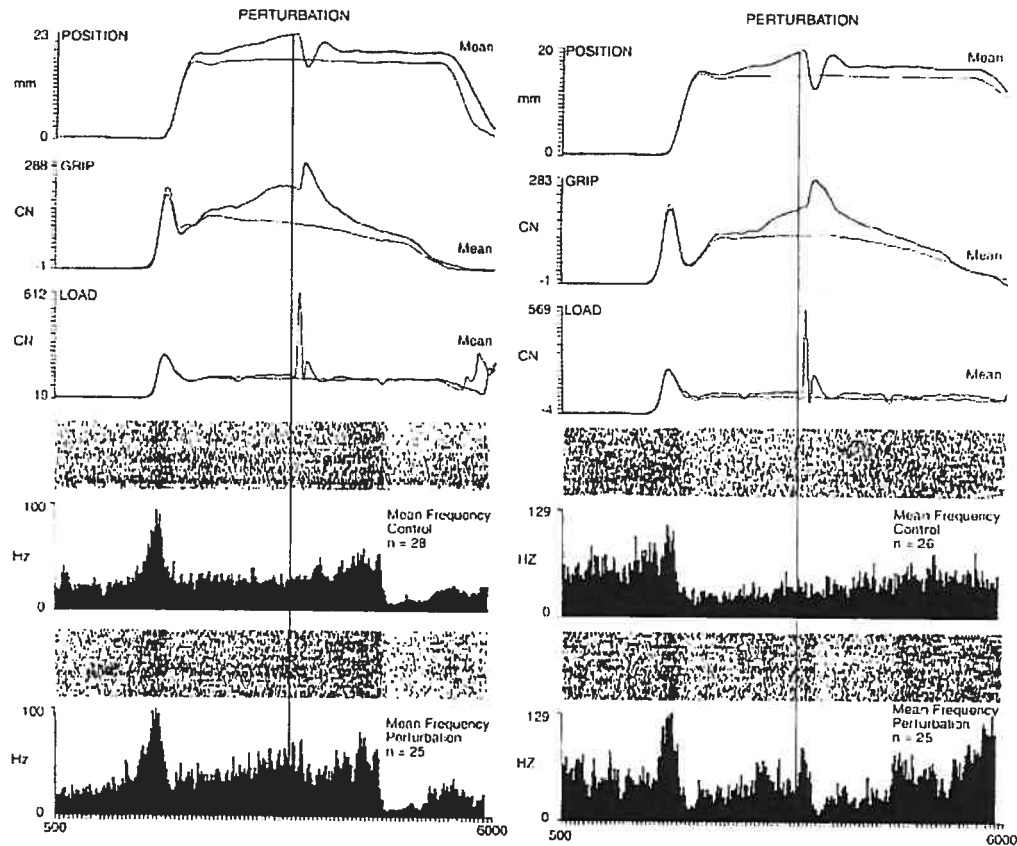


0000000000

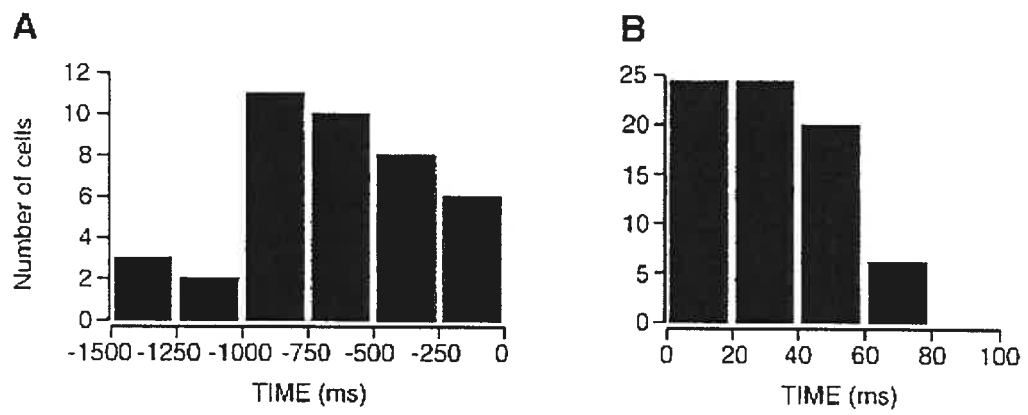


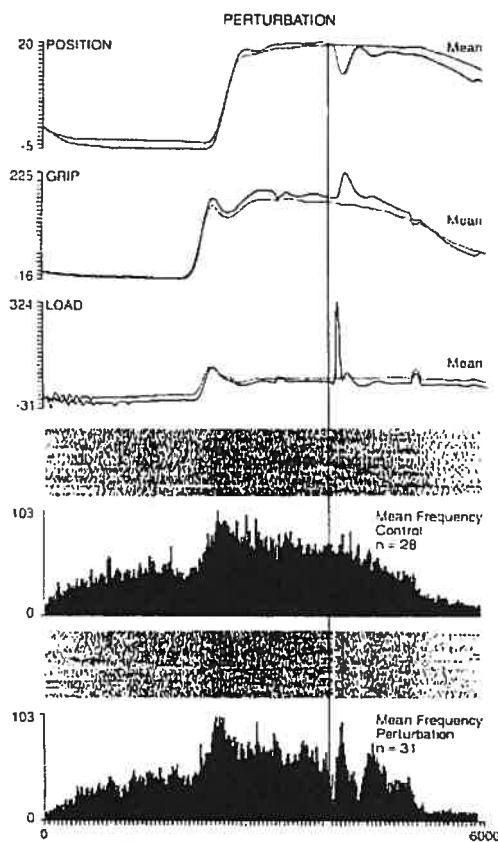
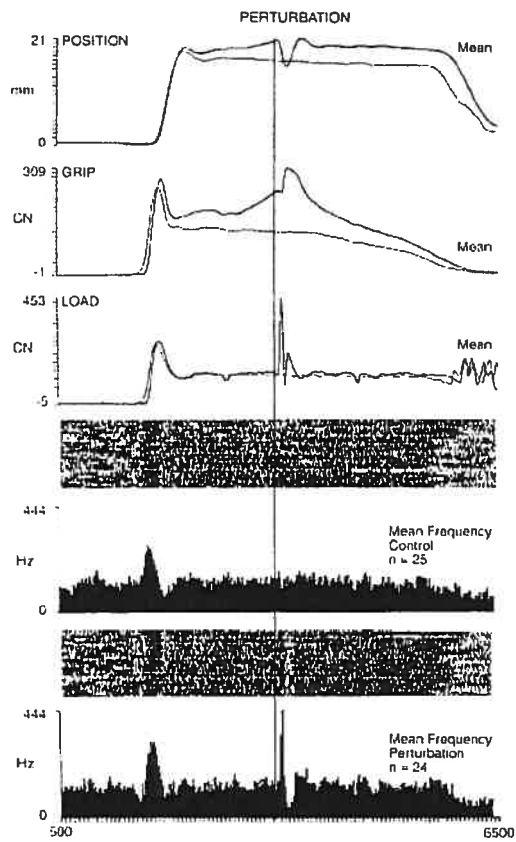


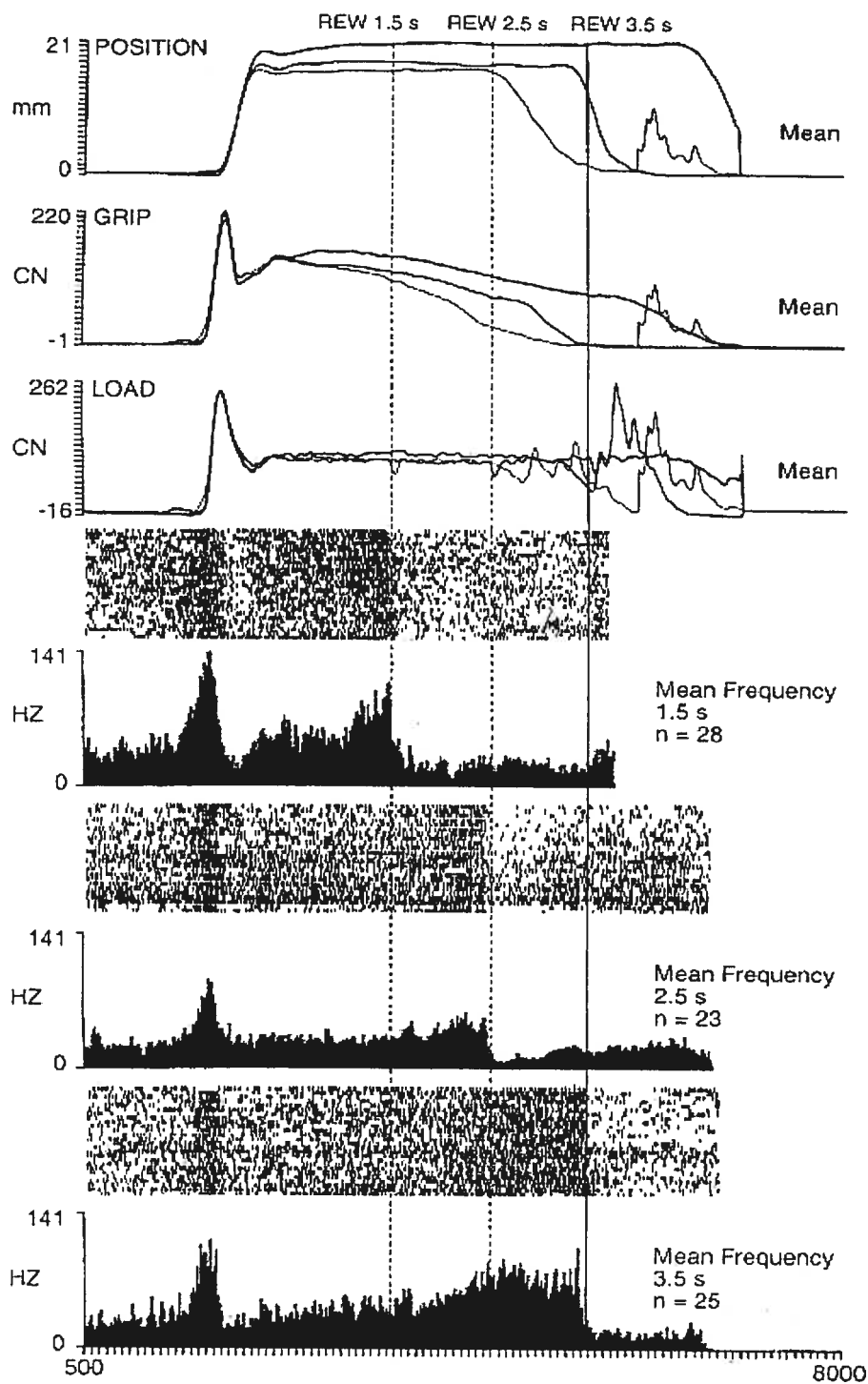
1987-12-22-94











## CHAPITRE IV

Article 3 : The effects of muscimol inactivation of the cerebellar nuclei on precision grip

Accepté par le Journal of neurophysiology (sous presse)



## Abstract

A single monkey was trained to perform a grasp, lift, and hold task in which a stationary hand-held object was sometimes subjected to brief, predictable force-pulse perturbations. The displacement, grip, and lifting forces were measured as well the three-dimensional forces, and torques in order to quantify specific motor deficits after reversible inactivation of the cerebellar nuclei. A prior single cell recording study in the same monkey (Monzée and Smith companion paper) provided the stereotaxic coordinates used to guide intranuclear injections of muscimol. In total, 34 penetrations were performed at 28 different loci throughout the cerebellar nuclei. On each penetration, two 1.0 $\mu$ l, injections of 5 $\mu$ g/ $\mu$ l muscimol, were made 1.0 mm apart either within the nuclei or in the white matter just lateral or posterior to the dentate nucleus. Injections in the region corresponding to the anterior interpositus nucleus produced pronounced dynamic tremor and dysmetric movements of the ipsilateral arm when the animal performed unrestrained reaching and grasping movements. In contrast, no relatively short latency (15-20 min.) deficits were observed after injection in the dentate nucleus, although some effects were observed after several hours. When tested in a primate chair with the forearm supported and restrained at the wrist and elbow, the monkey performed the lift and hold task without tremor or dysmetria. However, with the restraint removed, the forces and torques applied to the manipulandum were poorly controlled and erratic. The monkey's arm was ataxic and a 5 Hz intention tremor was clearly visible. In addition, the animal was generally unable to compensate for the predictable perturbations and the anticipatory grip force increases were absent. However, overall the results suggest that reversible cerebellar nuclear inactivation with muscimol has little effect on isolated distal movements of the wrist and fingers.

## Introduction

In a review of cerebellar function, Thach et al (1992) noted that there has been no general consensus about the different functional roles played by each of the deep cerebellar nuclei in the adaptive coordination of movement. In a more recent study Goodkin and Thach (2003) described different major deficits produced by muscimol microinjections into each of the cerebellar nuclei. They suggested that the fastigial nucleus played a special role controlling the proximal musculature involved in postural support (e.g. sitting, standing, etc.). Injections into the anterior and posterior interpositus caused marked tremor of the arm, whereas injections in and around the dentate nucleus were reported to cause poor coordination of reaching and pinching with the arm unrestrained but only slight increases in reaction time when the arm was supported at the wrist and elbow.

However, our recent study of single cell activity in the cerebellar nuclei did not find digit-related neuronal activity in the dentate during performance of an over-trained task where the monkeys had to grasp, lift and hold an object with a precision grip for a few seconds (Monzée and Smith, companion paper). Also, more recent studies in animal and humans have suggested that some parts of the dentate might play a role in the “cognitive” control of movement (see Schmahmann 1997, for review). It would seem, therefore, that questions remain about the function performed by the deep cerebellar nuclei especially with respect to the relationship between dentate activity and movements of the hand. The variety of motor tasks used to elicit neuronal activity or demonstrate deficits makes a comparison between studies difficult, and impairments in the control of shoulder musculature can produce instabilities in grasping and object manipulation by the distal limb.

Martin and colleagues (Martin et al. 2000; Cooper et al. 2000) recently examined the impact of inactivation of the deep cerebellar nuclei on multijoint coordination in cats. These studies suggested that the anterior and posterior interpositus nuclei have an important function in controlling the limb trajectory in reaching and grasping movements. Although their injections included the dentate nucleus, they did not describe any specific deficits associated with injections in this nucleus. Mason et al. (1998) injected muscimol into the interpositus nuclei close to the dentate in monkeys, which caused a variety of deficits in arm and hand motor functions, and especially impaired both reshaping hand movements

and object manipulation. However, it was not clear from the observations of Thach et al. (1992) or Mason et al. (1998) whether the motor deficits seen in the hand actually originated in wrist and finger muscles or were the result of an ataxia in more proximal limb muscles because the hand movements were performed naturally without restraint or support for the upper arm. That is, if the shoulder and elbow muscles were affected by cerebellar inactivation, inadequate stabilization of these joints might have contributed to the appearance of impaired wrist and digit movements.

Based on the deficits seen after local anesthesia of the fingers, Johansson and Westling (Johansson and Westling 1984a; Westling and Johansson 1984) demonstrated that cutaneous feedback was of critical importance in coordinating the grasping and lifting forces involved in object manipulation. Hikosaka et al. (1985), and Brochier et al. (1999) found significant motor deficits in the precision handling of small objects after inactivation of the hand area of somatosensory cortex in monkeys. Following these injections, the monkeys lost manual dexterity and the ability to correctly appose the thumb and index finger for grasping objects. Neuronal recordings in both the cerebellar cortex and in the anterior interpositus nucleus in monkeys performing a lift and hold task found strongly modulated unit activity related to hand movements (Dugas and Smith 1992; Espinoza and Smith 1990; Monzée and Smith, companion paper). Consequently, the purpose of the present study was to examine the effects of inactivating the cerebellar nuclei on the grasp, lift and hold task in a monkey, in which the intermediate and lateral cerebellar nuclei had been extensively mapped for single cell recording and for which stereotaxic coordinates were well established (Monzée and Smith, companion paper). This study focused on grasping and lifting with the arm restrained and unrestrained to examine specific impairments of finger movements after cerebellar nuclear inactivation.



## Methods

A single adolescent female monkey (*macaca fascicularis*) weighing 3.8 kg was used in this experiment. Following extensive single cell recording from the dentate and interposed nuclei (Monzée and Smith, companion paper), this monkey was subjected to a series of reversible inactivations by injection of muscimol into different regions of the deep cerebellar nuclei. The study was approved by the animal ethics committee of the Faculty of medicine of the Université de Montréal.

### *Lift & hold task and other behavioral observations*

The principal task was the same lift and hold task used in the previous study (Monzée and Smith companion paper) although a variety of additional systematic observations were conducted to assess the motor functions of single digits, and movements about the wrist, elbow and shoulder. The monkey was trained to grasp, lift and hold a metal tab between 15 and 35 mm above the starting position for 2.5 seconds. A 1.0 kHz tone indicated that the tab was correctly maintained within the position window. The monkey performed the task either with the right arm free or constrained by an armrest supporting the forearm at the wrist and elbow and restricting movement at the shoulder and elbow. On perturbed trials, a 100 ms force-pulse was given 1.5 s after the onset of the tone. The magnitude of the force-pulse perturbation was adjusted to between 1.5 and 5.0 N to produce a downward displacement of the object, which if unopposed, would have prevented the animal from receiving the fruit juice reward. To obtain the reward, the monkey had to resist to the force-pulse by increasing the grip force and stiffening the wrist in order to maintain the object within the limits of the position window and to prevent it from slipping from the grasp.

In addition to the maintained precision grip task, other observations were conducted to assess the muscle synergies with the arm unrestrained or with the whole body unrestrained, as reported in previous studies (Brochier et al. 1999; Hikosaka et al. 1985; Matsumura et al 1991; Schieber et al. 1998; Thach 1996). Briefly, the monkey was required to reach and grasp small pieces of fruit. These pieces of fruit were sometimes presented in a modified Klüver board (Brochier et al. 1999; Lawrence and Kuypers 1968) to examine the dexterity of independent finger movements. This behavior required the use

of a two-fingered, precision grip to extract small pieces of fruit (3-8 mm cubes) from a circular well 2 cm wide and 2 cm deep, which would not allow the whole hand to penetrate. To observe bimanual coordination, pieces of banana or orange were sometimes given to the monkey unpeeled, and some of these observations were recorded with a video camera.

### *Apparatus*

The apparatus used in this experiment is illustrated in Figure 1 of the Monzée and Smith companion article. The apparatus was essentially as described in earlier studies, although it was recently modified to add high resolution measurement of the pressure exerted by each finger and an additional lightweight (9.4 g) 6-axis force and torque sensor (ATI Industrial Automation®, Garner, NC, USA) was added to measure side to side (X-axis), and up and down (Y-axis), and pushing and pulling (Z-axis) forces. The force traces were fed to an analog to digital converter with 16-bit precision at a conversion rate of 250 Hz and which was used to calculate the three torque components.

### *Surgical preparation and pre-injection recording procedures*

Since the monkey had already been prepared for single neuron recording no further surgery was necessary. The injection system, which was adapted to the cylinder implanted for single cell recording, was described in an earlier paper (Brochier et al 1999). A stainless steel microwire was used to identify the cerebellar nuclei from the white matter below the cerebellar cortex by recording the cellular discharge. On some occasions, the insulated microwire was also used to stimulate the cerebellar nuclei. Using the coordinates from the extensive mapping obtained during cell recording sessions as a reference, the deep cerebellar nuclei were systematically explored searching for regions with activity specifically modulated during performance of the precision grip task. Whenever possible, the regions were tested for the presence of receptive fields. This examination consisted of imposing movements on the shoulder, elbow, wrist and fingers, and tapping the muscle mass of the arm or the thenar eminence and cutaneous fields were identified by stroking the skin with a camelhair brush or by applying air puffs. In addition, on some occasions microstimulation was also conducted to assist in relating the injected regions to the hand.

### *Muscimol injections*

The muscimol injections were performed with the monkey seated in a primate chair with the head immobilized as during the cell recording sessions described in the Monzée and Smith companion paper. The injections were performed ipsilateral to the working right hand. The injection system, described in Brochier et al (1999), was lengthened to reach the cerebellar target areas. Briefly, the muscimol was injected with a 5.0  $\mu$ l Hamilton syringe connected by a polyethylene tubing to a 31 gauge inner canula inserted in a larger, 25 gauge, external canula, which had a beveled tip to penetrate the cortical dura mater and the tentorium.

The canula system was mounted on a Trent-Wells micropositioner used for single-unit recordings. Both the inner canula and the extremity of the microwire were kept inside the external canula until the tip was in the white matter beneath the cerebellar cortex. The external canula was immobilized about 3-4 mm above the cerebellar nuclei. From this point the inner canula and the microwire were advanced into the nuclei. Using a 50  $\mu$  enamel insulated stainless steel filament, we were able to record multicellular activity and to apply microstimulation to assist in the identification of the nuclear gray matter. The injections consisted of two 1.0  $\mu$ l (5  $\mu$ g/ $\mu$ l) injections of muscimol. A first injection was made about 2.0-3.0 mm beneath the dorsal edge of the nucleus. The immediate cessation of electrical activity recorded by the canula microwire was used to verify the actual ejection of muscimol. After injection, the canula was kept in place for 5-10 minutes and then withdrawn approximately 1.0 mm where a second injection was performed after which the canula was withdrawn completely. When effects on motor performance were observed, they generally persisted for several hours but were absent the following day. The onset of muscimol inactivation is rapid within 1.0 mm around the injection site, but, after an hour, it probably diffuses more than 2-3 mm from the injection site (Martin and Ghez 1999). Muscimol injections were never performed at less than 48-hour intervals. The depth of the penetration was determined partly from the earlier single-unit recordings performed prior to this study, but also confirmed by the cellular activity recorded with the microwire. In this way we were able to establish the lateral limit of the dentate nucleus and all subsequent injections could be stereotaxically related to this lateral coordinate.

### *Histological analysis*

Because the injection canula occasionally blocked, the muscimol was mixed with a fluorescent dye to help ascertain the injected volume. *Fast Green* was routinely employed but *Texas Red* was used in a few injections to verify from post-mortem examination that the entire dentate and interposed nuclei had been subjected to muscimol inactivation. At the conclusion of the inactivation study the animal was sacrificed with an overdose of pentobarbital and perfused transcardially with 0.9 % saline followed by 4 % paraformaldehyde. The brain was immersed in a solution of 20 % sucrose at 4<sup>o</sup> C for 24 hours for cryoprotection before freezing at -80<sup>o</sup> C. The cerebellum was then cut into 40 $\mu$  frozen coronal sections on a cryostat. Alternate sections were stained with cresyl violet or prepared for the immunofluorescence of *Texas Red*.

## Results

### *General behavioural observations after muscimol injection*

Overall, motor deficits after muscimol injection were observed in 26/34 sessions. Qualitative observations of the monkey's movements were made both in the primate chair and in unrestrained conditions for every inactivation session. These muscimol injections produced deficits that were qualitatively different in the three zones representing the fastigial, interposed, and dentate nuclei. Injections in or near the fastigial nucleus produced impairment of axial and proximal muscles of the trunk and leg with consequent loss of equilibrium. The proximal joints of the ipsilateral hip, and shoulder were affected by injections in the posterior interpositus nucleus corresponding to the most rostro-medial part of the intermediate zone. At more caudal and lateral loci within the anterior interpositus nucleus, the shoulder and elbow were even more affected, but not the leg. Major impairments in reaching to grasp pieces of food were seen, although dexterous finger movements (e.g. peeling a banana) could be well executed if the proximal upper arm was stabilized against the trunk. That is, no clear ataxia was ever seen involving the intrinsic muscles of the hand. Although we did not objectively quantify the monkey's ability to extract food using two fingers from the narrow wells of a Klüver board, the animal appeared able to perform fine finger movements adequately if the upper arm was sufficiently well braced against the body trunk. For lateral cerebellar injection sites, the dysmetria and dynamic tremor of the ipsilateral arm only became visible more than two hours after the muscimol injections.

### *Histological examination of injection sites*

In stereotaxic coordinates the explored region extended laterally from 2 to 10 mm from the midline and 2 to 8 mm posterior to the interaural line. The microwire recording helped to distinguish the lateral and posterior limits of the dentate nucleus from white matter. Examination of the histological sections (see Figure 2 in companion paper) showed the gliosis due to the passage of the injection canula within the cerebellar nuclei in a coronal section of the cerebellum stained with cresyl violet. Vertical tracks indicate the canula penetrations. Labelling with *Texas Red* was seen throughout the entire extent of the cerebellar nuclei, indicating that during the course of this study the entire nuclear region of

the cerebellum had been subjected to muscimol inactivation. A comparison of the stereotaxic coordinates derived from single cell recording with those producing inactivation deficits indicated that the insertion of the more flexible injection canula systematically deviated 1-2 mm rostrally. Once this systematic deviation had been corrected, it became clear that the region which yielded the greatest concentration of task-related unit activity was also the same region producing the clearest inactivation deficits; the anterior interpositus nucleus.

Although the recording microwire used to record nuclear electrical activity did not reliably isolate single cells, multicellular activity could be recorded and on some occasions multiunit receptive fields helped identify the somatotopy of the spinal input to a particular region. The cellular properties of the intermediate regions responded to the stretch or taping of the arm and hand muscles. In some cases electrical stimulation evoked contractions in forearm arm muscles including digit flexion especially in the region corresponding to the anterior interpositus.

Figure 1 shows the muscimol injections sites. Only 28/34 sites are shown on the map because injections into the same site were sometimes repeated on separate occasions to confirm the original observations. Three zones were used to categorize the motor deficits described in this study. Generally, when we injected muscimol in the most medial sites (*zone A*) corresponding approximately to the fastigial nucleus, the inactivation was associated with ataxia in axial, trunk muscles and the proximal muscles of the leg. Occasional involvement of the shoulder may have been due spread into the adjacent posterior interpositus. Injections made in the intermediate (*zone B*) zone had the most immediate and powerful effects on arm movements. In contrast, the effects on arm movements obtained from injections in the lateral border of the dentate (*zone C*) only appeared after an interval of at least two hours.

#### *Precision grip*

The intermediate zone injections produced effects within 15-30 minutes after injection, whereas the more lateral injections required more than two hours before the earliest signs of motor impairment appeared. In our opinion, the effects of these lateral injections arose from diffusion to the intermediate zone and specifically the anterior interpositus rather than

by direct inactivation at the injection site. Similar but much less marked effects were also sometimes observed with medial injections possibly due to diffusion into the posterior interpositus. Diffusion into the anterior interpositus was thought to be unlikely because of its greater distance from the fastigial nucleus in the primate.

*Precision grip task with the arm unrestrained or restrained*

The most frequent error made by the monkey performing the lift and hold task was releasing the object before the required 2.5 s had elapsed. Occasional errors of overshooting the upper limit of the position window also occurred. In terms of general task performance, the monkey made more errors (62 % versus 80%, t-test,  $P < 0.001$ ) overall with the arm unrestrained due to its inability to maintain steady grasping for the required 2.5-s duration. Table 1 shows the effect of muscimol injection on task performance expressed as the number of rewarded trials as a function of both the distance from the midline and whether the arm was restrained or unrestrained. It can be seen from Table 1 that with the forearm restrained, task performance remained relatively good throughout. In contrast, with the arm unrestrained, the ability to obtain the fruit juice reward was impaired after zone B and C injections compared to zone A as indicated by t-tests shown in Table #1. However, task performance was evaluated 30 minutes post-injection for zone B and more than 2 hours post-injection for zone C. For injections in the medial zone, the monkey did not show as marked signs of dysmetria and dynamic tremor as with intermediate area injections. Figure 2 compares a single trial before and after a muscimol injection in the vicinity of the fastigial nucleus. A slight hypermetria can be seen in the load force trace but the deficit is not as severe as with intermediate area injections. However, the percentage of successful trials increased from 36.7% to 76 % (t-test,  $P < 0.001$ ) when the forearm was restrained indicating an effect on the animal's ability to rapidly and accurately position the object within the target zone.

Figure 3A shows the task performance after an intermediate zone injection in the anterior interposed nucleus with the arm unsupported at the elbow and wrist. The interrupted lines represent the 50-trial average prior to injection. The uninterrupted lines depict a single trial within 15 min. after muscimol injection. The traces have been aligned on the reward (not shown). The X-axis force (horizontal plane) and the Y and Z-axis torques all showed evidence of marked dynamic tremor that was most clearly visible in the pronation and

supination direction. In general, the erratic force traces captured by the manipulandum were the result of ataxia arising from the elbow and the pronator and supinator muscles of the forearm. The slight overshoot in the displacement does not really represent hypermetria or tremor since these were successful trials in which the manipulandum was correctly lifted and held within the position window. More dysmetric movements were seen but these trials were unrewarded and are not shown. Similarly, the undershooting in the arm-restrained condition is not evidence of hypometria, nor were any hypometric movements observed on the error trials either. Although these dysmetric force traces are presented as a single-trial example they were in fact typical of injections in the region of the anterior interpositus nucleus and these observations were both repeatable and reliable. Figure 3B shows the monkey's performance of the task immediately after with the arm restrained and supported at the elbow and wrist. Under these conditions the task was as well executed as before the muscimol injection. In striking contrast to the performance shown in Figure 3A, Figure 3B shows no trace of dysmetria or dynamic tremor.

The dynamic tremor seen in the Z-axis (pronator/supinator) torque trace was a reliable observation in all injections made in the anterior interpositus. Figure 4 shows Z-axis torque on 10 trials from three separate injections made at about 4.5 mm lateral to the midline and an identical number of trials with the forearm restrained. The pronator-supinator tremor with the arm unrestrained was equally apparent regardless of whether the arm was first tested restrained or unrestrained. A Fast Fourier analysis of Z-axis torque for the 2.5-second holding period shown in Figure 4 indicated a peak at a tremor frequency of about 5 Hz on each trial. The mean for the thirty trials shown in Figure 4 was  $4.9 \text{ Hz} \pm 0.2 \text{ SD}$ . Figure 5 shows two attempts, with the arm unsupported, to lift and hold and compensate for the force-pulse perturbation with obvious dysmetria and tremor evident in the force traces.

#### *Predictable perturbations to the precision grip*

On 6/34 occasions when inactivation produced a significant arm ataxia, a predictable, 100-ms, force-pulse perturbation was tested during the static holding phase of the task. As described in the Monzée and Smith companion paper, the 100 ms force-pulse occurred 1.5 seconds after the onset of the tone when the tab was held stationary within the position window. To obtain the reward, the monkey was required to increase the grip force and



stiffen the wrist to avoid slip due to the downward force pulse. When the injection sites were in the region of the most medial cerebellar nucleus, the monkey's task performance was relatively unaffected with success ratio varying between 68 and 97 % over several hundred trials. In contrast, for injection sites in the region of the anterior interposed nucleus, successful trials only comprised between 10 to 48 % of the total trials. This observation was based on a smaller sample because of the difficulty in maintaining the animal's motivation in the face of repeated failure.

A single, successful trial in response to the perturbation with the arm unrestrained is shown in Figure 6. The coordination between the grip and lifting forces is ataxic, the grip force is poorly maintained and tremor is evident in the y and z-axis torque traces. In addition, an anticipatory increase in grip force just prior to the perturbation appears to be absent even though this was a successfully rewarded trial. Despite this absence, a reflex-like, triggered reaction is still visible in the grip force trace, although with this degree of arm ataxia, the monkey was generally reluctant to work with the perturbation.

## Discussion

In general the results of cerebellar nuclear inactivation support the findings from single cell recording (Monzée and Smith, companion paper), that the anterior interpositus nucleus shows a greater involvement in the performance of the lift and hold task than the dentate nucleus. The most unexpected observation from the inactivation injections was the failure to find ataxia in the distal finger muscles when the more proximal muscles had been stabilized and restrained.

### *Effects of reversible inactivation of the deep cerebellar nuclei*

The present study generally agrees with results reported by Bracha et al (1999) and Martin et al. (1999, 2000) in the cat, and Goodkin and Thach (2003) and Mason et al. (1998) in the monkey, that muscimol injections in area of interpositus produced the clearest effects on motor control. In the cat, Martin et al. (2000) found that although inactivation of the dentate nucleus slowed movement execution, it did not impair reaching and grasping. Mason et al (1998) reported specific motor deficits in reaching and grasping associated with both the interpositus and dentate nuclei, but they did not really attempt to make muscimol injections limited to the dentate alone. Goodkin and Thach (2003) reported that dentate nucleus injections caused ataxic reaching and pinching with the arm free but only slight increases in reaction time when the arm was supported at the wrist and elbow. We were unable to demonstrate any motor impairment after muscimol injections from the dentate nucleus that could not be ascribed to diffusion into anterior interpositus. Observable effects from the dentate were only apparent after more than two hours. This long delay suggested to us that the impairments were due to diffusion into the anterior interpositus, and not due to a local inactivation of the dentate alone. However, activity in dentate neurons has been associated with the initiation of fast, ballistic movements (Chapman and Lamarre 1987) and our testing did not examine the possibility that the muscimol might have produced a slowness to initiate fast movements.

### *Cerebellar ataxia*

Cerebellar ataxia comprises several different motor impairments arising from direct or indirect damage to the cerebellum that result in uncoordinated activity in groups of

muscles usually spanning multiple joints. Ataxia may be further subdivided into symptoms of dysmetria and dynamic tremor, which are only evident when the affected muscles are voluntarily activated. Several recent studies (Bastian 1997, Bastian and Thach 1995, Bastian et al. 1996, Bastian et al. 2000, Sainburg et al. 1995, Timman et al 1999) have suggested that clinical ataxia is in part due to an inability to compensate for interaction torques generated by the rotation of one joint upon the rotation of another during multiarticular movements. With prehension and in particular during isometric pinching, these interaction torques would be minimal or absent, and this may partly explain the absence of any effect of cerebellar inactivation specific to finger muscles.

#### *Role of cerebellum in feedback and feedforward control*

Some time ago, Allen and Tsukahara (1974) suggested that the lateral and intermediate subdivisions of the cerebellum reflect separate loop circuits with different functional roles. The lateral cerebellum (hemispheric cortex and dentate nucleus) was thought to be more involved with planning and pre-programming movements, whereas the intermediate cerebellum (paravermal cortex, and anterior and posterior interpositus nuclei) were said to be implicated in correcting and revising the motor commands during movement execution. However, nuclear recording in monkeys during a grasp and hold task did not support a strict nuclear segregation of the feedback and feedforward controls within the cerebellum. Instead, Monzée and Smith (companion paper) suggested that the anterior interpositus plays a more important role than the dentate nucleus in both the feedback and feedforward control over movements of the hand. In addition, recent anatomical tracing studies by Strick (Hoover and Strick 1999; Middleton and Strick 1997; 2001) using the retrograde transneuronal transport of herpes simplex virus reported that, although a small part of the dentate nucleus projects to the hand area of the motor cortex, a substantial portion projects to prefrontal and posterior parietal areas suggesting a role in more cognitive functions in addition to its involvement in motor control.

#### *The role of the cerebellar nuclei in digit motor control*

In contrast to the results of the present study, muscimol inactivation in the finger region of the motor cortex produced an inability to execute independent finger movements (Schieber and Poliakov 1998) and a substantial reduction in pinch force in the same lift

and hold task (Brochier et al 1999). Microinjections of muscimol into the hand region of the somatosensory cortex produced inappropriate grip force increases with a marked loss of manual dexterity task (Brochier et al 1999). In general, muscimol injection into the cerebellar nuclei did not duplicate the specific impairments in hand muscle control induced by injections in cerebral cortex. Although single cell recording in the anterior interpositus in the same monkey had previously found unit activity that appeared strongly related to finger movements in the grasp and hold task (Monzée and Smith, companion paper), no pure grasp-related deficits were seen after anterior interpositus nucleus inactivation.

In the cat, Martin and collaborators (Martin et al. 2000; Cooper et al. 2000) reported muscimol inactivation of the anterior interpositus produced deficits in both reaching and prehension in cats trained to reach and grasp small cubes of meat. Among the impairments of limb movements they noted a difficulty with movements about the metacarpal-phalangeal joints related to feline prehension (Cooper et al. 2000). In contrast, we found no such deficits in the monkey when the forearm was supported and constrained at the wrist. However, the monkey, unlike the cat, has both intrinsic and extrinsic finger muscles and therefore has greater control and range of motion over the most distal interphalangeal joints. The paradoxical absence of a substantial deficit in prehension in the monkey compared with the cat may be due in part to the increased capacity of the motor cortex with its cortico-motoneuronal connections to compensate for the loss of cerebellar input.

It is interesting to compare the reported deficits in grasping with the effects of cerebellar lesions on ball throwing which requires precisely timed hand opening (Hore et al 2002; Timmann et al 2001). Hand opening is essentially achieved by the forearm *extensor digitorum communis*, which is not an intrinsic hand muscle. Nevertheless, Mai and collaborators also reported isometric pinch force instability in patients with cerebellar lesions (Mai et al. 1988,1989), but the pinch gauge transducer was held freely by the unsupported ataxic arm maintaining a normal position at the shoulder and the elbow flexed at 90 degrees. A similar study of patients with cerebellar lesions performing a lift and hold task with the arm supported at the elbow, but not the wrist, was reported by Müller and Dichgans (1994) who also noted an irregular temporal pattern in the pinch force rate.

It is therefore of some interest to know how patients with cerebellar lesions would behave with the forearm restrained at both the elbow and wrist. Bastian and Thach (1995) examined two patients with superior cerebellar artery infarcts who were asked to pinch and lift a coin with the forearm supported but with the wrist and fingers free to move. They reported marked deficits in both the positioning and timing of the index and thumb on the coin with frequent dropping. However, it is unclear how much pronator and supinator movements were restrained at the wrist. The reported deficit may have been due in part to a misalignment of the thumb and index causing an undesired torque on the coin and consequent loss of grasp stability. In contrast, the single degree of freedom allowed by our apparatus may have helped the monkey to grasp and lift in a way that a free-standing object with little inertia like a coin would not. Although we did not observe any substantial or consistent pronator-supinator torques after muscimol injection, this aspect deserves further study. Our results imply that the intrinsic finger muscles may be less affected by cerebellar damage than one might have expected from either the clinical literature or single cell recording in trained monkeys.

## **Acknowledgement**

The technical assistance of Lise Lessard, Jean Jodoin, Claude Gauthier and Christian Valiquette is gratefully acknowledged. This research was supported by a grant to Groupe de Recherche en Sciences Neurologiques from the Canadian Institutes for Health Research Council and to the Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central from the Fonds pour la Formation des Chercheurs et l'Aide à la Recherche and the FRSQ-FCAR santé program.

TABLE 1

Zones of injections		A	B <sup>†</sup>					C <sup>‡</sup>	
Lateral coordinates (mm)		3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.5	7.5
Post injection duration (min)		0	60	15 – 80	55	35 – 50	45 – 70	45 – 60	75 – 120
Number of injection sites (with task test)		1	1	5	1	5	4	1	3
Arm Unrestrained	Number of trials (n)	43	137	402	73	209	154	55	85
	Mean of rewarded trials (%)	97	44	40*	29	30*	38	38	28
	Sd (%)	-	-	20	-	18	38	-	8
Arm Restrained	Number of trials (n)	-	21	268	26	643	9	14	158
	Mean of rewarded trials (%)	-	100	89*	77	71*	100	79	79
	Sd (%)	-	-	8	-	17	0	-	6

\* = significant <0.01; <sup>†</sup>Pooled data in Zone B: significant (p<0.000); <sup>‡</sup>Pooled data in Zone C: significant (p<0.042). Coordinates with a single observation could not be evaluated statistically.

## Reference List

1. Allen GI and Tsukahara N. Cerebellocerebral communication systems. *Physiological Reviews* 54: 597-1006, 1974.
2. Bastian AJ and Thach WT. Cerebellar outflow lesions: A comparison of movement deficits resulting from lesions at the levels of the cerebellum and thalamus. *Ann Neurol* 38: 881-892, 1995.
3. Bastian AJ, Martin TA, Keating JG and Thach WT. Cerebellar ataxia: Abnormal control of interaction torques across multiple joints. *J Neurophysiol* 76: 492-509, 1996.
4. Bastian AJ. Mechanisms of ataxia. *Physical Therapy* 77: 672-675, 1997.
5. Bastian AJ, Zackowski KM and Thach WT. Cerebellar ataxia: torque deficiency or torque mismatch between joints? *J Neurophysiol* 83: 3019-3030, 2000.
6. Bracha V, Kolb FP, Irwin KB and Bloedel JR. Inactivation of interposed nuclei in the cat: classically conditioned withdrawal reflexes voluntary limb movements and the action primitive hypothesis. *Exp Brain Res* 126: 77-92, 1999.
7. Brochier T, Boudreau M-J, Paré M and Smith AM. The effects of muscimol inactivation of small regions of motor and somatosensory cortex on independent finger movements and force control in the precision grip. *Exp Brain Res* 128: 31-40, 1999.
8. Cooper SE, Martin JH and Ghez C . Effects of inactivation of the anterior interpositus nucleus on the kinematic and dynamic control of multijoint movement. *Journal of Neurophysiology* 84: 1988-2000, 2000.



9. Dugas C and Smith AM. Responses of cerebellar Purkinje cells to slip of a hand-held object. *J Neurophysiol* 67: 483-495, 1992.
10. Espinoza E and Smith AM. Purkinje cell simple spike activity during grasping and lifting objects of different textures and weights. *J Neurophysiol* 64: 698-714, 1990.
11. Goodkin HP and Thach WT. Cerebellar control of constrained and unconstrained movements I. Nuclear inactivation. *Journal of Neurophysiology* 89: 884-895, 2003.
12. Hikosaka O, Tanaka M, Sakamoto M and Iwamura Y. Deficits in manipulative behaviors induced by local injections of muscimol in the first somatosensory cortex of the conscious monkey. *Brain Res* 325: 375-380, 1985.
13. Hoover JE and Strick PL. The organization of cerebellar and basal ganglia outputs to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of herpes simplex virus type 1. *J Neurosci* 19: 1446-1463, 1999.
14. Hore J, Timmann D and Watts S. Disorders in timing and force of finger opening in overarm throws made by cerebellar subjects. *Ann N Y Acad Sci* 978: 1-15, 2002.
15. Johansson RS and Westling G. Roles of glabrous skin receptors and sensorimotor memory in automatic control of precision grip when lifting rougher or more slippery objects. *Exp Brain Res* 56: 550-564, 1984.
16. Johansson RS and Westling G. Influences of cutaneous sensory input on the motor coordination during precision manipulation. In: *Somatosensory Mechanisms*, edited by von Euler C, Franzen O, Lindblom U and Otteson D. London: Macmillan Press, 1984, p. 249-260.
17. Lawrence DG and Kuypers HGJM. The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain* 91: 1-14, 1968.

18. Mai N, Bolsinger P, Avarello M, Diener HC and Dichgans J. Control of isometric finger force in patients with cerebellar disease. *Brain* 111: 973-998, 1988.
19. Mai N, Diener HC and Dichgans J. On the role of feedback in maintaining constant grip force in patients with cerebellar disease. *Neuroscience Letters* 99: 340-344, 1989.
20. Martin JH and Ghez C. Pharmacological inactivation in the analysis of the central control of movement. *Journal of Neuroscience Methods* 86: 145-159, 1999.
21. Martin JH, Cooper SE, Hacking A and Ghez C. Differential effects of deep cerebellar nuclei inactivation on reaching and adaptive control. *Journal of Neurophysiology* 83: 1886-1899, 2000.
22. Mason CR, Miller LE, Baker JF and Houk JC. Organization of reaching and grasping movements in the primate cerebellar nuclei as revealed by focal muscimol inactivations. *Journal of Neurophysiology* 79: 537-554, 1998.
23. Matsumura M, Sawaguchi T, Oishi T, Ueki K and Kubota K. Behavioral deficits induced by local injection of bicuculline and muscimol into the primate motor and premotor cortex. *J Neurophysiol* 65: 1542-1553, 1991.
24. Middleton FA and Strick PL. New concepts about the organization of basal ganglia output. *Adv Neurol* 74: 57-68, 1997.
25. Middleton FA and Strick PL. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci* 21: 700-712, 2001.
26. Monzée, J., Drew, T., and Smith, A. M. Responses of cerebellar interpositus neurons to predictable perturbations applied to an object held in a precision grip. *J. Neurophysiol.* 2003 submitted.

27. Müller F and Dichgans J. Dyscoordination of pinch and lift forces during grasp in patients with cerebellar lesions. *Exp Brain Res* 101: 485-492, 1994.
28. Sainburg RL, Ghilardi MF, Poizner H and Ghez C. Control of limb dynamics in normal subjects and patients without proprioception. *J Neurophysiol* 73: 820-835, 1995.
29. Schieber MH and Poliakov Av. Partial inactivation of the primary motor cortex hand area: effects on individuated finger movements. *J Neurosci* 18: 9038-9054, 1998.
30. Schmahmann JD. Rediscovery of an earlier concept. *International Review of Neurobiology* 41: 3-27, 1997.
31. Thach WT, Goodkin HP and Keating JG. The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annu Rev Neurosci* 15: 403-442, 1992.
32. Thach WT. On the specific role of the cerebellum in motor learning and cognition: Clues from PET activation and lesions studies in man. *Behav Brain Sci* 19: 411-431, 1996.
33. Timmann D, Watts S and Hore J. Failure of cerebellar patients to time finger opening precisely causes ball high-low inaccuracy in overarm throws. *Journal of Neurophysiology* 82: 103-114, 1999.
34. Timmann D, Citron R, Watts S and Hore J. Increased variability in finger position occurs throughout overarm throws made by cerebellar and unskilled subjects. *J Neurophysiol* 86: 2690-2702, 2001.
35. Westling G and Johansson RS. Factors influencing the force control during precision grip. *Exp Brain Res* 53: 277-284, 1984.

## Figure Legends

### Figure 1

The 28/34 injection sites are mapped on the cerebellar nuclear contours as seen in a horizontal section. Three zones were used to categorize the motor deficits described in this study. Muscimol injections in the most medial sites (*zone A*) corresponding approximately to the fastigial nucleus, produced ataxia in axial trunk muscles and the proximal muscles of both the arm and leg. Injections made in the intermediate (*zone B*) zone had the quickest and most powerful effects on arm movements. Injections in the lateral zone (*zone C*) correspond to dentate nucleus and were not associated with any immediate motor deficits. Hatched lines indicate the separation between zones A, B and C. AIN= anterior interpositus nucleus, DN=dentate nucleus, FN=fastigial nucleus, PIN= posterior interpositus nucleus.

### Figure 2

The effect of muscimol injection into the region of the fastigial nucleus (Zone A in Figure 1) on task performance is shown with the arm unsupported at the elbow and wrist. The dashed lines represent a 50-trial average prior to injection. The black lines depict a single trial within 20 min following a muscimol injection.

### Figure 3

A. The effect of muscimol injection into the region of the anterior interposed nucleus (Zone B in Figure 1) on task performance is shown with the arm unsupported at the elbow and wrist. The dotted lines represent a 50-trial average prior to injection. The thicker black lines depict a single trial within 20 min following a muscimol injection. B. The task performance following immediately after the performance shown the Figure 4A, with the arm restrained and supported at the elbow and wrist. The thin lines represent the 50-trial average prior to injection. The thick lines depict a single trial after muscimol injection with no trace of dysmetria or dynamic tremor.

### Figure 4

Z-axis torque traces on 10 grasp-lift-and-hold trials on three separate days (A, B and C) when muscimol was injected into the cerebellar nuclei using similar coordinates between 4.0-5.0 mm lateral to the midline (shown on the left) and comparison trials taken on the

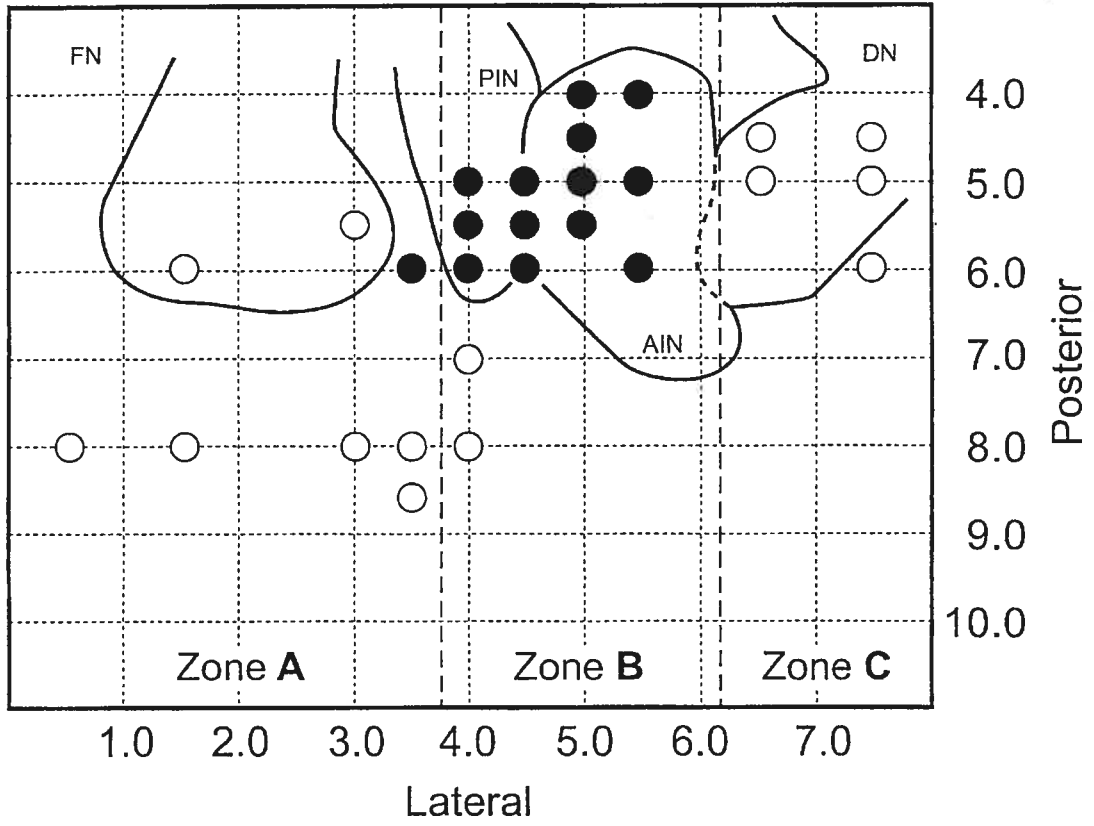
same three days with the forearm restrained (shown on the right). For injections A and B the unrestrained arm was tested first, whereas in the C the arm was first tested with the arm restrained.

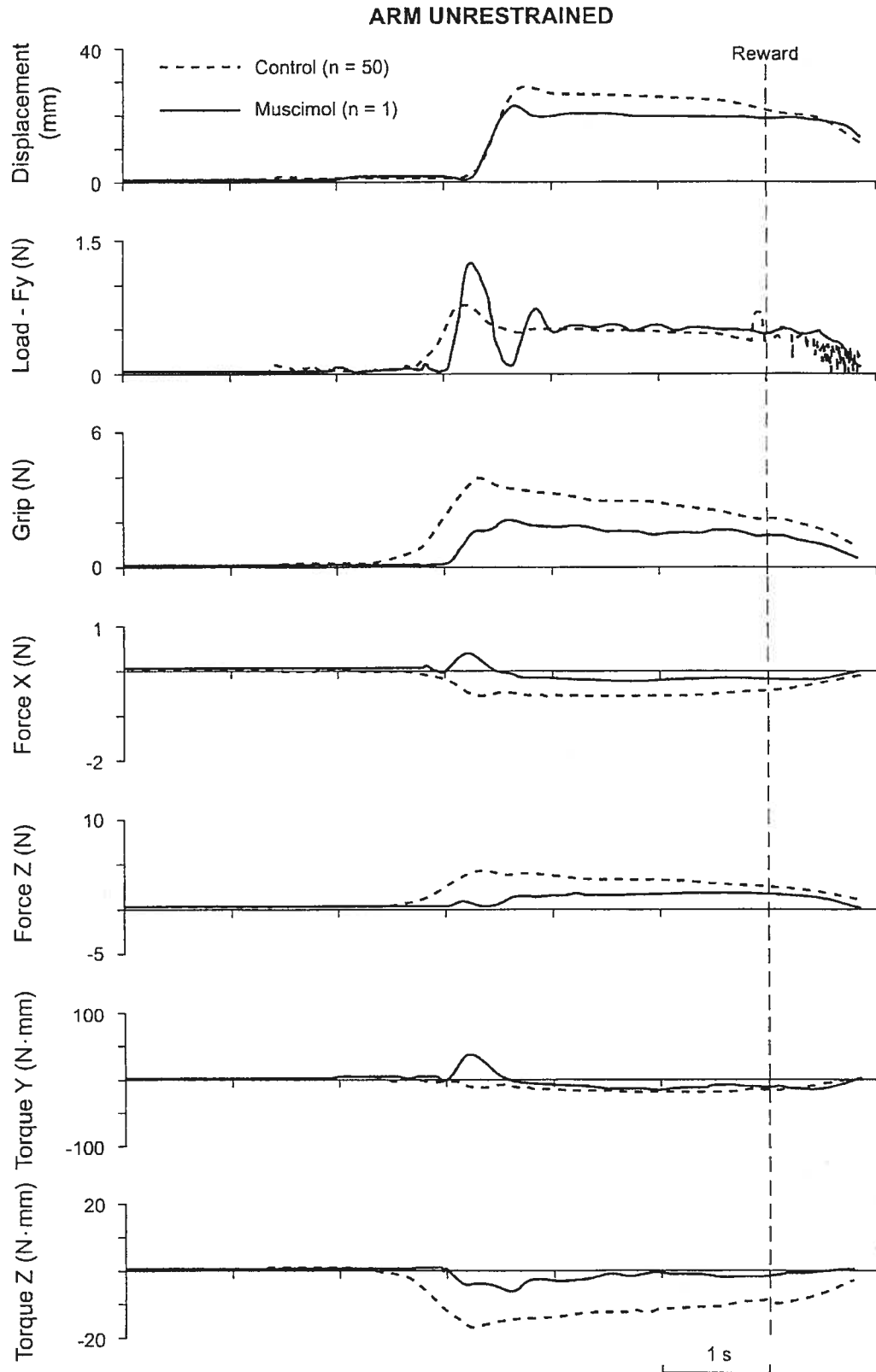
#### Figure 5

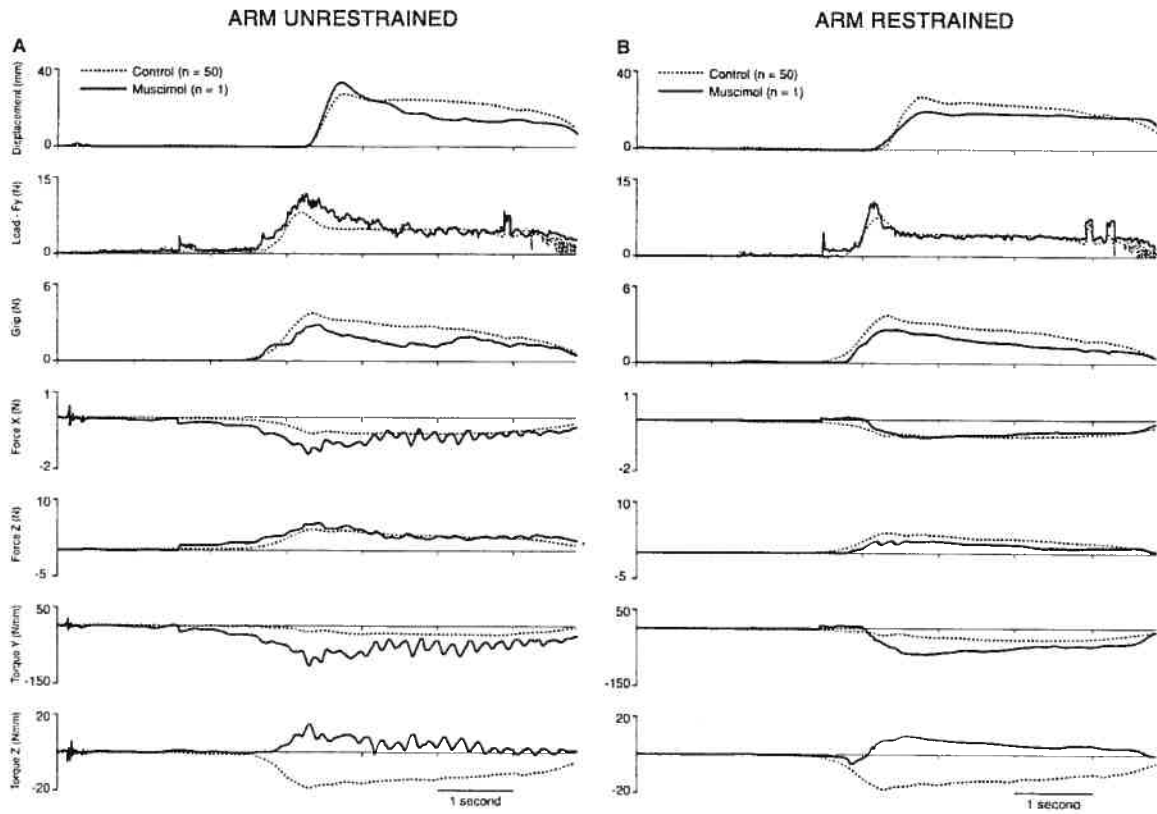
Two examples (A & B) of unsuccessful attempts to lift and hold with the arm unrestrained. Both examples show evidence of ataxia and tremor. Traces are aligned on grip onset.

#### Figure 6

The effect of a muscimol injection into the region of the anterior interposed nucleus on anticipatory responses to a predictable perturbation. The dashed lines represent a 50-trial average prior to injection with no perturbation. The thicker black lines depict a single trial within 20 min following a muscimol injection showing the reaction to the perturbation. Although a reflex-like response is seen in the grip force trace after the perturbation, the preparatory increase in grip force in anticipation of the perturbation is absent.



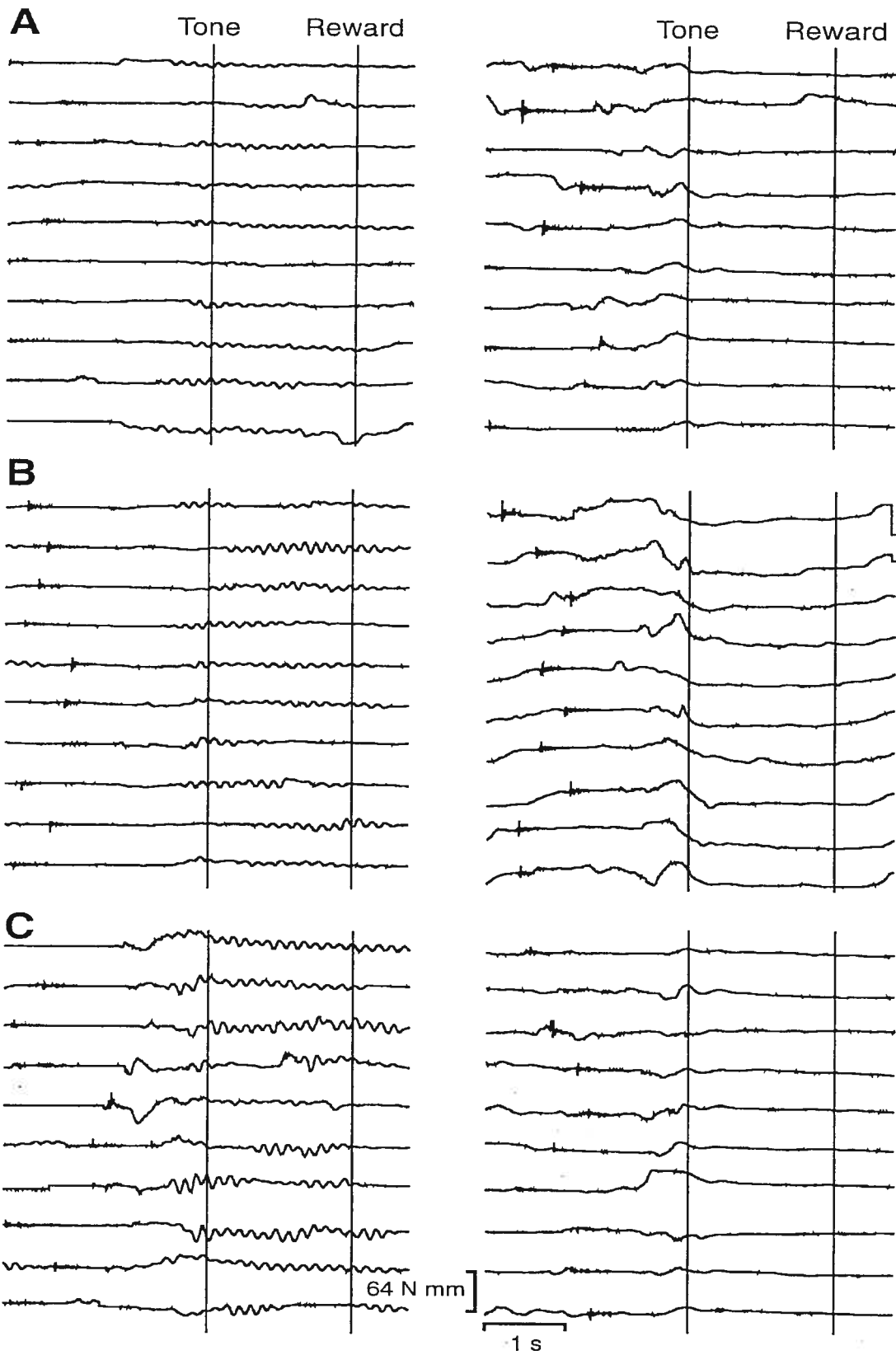




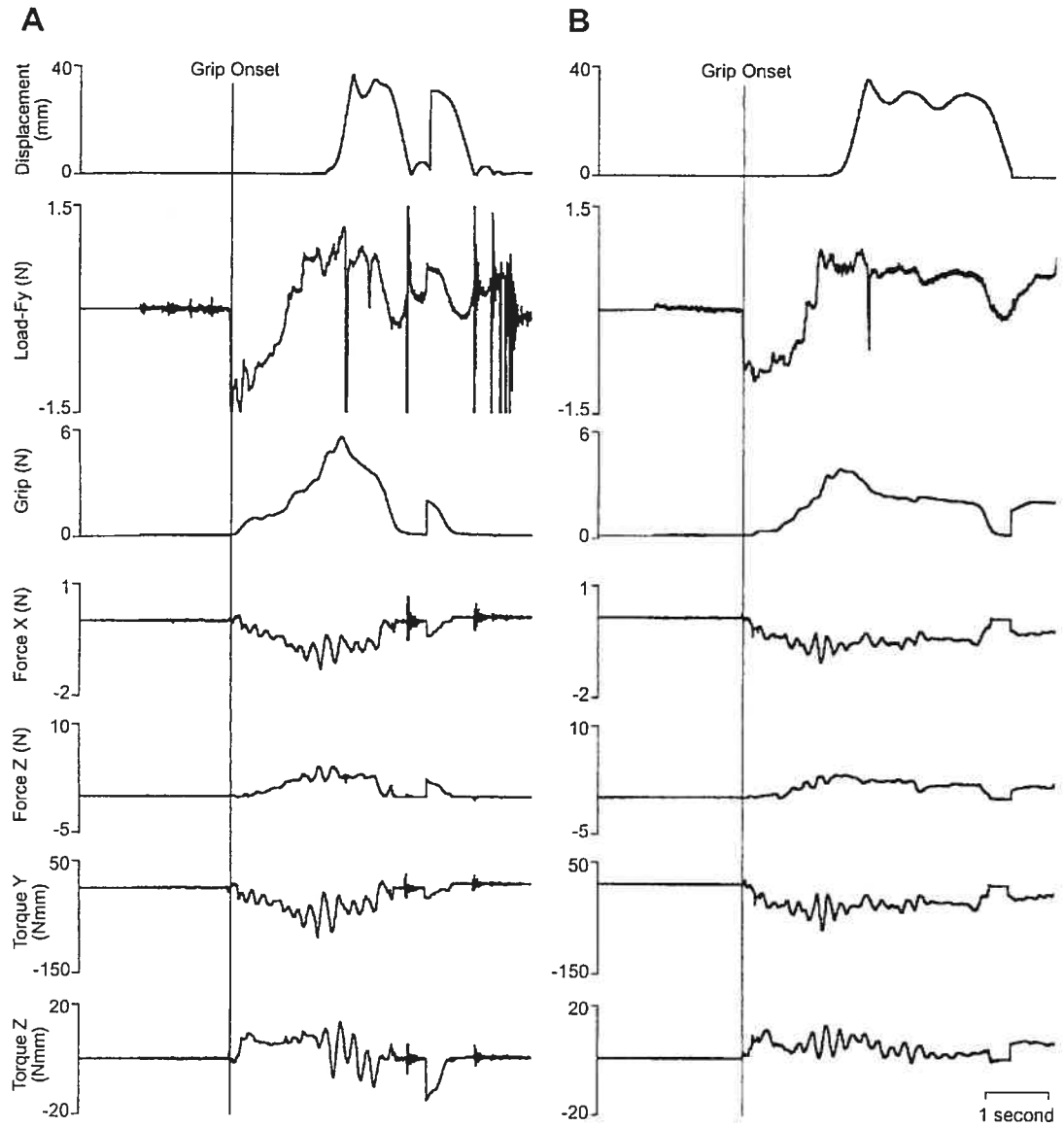


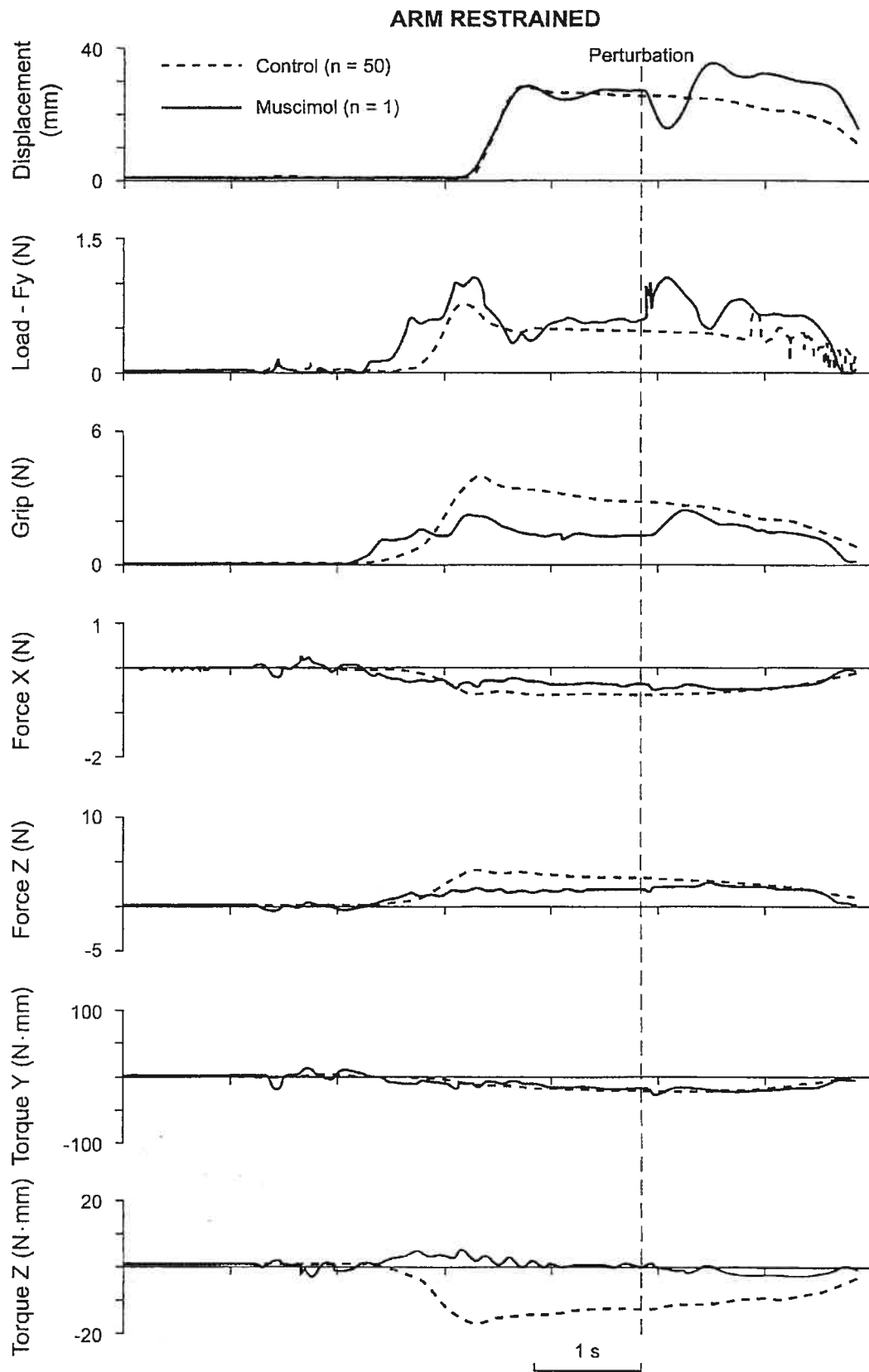
## ARM UNRESTRAINED

## ARM RESTRAINED



## ARM UNSUPPORTED





## CHAPITRE V

### DISCUSSION GÉNÉRALE

Pour comprendre comment le système nerveux peut faire émerger un mouvement intentionnel coordonné en fonction du milieu externe, plusieurs approches sont possibles. L'une d'entre elles est l'observation du mouvement dans différentes conditions; une autre est l'enregistrement de cellules unitaires. Ces résultats peuvent, une fois remis dans le contexte des autres recherches, apporter une meilleure compréhension des processus nerveux qui sous-tendent le mouvement. Les expériences rapportées dans cette thèse ont permis de mieux comprendre le rôle du cervelet et du modèle interne dans les mouvements de préhension fine. Pris dans leur ensemble, les résultats permettent de suggérer quatre faits intéressants :

- a. il est probable que le modèle interne qui représente les mouvements de la pince digitale ait besoin d'être continuellement « alimenté » par des afférences somatosensorielles afin de permettre au sujet de positionner efficacement ses doigts sur l'objet;
- b. il est probable que la participation du cervelet soit essentielle pour que le système nerveux central puisse produire des réponses préparatoires à l'arrivée d'une perturbation prévisible durant la phase de maintien d'une tâche de préhension;
- c. il est probable qu'une des fonctions du noyau interposé antérieur et de la partie intermédiaire du cortex cérébelleux est de générer, à la fois, les réponses préparatoires et correctrices à l'arrivée de la perturbation prévisible, et ce contrairement à l'hypothèse basée sur le modèle d'Allen et Tsukahara (1974) qui prévoyait que les cellules ayant une réponse préparatoire seraient situées dans la partie latérale du cervelet (cortex et dentelé);
- d. les déficits moteurs survenant après l'inactivation réversible des noyaux cérébelleux montrent qu'un désordre au niveau du cervelet pourrait être principalement invalidant pour la musculature axio-proximale, mais que le cortex cérébral pourrait compenser pour les mouvements distaux de la main.

## **1. Les afférences cutanées sont essentielles pour moduler le modèle interne de la préhension digitale**

Diverses expériences ont été d'une importance majeure pour démontrer les conséquences de la perte réversible des récepteurs cutanés digitaux lorsque des sujets humains ont à saisir et manipuler un objet entre leurs doigts. Toutes ces études (Cool et Abbs 1988; Häger-Ross et Johansson 1996; Johansson et Westling 1984a; Johansson et al. 1999), comme la nôtre, montrent que les forces appliquées perpendiculairement sur l'objet sont augmentées, même si les sujets connaissent les caractéristiques physiques de cet objet pour avoir effectué de nombreux essais avant l'anesthésie digitale. Ainsi, les afférences cutanées semblent primordiales pour réaliser la saisie d'objet, alors que la tâche avait été bien apprise et qu'un contrôle prédictif des mouvements des doigts durant la préhension digitale aurait pu être mis en place sur la base de la connaissance préalable de la tâche.

### **1.1 Le concept de « modèle interne »**

Le premier scientifique qui utilisa le terme « modèle » fut Fibonacci qui, en 1228, décrivit le comportement d'une population de lapin en termes mathématiques (Schwartz 1996). Depuis, ce terme est aussi bien utilisé pour décrire les processus nerveux que pour définir l'objet de l'étude en lui-même, comme la souris et le singe appelés « modèle animal ». Dès lors, le terme de « modèle » prête souvent à confusion, car sa conceptualisation peut reposer sur une démarche abstraite ou mathématique pour expliquer un phénomène complexe ou sur une démarche concrète en s'appuyant sur les faits biologiques relevés. Dans le cas de « modèle interne » du mouvement, le concept s'adresse autant aux processus physiologiques complexes qu'à la représentation d'un mouvement acquis ou inné.

La définition du « modèle interne » a toujours soulevé des limites conceptuelles intrinsèques et extrinsèques. D'abord, ce concept est une « métaphore biologique », puisque le « modèle interne », en lui-même, reflète une modélisation ou une programmation de la stratégie de mouvement reposant, à la fois, sur la structuration nerveuse prédéfinie et sur la modification de cette structuration du système nerveux, suite à l'expérience personnelle (Bonnet et al. 1994). Le modèle comprend également une « intégration » continue de multiples signaux sensorimoteurs et une « prise de décision »

pour déterminer quelles informations pertinentes sont essentielles pour atteindre le but fixé. Par contre, il peut aussi représenter le réseau de neurones qui, une fois acquis, peut se mettre en place dès qu'un stimulus, interne ou externe, le déclenche (Paillard 1994). Dans ce cas, il offre un « modèle », une image idéale, de ce que devrait être le mouvement tel qu'appris précédemment.

Le concept de la mémorisation d'un mouvement après un apprentissage a été décrit par différents auteurs comme un « modèle interne », un « programme moteur », un « schéma moteur », une « synergie musculaire », une « mémoire motrice », un « sous-mouvement optimal », etc. (Bonnet et al. 1994 ; Meyer et al. 1988 ; Paillard 1960, 1994; Schmidt 1975; Schmidt et al. 1979; Viviani 1994). Si les noms diffèrent, il n'en reste pas moins que ce concept représente, de manière abstraite et concrète, tous les processus qui permettent au mouvement de s'apprendre, de s'utiliser, de se calibrer, de s'additionner à d'autres, etc. Il peut être considéré comme une « matrice de base » ou comme une « assemblée cellulaire » générant des synergies musculaires stéréotypées sur laquelle des mouvements fins peuvent se greffer. Cette matrice ou cette assemblée cellulaire serait dépendante des connexions entre les neurones et s'activerait en fonction de l'objectif à atteindre, que ce soit dans la planification ou dans la correction du mouvement de base qui, par la suite, doit être calibré en fonction de la réalité extérieure. Le modèle interne pourrait donc se conceptualiser comme une « matrice intégrative » qui facilite l'émergence d'un mouvement en fonction d'un contexte d'exécution donné.

Au niveau de la préhension, le « modèle interne » pourrait représenter la forme de la main et le positionnement des doigts sur l'objet, mais aussi la structure posturale nécessaire pour accomplir la tâche motrice. Ce modèle dépendrait à la fois d'une maturation du système nerveux permettant une représentation innée, mais également de l'apprentissage moteur permettant d'affiner les réseaux tout au long de la vie d'un individu. Une fois mature, le modèle interne de la préhension digitale contribuerait à la programmation des forces à exercer par le pouce et l'index sur cet objet en anticipant les forces réactives qui seront générées par le mouvement de l'objet une fois saisi, soulevé et maintenu dans l'espace (Flanagan et Wing 1993, 1997).

## 1.2 L'absence du feedback cutané

La forme stéréotypée des patrons de forces tend à présupposer que le « modèle interne » permet de déterminer l'ensemble des forces et moments de force et d'appliquer un mouvement digital fluide et reproductible avant même le premier contact cutané (Johansson et Wing 1984). Dès lors, la préhension digitale d'un objet connu pourrait se réaliser presque indépendamment des afférences somatosensorielles émergeant du contact digital durant la tâche, telle que le suggère la performance motrice de la patiente GL. La figure 28 montre la performance motrice de la patiente GL dans la tâche décrite dans Monzée, Lamarre et Smith (2003) où elle devait saisir, soulever et maintenir un objet pouvant peser 50, 100 ou 200 grammes. Après une série d'essais permettant la familiarisation à la tâche, les forces exercées durant la phase de maintien sont presque équivalentes et ce, indépendamment de la masse de l'objet. Cela tend à montrer qu'il existe bien une représentation interne du mouvement et ce, indépendamment des informations cutanées et proprioceptives, même si l'adaptation à la masse des objets est réduite (Monzée, Lamarre et Smith 1999).

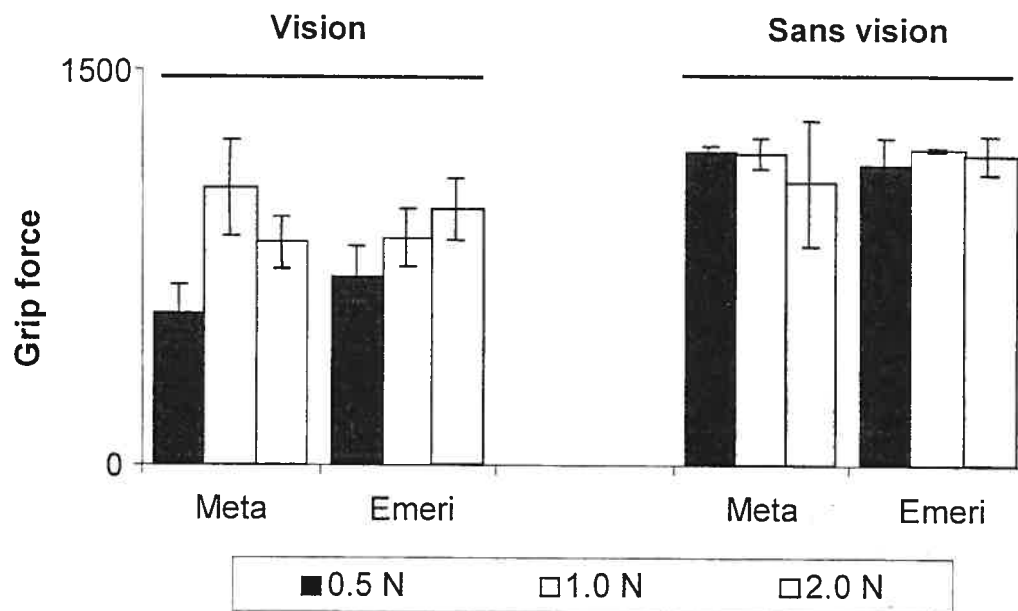


Figure 28 : Les forces perpendiculaires exercées sur un objet simulant des poids de 0.5, 1.0 et 2.0 N durant la phase de maintien (moyenne de la force perpendiculaire) chez la patiente GL, avec ou sans vision, pour les textures métallique ou emeri (d'après Monzée, Lamarre et Smith 1999).

Il est certain que, durant la période de sensibilisation à la tâche, la patiente GL n'avait accès à aucun signal sensoriel émergeant des fibres de gros calibre. Cette situation a certainement influencé l'apprentissage moteur en lui-même, donc le processus d'actualisation du modèle interne. Cependant, les sujets qui réalisaient la tâche près de 200 fois avant l'anesthésie digitale montrent une augmentation drastique de leur force perpendiculaire, même si les effets de poids et de texture sont préservés (Monzée et al. 2003). Cette augmentation des forces appliquées perpendiculairement, rapportée par plusieurs auteurs dans des tâches simples et routinières durant une perte réversible des informations cutanées (Cool et Abbs 1988; Häger-Ross et Johansson 1996; Johansson et Westling 1984a; Johansson et al. 1999), restait peu compréhensible, et ce même s'il a été démontré que le feedback cutané influence la contraction musculaire puisque le contact doigt-objet déclenche une réponse musculaire entre 50 et 100 ms post-contact (Collins, Knight et Prochazka 1999).

Une série de résultats a permis d'offrir une première hypothèse explicative, même si celle-ci est certainement incomplète. En effet, il est démontré que la friction module l'application des forces (Cadoret et Smith 1996; Edin, Westling et Johansson 1992; Johansson et Westling 1984b; Smith et al. 1997), alors que l'un des effets des substances utilisées pour réaliser une anesthésie locale est de réduire le degré de sudation des doigts (Johansson et Westling 1984b). Or, la réduction de l'humidité entre la peau et l'objet peut modifier le coefficient de friction, et donc moduler les forces minimales à appliquer sur l'objet (Johansson et Westling 1984b; Smith et al. 1997). Un exemple concret est l'utilisation de talc par les athlètes lorsqu'ils veulent accroître le glissement de leurs mains autour d'une barre pour réaliser des figures gymniques et donc utilisent le talc pour assécher les mains et réduire la friction entre la paume des mains et la barre. À contrario, la réduction de l'humidité due à la sudation naturelle des doigts peut donc accroître les glissements de l'objet et, par conséquent, imposer l'augmentation des forces perpendiculaires (Smith et al. 1997).

Récemment, Smith et ses collaborateurs (Smith et Scott 1996; Smith et al. 2002) ont montré l'importance de la friction et les variations dans la force tangentielle dans la capacité des sujets humains à discriminer la rugosité d'une texture. Ils avaient utilisé une tâche où leurs sujets humains devaient déplacer l'extrémité de leur index sur différentes



textures opposées sur un appareil permettant de mesurer les forces verticales et tangentielles appliquées sur la surface. Ils démontrèrent la présence d'oscillations dans la dynamique temporelle des patrons de ces forces. Chaque période de ces oscillations pourrait contribuer à déclencher des réponses afférentes qui permettraient de déterminer la texture de la surface de l'objet probablement, d'après Bisley, Goodwin et Wheat (2000), via l'implication des afférences déclenchées par les récepteurs AL1 (Merkel).

La friction, qui est déterminée par le rapport entre les forces perpendiculaire et tangentielle appliquées sur l'objet, est utile pour éviter tout glissement de l'objet entre les doigts, l'augmentation de la friction permettant d'éviter ces glissements. Westling et Johansson (1987) avaient montré que le glissement de l'objet déclenchait des réponses afférentes dues aux récepteurs AR1 et AR2, ainsi que AL2. Les messages spécifiques codant le glissement de l'objet étaient dépendants de la vitesse du glissement (ou du mouvement des doigts), ainsi que de son origine spatiale sur la zone de contact entre l'objet et les doigts (Johansson et Valbo 1983; Johansson et Westling 1987; Westling et Johansson 1987). Par conséquent, l'analyse des informations obtenues des récepteurs cutanés permet au système nerveux central de vérifier si les forces appliquées par les doigts sont adéquates afin que la tâche motrice puisse être réalisée; si les forces de saisie ne sont pas appliquées de manière optimale, des corrections motrices adaptatives permettent l'augmentation de la force perpendiculaire à la surface de l'objet lorsque celui-ci est soulevé et maintenu en l'air.

En l'absence du feedback cutané, les informations sur la friction entre les doigts et l'objet ne peuvent être accessibles. Conceptuellement, on pouvait supposer que la proprioception et la vision puissent jouer un rôle permettant de soulever l'objet. Cependant, il a été démontré (Monzée et al. 2003) que ces informations ne peuvent pas compenser la perte des récepteurs cutanés (voir point 1.3). Ainsi, l'accroissement de la force de saisie pourrait aussi être influencée par la capacité du sujet à réussir la tâche : tant que l'objet n'est pas soulevé ou qu'il glisse, les forces appliquées seront de plus en plus élevées jusqu'à ce qu'il constate visuellement ou proprioceptivement (l'objet bouge) ou auditivement (l'objet est dans la fenêtre) que la tâche se réalise. Ainsi, la friction semble importante pour que le système nerveux puisse appliquer les forces de saisie de manière optimale.

La friction pourrait aussi permettre de moduler la marge de sécurité utilisée par les sujets. On peut dès lors suspecter que, sans la friction, les sujets peuvent accroître les forces exercées sur l'objet avec une marge de sécurité plus importante que nécessaire pour s'assurer que l'objet puisse être soulevé et maintenu. De plus, l'expérience de la tâche pourrait influencer la performance des sujets où les échecs pourraient éventuellement contribuer à l'augmentation de la marge de sécurité, alors que les essais réussis pourraient permettre de la réduire.

Une autre hypothèse pouvant expliquer l'augmentation des forces perpendiculaires repose sur les propriétés biomécaniques de l'application des forces. Dans une situation où les vecteurs de force sont appliqués perpendiculairement à la surface d'un objet tenu entre le pouce et l'index, la résultante de ces forces peut contribuer à soulever et maintenir l'objet à une hauteur déterminée. Dans ce cas, les forces perpendiculaires sont légèrement supérieures aux forces verticales (Johansson et Westling 1984). Monzée et al. (2003) montrèrent par la suite que les centres de pression étaient bien alignés lorsque les forces de compression étaient exercées dans des conditions normales. Mécaniquement, le geste est efficace puisque les forces perpendiculaires luttent suffisamment contre la gravité et l'objet peut être manipulé dans l'espace avec des forces légèrement supérieures au degré minimal d'application.

Par contre, si les centres de pression exercés par les doigts sont légèrement décalés, l'action des doigts peut générer un torque induisant un mouvement de rotation, même infime. Ce torque, involontaire, peut nécessiter l'accroissement des forces verticales pour lutter contre ce mouvement parasite. De plus, si les doigts se positionnent dans un angle non perpendiculaire, l'entièreté des forces exercées ne contribue plus à lutter contre la force verticale, mais peut générer de nouvelles forces tangentielles, verticales ou rotationnelles, qui nécessitent une augmentation des forces exercées par les doigts afin d'éviter tout glissement durant la manipulation. Ce cercle vicieux peut donc imposer d'accroître les forces de compression jusqu'au moment où celles-ci seront suffisamment élevées de sorte que le glissement de l'objet entre les doigts sera annulé et que la manipulation pourra s'opérer.

Or, les récepteurs cutanés peuvent informer le système nerveux central d'un positionnement inadéquat des vecteurs de force exercés sur la surface de l'objet. En effet,

Paré, Carnahan et Smith (2002) ont rapporté l'importance des forces appliquées tangentiellement sur la peau pour améliorer la perception haptique. De cette manière, les forces perpendiculaires appliquées par les doigts sur l'objet peuvent être optimisées afin de faciliter l'extraction des informations tactiles permettant la discrimination de la friction avec l'objet. De plus, de nombreux auteurs (Burgess et al. 1983; Knibestol et Vallbo 1980; Mei et al. 1983) ont exploré la relation entre la pression exercée sur la peau et le patron de décharge des afférences primaires. Ces études démontrent l'importance des forces exercées perpendiculairement sur l'objet et la capacité des sujets humains à estimer le niveau de friction lié à la texture de l'objet. Prises ensemble, ces études peuvent suggérer que les mécanorécepteurs renseignent le système nerveux sur le degré de friction et la direction des vecteurs de force appliqués sur l'objet. Dès lors, en cas de perte de ce feedback cutané, les sujets ont plus de difficultés à calibrer la direction des vecteurs représentant l'application des forces tangentielles et, en seul recours, ne peuvent qu'augmenter la compression pour limiter les effets des moments de force involontaires.

### **1.3 La vision et la proprioception ne peuvent pas compenser la perte des récepteurs cutanés durant la préhension digitale**

#### **1.3.1 Influence de la vision**

Dès leurs premières expériences sur le contrôle des forces durant la préhension, Johansson et Westling (1984) ont montré que les forces perpendiculaire et verticale étaient coordonnées en phase et que le ratio entre celles-ci était adaptée en fonction de la friction entre la peau et la surface de l'objet. Ces deux forces (perpendiculaire et verticale) sont déclenchées à bref intervalle : c'est la durée de la phase de pré-levée (*preloading*), tel que le montre la figure 1, dans des conditions contrôle. Par contre, la durée de cette phase s'allonge dans des conditions où les sujets n'ont plus accès à leurs informations cutanées. Les données rapportées dans cette thèse (Monzée et al. 1999; Monzée et al. 2003) montrent qu'il n'y a aucun effet significatif entre les conditions permettant le feedback visuel ou non (tâche effectuée avec ou sans la vision de l'objet), à l'exception de la durée de la phase de *preloading* (Figure 1). Cette phase, bien que de durée plus longue que dans des conditions normales, était de plus courte durée dans des conditions avec vision, par rapport aux conditions sans vision.

Johansson et al. (1999) avaient déjà rapporté des résultats similaires dans une tâche où leurs sujets devaient saisir l'extrémité d'une barre métallique munie de capteurs de force tridimensionnels sur laquelle ils devaient appliquer des mouvements de pronation et de supination dans des conditions normales ou avec les doigts anesthésiés. Ces auteurs démontrèrent que les informations visuelles permettent d'améliorer, mais de manière non significative, la performance globale des sujets qui ont subi une perte réversible des afférences cutanées, mais ne pouvaient compenser la perte de ces afférences. Ainsi, si les informations visuelles semblent essentielles dans les mouvements d'atteinte d'un objet (Jeannerod 1986; Jenmalm et Johansson 1997; Santello, Flanders et Soechting 1998; Terao et al. 2002), elles semblent insuffisantes pour compenser la perte réversible des récepteurs cutanés durant la saisie digitale. La capacité d'utiliser les traces mnémoriques, les modèles internes, de la préhension digitale nécessite une réafférence continue de l'information cutanée qu'aucune autre information ne peut compenser en cas de perte, réversible ou non, du feedback cutané.

Par contre, Jenmalm et Johansson (1997) rapportèrent des résultats où la vision pouvait compenser légèrement la perte réversible des récepteurs cutanés dans une tâche où la surface d'un objet de 690 g munie de capteurs de force pouvait avoir trois formes distinctes par rapport à la direction du vecteur de force perpendiculaire à l'objet : (a) un angle de  $+30^{\circ}$ , (b)  $0^{\circ}$  et (c)  $-30^{\circ}$ . Ils constatèrent une graduation des forces perpendiculaires où la condition « c » nécessitait plus de force que la condition « a ». Ensuite, ils privèrent leurs sujets en santé d'information visuelle ou cutanée et démontrèrent que les sujets augmentaient la durée des phases de *preloading* et de *loading* (voir la figure 1) lorsqu'ils agissaient sans feedback cutané, voire sans vision. De même, la performance globale des sujets est très hypothéquée sans vision et sans information cutanée. Par exemple, les patrons de coordination des forces semblent similaires pour les trois types de surface, alors que lorsqu'ils disposent du feedback visuel, les sujets utilisent trois ratios de force différents, comme dans la situation de contrôle.

Enfin, s'ils constatèrent que, dans des conditions normales, un essai influençait peu l'essai suivant, lorsque les feedback sensoriels étaient réduits, les sujets modifiaient leur application des forces en augmentant les forces perpendiculaires pour lutter contre le glissement de l'objet. Johansson et Jenmalm (1997) suggéraient que les sujets étaient à la recherche de nouveaux paramètres qui allaient permettre d'anticiper le contrôle

paramétrique des forces à appliquer afin de réussir la tâche, malgré la perte des feedback sensoriels visuels et cutanés. Ils conclurent, comme dans d'autres études de cette équipe et de Monzée et al. (2003), que la représentation mnémonique des propriétés physiques pertinentes pouvait contribuer à établir une coordination motrice qui était modulée par les feedback cutanés et visuels durant le mouvement.

### **1.3.2 Influence de la proprioception**

S'il est acquis que la proprioception influence le mouvement des doigts et les forces appliquées sur l'objet (Macefield et al. 1996), on pouvait se demander quel était son rôle dans la préhension fine après anesthésie des nerfs digitaux. Or, Monzée et al. (2003) ont rapporté peu d'évidences en faveur d'une compensation efficace de la perte des récepteurs cutanés par les récepteurs musculaires et tendineux. Il est cependant nécessaire de rappeler que le mouvement à faire pour réaliser la tâche demandait peu de déplacement, puisque la fenêtre de maintien est comprise entre 1.5 et 3.5 cm de hauteur par rapport à la position de départ. Dès lors, on peut suspecter que le faible déplacement ne facilite pas une compensation de la perte des récepteurs cutanés par la proprioception qui était maintenue chez les sujets ayant subi la perte réversible de la sensation cutanée, puisque les récepteurs musculaires n'étaient pas affectés par l'anesthésie des nerfs digitaux.

Cependant, il y a des évidences en faveur du fait que la proprioception contribue à moduler les forces appliquées sur l'objet, et ce même s'il y avait peu de déplacement à faire pour réaliser la tâche. En effet, bien qu'ayant perdu la sensation cutanée, les sujets en santé sont capables de moduler leur force en fonction de la masse figurée de l'objet: avec ou sans vision, les sujets appliquaient plus de force sur l'objet de 2.0 N que sur celui de 0.5 N, et ce quelle que soit la texture de l'objet (Monzée et al. 2003). La figure 7 (2) montre clairement que les sujets pouvaient accroître les forces appliquées de manière proportionnelle à la masse de l'objet à saisir, et ce quelle que soit la texture ou la condition sensorielle (avec ou sans information visuelle ou cutanée).

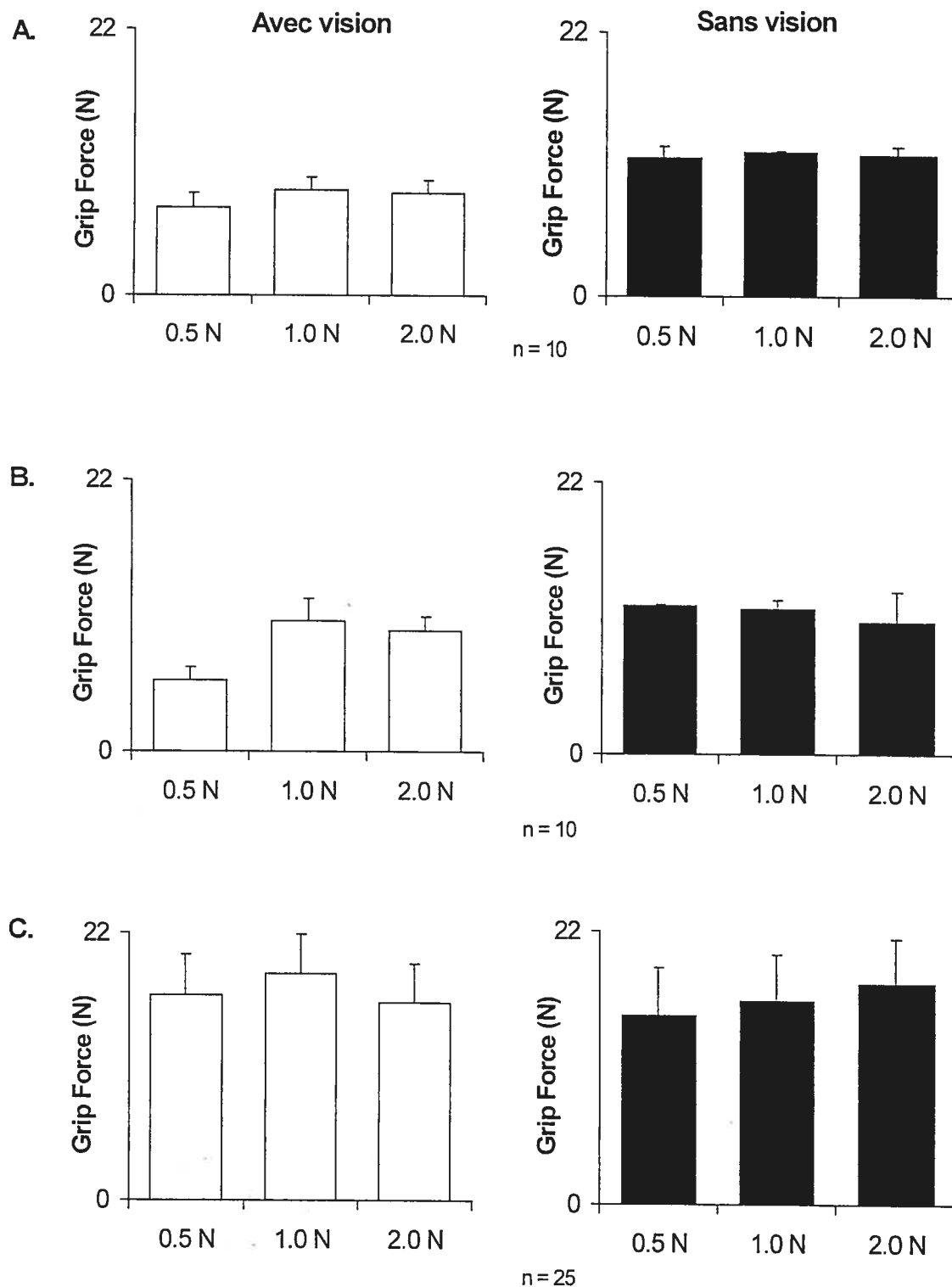


Figure 29 : Synthèse de la performance motrice (application de la force perpendiculaire durant la phase de maintien) de la patiente GL, avec vision (blanc) ou sans vision (noir) et les trois textures, soit le papier émeri (A), la surface métallique (B) et la surface Tekscan (C).

Par contre, la patiente GL ne montrait pas d'habiletés similaires à celles des autres sujets. Depuis 20 ans, ce sujet a subi une désafférentation des fibres de gros calibre et elle n'a plus accès aux informations cutanées et proprioceptives sous le menton. Sans la vision, ce sujet ne peut savoir dans quelle position se trouve son corps. Cette situation l'a obligée à développer des stratégies compensatoires pour continuer d'agir de manière autonome dans la vie quotidienne. Cependant, on pouvait s'attendre à ce qu'elle ait de grosses difficultés à réaliser la tâche sans la vision, ce qui ne fut pas le cas. Après une série d'essais pour se familiariser avec la tâche, la patiente GL pouvait effectuer la saisie, la levée et le maintien de l'objet. Seule une aide initiale pour la hauteur du bras était nécessaire. Autrement dit, la patiente a pu mémoriser un « modèle interne » lui permettant de réaliser la tâche, avec ou sans vision, même sans accès à la proprioception.

La figure 29 présente la performance motrice de la patiente GL. La tâche fut réalisée avec ou sans la vision et avec les trois masses utilisées dans la première et la seconde partie de l'expérimentation rapportée par Smith et ses collaborateurs (2003). Globalement, sa performance était similaire à celle des sujets agissant sans accès aux informations cutanées (Monzée et al. 2003). Cependant, contrairement aux autres sujets, les forces appliquées par la patiente ne montraient aucune différence significative entre les différentes masses des objets. On peut donc faire l'hypothèse qu'en l'absence de sensations proprioceptives et cutanées, la patiente GL utilise les premiers essais pour évaluer la force minimale à exercer et se construire une représentation d'un mouvement de référence, et ce par un mécanisme d'apprentissage par essais-erreurs (essai réussi ou échec). Ce mouvement qu'elle appliquait quasi systématiquement, ne pouvant faire référence à un quelconque feedback sensoriel autre que la vision (lors des essais le permettant) pourrait représenter un modèle interne rudimentaire. Cependant, les sujets disposant de leur proprioception étaient capables de moduler les forces en fonction de la masse de l'objet, même sans sensation cutanée. Comme chez les autres sujets, la vision ne permettait pas de moduler les forces appliquées puisqu'aucune différence significative n'apparaissait entre les essais effectués avec la vision et ceux réalisés sans la vision.

#### **1.4 Les mécanismes de contrôle de la préhension digitale précise**

Westling et Johansson (1984) avaient montré que les sujets, lorsqu'ils ont perdu l'accès aux informations cutanées, sont incapables de moduler la force perpendiculaire en

fonction de la texture de la surface de l'objet saisi, mais sont capables d'ajuster les forces verticales en fonction de la masse de cet objet. Par contre, les deux études (Johansson et Westling 1984; Monzée et al. 2002) soulignent que le contrôle des forces verticales semble préservé. Johansson et Westling (1984) avaient suggéré que c'était dû au fait que le système nerveux pourrait utiliser deux voies descendantes distinctes pour contrôler les muscles de la main, l'une générant les forces verticales qu'ils associent aux muscles extrinsèques de la main, et l'autre les forces perpendiculaires qu'ils associent aux muscles intrinsèques.

Lemon, Johansson et Westling (1996) explorèrent cette hypothèse en utilisant la stimulation magnétique transcrânienne dans les aires motrices du cortex représentant la main et le bras, lors des différentes phases d'une tâche de saisie – levée – maintien, chez des sujets humains en santé. Leurs stimulations montraient des modifications à courte latence dans les tracés EMG de six muscles du bras et de la main. Lorsque la stimulation est déclenchée juste avant le premier contact cutané avec l'objet, les sujets ont de la difficulté à coordonner en parallèle les forces verticales et perpendiculaires comme dans les conditions normales. De plus, les muscles intrinsèques de la main semblent subir un effet plus important que les muscles extrinsèques que les auteurs associent avec le positionnement des doigts durant la phase de pré-saisie (*pregrasping* – figure 1). Ils suggèrent que le traitement cortical du feed-back cutané qui informe que le toucher est effectif pourrait être largement compromis lorsque la stimulation du cortex moteur est effectuée.

Cependant, les résultats rapportés par Monzée et al. (2003) suggèrent que la raison principale qui pourrait expliquer l'accroissement des forces de préhension est le positionnement des doigts et non l'incapacité du sujet à moduler ces forces en fonction de la friction, puisque les sujets montraient des forces plus élevées dans les conditions de texture « métal » que dans celles de texture « papier émeri ». Le désalignement des centres de pression et de la direction des vecteurs des forces appliquées induirait des glissements et des moments de force qui sont compensés par une augmentation de la force perpendiculaire. Autrement dit, devant les glissements induits par le mésalignement des doigts, le système nerveux central doit accroître les forces perpendiculaires puisqu'il n'a pas accès aux informations cutanées qui auraient pu l'informer de la présence de ces erreurs de contrôle de l'application des forces perpendiculaires. Le signal d'erreur de



positionnement ne pouvant être déclenché, seul celui informant de la réussite de l'essai (en fait du soulèvement et du maintien de l'objet) aide les sujets à effectuer leur performance. Le modèle interne ne peut, seul, être suffisant pour guider finement la manipulation de l'objet.

### 1.5 Le rôle du modèle interne

Les points 1.3.2 et 1.3.3 de l'introduction présentaient succinctement l'acquisition des modèles internes et de leur rôle dans la prédiction des forces à appliquer sur un objet pour réaliser une tâche de préhension. Bien que, comme Bernstein (1967) le rappelait, le système nerveux ne pourrait contrôler toutes les variables de longueurs musculaires, des patrons de mouvement sont mémorisés afin de faciliter une performance motrice optimale. La performance de la patiente GL (figures 28 et 29) montre que, même sans sensations cutanées, proprioceptives et visuelles, le système nerveux peut, par apprentissage moteur, mémoriser une configuration globale de la main pour offrir une performance motrice minimale, mais fonctionnelle puisque les essais réalisés étaient réussis. La distance entre les centres de pression des doigts était similaire pour la patiente GL et les autres sujets, tel que le montrent les figures 12 (7), 28 et 29. De même, le patron des forces appliquées perpendiculairement était similaire chez les sujets (2.0 N) et la patiente GL (toute masse simulée), montrant là aussi la présence d'une représentation du mouvement dans le système nerveux. Ces résultats sont des évidences en faveur de l'acquisition d'un modèle interne qui, grâce à l'expérience individuelle antérieure des autres mouvements, offre une configuration biomécanique de base facilitant les mouvements à effectuer.

Il existe cependant un questionnement à propos du rôle du modèle interne. En effet, l'acquisition de la représentation interne de la préhension fine ne suffit pas à compenser les pertes des récepteurs puisque les sujets, ayant perdu de manière réversible ou définitive la sensation cutanée, accroissent les forces appliquées sur l'objet, les moments de force et la distance entre les centres de pression. Dès lors, on peut suspecter que le modèle interne permet une prédiction des forces à appliquer, mais que l'ajustement fin de celles-ci dépend du feedback sensoriel, dont, dans les tâches de saisie, la sensation cutanée. Se référant au modèle de l'impulsion de force (Schmidt 1975; Schmidt et al. 1979) ou des sous-mouvements optimaux (Meyer et al. 1988), il se pourrait que le modèle

interne serve de base au mouvement en offrant une configuration globale des segments corporels, mais que le feedback sensoriel soit nécessaire pour l'ajustement fin du mouvement, surtout lors de la préhension digitale.

En effet, les tâches de préhension fine demandant aux sujets de saisir, lever et maintenir un objet à une certaine hauteur utilisées par Johansson et ses collaborateurs (Häger-Ross et Johansson 1996; Jenmalm et Johansson 1997; Johansson et Westling 1984a, 1987; Johansson et al. 1999), ainsi que Monzée et al. (2003), démontrèrent clairement que, en l'absence de feedback cutané, les individus ne peuvent plus calibrer efficacement les forces perpendiculaires appliquées sur l'objet. Par exemple, Monzée et al. (2003) ont montré que la position des doigts est moins précise quand les sujets ont les nerfs digitaux anesthésiés et que le positionnement des doigts pouvait générer des vecteurs de force inadaptés ou involontaires. Dans des conditions de contrôle, on peut faire l'hypothèse que la sensation cutanée permettrait d'inférer la friction et de calibrer la direction des vecteurs de force. Par contre, la perte de la sensation cutanée empêche l'utilisation de la friction, même si celle-ci peut, mécaniquement, compenser partiellement. En effet, les forces exercées lors des conditions expérimentales avec la texture de papier émeri sont statistiquement inférieures à celles avec la surface métallique où le degré de friction était moindre.

Le modèle interne de la préhension digitale semble donc offrir une configuration globale du positionnement des doigts, mais ce sont les récepteurs cutanés qui semblent nécessaires pour moduler la direction des vecteurs de force appliqués sur l'objet. Sans la friction, la direction de chaque vecteur de force peut être « mésaligné » par rapport aux autres, ce qui entraîne des moments de force « parasites » et des glissements, jusqu'au moment où les sujets peuvent appliquer une force suffisamment élevée pour compenser ces effets involontaires. Et, comme le mésalignement du centre de pression est relativement peu élevé, la vision et la proprioception ne peuvent probablement pas compenser l'inefficacité fonctionnelle du positionnement des doigts. Ces expériences (Häger-Ross et Johansson 1996; Jenmalm et Johansson 1997; Johansson et Westling 1984a, 1987; Johansson et al. 1999) s'effectuaient avec le bras déposé sur un support et ne nécessitaient pas l'intervention directe des articulations du bras et suggèrent donc une complémentarité fonctionnelle de la réafférence cutanée et du modèle interne pour accomplir des gestes fins avec les doigts.

Par contre, dans l'expérience de pronation-supination rapportée par Johansson et al. (1999), les sujets devaient manipuler un objet dont le centre de masse variait d'un essai à l'autre, ce qui imposait des corrections dans l'application des forces pour éviter tout glissement durant le mouvement qui impliquait principalement le coude et le poignet, alors que les doigts restaient fixes sur l'objet. Ces auteurs montrèrent que la force perpendiculaire est modulée proportionnellement aux moments de force générés par la position du centre de masse et des effets des mouvements rotatifs, et ce de manière instantanée. Contrairement aux tâches de préhension digitale (Häger-Ross et Johansson 1996; Jenmalm et Johansson 1997; Johansson et Westling 1984a, 1987; Monzée et al. 2003), le contrôle de la coordination multisegmentaire semblait rester aussi efficace lorsque les nerfs digitaux étaient anesthésiés. En effet, Johansson et al. (1999) ne constatèrent pas de délai entre l'apparition naturelle des moments de force verticaux et l'application des forces perpendiculaires sur l'objet, alors que les tâches de préhension fine montrent de tels délais. Dès lors, ces auteurs conclurent que les forces perpendiculaires appliquées par les doigts sur l'objet étaient contrôlées par un modèle interne, basé sur des mécanismes d'anticipation ou prédictifs (mécanismes *feedforward*), plutôt que correctifs (mécanismes *feedback*).

Conséquemment aux résultats de ces expérimentations rapportées par Johansson et ses collaborateurs (1997, 1998), Monzée et al. (2003) et Wolpert et al. (2001), on peut faire l'hypothèse que la préhension digitale reposerait sur trois sources d'informations fondamentales qui dépendent toutes de la maturation du système nerveux pour gérer les contraintes biomécaniques du système effecteur :

- les synergies musculaires innées et l'agencement mécanique du système ostéomusculaire, la masse et la taille de l'individu;
- les synergies musculaires acquises par l'apprentissage basé sur l'expérience psychomotrice de l'individu;
- les éléments sensoriels présents durant la manipulation et le contexte de l'exécution du mouvement.

En d'autres mots, la planification et l'exécution du geste vont s'inspirer des gestes réalisés précédemment et mémorisés, mais l'exécution repose également sur le flux continu des informations sensorielles pour adapter finement le mouvement, même s'il est simple, routinier et appris.

En reliant des événements moteurs à des événements sensoriels, le système nerveux peut faire émerger un réseau de neurones ou une assemblée cellulaire qui sont le substrat de la trace mémorielle du modèle interne. Lorsqu'un individu a l'intention d'effectuer un mouvement, le modèle interne pourrait s'activer si l'intention motrice est similaire à celles effectuées précédemment, ce qui facilitera le recrutement des synergies musculaires les plus appropriées en fonction de la connaissance de l'objet, de l'intention et des aspects biomécaniques inhérents à tout mouvement. Cependant, même si le modèle interne peut servir de cadre de référence pour effectuer un mouvement volontaire, il a besoin d'être continuellement « alimenté » pour permettre l'activation des réseaux permettant un recrutement musculaire adéquat en regard de la tâche à réaliser. Par contre, sans l'accès aux informations cutanées, il est possible que le modèle interne de la préhension digitale utile pour effectuer une tâche spécifique, ne puisse être activé pour permettre une performance motrice optimale (Monzée et al. 2003), ce qui expliquerait les difficultés des sujets à calibrer finement les forces exercées après la perte des récepteurs cutanés.

Dès lors, le modèle interne jouerait donc un rôle pivot dans la planification et l'exécution motrice en se basant sur la mémorisation des gestes effectués précédemment, sur les caractéristiques physiques de l'objet à saisir et sur l'intention initiant le geste à faire. Une fois construit par l'apprentissage moteur, le modèle interne pourrait moduler les commandes efférentes de ce mouvement en prédisant les conséquences sensorielles de celui-ci (Dominey 1985; Dominey et al. 1995). Également, le modèle interne servirait de « prédicteur d'erreurs de mouvement » pour faciliter la planification et la réalisation du mouvement en facilitant une anticipation des forces et des moments de force qui émergeront durant le mouvement. L'aspect prédictif est également à la base de la construction du modèle interne, puisque le système nerveux doit, en fait, être capable d'anticiper les transformations cinétiques et cinématiques à déterminer pour que le mouvement puisse réaliser la tâche à exécuter et que les prédictions antérieures, optimales ou non, peuvent contribuer à prédéterminer les configurations spatiotemporelles des mouvements subséquents.

En résumé, la préhension fine dépendrait de mécanismes préparatoires, de type *feedforward*, basé sur les modèles internes pour prédire les forces à générer pour effectuer les mouvements des doigts, tout en utilisant les mécanismes de réafférence

sensorielle, de type feedback, cutanée, proprioceptive et visuelle qui alimentent continuellement et modulent le modèle interne de la configuration ostéomusculaire. En d'autres mots, les mécanismes de feedforward émergeraient des différents modèles internes construits par l'apprentissage moteur, alors que les mécanismes de feedback représenteraient l'adaptation fine « on line » du modèle interne au contexte spécifique d'une tâche. Ces deux mécanismes contribuent, ensemble, à réaliser le mouvement, mais également aux mécanismes d'apprentissage moteur qui renforcent la qualité des différents modèles internes.

De par ses connexions efférentes et afférentes et la modulation fonctionnelle de l'activité cérébelleuse, le cervelet serait une structure majeure qui servirait de substrat physiologique à la construction et la modulation des modèles internes (Wolpert et al. 2001). Dès lors, les mécanismes de feedback et de *feedforward* contribueraient à l'apprentissage moteur et le cervelet participerait à la construction et à l'amélioration des modèles internes du mouvement digital, tant par l'action correctrice durant le mouvement de la saisie, que par ses contributions dans les processus de contrôle prédictif des moments de force articulaires et, avec l'olive inférieure, de la comparaison entre le plan moteur et l'exécution proprement dite du mouvement.

## **2 Le rôle essentiel du cervelet dans la réponse préparatoire**

Lorsque survient, à plusieurs reprises, une perturbation, les singes entraînés à réaliser une tâche de saisie – levée – maintien d'un objet commencent, généralement, à augmenter la force de compression sur l'objet avant que ne survienne la perturbation. Ensuite, la perturbation déclenche une réponse qui accroît les forces de compression et la force verticale, afin de maintenir l'objet dans la fenêtre. Ces deux types de réponse sont observables dans les décharges cellulaires et l'ensemble des études (Boudreau et Smith 2001; Boudreau et al. 2001; Cadoret et Smith 1997; Dugas et Smith 1992 ; Monzée et Smith, sous presse; Picard et Smith 1992) démontrent le rôle primordial du cervelet dans les réponses anticipatoires.

## 2.1 Comparaison entre les différentes régions du système nerveux central observées avec des tâches similaires

La figure 30 représente une synthèse des différents résultats rapportés par Smith et ses collaborateurs (Boudreau et Smith 2001; Boudreau et al. 2001; Cadoret et Smith 1997; Dugas et Smith 1992 ; Monzée et Smith, sous presse; Picard et Smith 1992). Dugas et Smith (1992) avaient trouvé des proportions similaires dans le cortex cérébelleux, où 25 % des cellules corticales avaient une réponse préparatoire (figure 30b). Les enregistrements unicellulaires réalisés dans les noyaux cérébelleux (figure 30a) durant la préhension digitale chez le singe ont montré que 27 % des cellules nucléaires du cervelet avaient une réponse préparatoire, alors que 56 % avaient une réponse *reflex-like*. Ces résultats sont d'autant plus importants que l'on ait pu croire que le cortex cérébral aurait pu refléter des proportions similaires, voire plus importantes, étant donné l'implication des aires prémotrices et motrices dans la planification du mouvement. Or, tel que l'illustre la figure 30c, les réponses préparatoires n'étaient présentes que dans un maximum de 8 % (aire prémotrice), mais peut également être nulle (aire motrice du cortex cingulaire), alors qu'elle avoisine les 7 % dans les aires motrices primaires et supplémentaires (Boudreau et Smith 2001; Boudreau et al. 2001; Cadoret et Smith 1997; Picard et Smith 1992). Pour leur part, les réponses préparatoires étaient visibles dans 6 % des cellules de l'aire somatosensorielle primaire du cortex cérébral, alors que 88 % répondaient avec une décharge arrivant post-perturbation (Salami, Brochier et Smith 1999).

La latence de la réponse est une autre donnée qui peut être analysée. Deux formes de latence, c'est-à-dire le temps s'écoulant entre l'arrivée de la perturbation et la réponse, sont observables au niveau de la réponse préparatoire, s'il y en a une, ou de la réponse « reflex-like ». Le tableau 6 présente une succincte synthèse des paradigmes des expériences menées par Smith et ses collaborateurs (Boudreau et Smith 2001; Boudreau et al. 2001; Cadoret et Smith 1997; Dugas et Smith 1992; Salami, Brochier et Smith 1999; Picard et Smith 1992). Si cela influence la comparaison pour la réponse préparatoire, cela n'influence en rien celle pour les réponses « reflex-like ». La figure 31a montre la durée de la phase préparatoire précédant l'arrivée de la perturbation. Seules les données pour le cortex cérébelleux (Dugas et Smith 1992) et l'aire supplémentaire (Cadoret et Smith 1997) sont disponibles, les autres ne sont pas mentionnées même si la réponse apparaissait (Boudreau et al. 2001; Picard et Smith 1992).

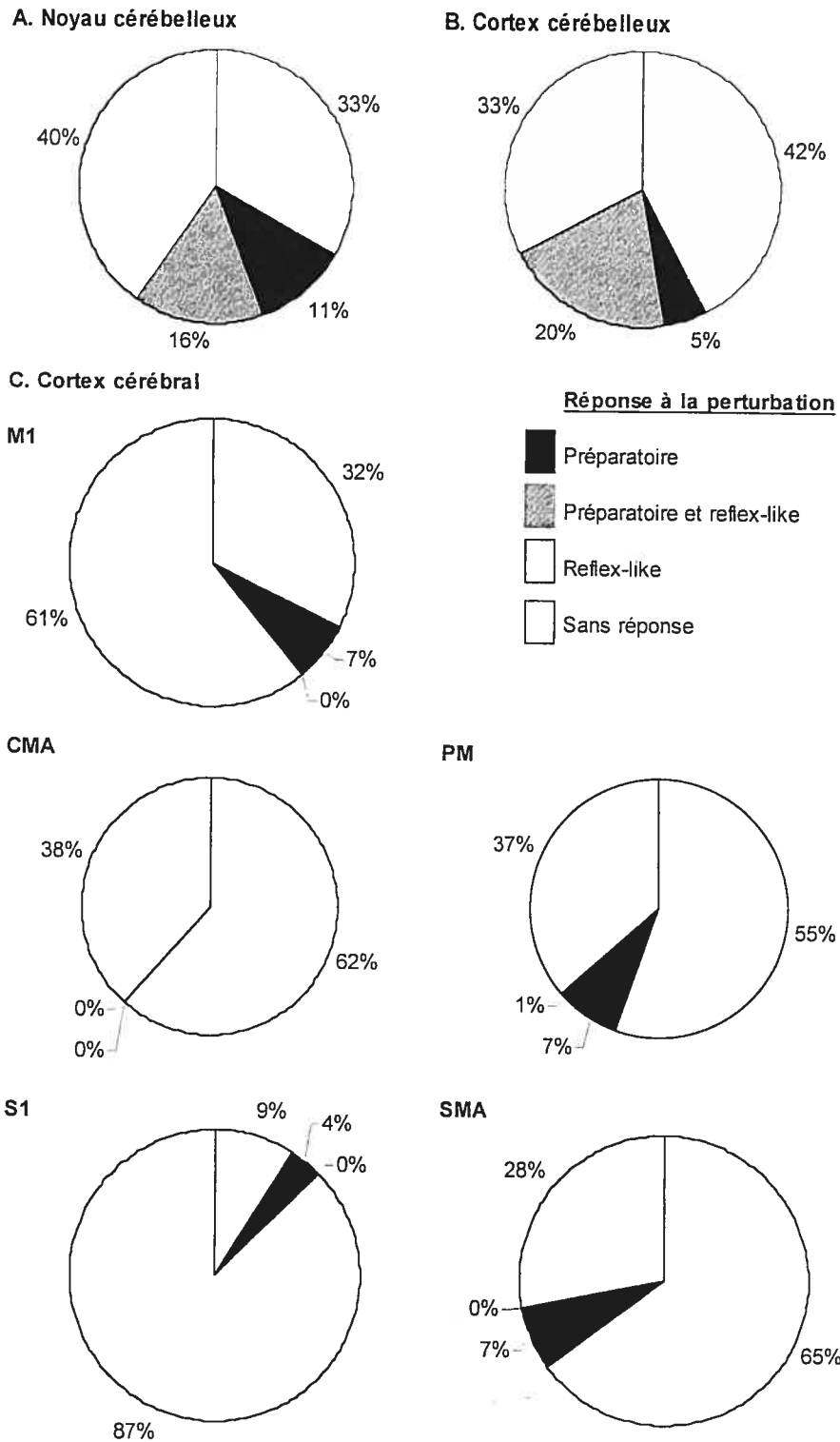


Figure 30 : Proportion des cellules ayant une réponse préparatoire ou correctrice dans (A) les noyaux cérébelleux (Monzée et Smith, sous presse), (B) le cortex cérébelleux (d'après Dugas et Smith 1992), (C) le cortex cérébral (d'après Boudreau et Smith 2001; Boudreau et al. 2001; Cadoret et Smith 1997; Picard et Smith 1992).

	NCb	CCb	S1	CMA	SMA	PM	M1
Durée de la phase de maintien (s)	2.50	1.00	1.00	1.00	1.00	2.00	1.00
Arrivée de la perturbation (s)	1.50	0.75	0.75	0.75	0.75	1.50	0.75
Nombre de cellules enregistrées	150	149	386	92	115	198	248
Nombre de cellules testées avec la tâche	127	140	168	65	71	136	189

Tableau 6 : Comparaison des paradigmes expérimentaux : durée des phases de maintien et arrivée de la perturbation, ainsi que le nombre de cellules enregistrées et testées, pour les noyaux (NCb) et le cortex (CCb) cérébelleux, ainsi que l'aire somatosensorielle primaire (S1), l'aire motrice du cortex cingulaire (CMA), les aires motrices primaire (M1) et supplémentaire (SMA) et l'aire prémotrice ventrale et dorsale (PM) du cortex cérébral (Boudreau et Smith 2001; Boudreau et al. 2001; Cadoret et Smith 1997; Dugas et Smith 1992; Monzée et Smith, sous presse; Salami, Brochier et Smith 1999; Picard et Smith 1992).

La durée de la phase de maintien et l'arrivée de la perturbation diffèrent d'une étude à l'autre, mais grossièrement, il n'y a pas de différence significative entre la latence moyenne observée dans les noyaux (650 ms) et celle (500 ms) observée dans le cortex cérébelleux et l'aire motrice supplémentaire du cortex cérébral. Comme les autres auteurs ne mentionnent pas les latences moyennes entre le début de la réponse préparatoire et l'arrivée de la perturbation, cela renforce l'idée que les réponses préparatoires sont une caractéristique fonctionnelle importante pour le cervelet, alors que ces réponses pourraient être anecdotiques pour la majorité des aires motrices du cortex cérébral.

La figure 31b montre la durée de la latence entre l'arrivée de la perturbation et la réponse « reflex-like » des cellules des différentes régions observées dans des tâches de préhension similaires. Si la latence des réponses post-perturbation des noyaux cérébelleux est plus courte que celle des autres régions du cerveau observées (Boudreau et Smith 2001; Boudreau et al. 2001; Cadoret et Smith 1997; Dugas et Smith 1992; Monzée et Smith, sous presse; Salami, Brochier et Smith 1999; Picard et Smith 1992), les différences ne semblent pas significatives au vu de l'importance des écart-types mesurés pour les différentes régions explorées, tant dans le cervelet que dans le cortex cérébral. Il est également difficile de préciser si l'une intervient significativement avant une autre,



d'autant que ces données ont été recueillies chez différents animaux. Cela dit, la partie latérale du cervelet, donc possiblement du noyau dentelé et non des noyaux interposés, pourrait être impliquée dans le déclenchement du mouvement.

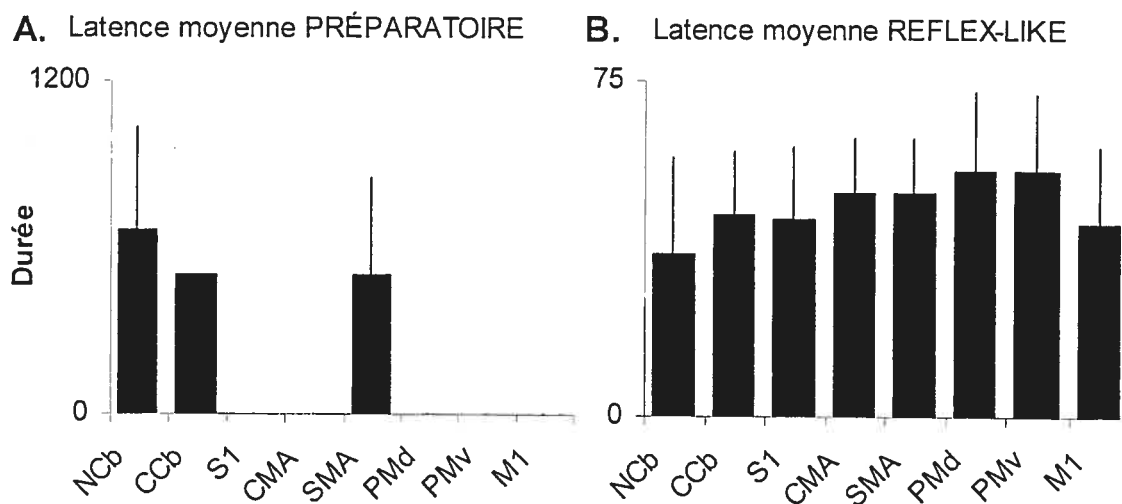


Figure 31 : Durée (ms) de la phase préparatoire (A) et de la latence de la réponse « reflex-like » (B) dans le cortex cérébral et le cervelet : les durées sont rapportées pour les noyaux (NCb) et le cortex (CCb) cérébelleux, ainsi que pour l'aire somatosensorielle primaire (S1), l'aire motrice du cortex cingulaire (CMA), les aires motrices primaire (M1) et supplémentaire (SMA) et l'aire prémotrice ventrale (PMv) et dorsale (PMd) cérébrales (d'après Boudreau et Smith 2001; Boudreau et al. 2001; Cadoret et Smith 1997; Dugas et Smith 1992; Monzée et Smith, sous presse; Salami, Brochier et Smith 1999; Picard et Smith 1992).

## 2.2 Le rôle du cervelet dans les boucles *feedforward*

Traditionnellement, la partie latérale du cervelet a été associée aux boucles de contrôle *feedforward*, alors que les boucles dites « feedback » ont été associées à la partie intermédiaire du cervelet (Allen et Tsukahara 1974). Or, les données rapportées par Dugas et Smith (1992) et Monzée et Smith (sous presse) montrent la présence de patrons d'activation qui prédisent les effets de l'arrivée d'une perturbation prévisible. Si ce rôle est largement présent dans le cervelet ( $\approx 25\%$  des neurones enregistrés), il est relativement absent au niveau des aires motrices cérébrales ( $0 \sim 7\%$ ). Dès lors, il est intéressant de déterminer ce que représente cette augmentation de l'activité cellulaire cérébelleuse précédant l'arrivée de la perturbation : la réponse préparatoire reflète-t-elle un mécanisme

dynamique de *feedforward* qui sert à prédire les effets des forces à exercer pour contrer le glissement prévisible lors de l'arrivée de la perturbation ou la réponse préparatoire reflète-t-elle le mécanisme standardisé, dû à l'apprentissage moteur en lui-même, qui permet l'augmentation de la force perpendiculaire générée et de la rigidité articulaire avant l'arrivée de la perturbation ?

Si les fibres moussues transmettent le plan moteur du geste à poser, mais également les informations sensorielles de la dynamique corporelle, alors que les fibres grimpantes transmettent un signal d'erreur, les décharges simples et complexes des cellules de Purkinje ont des rôles complémentaires qui facilitent un apprentissage qui tient compte des essais et erreurs des mouvements réalisés dans les différents contextes d'exécution. Dès lors, lorsque le sujet « sait » qu'une perturbation va arriver ou qu'un effet des moments de force interarticulaires pourrait nécessiter un contrôle fin du recrutement des synergies musculaires, le cervelet peut moduler la rigidité musculaire avant que le mouvement ne soit perturbé. C'est la réponse préparatoire observée et qui serait donc générée par l'activité des fibres moussues qui, de manière diffuse, peuvent moduler le recrutement de larges zones de cellules cérébelleuses. Par contre, lorsque le mouvement est perturbé, l'olive inférieure peut envoyer un signal d'erreur qui, une fois traité par le cervelet, peut induire une augmentation de la rigidité musculaire après l'arrivée de la perturbation et refléter des réponses ressemblant à un réflexe, dans le sens où celle-ci est rapide et ne ferait pas intervenir les aires cérébrales.

Les patrons de décharge des cellules des noyaux profonds rapportés par Monzée et Smith (sous presse) tendent à suggérer que cette hypothèse soit plausible. En effet, le décours temporel des réponses préparatoires à la perturbation prévisible qui débute environ 650 ms avant l'arrivée de la perturbation, montre une augmentation progressive de la décharge cellulaire et se maintient jusqu'au déclenchement de la perturbation. D'après Allen et Tsukahara (1974), l'activation préparatoire est progressive et pourrait être associée à la décharge collatérale de la fibre grimpante synapsant sur les cellules nucléaires ou à une diminution inhibitrice de l'activité simple des cellules de Purkinje qui modulent l'activité des cellules nucléaires. Ainsi, la réponse préparatoire pourrait être relative à l'action des fibres moussues sur le cervelet.

Par contre, les réponses dites correctrices pourraient être associée à l'action des fibres grimpantes qui activeraient des décharges complexes des cellules de Purkinje selon un décours temporel séquentiel. La première réponse à la perturbation est soit une activation, soit une inhibition à courte latence (moins de 40 ms) après l'arrivée de la perturbation. Ensuite, une séquence d'inhibition-activation-inhibition ou d'activation-inhibition-activation. La réponse correctrice inhibitrice peut être associée aux décharges complexes des cellules de Purkinje, alors que la réponse activatrice pourrait être associée soit à l'action collatérale de la fibre grimpante dans le cas de la première activation, soit à une inhibition transitoire de la cellule de Purkinje par les cellules cérébello-corticales interagissant avec les cellules de Purkinje.

Si la réponse préparatoire est associée à l'action des fibres moussues qui sont activées, via le tronc cérébral, par le système nerveux périphérique et les aires motrices cérébrales, le cervelet pourrait ajuster les contractions musculaires pour que les segments corporels effectuent le mouvement intentionnel désiré. Cependant, pour que ces segments puissent rencontrer l'objectif du mouvement, il faut déterminer une séquence de contractions offrant une trajectoire la plus fluide possible afin de minimiser le rapport entre l'effort à fournir et l'efficacité de la stratégie motrice (Hasan 1986; Kugler et Turvey 1987). Hogan et Flash (1985, 1987) ont proposé que le système nerveux privilégie la solution motrice qui minimiserait les accélérations et les décélérations du mouvement selon, ce que ces auteurs appellent, le principe de la moindre secousse (*minimum jerk hypothesis*). Dès lors, en anticipant les effets des moments de force articulaires, le cervelet pourrait contribuer à réduire les secousses en recrutant adéquatement la synergie musculaire afin que la séquence de contractions musculaires produise une trajectoire de mouvement fluide.

Dès lors, les voies cérébro-cérébello-cérébrales qui empruntent les fibres moussues pourraient conduire le cervelet à prédire quelle serait la meilleure des trajectoires afin qu'émerge un mouvement contenant le moins d'erreurs de mouvement possible qui, elles, déclencheraient des réponses correctrices accélérant ou réduisant la vitesse du mouvement pour l'adapter au milieu externe dans lequel s'exécute le mouvement. Le cervelet pourrait donc offrir un substrat neurophysiologique appréciable, à la fois, pour recruter un modèle interne du mouvement désiré et pour générer un modèle inverse permettant de déterminer la séquence d'activation musculaire la plus adéquate possible en fonction de l'état dynamique dans lequel est le corps et en fonction des propriétés

physiques des objets manipulés et du milieu externe. Cependant, cette hypothèse ne peut être vérifiée à l'intérieur du paradigme expérimental utilisé puisque l'objet ne pouvait se déplacer que verticalement, les erreurs dans les autres axes de déplacement étant mécaniquement impossibles à réaliser.

## **2.3 L'organisation fonctionnelle des noyaux**

Monzée, Drew et Smith (sous presse) rapportent des résultats similaires à ceux rapportés par d'autres auteurs qui ont également injecté du muscimol dans les noyaux cérébelleux chez le singe (Mason et al. 1998; Thach et al. 1992; Thach et Goodwin 2003a, 2003b) et chez le chat (Cooper et al. 2000; Martin et al. 2000). Les symptômes usuels du syndrome cérébelleux ont été reproduits tels qu'observés chez les patients (Babinski 1899; Smith 1985; Bastian 1997). Le tremblement dynamique est généralement décrit comme l'un des symptômes les plus invalidants du syndrome cérébelleux. Or, le résultat majeur de l'étude de Monzée et al. (sous presse) montre que, lorsque les articulations du bras sont bloquées par une orthèse, les tremblements dynamiques et les moments de force involontaires observés dans les patrons de force appliquée sur l'objet tendent à être abolis, alors que, sans orthèse, l'animal présente des mouvements parasites qui réduisent ses aptitudes à réaliser la tâche et le ratio de performance est considérablement réduit.

### **2.3.1 Comparaison avec les inactivations du cortex moteur et somatosensoriel primaire**

Les symptômes observés lors des inactivations des noyaux profonds affectant la main sont différents de ceux rapportés pour les injections dans le cortex moteur primaire (M1) et l'aire somatosensorielle primaire (S1) rapportés par Brochier et al. (1999) chez un primate similaire. Cependant, les symptômes observés lors de l'inactivation réversible de S1 par ces auteurs semblent similaires à ceux rapportés par Monzée et al. (2003) qui ont anesthésié les nerfs digitaux de sujets en santé : en réaction à la perte de la réafférence sensorielle dans S1, l'animal accroissait la force perpendiculaire comme les sujets humains qui perdaient la réafférence cutanée. Ces deux groupes de résultats suggéraient que le feedback cutané semble une information essentielle pour le contrôle fin de la préhension digitale, mais que les symptômes rapportés diffèrent des symptômes lors

d'une lésion cérébelleuse puisque l'animal conservait une application des forces similaire à celle dans les conditions de contrôle.

Pour leur part, les injections dans M1 réalisées par Brochier et al. (1999) ont considérablement réduit la capacité du singe à coordonner individuellement ses doigts. Les mouvements de saisie étaient particulièrement affectés. Les effets semblaient également plus importants sur les muscles intrinsèques que sur les muscles extrinsèques de la main, avec un déficit évident au niveau des muscles extenseurs. De plus, une réduction de la force développée de manière perpendiculaire à l'objet fut rapportée. Ensemble, ces symptômes réduisaient le ratio de performance de l'animal qui, à un moment donné, décidait d'arrêter de travailler. Ces symptômes n'ont pas été observés lors des inactivations des noyaux cérébelleux (Monzée et al., sous presse). Au contraire, l'animal pouvait effectuer la tâche dès que les articulations du bras étaient bloquées par l'orthèse et que les tremblements dynamiques étaient absents, alors que le contrôle fractionné des doigts semblait présent.

### **2.3.2 Comparaison avec les autres études inactivant les noyaux cérébelleux**

Les résultats rapportés par Monzée et al. (sous presse) n'ont pas reproduit les effets décrits par Thach et al. (1992) qui avaient montré qu'une inactivation du noyau dentelé était plus invalidante pour l'animal tentant de saisir digitalement des morceaux de nourriture qu'une inactivation effectuée dans la partie intermédiaire (noyaux interposés). Pour Thach et al. (1992), les noyaux interposés semblaient impliqués dans les tâches d'atteinte de cible, alors que le noyau dentelé semblait impliqué dans les tâches de préhension. Or, Monzée et al. (sous presse) ne rapportaient pas de tels symptômes avant deux heures post-injection dans le noyau dentelé, ce qui suggérerait que les symptômes apparaissent après une large diffusion du muscimol vers le noyau interposé antérieur. De plus, les tremblements dynamiques observables durant les mouvements libres du bras lors des inactivations dans la partie intermédiaire disparaissaient dès que les articulations de l'épaule et du coude étaient bloquées par une orthèse.

Très récemment, Goodkin et Thach (2003a, 2003b) ont également bloqué considérablement les articulations du bras pour isoler les mouvements des doigts grâce à une chaise limitant tous les mouvements articulaires du bras et de la main, à l'exception

des phalanges. Leurs singes, deux *macaca mulatta*, devaient réaliser deux tâches : la première consistait en une habituelle série de mouvements d'atteinte d'une cible suivis par la saisie digitale sans contrainte au niveau du bras; la seconde consistait en des mouvements des phalanges du pouce et de l'index selon des indicateurs lumineux, alors que toutes les autres articulations étaient bloquées. Cette seconde tâche permettait de mesurer le temps de réaction entre l'apparition de l'indicateur et le début du mouvement et les aspects temporels des mouvements digitaux, alors que la première permettait de déterminer les erreurs spatiales des mouvements de pointage. Ils injectèrent massivement du muscimol dans les noyaux interposé latéral (antérieur) et dentelé.

Cette fois, leurs conclusions sont similaires à celle rapportées par Monzée et al. (sous presse). En effet, Goodkin et Thach (2003a) rapportèrent que les mouvements de pointage étaient largement hypothéqués et montraient les habituels symptômes de l'ataxie cérébelleuse. Par contre, les mouvements des doigts isolés étaient encore effectués correctement, mais avec une augmentation du temps de réaction. Cette augmentation de temps de réaction était surtout visible dans la partie la plus latérale de leurs injections, résultat qui souligne la probable contribution du cervelet latéral dans la planification et l'initiation des mouvements multiarticulaires tel que décrit par plusieurs auteurs (Allen et Tsukahara 1974; Chapman, Spidalieri et Lamarre 1986; Chapman et Lamarre 1987; Thach 1975, 1978).

### **2.3.3 Implication du cervelet dans les mouvements des doigts**

Il apparaît donc relativement surprenant que les inactivations transitoires des noyaux profonds n'induisent pas des déficits moteurs au niveau des mouvements des doigts, alors que l'activité cellulaire de ces noyaux montre clairement qu'ils sont impliqués dans le contrôle des mouvements digitaux. Deux hypothèses peuvent être soulevées pour expliquer ces résultats à première vue contradictoires. D'abord, en accord avec les expériences et l'organisation des systèmes descendants proposés par Kuypers et ses collaborateurs (Holstege 1987, 1991; Kuypers 1964, 1981; Lawrence et Kuypers 1968a, 1968b), il est possible que, dans une tâche de préhension apprise, le cortex moteur puisse être capable de compenser la perte des processus cérébelleux grâce aux voies corticomotoneuronales contrôlant de manière fractionnée les muscles distaux et ultradistaux. Dès lors, lorsque le coude et l'épaule étaient bloqués et que les tremblements

dynamiques disparaissaient, M1 pouvait effectuer un contrôle fin des articulations ultradistales et éliminer les moments de force parasites imposés à l'objet saisi lorsque le tremblement dynamique est présent. Cette hypothèse peut être renforcée par l'étude de Lemon et al. (1996) qui, en utilisant les stimulations magnétiques transcrâniennes, ont montré une forte participation du cortex moteur primaire représentant les muscles intrinsèques de la main dans la modulation des forces perpendiculaires et verticales.

La seconde hypothèse est liée à la nature de la tâche. Sur la base des explications développées précédemment, il est établi maintenant que le cervelet contribue grandement au contrôle prédictif des moments de force générés par les interactions articulaires. Or, les tâches de préhension de Goodkin et Thach (2003a) et de Monzée et al. (sous presse) ne requièrent pas nécessairement une synergie musculaire qui implique des interactions articulaires générant des moments de force à devoir anticiper et contrôler lorsque le bras est contraint dans une orthèse ou par la chaise en elle-même. Par contre, lorsque le bras est libre de tout mouvement, il nécessite une prédiction des moments de force et requiert donc un contrôle optimal des moments de force articulaires du bras impliqué dans la réalisation de la tâche. Dès lors, les effets du muscimol pourraient être moins invalidants dans des tâches où seuls les doigts agissent, alors que, lors des mouvements d'atteinte, les déficits moteurs sont extrêmement invalidants pour l'animal (Goodkin et Thach 2003a; Monzée et al., sous presse; Thach et al. 1992).

Par conséquent, Goodkin et Thach (2003a), ainsi que Monzée et al. (sous presse), sembleraient suggérer que le cervelet n'ait que peu d'implication dans le contrôle sensorimoteur des mouvements des doigts dans des tâches apprises. Pourtant, Smith (1985) utilisèrent des stimulations électriques dans le noyau dentelé et ont observé que celles-ci pouvaient déclencher des mouvements en co-contraction du pouce et de l'index. De plus, Smith et ses collaborateurs (Dugas et Smith 1992; Monzée et Smith (sous presse) ont enregistré des cellules répondant clairement à la tâche de préhension alors que le singe utilisait l'orthèse pour accroître sa performance motrice et que cette orthèse réduisait les mouvements du coude et de l'épaule, ce qui permet de supposer que le cervelet n'ait pas à être actif pour contrôler les moments de force articulaire du bras. Dès lors, les cellules répondant à la tâche de préhension devaient être impliquées dans le contrôle sensorimoteur des articulations distales (poignet) et ultradistales (doigts). On peut

donc se demander d'où vient une telle contradiction dans les résultats entre les études électrophysiologiques et celles inactivant les noyaux cérébelleux.

En fait, les résultats rapportés par Goodkin et Thach (2003a) et Monzée et al. (sous presse) ne veulent pas dire que le cervelet n'est pas impliqué, mais que dans une situation où seuls les mouvements des doigts sont impliqués pour réaliser une tâche apprise, le cortex moteur primaire pourrait aisément compenser la perte des efférences cérébelleuses. En effet, si l'un des rôles du cervelet est d'ordonner la séquence de recrutement des muscles agissant en synergie et d'anticiper les effets des moments de force résultant du mouvement, une fois que l'animal est dans une chaise et que les mouvements des articulations du coude et de l'épaule sont réduits (Dugas et Smith 1992; Goodkin et Thach 2003a; Monzée et al., sous presse), les moments de force interarticulaires sont probablement très faibles. Dès lors, les processus cérébelleux qui visent à réduire les effets non désirés des interactions articulaires sont moins essentiels, ce qui permet au cortex cérébral de compenser par ses projections directes sur les motoneurones.

Par contre, lorsque l'animal doit agir avec un temps de réponse le plus court possible, une inactivation du noyau dentelé peut avoir des effets importants sur le temps de réaction, tel que le suggèrent les inactivations réalisées par Goodkin et Thach (2003a), mais également les enregistrements cellulaires réalisés par plusieurs auteurs (Chapman et al. 1986; Chapman et Lamarre 1987; Lamarre et Chapman 1986; Thach 1975, 1978; Smith 1996) qui démontrent une implication dans le déclenchement des mouvements suite à une stimulation visuelle, auditive et somesthésique et dans l'initiation du mouvement puisque l'activité du cortex cérébelleux latéral semble précéder celle du cortex moteur primaire. Dans les études rapportées par Monzée et ses patrons de recherche (Monzée et Smith, sous presse; Monzée et al., sous presse), le temps de réponse n'est pas un des éléments entrant dans la réalisation de la tâche. Seul l'animal décide de déclencher le mouvement afin d'avoir une rasade de jus de fruit lorsqu'il réussit l'essai. Dès lors, les nombreuses descentes durant les enregistrements cellulaires qui ne permirent pas de trouver des cellules répondant à la tâche et le temps que prend le muscimol pour interférer dans la réalisation de la tâche reflètent peut-être le peu d'implication du dentelé dans un geste appris et déclenché seulement par la volonté de l'animal.



De plus, la partie latérale du cervelet pourrait être plus impliquée dans des processus cognitifs liés, entre autres, aux mouvements de la main (Chapman et Lamarre 1987; Schmahmann 1997b) et il serait également possible que la partie latérale soit très impliquée lors des apprentissages moteurs, mais qu'une fois que le mouvement est bien appris et que le modèle interne est constitué, l'implication du dentelé soit de moindre importance pour réaliser la tâche puisque les « processus cognitifs » ou « mentaux » sont moins primordiaux. En effet, plusieurs auteurs (Allen et Tsukahara 1974; Brooks et Thach 1981; Eccles et al. 1967; Evarts et Thach 1969; Schahmann 1996; Thach et al. 1992) ont proposé que la partie latérale du cervelet puisse être impliquée dans la transformation des « perceptions et concepts mentaux » en actions et séquences d'actions motrices, probablement en impliquant des synergies musculaires mobilisant l'ensemble du corps plutôt qu'en agissant en fractionnant le contrôle musculaire. Or, dans une tâche apprise, devenue peut-être réalisable « mécaniquement », le signal afférent vers le cervelet latéral est éventuellement moins modulé par les schèmes mentaux, et ce contrairement aux phases d'apprentissage moteur où la paramétrisation des gestes doit être construite pour respecter l'intention du geste et la réalité tant sur le plan de la biomécanique du corps que sur le plan des propriétés physiques du milieu externe dans lequel s'exprime corporellement l'individu.

### **3. Apprentissage et contrôle anticipé**

En 1992, Thach et ses collaborateurs introduisirent leur large revue sur le cervelet et son rôle dans l'adaptation des mouvements coordonnés en signalant qu'il n'y avait aucun consensus quant à la nature du rôle fonctionnel des structures cérébelleuses, surtout en ce qui concernait l'implication des noyaux profonds. En révisant les différents travaux effectués par leurs collègues et eux-mêmes, ils démontrèrent que le cervelet semblait reposer sur un traitement parallèle des signaux afférents où, par exemple, chaque noyau disposait de sa propre carte de représentation somatosensorielle afin de participer aux différentes formes de mouvements. À cette époque, la fonction du cervelet était encore essentiellement associée aux processus sensorimoteurs sur la base d'une organisation fonctionnelle proximodistale où les noyaux interposés influençaient la commande motrice pour les gestes d'atteinte et le noyau dentelé, les commandes motrices de la main. Le cervelet était aussi associé à l'apprentissage moteur puisque, lors d'une lésion cérébelleuse, les sujets humains avaient de la difficulté à apprendre et corriger leurs gestes. Dix ans plus tard, force est de constater que l'organisation du cervelet a fortement

été influencée par les chercheurs découvrant l'implication de la partie latérale du cervelet, donc également le dentelé, dans les fonctions plus cognitives (Schmahmann 1997b). De plus, ces récentes études permettent de suggérer une fonction encore plus homogène du cervelet et ce, quelles que soient les afférences et les efférences de cette structure nerveuse.

### **3.1 Le rôle du noyau dentelé dans les processus cognitifs et émotionnels**

Sur la base des différentes théories d'apprentissage moteur et des projections cérébello-cérébrales, Lalonde et Botez (1990) suggérèrent que le cervelet soit également lié à la mémorisation d'engramme ou de modèles internes qui seraient modulés par l'émotion ou la cognition. Les projections ascendantes afférentes originant du cervelet et synapsant dans les aires associatives du cortex frontal et pariétal pourraient faciliter l'apprentissage cognitivo-moteur dans des tâches spatiales ou de discrimination. De plus, ces auteurs signalent que le système limbique et le colliculus supérieur pourraient contribuer activement aux boucles cérébello-cérébrales impliquées dans l'apprentissage psychomoteur. Cependant, Lalonde et Botez (1990) signalaient que le cervelet n'aurait peut-être pas comme fonction de conserver la mémoire de ces apprentissages qui seraient plutôt stockés dans les aires corticales où projettent les noyaux cérébelleux. Enfin, ces auteurs rapportaient des évidences en faveur de l'implication du cervelet dans diverses émotions, comme la peur, via des projections réciproques entre l'hypothalamus et le cervelet.

Les premières études suggérant une participation du cervelet dans des tâches cognitives ont été rapportées suite à l'observation de patients cérébelleux dont leurs lésions nerveuses sont observables dans diverses régions cérébelleuses et cérébrales (Daum et Ackermann 1997). Cependant, on pouvait craindre que les lésions chez ces patients ne soient pas assez confinées à des zones suffisamment précises du cervelet. Or, si les lésions sont observables dans différentes zones (incluant la partie latérale du cervelet), il devient difficile de conclure que les lésions du cervelet latéral pourraient être les seules causes d'un trouble cognitif observable. Depuis, les plus récentes études de traçage rapportées par plusieurs auteurs (Middleton et Strick 1994, 1997, 1998; Schmahmann et Pandya 1997b) suggèrent que cette hypothèse semble plausible, d'autant plus que d'autres études récentes (Goodkin et Thach 2003a, 2003b; Monzée et al. sous presse)

inactivant de manière transitoire le dentelé ont montré peu d'effets sur la motricité distale une fois que les articulations du bras étaient bloquées. De plus, la partie latérale du cervelet semble impliquée dans les fonctions touchant l'émotion (Berman 1997; Schmahmann 1997; Schmahmann et Sherman 1997), l'autisme (Bauman, Filipek et Kemper 1997) et le traitement du déficit attentionnel chez les enfants hyperactifs (Volkow et al. 1997). Cette implication cérébelleuse dans les processus cognitivo-émotionnels est probable, d'autant que, et c'est surtout le cas avec le spectre émotionnel, ces processus modulent la rigidité articulaire et le niveau du tonus de base des personnes, rôle attribué au cervelet.

La rareté des études comportementales explorant les aspects cognitivo-émotionnels des processus nerveux peut s'expliquer par la difficulté, dans les laboratoires utilisant le modèle animal, d'utiliser des tâches mettant en jeu, avec des paramètres mesurables bien contrôlés, des enjeux cognitifs et émotionnels, d'autant que la modulation des décharges cellulaires peut apparaître de manière très subtile, comme c'est le cas des systèmes monoaminergiques. Cependant, dans une logique plus globale, les mouvements réalisés impliquent le corps dans sa globalité, avec des intentions, des mémoires, des émotions, des objectifs rationnels, etc. Tous ces aspects modulent les mouvements qui seront réalisés, comme en témoigne le dernier modèle d'organisation des systèmes descendants proposé par Holstege (1991) qui suggérait le concept de « troisième système moteur ». Basé sur les études anatomiques des systèmes monoaminergiques rapportées par lui-même (1991) et par Nieuwenhuys, Voogd et van Huijsen (1981), ce modèle de l'organisation de la production du mouvement complète celui de Kuypers (1968a, 1968b, 1981) en suggérant une modulation très fine des neurotransmetteurs associés aux processus émotionnels qui projettent sur les systèmes moteurs habituellement décrits.

De plus, l'évolution phylogénétique des structures du système nerveux central montre que l'augmentation du volume de la partie latérale du cervelet semble concomitante avec celle du cortex cérébral frontal associé aux processus de mémorisation, d'attention et de comportement social. Dès lors, il semble possible que le rôle du cervelet puisse contribuer, de manière homogène, à l'ensemble des processus psychomoteurs, mettant en jeu les traitements sensorimoteurs et cognitivo-émotionnels. Allen et Tsukahara (1974) avaient déjà émis l'hypothèse d'une influence du concept de l'idée dans leur modèle. Paillard (1994), en proposant une révision du modèle d'Allen et Tsukahara (1974), avait

approfondi cette hypothèse, mais sans inclure un rôle quelconque au cervelet dans ces processus cognitivo-émotionnels. Avec les récentes données anatomiques et cliniques, l'hypothèse que le cervelet puisse être utilisé pour anticiper les effets d'une action quelle qu'elle soit, dans ses aspects moteurs comme ses aspects émotionnels ou cognitifs, ainsi que d'intégrer le mouvement le plus simple soit-il dans l'entièreté des fonctions du système nerveux central est à explorer plus explicitement.

Cette nouvelle perspective fera sans doute l'objet d'études plus approfondies chez des sujets humains grâce au développement de nouvelles techniques en imagerie cérébrale et stimulation transcrânienne. Cependant, cette perspective nous permet de rompre avec la dichotomie habituellement présentée qui, à cause du type de tests utilisés lors de l'exploration des fonctions nerveuses, sépare, parfois arbitrairement, les processus sensorimoteurs des processus cognitivo-émotionnels, alors que c'est l'ensemble de ceux-ci qui gouvernent les comportements de tout animal (Bloedel et Bracha 1997). De plus, une approche plus globale permet de faire ressortir le rôle fonctionnel du cervelet qui, de manière distribuée, participe à l'ensemble des opérations et traitements nerveux de manière relativement homogène où seuls les afférences et les efférences distinguent les différentes sous-structures cérébelleuses et les différentes cartes somatotopiques qui les composent (Bloedel et Bracha 1997; Thach 1997).

Bien que nous ne nous étendrons pas plus sur le sujet, il est intéressant de constater que le rôle du cervelet ne se limite plus aux processus sensorimoteurs, mais qu'il contribue également aux processus émotionnels et cognitifs. Cette hypothèse permet peut-être d'expliquer, en partie, pourquoi les injections de muscimol dans le noyau dentelé ont eu si peu d'effets sur la motricité de la main ou, du moins, ont mis un temps plus important pour être invalidant dans la tâche de préhension, soit par diffusion du muscimol vers les noyaux interposés, soit parce que les processus de déclenchement du mouvement de préhension étaient altérés et que les boucles cérébello-cérébrales devenaient moins efficaces. Les déficits étant plus subtils, la tâche utilisée par Monzée et al. (sous presse) ne permettait peut-être pas de discriminer les effets avant qu'ils ne deviennent massifs.

Par contre, un groupe de cellules rapportées dans l'étude des enregistrements cellulaires des noyaux cérébelleux par Monzée et Smith (sous presse) offre une donnée intéressante dans ce contexte. En effet, certaines cellules étaient modulées par la tâche de préhension

de manière phasico-tonique, mais la décharge cellulaire s'arrêtait dès que le singe recevait sa récompense. Si la tâche initiale requérait un maintien de 2.5 s, ces cellules furent testées avec des durées de 1.5 et 3.5 s pour documenter le phénomène. Comme dans la condition contrôle (2.5 s), la décharge cellulaire s'arrêtait dès que la récompense était donnée, et ce même si le singe exerçait encore des forces verticale et perpendiculaire durant près d'une seconde. Cette particularité a été observée dans différents sites d'enregistrement, mais principalement dans la zone frontière entre le noyau dentelé et le noyau interposé antérieur. Cette forme de décharge pourrait être associée soit à un contrôle cognitif (attention motrice) ou émotionnel (attente de la récompense liée au mouvement correct).

### 3.2 Le rôle des noyaux profonds dans le modèle inverse

Il n'en reste pas moins que le cervelet a été largement étudié dans son rôle au niveau du contrôle sensorimoteur et que les modèles explicatifs proposés sont utiles pour en comprendre son rôle fonctionnel dans le traitement des signaux afférents. Parmi les travaux s'étant intéressés au rôle fonctionnel du cervelet, ceux de Kawato et ses collègues (Kawato, Furawaka et Suzuki 1987; Kawato et Gomi 1992; Kawato et Wolpert 1998; Wolpert, Miall et Kawato 1998) ont contribué à mieux comprendre une des étapes de la transformation d'une intention en un geste adapté à son environnement. En fait, Kalaska (1991) proposa que la production d'un mouvement d'atteinte suive une séquence hiérarchique de transformations sensorimotrices, tel que le montre la figure 32, qui permet de prédire les synergies musculaires nécessaires pour atteindre l'objectif du mouvement. Ce modèle complète celui proposé par Allen et Tsukahara (1974) qui ont suggéré l'ordre sériel et parallèle des structures nerveuses qui effectuent les différentes étapes de la transformation.

Dans ce modèle, les premières étapes de la transformation, la cinématique inverse, peuvent être associées à une implication des aires cérébrales associatives et prémotrices pour transformer les paramètres du milieu extérieur définis dans l'espace extrapersonnel (espace cartésien ou cinématique extrinsèque) en une représentation dans l'espace du corps (espace articulaire ou cinématique intrinsèque). Ensuite, la transformation dite « cinétique inverse » (*inverse dynamics*) serait associée au cervelet et concerne la transformation des paramètres internes (espace du corps) en une séquence d'activation

musculaire permettant le mouvement, sur la base d'une « prédiction » des forces nécessaires à partir de l'intention du geste à effectuer. Bien sûr, ce modèle nous permet de conceptualiser les différentes étapes de la transformation sensorimotrice, mais ne représente probablement pas un reflet fidèle des processus nerveux, car, au vu du nombre de degrés de liberté du bras et des doigts, il y aurait une explosion calculatoire (Bernstein 1967; Bonnet et al. 1994) à vouloir prédire précisément chaque longueur des fibres musculaires.

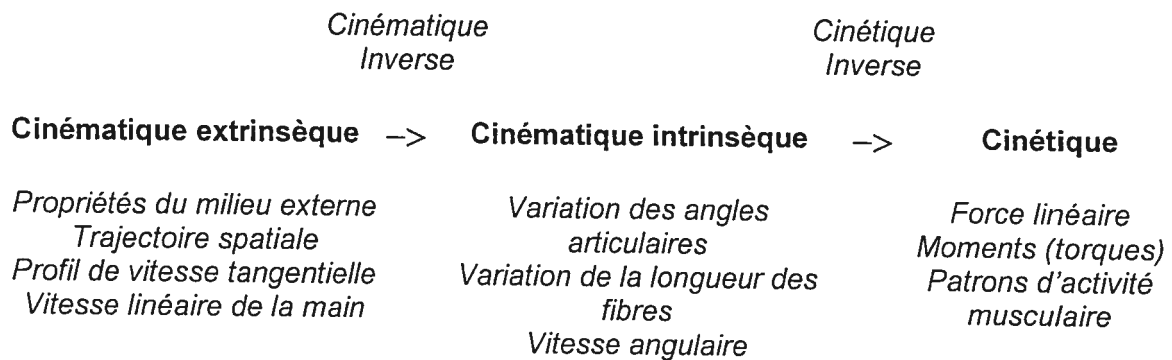


Figure 32 : Modèle de la séquence hiérarchique de transformation sensorimotrice dans la production d'un mouvement d'atteinte (d'après Kalaska 1991). L'étape de la transformation « cinétique inverse » peut également s'appeler « dynamique inverse ». Le concept de transformation est défini comme « inverse », car elle implique des opérations inverses aux lois de la physique linéaire.

Le terme d'explosion calculatoire, emprunté aux mathématiques, exprime qu'il y a plus d'inconnues que d'équations pour résoudre une problématique, ce qui empêche de déterminer mathématiquement la valeur de chaque variable. Au niveau du contrôle moteur, cela signale l'improbabilité de contrôler chaque fibre musculaire pour générer un mouvement adapté au contexte d'exécution du mouvement, tout en tenant compte des multiples degrés de liberté articulaires pouvant être utilisés pour générer ce mouvement (Bernstein 1967; Bonnet et al. 1994). Dès lors, plusieurs auteurs (Kugler et al. 1982; Monzée 1996; Winstein et Garfinkel 1989) ont suggéré une approche basée sur la physique dynamique pour expliquer la génération du mouvement. Le mouvement serait globalement planifié par le système nerveux, via les modèles internes, et « tomberait » dans un attracteur (mouvement stéréotypé) grâce aux multiples connexions composant les réseaux neuronaux impliqués dans la planification et l'exécution du mouvement (Bonnet et

al. 1994; Monzée 1996). Si cette approche a été validée à travers des mouvements rythmiques, elle n'a pas été spécifiquement étudiée pour les gestes de préhension fine. Cependant, le principe peut être intéressant pour expliquer comment, fonctionnellement, le modèle de la dynamique inverse peut contribuer à activer les réseaux neuronaux qui vont permettre le mouvement.

Dès lors, le modèle de la dynamique inverse serait un concept déjà traité plus haut, celui de la prédiction des moments de force générés par les relations interarticulaires. En effet, des patrons d'activation musculaire peuvent être mémorisés et activés sur un principe d'équivalence motrice et ces patrons peuvent être améliorés grâce à l'apprentissage moteur résultant de l'expérience des mouvements précédents et des réafférences sensorielles. Kawato et ses collègues (1987) ont proposé deux sortes de modélisation qui pourraient être contenues dans le cervelet. D'abord, le « modèle forward » qui, de manière causale, permet de relier les afférences sensorielles et les efférences motrices pour adapter le mouvement désiré à la réalité du corps et à celle de l'environnement. En d'autres mots, le modèle capte la configuration de la main dans un état donné (organisation corporelle d'où part le mouvement) et prédit la configuration de l'état suivant (organisation corporelle après avoir effectué le mouvement volontaire) afin de générer une commande motrice pour réaliser la tâche voulue. Pour sa part, le « modèle inverse », tel que décrit par Kalaska (1991), permet de prédire les contractions musculaires nécessaires pour réaliser le mouvement au départ des conditions externes et de la configuration initiale du corps. Dans ce cas, le système nerveux est capable de mémoriser la manipulation d'un objet, de générer ou renforcer un modèle interne de ce mouvement et de l'utiliser pour faciliter les gestes subséquents. Gomi et Kawato (1996) ont testé cette hypothèse dans des mouvements multiarticulaires de pointage et ont montré qu'un tel modèle semblait nécessaire pour contrôler la rigidité musculaire des mouvements bien appris.

Du point de vue de l'ingénierie, Wolpert et al. (1998) suggéraient que l'acquisition d'un modèle inverse puisse être difficile dans la détermination des signaux qui permettent la prédiction des erreurs de mouvement qui ne sont pas des « paramètres » accessibles directement, mais qui doivent être spécifiés au départ des informations sensorielles. Par exemple, l'information cutanée peut fournir un signal d'erreur sensoriel qui doit être transformé en signal d'erreur moteur pour moduler l'activation musculaire. Dès lors, Kawato et Gomi (Kawato et Gomi 1992; Gomi et Kawato 1996) ont suggéré une

modélisation de l'apprentissage basée sur les réseaux neuronaux du cervelet, le « cerebellar feedback-error-learning model ». Concrètement, le système nerveux prédit la configuration cinématique de la main et les forces nécessaires pour manipuler un objet. Cette prédiction permet de contrôler en parallèle les forces verticales et perpendiculaires qui sont générées par une synergie musculaire mémorisée. Si les doigts sont mal positionnés ou que les forces sont insuffisantes pour manipuler l'objet, un signal cutané de glissement peut être envoyé vers le cervelet qui le transformera en un signal moteur pour modifier le recrutement musculaire de la synergie initialement prédite.

Si les fibres moussues peuvent représenter le substrat physiologique permettant l'émergence de la configuration initiale de la main, le signal cutané de glissement peut être envoyé via l'olive inférieure et les fibres grimpances qui génèrent un signal d'erreur sensoriel au cervelet qui le transforme en signal d'erreur moteur pour corriger le mouvement et arrêter le glissement par une augmentation des forces perpendiculaires. La concomitance des signaux des fibres moussues et des fibres grimpances permet une modification à long terme de la réactivité des cellules de Purkinje, base de l'apprentissage moteur qui modifie la configuration initiale (inspirée du modèle interne) de la main pour les essais subséquents. Selon le modèle proposé par Kawato (Wolpert et al. 1998), les décharges simples pourraient représenter à la fois la configuration désirée (commande feedforward) de la main et l'état du système instantané (feedback sensoriel) représentant le corps en mouvement, dont la main et son action sur l'objet, alors que les décharges complexes représenteraient à la fois, via le feedback sensoriel cutané, le signal d'erreur en cas de disparité entre le plan moteur et l'action courante et, via les microzones, l'émergence d'une transformation inverse permettant la prédiction des contractions musculaires nécessaires pour agir en modulant les forces appliquées sur l'objet.

En cas d'anesthésie digitale, l'absence de signal cutané impose probablement au système de devoir utiliser une autre forme de signal d'erreur sensoriel qui, conséquemment, génère un excès d'application des forces puisque la configuration des doigts impose à l'objet des vecteurs de force appliqués de manière inappropriée (Monzée et al. 2003). Cette autre forme de signal d'erreur pourrait être plus circonstanciel et cognitivo-émotionnel comme, par exemple, le fait d'échouer l'essai ou d'être incapable de lever l'objet. Comme la situation est inhabituelle, ce signal d'erreur pourrait déclencher, via les microcomplexes C-type (voir figure 2), soit un crescendo des forces appliquées jusqu'à ce qu'elles soient



suffisantes pour compenser le glissement de l'objet, soit une réponse motrice massive basée sur la création d'une nouvelle représentation interne du mouvement au fur et à mesure des essais réalisés et échoués. Cela ne modifie pas les forces verticales qui ont le seul but de lutter proportionnellement contre la gravité, alors que les forces perpendiculaires, décentrées et probablement mal dirigées génèrent des moments de force qui induisent des glissements qui doivent être compensés par un accroissement des forces perpendiculaires, et ainsi de suite jusqu'à ce que l'objet puisse être soulevé et maintenu.

Le modèle proposé par Kawato et Gomi (1992, 1994) a été essentiellement testé sur les mouvements des yeux et les réseaux cérébelleux impliquant le vermis et le flocculus, avec une emphase mise sur les processus du cortex cérébelleux (microzone V-type). Malheureusement, ces auteurs n'accordent que peu d'intérêt à la fonction du noyau générant l'efférence cérébelleuse dans le contrôle du mouvement de poursuite visuelle. Or, Monzée et Smith (sous presse) suggèrent que les noyaux profonds jouent également un rôle d'intégration sensorimotrice. Darlot (2001) proposa que les noyaux cérébelleux aient également un rôle important dans l'émergence d'un recrutement approprié des muscles composant les synergies. Il suggère que les noyaux reçoivent à la fois une copie de la commande motrice (signal activateur) et les signaux anticipateurs émergeant de microzones V-type du cortex cérébelleux (signal inhibiteur). Les noyaux pourraient donc intégrer ces deux formes de signaux et le signal efférent des noyaux va dès lors moduler la contraction musculaire et, via les voies nucléofugales, moduler les microzones V-type qui les ont elles-mêmes activées et qui, ensemble, forment les microcomplexes C-type décrits par Ito (1984) et Voogd et Glickstein (1998).

### **3.3 Le rôle des noyaux dans le modèle interne et l'apprentissage moteur**

Le « modèle forward » peut faire émerger le comportement moteur dans des conditions normales et usuelles, en réponse à une intention d'agir sur le milieu externe, comme saisir et soulever un objet. Ce modèle de planification motrice reçoit, comme afférences, les signaux sensoriels l'informant de l'organisation de l'espace extrapersonnel, dont les caractéristiques physiques de l'objet à manipuler, et de l'espace personnel, c'est-à-dire la position des segments corporels par rapport à l'objet. Ces signaux peuvent produire une représentation sensorielle circonstancielle du milieu extérieur qui active un réseau

neuronal qui contient une représentation motrice interne, le modèle interne, du mouvement à effectuer et, compte tenu de cet état circonstanciel, permet au système nerveux central de générer le recrutement des synergies musculaires approprié. Le modèle interne du mouvement peut également refléter l'acquisition des précédentes « prédictions » du mouvement et les précédentes transformations inverses pour faciliter l'émergence d'un mouvement efficace ou d'une réponse préparatoire en cas de perturbation prévisible.

L'accroissement de la décharge des cellules nucléaires cérébelleuses peut donc refléter la mise en place d'une augmentation de la rigidité musculaire pour prévenir tout glissement avant et après l'arrivée de la perturbation (Monzée et Smith, sous presse). Cependant, ces données ne permettent pas de déterminer s'il s'agit d'une trace physiologique de l'apprentissage moteur ou d'une conséquence d'une prédiction progressive des besoins du système musculaire pour éviter le glissement parce que l'animal est entraîné durant les mois précédant le début des enregistrements cellulaires unitaires. Quoi qu'il en soit, les trajectoires des patrons de forces appliquées sur l'objet reflètent à la fois une contribution préparatoire et une contribution de type *reflex-like*. Cette double réponse à la perturbation prévisible est également observable dans les cellules nucléaires qui montrent les deux formes de réponses (figure 17b – Monzée et Smith, sous-presse).

En observant les patrons de forces appliquées sur l'objet et les tracés EMG, Dugas et Smith (1992) ont montré que les muscles intrinsèques de la main commencent à se contracter et génèrent une augmentation des forces perpendiculaires avant l'arrivée de la perturbation, alors que les muscles extrinsèques semblent réagir après l'arrivée de la perturbation. Ils observent également que les premiers essais avec perturbation montrent seulement une réponse *reflex-like*, alors que, avec répétition, la réponse préparatoire apparaît. Cette réponse préparatoire est encore observable dans les premiers essais de contrôle qui suivent un bloc d'essai avec perturbation, alors que la réponse *reflex-like* a disparu. L'augmentation de la décharge précédant l'arrivée, ou non, d'une perturbation peut donc être associée au processus d'apprentissage moteur qui implique de manière concomitante les décharges des fibres moussues et grimpantes pour générer des dépressions à long terme de la réactivité des cellules de Purkinje qui modulent les synergies musculaires liées aux muscles de la main.

En effet, les cellules corticales (Dugas et Smith 1992) et nucléaires (Monzée et Smith, sous presse) reflètent la dynamique des patrons musculaires et des forces appliquées. Cependant, même si la réponse préparatoire est présente dans le cervelet, et non dans les aires sensorimotrices du cortex cérébral, il apparaît difficile de conclure l'une ou l'autre des hypothèses (apprentissage moteur ou contrôle prédictif en cours). Par contre, si le singe, durant son entraînement, n'apprend pas à accroître de manière anticipée les forces perpendiculaires avant l'arrivée de la perturbation, il échouera l'essai et n'aura donc pas sa récompense. En effet, la simulation de poids est calculée de manière à obliger le singe à agir avant l'arrivée de la perturbation, sinon l'objet devient trop lourd et glisse entre les doigts avant que le singe ne puisse développer assez de forces pour éviter le glissement. L'apprentissage de cette réponse préparatoire est donc nécessaire pour réussir la tâche et le fait de n'observer ce type de réponse qu'essentiellement dans le cervelet renforce l'idée que cette structure permet la prédiction des modifications du milieu externe et que cette prédiction est une trace également d'apprentissage puisqu'elle reste présente quelques essais même si la perturbation n'est plus présentée.

Ces résultats renforcent donc l'hypothèse suggérée par plusieurs auteurs que le cervelet serait le siège des processus de cinématique inverse et des processus générant le modèle interne des mouvements appris. Pour le déclenchement d'un mouvement de préhension d'un objet sur la base du modèle interne, la réafférence cutanée semble importante afin de faire émerger une synergie musculaire qui est adaptée à l'objet saisi. Il serait utile, dans l'avenir, d'explorer l'activité cérébelleuse dans une tâche en cours d'apprentissage et, éventuellement, veiller à ce que cette tâche implique des processus plus cognitifs afin d'explorer la relation entre les processus cognitifs et sensorimoteurs dans la partie latérale du cervelet, autant que dans la partie intermédiaire. Une telle tâche permettrait dès lors de déterminer comment la représentation somatotopique du dentelé contribue aux processus cognitifs qui, comme les processus sensorimoteurs, peuvent également s'exprimer selon une représentation interne du milieu tel que le montre les travaux de Piaget (1986) qui explora la représentation mathématique du monde chez l'enfant.

**BIBLIOGRAPHIE**

- Allen GI et Tsukahara N. Cerebellocerebral communication systems. *Physiological Reviews*, 54 : 597-1006, 1974.
- Angaut P, Batini C, Billard JM et Daniel H. The cerebellorubral projection in the rat: retrograde anatomical study. *Neurosci Lett*, 68 : 63-68, 1986.
- Asanuma C, Thach WT and Jones EG. Anatomical evidence for segregated focal groupings of efferent cells and their terminal ramifications in the cerebellothalamic pathway of the monkey. *Brain Research Reviews* 5: 267-297, 1983.
- Babinski J. Affections du cervelet. I. Observation princeps. II. Syndrôme cerebelleux. *C R Soc Neurol Paris* 285-294, 1899.
- Babinski J. De l'asynergie cérébelleuse. *Rev Neurol (Paris)* 7: 806-816, 1899.
- Babinski J and Tournay A. Symptômes des maladies du cervelet. *Rev Neurol (Paris)* 18: 306-322, 1913.
- Bantli H and Bloedel JR. Characteristics of the output from the dentate nucleus to spinal neurons via pathways which do not involve the primary sensorimotor cortex. *Exp Brain Res* 25: 199-220, 1976.
- Bastian AJ. Mechanisms of ataxia. *Physical Therapy* 77: 672-675, 1997.
- Bastian AJ, Martin TA, Keating JG and Thach WT. Cerebellar ataxia: Abnormal control of interaction torques across multiple joints. *J Neurophysiol* 76: 492-509, 1996.
- Bastian AJ, Zackowski KM and Thach WT. Cerebellar ataxia: torque deficiency or torque mismatch between joints? *J Neurophysiol* 83: 3019-3030, 2000.
- Bauman ML, Filipek PA and Kemper TL. Early infantile autism. *Int Rev Neurobiol* 41: 367-386, 1997.
- Bear MF, Connors BW et Paradiso MA. Neurosciences: à la découverte du cerveau. 2<sup>e</sup> édition. France, Éditions Pradel, 898 pages, 2002.

Beitz AJ. The topographical organization of the olivo-dentate and dentato-olivary pathways in the cat. *Brain Res* 115: 311-317, 1976.

Berman AJ. Amelioration of aggression: response to selective cerebellar lesions in the rhesus monkey. *Int Rev Neurobiol* 41: 111-119, 1997.

Bernstein N. The coordination and regulation of movement. London, Pergamamon Press, 1967

Bisley JW, Goodwin AW and Wheat HE. Slowly adapting type I afferents from the sides and end of the finger respond to stimuli on the center of the fingerpad. *J Neurophysiol* 84: 57-64, 2000.

Bloedel JR and Bracha V. Current concepts of climbing fiber function. *Anat Rec* 253: 118-126, 1998.

Bonnet M, Guiard Y, Requin J and Semjen A. Mécanismes généraux de la motricité. In: *Traité de psychologie expérimentale*, edited by Richelle M, Requin J and Robert M. Paris: PUF, 1996, p. 587-656.

Brodal A and Hoddevik G H. The pontocerebellar projection to the uvula of the cat. *Exp Brain Res* 32: 105-116, 1978.

Brodal A, Walberg F, Berkley KJ and Pelt A. Anatomical demonstration of branching olivocerebellar fibres by means of a double retrograde labelling technique. *Neurosci* 5: 2193-2202, 1980.

Brodal P. Principles of organization of the corticopontocerebellar projection to crus II in the cat with particular reference to the parietal cortical axons. *Neurosci* 10: 621-638, 1983.

Brooks VB. Control of intended limb movements by the lateral and intermediate cerebellum. In: *Integration in the nervous system.*, edited by Asanuma H and Wilson VJ. Tokyo: Igaku-Shoin, 1979, p. 321-357.

Brooks VB. Motor programs revisited. In: *Posture and Movement.*, edited by Talbott RE and Humphrey DR. New York: Raven Press, 1979, p. 13-49.

Brooks VB and Thach WT. Cerebellar control of posture and movement Vol.II. Motor Control, Part 2. In: *Handbook of Physiology The Nervous System*, edited by Brooks VB. Bethesda, Maryland: American Physiological Society, 1981, p. 877-946.

Buisseret-Delmas C and Angaut P. Sagittal organisation of the olivocerebellonuclear pathway in the rat. III. Connections with the nucleus dentatus. *Neurosci Res* 7: 131-143, 1989.

Burgess PR, Mei J, Tuckett RP, Horch KW, Ballinger CM and Poulos DA. The neural signal for skin indentation depth. I. Changing indentations. *J Neurosci* 3: 1572-1585, 1983.

Burstedt MKO, Edin BB and Johansson RS. Coordination of fingertip forces during human manipulation can emerge from independent neural networks controlling each engaged digit. *Exp Brain Res* 117: 67-79, 1997.

Burstedt MKO, Flanagan JR and Johansson RS. Control of grasp stability in humans under different frictional conditions during multidigit manipulation. *J Neurophysiol* 82: 2393-2405, 1999.

Burstedt MKO, Birznieks I, Edin BB and Johansson RS. Control of forces applied by individual fingers engaged in restraint of an active object. *J Neurophysiol* 78: 117-128, 1997.

Cadoret G and Smith AM. Input-output properties of hand related cells in the ventral cingulate cortex in the monkey. *J Neurophysiol* 73: 2584-2590, 1995.

Cadoret G and Smith AM. Friction, not texture dictates grip forces during object manipulation. *J Neurophysiol* 75: 1963-1969, 1996.

Cadoret G and Smith AM. Comparison of the neuronal activity in the SMA and the ventral cingulate cortex during prehension in the monkey. *J Neurophysiol* 77: 153-166, 1997.

Cajal SR. *Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertebres* 1 1909 Maloine Paris 482 Calvin, W. H.; Sybert, G. W Fast and slow pyramidal tract neurons: an intracellular analysis of their contrasting repetitive firing properties in the cat. *J Neurophysiol* 39: 420-434, 1976.

Case-Smith J. Grasp, release, and bimanual skills in the first two years of Life. In: *Hand function in the child*, edited by Henderson A and Pehoski C. Boston: Mosby, 1995, p. 113-135.

Chan-Palay V. Neuronal circuitry in the nucleus lateralis of the cerebellum. *Z Anat Entwicklungsgesch* 142: 259-265, 1973.

Chan-Palay V. Axon terminals of the intrinsic neurons in the nucleus lateralis of the cerebellum. An electron microscope study. *Z Anat Entwicklungsgesch* 142: 187-206, 1973.

Chan-Palay V. Cytology and organization in the nucleus lateralis of the cerebellum: the projections of neurons and their processes into afferent axon bundles. *Z Anat Entwicklungsgesch* 141: 151-159, 1973.

Chan-Palay V. A light microscope study of the cytology and organization of neurons in the simple mammalian nucleus lateralis: columns and swirls. *Z Anat Entwicklungsgesch* 141: 125-150, 1973.

Chan-Palay V. Afferent axons and their relations with neurons in the nucleus lateralis of the cerebellum: a light microscopic study. *Z Anat Entwicklungsgesch* 142: 1-21, 1973.

Chan-Palay V, Palay SL, Brown JT and Van Itallie C. Sagittal organization of olivocerebellar and reticulocerebellar projections: autoradiographic studies with <sup>35</sup>S-methionine. *Exp Brain Res* 30: 561-576, 1977.

Chapman CE and Lamarre Y. Characteristics of dentate neuronal discharge in a simple and a choice reaction time task in the monkey. *Motor Control* 258: 87-91, 1987.

Chapman CE, Spidalieri G and Lamarre Y. Activity of dentate neurons during arm movements triggered by visual, auditory, and somesthetic stimuli in the monkey. *J Neurophysiol* 55: 203-226, 1986.

Cheney PD, Mewes K and Fetz EE. Encoding of motor parameters by corticomotoneuronal (CM) and rubromotoneuronal (RM) cells producing postspike facilitation of forelimb muscles in the behaving monkey. *Behav Brain Res*. 28(1-2):181-91, 1988.

Cole KJ and Abbs JH. Grip force adjustments evoked by load force perturbations of a grasped object. *J Neurophysiol* 60: 1513-1522, 1988.

Cole KJ and Johansson RS. Friction at the digit-object interface scales the sensorimotor transformation for grip responses to pulling loads. *Exp Brain Res* 95: 523-532, 1993.

Collins DF, Knight B and Prochazka A. Contact evoked changes in EMG activity during human grasp. *J Neurophysiol* 81: 2215-2225, 1999.

Conrad B and Brooks VB. Effects of dentate cooling on rapid alternating arm movements. *J Neurophysiol* 37: 792-804, 1974.

Cooper SE, Martin JH and Ghez C. Effects of inactivation of the anterior interpositus nucleus on the kinematic and dynamic control of multijoint movement. *J Neurophysiol* 84: 1988-2000, 2000.

Courville J and Cooper CW. The cerebellar nuclei of *mucaca mulatta*; a morphological study. *J Comp Neurol* 140: 241-254, 1970.

Courville J. Rubrobulbar fibres to the facial nucleus and the lateral reticular nucleus (nucleus of the lateral funiculus). An experimental study in the cat with silver impregnation methods. *Brain Res.* 1(4):31, 1966

Courville J and Brodal A. Rubro-cerebellar connections in the cat: an experimental study with silver impregnation methods. *J Comp Neurol.* 126(3):471-85.7-37, 1966.

Darlot C. Le cervelet. *Pour la science* 285: 74-82, 2001.

Daum I and Ackermann H. Neuropsychological abnormalities in cerebellar syndromes--fact or fiction? *International Review of Neurobiology* (41): 455-471, 1997.

De Serres SJ and Milner TE. Wrist muscle activation patterns and stiffness associated with stable and unstable mechanical loads. *Exp Brain Res* 86: 451-458, 1991.

Dietrichs E and Walberg F. Cerebellar cortical afferents from the red nucleus in the cat. *Exp Brain Res* 50: 353-358, 1983.

Dietrichs E, Bjaalie G and Brodal P. Do pontocerebellar fibers send collaterals to the cerebellar nuclei? *Brain Res* 259: 127-131, 1983.



Dom R, King S and Martin GF. Evidence for two direct cerebello-olivary connections. *Brain Res* 57: 498-501, 1973.

Dominey PF. Complex sensory-motor sequence learning based on recurrent state representation and reinforcement learning. *Biol Cybern* 73: 265-274, 1995.

Dominey PF, Ventre-Dominey J, Broussolle E and Jeannerod M. Analogical transfer in sequence learning. Human and neural-network models of frontostriatal function. *Ann N Y Acad Sci* 769: 369-373, 1995.

Dugas C and Smith AM. Responses of cerebellar Purkinje cells to slip of a hand-held object. *J Neurophysiol* 67: 483-495, 1992.

Eccles JC, Ito M and Szentagothai J. *The cerebellum as a Neuronal Machine*. New York: Springer-Verlag, 1967.

Eccles JC, Sabah NH and Taborikova H. The pathways responsible for excitation and inhibition of fastigial neurons. *Exp Brain Res* 19: 78-99, 1974.

Eccles JC, Scheid P and Taborikova H. Responses of red nucleus neurones to cutaneous afferent inputs. *Brain Res* 53: 440-444, 1973.

Eccles JC, Rosen I, Scheid P and Taborikova H. Patterns of convergence onto interpositus neurons from peripheral afferents. *J Neurophysiol* 37: 1438-1448, 1974.

Eccles JC, Rosen I, Scheid P and Taborikova H. Temporal patterns of responses of interpositus neurons to peripheral afferent stimulation. *J Neurophysiol* 37: 1424-1437, 1974.

Eccles JC, Sabah NH, Schmidt RF and Taborikova H. Cutaneous mechanoreceptors influencing impulse discharges in the cerebellar cortex. II. In Purkinje cells by mossy fiber input. *Exp Brain Res* 15: 261-277, 1972.

Edin BB. The 'initial burst' of human primary muscle spindle afferents has at least two components. *Acta Physiol Scand* 143: 169-175, 1991.

Edin BB, Westling G and Johansson RS. Independent control of human finger-tip forces at individual digits during precision lifting. *J Physiol (London)* 450: 547-564, 1992.

- Eisenman LM and Hawkes R. Antigenic compartmentation in the mouse cerebellar cortex: Zebrin and HNK-1 reveal a complex, overlapping molecular topography. *J Comp Neurol* 335: 586-605, 1993.
- Eller T and Chan-Palay V. Afferents to the cerebellar lateral nucleus. Evidence from retrograde transport of horseradish peroxidase after pressure injections through micropipettes. *J Comp Neurol* 166: 285-301, 1976.
- Espinoza E and Smith AM. Purkinje cell simple spike activity during grasping and lifting objects of different textures and weights. *J Neurophysiol* 64: 698-714, 1990.
- Evarts EV and Thach WT. Motor mechanisms of the CNS: cerebrocerebellar interrelations. *Annual Review of Physiology* 31: 451-498, 1969.
- Flanagan JR and Wing AM. Modulation of grip force with load force during point-to-point arm movements. *Exp Brain Res* 95: 131-143, 1993.
- Flanagan JR and Wing AM. Effects of surface texture and grip force on the discrimination of hand-held loads. *Perception & Psychophysics* 59: 111-118, 1997.
- Flanagan JR, Burstedt MKO and Johansson RS. Control of fingertip forces in multidigit manipulation. *J Neurophysiol* 81: 1706-1717, 1999.
- Flanagan JR, King S, Wolpert DM and Johansson RS. Sensorimotor prediction and memory in object manipulation. *Can J Exp Psychol* 55: 87-95, 2001.
- Flash T and Hogan N. The coordination of arm movements: an experimentally confirmed mathematical model. *J Neurosci* 5: 1688-1703, 1985.
- Forsberg H, Eliasson AC, Kinoshita H, Johansson RS and Westling G. Development of human precision grip I: Basic coordination of force. *Exp Brain Res* 85: 451-457, 1991.
- Freeman JA. Responses of cat cerebellar Purkinje cells to convergent inputs from cerebral cortex and peripheral sensory systems. *J Neurophysiol* 33: 697-712, 1970.
- Frysinger RC, Bourbonnais D, Kalaska JF and Smith AM. Cerebellar cortical activity during antagonist co-contraction and reciprocal inhibition of forearm muscles. *J Neurophysiol* 51: 32-49, 1984.

Gellman R, Gibson AR and Houk JC. Inferior olivary neurons in the awake cat: detection of contact and passive body displacement. *J Neurophysiol* 54: 40-60, 1985.

Ghez C and Thach WT. The cerebellum. In: *Principles of neural science*, edited by Kandel E, Schwartz JH and Jessel TM. New York: McGraw-Hill, 2000, p. 832-852.

Ghez C. and Krakauer J. The organisation of movement. In: Kandel ER, Schwartz JH and Jessel TM. *Principles of neurosciences*, fourth edition, McGraw-Hill editor, 2001.

Gilbert PFC and Thach WT. Purkinje cell activity during motor learning. *Brain Res* 128: 309-328, 1977.

Gomi H and Kawato M. Equilibrium-point control hypothesis examined by measured arm stiffness during multijoint movement. *Science* 272: 117-120, 1996.

Goodkin HP and Thach WT. Cerebellar control of constrained and unconstrained movements. I. Nuclear inactivation. *J Neurophysiol* 89: 884-895, 2003.

Goodkin HP and Thach WT. Cerebellar Control of Constrained and Unconstrained Movements. II. EMG and Nuclear Activity. *J Neurophysiol* 89: 896-908, 2003.

Gordon AM and Forssberg H. Development of neural mechanisms underlying grasping in children. In: *Neurophysiology & Neuropsychology of motor development*, edited by Connolly KJ and Forssberg H. London: MacKeith Press, 1997, p. 214-231.

Gordon AM, Forssberg H and Iwasaki N. Formation and lateralization of internal representations underlying motor commands during precision grip. *Neuropsychologia* 32: 555-568, 1994.

Gordon AM, Forssberg H, Johansson RS and Westling G. Visual size cues in the programming of manipulative forces during precision grip. *Exp Brain Res* 83: 477-482, 1991.

Gould BB and Rakic P. The total number time of origin and kinetics of proliferation of neurons comprising the deep cerebellar nuclei in the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 44: 195-206, 1981.

Graybiel AM, Nauta HJ, Lasek RJ and Nauta WJ. A cerebello-olivary pathway in the cat: an experimental study using autoradiographic tracing technics. *Brain Res* 58: 205-211, 1973.

Häger-Ross C and Johansson RS. Nondigital afferent input in reactive control of fingertip forces during precision grip. *Exp Brain Res* 110: 131-141, 1996.

Häger-Ross C, Cole KJ and Johansson RS. Grip-force responses to unanticipated object loading: Load direction reveals body- and gravity-referenced intrinsic task variables. *Exp Brain Res* 110: 142-150, 1996.

Haines DE and Dietrichs E. Evidence of an x zone in lobule V of the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*) cerebellum: The distribution of corticonuclear fibers. *Anat Embryol (Berlin)* 184: 255-268, 1991.

Haines DE, Dietrichs E, Mihailoff GA and McDonald EF. The cerebellar-hypothalamic axis: basic circuits and clinical observations. *Int Rev Neurobiol* 41: 83-107, 1997.

Harvey RJ, Porter R and Rawson JA. The natural discharges of Purkinje cells in paravermal regions of lobules V and VI of the monkey's cerebellum. *J Physiol* 271: 515-536, 1977.

Hasan Z. Optimized movement trajectories and joint stiffness in unperturbed, inertially loaded movements. *Biol Cybern* 53: 373-382, 1986.

Hawkes R. Antigenic markers of cerebellar modules in the adult mouse. *Biochem Soc Trans* 20: 391-395, 1992.

Hawkes R and Gravel C. The modular cerebellum. *Prog Neurobiol* 36: 309-327, 1991.

Hawkes R and Mascher C. The development of molecular compartmentation in the cerebellar cortex. *Acta Anat (Basel)* 151: 139-149, 1994.

Hawkes R, Gallagher E and Ozol K. Blebs in the mouse cerebellar granular layer as a sign of structural inhomogeneity. 1. Anterior lobe vermis. *Acta Anat (Basel)* 158: 205-214, 1997.

Hawkes R, Blyth S, Chockkan V, Tano D, Ji Z and Mascher C. Structural and molecular compartmentation in the cerebellum. *Can J Neurol Sci* 20 Suppl. 3: S29-S35, 1993.

- Hogan N and Flash T. Moving gracefully: quantitative theories of motor coordination. *Trends in Neurosciences* 10: 170-174, 1987.
- Holstege G. Anatomical evidence for an ipsilateral rubrospinal pathway and for direct rubrospinal projections to motoneurons in the cat. *Neurosci Lett* 74: 269-274, 1987.
- Holstege G. Descending motor pathways and the spinal motor system: limbic and non-limbic components. *Prog Brain Res* 87: 307-421, 1991.
- Hubel D.H. and Wiesel T.N. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *J Physiol (Lond)* 160: 106-154, 1977.
- Huisman AM, Kuypers HG and Verburgh CA. Differences in collateralization of the descending spinal pathways from red nucleus and other brain stem cell groups in cat and monkey. *Prog Brain Res*. 57:185-217, 1982.
- Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Putz B, Yoshioka T and Kawato M. Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 403: 192-195, 2000.
- Ito M. Cerebellar control of the vestibulo ocular reflex around the flocculus hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 275-296, 1982.
- Ito M. *The Cerebellum and Neural Control*. New York: Raven Press, 1984.
- Ito M and Yoshida M. The origin of cerebellar-induced inhibition of Deiters' neurons. I. Monosynaptic initiation of the inhibitory post synaptic potential. *Exp Brain Res* 2: 330-349, 1966.
- Ito M, Kawai N and Udo M. The origin of cerebellar-induced inhibition of Deiters neurones. III. Localization of the inhibitory zone. *Exp Brain Res* 4: 310-320, 1968.
- Ito M, Obata K and Ochi R. The origin of cerebellar-induced inhibition of Deiters' neurons. II. Temporal correlation between the trans-synaptic activation of Purkinje cells and the inhibition of Deiters neurons. *Exp Brain Res* 2: 350-364, 1966.
- Jeannerod M. The formation of finger grip during prehension. A cortically mediated visuomotor pattern. *Behav Brain Res* 19: 99-116, 1986.

Jenmalm P and Johansson RS. Visual and somatosensory information about object shape control manipulative fingertip forces. *J Neurosci* 17: 4486-4499, 1997.

Jenmalm P, Goodwin AW and Johansson RS. Control of grasp stability when humans lift objects with different surface curvatures. *J Neurophysiol* 79: 1643-1652, 1998.

Johansson RS. Sensory input and control of grip. *Novartis Found Symp* 218: 21-34, 1998.

Johansson RS and Cole KJ. Sensory-motor coordination during grasping and manipulative actions. *Current Opinion in Neurobiology* 2: 815-823, 1992.

Johansson RS and Vallbo AB. Skin mechanoreceptors in the human hand: An inference of some population properties. In: *Sensory Functions of the Skin in Primates*, edited by Zotterman Y. Oxford, U.K.: Pergamon Press, 1976, p. 185-199.

Johansson RS and Vallbo AB. Tactile sensitivity in the human hand: Relative and absolute densities of four types of mechanoreceptive units in glabrous skin. *J Physiol (London)* 286: 283-300, 1979.

Johansson RS and Vallbo AB. Detection of tactile stimuli. Thresholds of afferent units related to psychophysical thresholds in the human hand. *J Physiol (London)* 297: 405-422, 1979.

Johansson RS and Vallbo AB. Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human hand. *Trends in Neurosciences* 6: 27-32, 1983.

Johansson RS and Westling G. Influences of cutaneous sensory input on the motor coordination during precision manipulation. In: *Somatosensory Mechanisms*, edited by von Euler C, Franzen O, Lindblom U and Otteson D. London: Macmillan Press, 1984, p. 249-260.

Johansson RS and Westling G. Roles of glabrous skin receptors and sensorimotor memory in automatic control of precision grip when lifting rougher or more slippery objects. *Exp Brain Res* 56: 550-564, 1984.

Johansson RS and Westling G. Signals in tactile afferents from the fingers eliciting adaptive motor responses during precision grip. *Exp Brain Res* 66: 141-154, 1987.

Johansson RS and Westling G. Programmed and triggered actions to rapid load changes during precision grip. *Exp Brain Res* 71: 72-86, 1988.

Johansson RS and Westling G. Afferent signals during manipulative tasks in humans. In: *Information Processing in the Somatosensory System*, edited by Franzen O and Westman J. London: Macmillan Press Ltd., 1991, p. 25-47.

Johansson RS and Westling G. Tactile afferent signals in the control of precision grip. *Attention and performance* 13: 677-713, 1993.

Johansson RS, Backlin JL and Burstedt MKO. Control of grasp stability during pronation and supination movements. *Exp Brain Res* 128: 20-30, 1999.

Johansson RS, Trulsson M, Olsson KÅ and Abbs JH. Mechanoreceptive activity in the infraorbital nerve in man during speech and chewing movements. *Exp Brain Res* 72: 209-214, 1988.

Kalaska JF. What parameters of reaching are encoded by discharges of cortical cells ? In: *Motor control : concepts and issues.*, edited by Humphrey DR and Freund H-J. John Wiley & Sons Ltd, 1991, p. 307-330.

Kawato M and Gomi H. The cerebellum and VOR/OKR learning models. *Trends in Neurosciences* 15: 445-453, 1992.

Kawato M and Wolpert DM. Internal models for motor control. *Novartis Found Symp* 218: 291-304, 1998.

Kawato M, Furukawa K and Suzuki R. A hierarchical neural-network model for control and learning of voluntary movement. *Biol Cybern* 57: 169-185, 1987.

Kinoshita H, Backstrom LO, Flanagan JR and Johansson RS. Tangential torque effects on the control of grip forces when holding objects with a precision grip. *J Neurophysiol* 78: 1619-1630, 1997.

Knibestol M and Vallbo AB. Intensity of sensation related to activity of slowly adapting mechanoreceptive units in the human hand. *J Physiol (London)* 300: 251-267, 1980.

Krieger C, Shinoda Y and Smith AM. Intracellular labeling of cerebellar neurons with horseradish peroxidase in the cat. *J Neurol* 55: 414-417, 1985.

Krieger C, Shinoda Y and Smith AM. Labeling of cerebellar mossy fiber afferents with intraaxonal horseradish peroxidase. *Exp Brain Res* 59: 414-417, 1985.

Kugler PN and Turvey MT. *Information, natural law, and the self assembly of rhythmic movements*. Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum, 1987.

Kugler PN, Kelso JAS and Turvey MT. On the control and coordination of naturally developing system. In JAS Kelso and JE Clarck, *The development of movement control and coordination*, New York, Willey, p 5-78, 1982.

Kuypers HGJM. The descending pathways to the spinal cord, their anatomy and function. *Prog in Brain Res* 11: 178-202, 1964.

Kuypers HGJM. Anatomy of the descending pathways. In: *Handbook of physiology (section 1: The nervous system (vol. 2))*, edited by Burke RE. Washington: APS, 1981, p. 597-666.

Lacquaniti F and Maioli C. The role of preparation in tuning anticipatory and reflex responses during catching. *J Neurosci* 9: 134-148, 1989.

Lalonde R, Lamarre Y and Smith AM. Does the mutant mouse Lurcher have deficits in spatially oriented behaviours ? *Brain Res* 455: 24-30, 1988.

Lalonde R, Lamarre Y, Smith AM and Botez MI. Spontaneous alternation and habituation in Lurcher mutant mice. *Brain Res* 362: 161-164, 1986.

Lamarre Y, Spidalieri G and Lund JP. Patterns of muscular and motor cortical activity during a simple arm movement in the monkey. *Can J Physiol Pharmacol* 59: 748-756, 1981.

Landsmeer JMF. Power grip and precision handling. *Ann Rheum Dis* 21: 164-170, 1962.

Lang CE and Bastian AJ. Cerebellar subjects show impaired adaptation of anticipatory EMG during catching. *J Neurophysiol* 82: 2108-2119, 1999.



Lapresle J and Hamida MB. The dentato-olivary pathway. Somatotopic relationship between the dentate nucleus and the contralateral inferior olive. *Arch Neurol* 22: 135-143, 1970.

Laroche S. et Deewer B. La mémoire chez l'homme et chez l'animal. In: *Traité de psychologie expérimentale* (Tome II), edited by Richelle M, Requin J and Robert M. PUF, p. 473-522, 1994.

Lawrence DG and Kuypers HGJM. The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain* 91: 1-14, 1968.

Lawrence DG and Kuypers HGJM. The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain- stem pathways. *Brain* 91: 15-36, 1968.

Leclerc N, Schwarting GA, Herrup K, Hawkes R and Yamamoto M. Compartmentation in mammalian cerebellum: Zebrin II and P-path antibodies define three classes of sagittally organized bands of Purkinje cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 5006-5010, 1992.

Lemon RN, Johansson RS and Westling G. Modulation of corticospinal influence over hand muscles during gripping tasks in man and monkey. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 547-558, 1996.

Llinás R. Mechanisms of supraspinal actions upon spinal cord activities differences between reticular and cerebellar inhibitory actions upon alpha extensor motoneurons. *J Neurophysiol* 27: 1117-1126, 1964.

Llinás R and Welsh JP. On the cerebellum and motor learning. *Curr Opin Neurobiol* 3: 958-965, 1993.

Loeb GE, Brown IE and Cheng EJ. A hierarchical foundation for models of sensorimotor control. *Exp Brain Res*. 126(1):1-18, 1999.

Loeb GE, He J and Levine WS. The relationship between reflexive and intrinsic control of limb trajectories. *Proceeding of CSB*, 1994

Lou J-S and Bloedel JR. Responses of sagittally aligned Purkinje cells during perturbed locomotion: Relation of climbing fiber activation to simple spike modulation. *J Neurophysiol* 68: 1820-1833, 1992.

Macefield VG and Johansson RS. Control of grip force during restraint of an object held between finger and thumb: Responses of muscle and joint afferents from the digits. *Exp Brain Res* 108: 172-184, 1996.

Marr D. A Theory of cerebellar cortex. *J Physiol* 202: 437-470, 1969.

Martin GF, Henkel CK and King JS. Cerebello-olivary fibers: their origin, course and distribution in the North American opossum. *Exp Brain Res* 24: 219-236, 1976.

Martin JH and Ghez C. Pharmacological inactivation in the analysis of the central control of movement. *Journal of Neuroscience Methods* 86: 145-159, 1999.

Martin JH, Cooper SE, Hacking A and Ghez C. Differential effects of deep cerebellar nuclei inactivation on reaching and adaptive control. *J Neurophysiol* 83: 1886-1899, 2000.

Mason CR, Miller LE, Baker JF and Houk JC. Organization of reaching and grasping movements in the primate cerebellar nuclei as revealed by focal muscimol inactivations. *J Neurophysiol* 79: 537-554, 1998.

Massion J. Intervention des voies cérébello-corticales et cortico-cérébelleuses dans l'organisation et la régulation du mouvement. *J Physiol (Paris)* 67: 117A-170A, 1973.

Massion J and Rispal-Padel L. Thalamus: fonctions motrices. *Rev Neurol (Paris)* 142: 327-336, 1986.

Matsushita M and Iwahori N. Structural organization of the interpositus and the dentate nuclei. *Brain Res* 35: 17-36, 1971.

Mei J, Tuckett RP, Poulos DA, Horch KW, Wei JY and Burgess PR. The neural signal for skin indentation depth. II. Steady indentations. *J Neurosci* 3: 2652-2659, 1983.

Meyer DE, Abrams RA, Kornblum S, Wright CE and Smith JE. Optimality in human motor performance: ideal control of rapid aimed movements. *Psychol Rev.* 95(3):340-70, 1988.

Meyer-Lohmann J, Hore J and Brooks VB. Cerebellar participation in generation of prompt arm movements. *J Neurophysiol* 40: 1038-1050, 1977.

Middleton FA and Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 266: 458-461, 1994.

Middleton FA and Strick PL. Cerebellar output channels. In: *The Cerebellum and Cognition*, International Review of Neurobiology (41): 61-82, 1997.

Middleton FA and Strick PL. Dentate output channels: motor and cognitive components. In: *Progress in Brain Research*, edited by De Zeeuw CI, Strata P and Voogd J. 1997, p. 553-566.

Monzée J. Effets d'une arthroplastie de la hanche sur la marche de sujets âgés entre 60 et 76 ans. Mémoire de maîtrise, FEPS, Université de Sherbrooke, 1996.

Monzée, J. and Smith, A. M. Responses of cerebellar interpositus neurons to predictable perturbations applied to an object held in a precision grip. 2004. (Ref Type: Unpublished Work)

Monzée, J., Drew, T., and Smith, A. M. The effects of muscimol inactivation of the cerebellar nuclei on precision grip. *J. Neurophysiol.* 2004. (Ref Type: Unpublished Work)

Monzée, J., Lamarre, Y., and Smith, A. M. The effects of reversible loss of cutaneous feedback on force control in precision grip in human subjects. *SFN Annual Meeting* 25(2), 2181. 1999. (Ref Type: Abstract)

Monzée J, Lamarre Y and Smith AM. The effects of digital anesthesia on force control in a precision grip. *J Neurophysiol* 89: 672-683, 2003.

Morasso P et Sanguinetti V. Neural models of distributed motor control, in GE Stelmach et J. Requin, Tutorial in motor neurosciences. Kluwer, p 233-252, 1992.

Mountcastle VB. The columnar organization of the neocortex. *Brain* 120 ( Pt 4): 701-722, 1997.

Nieuwenhuis R, Voogd J and van Huijzen C. *The human central nervous system*. Berlin: Springer Verlag, 1988.

Oberdick J, Baader SL and Schilling K. From zebra stripes to postal zones: deciphering patterns of gene expression in the cerebellum. *Trends in Neurosciences* 21: 383-390, 1998.

Ojakangas CL and Ebner TJ. Purkinje cell complex and simple spike changes during a voluntary arm movement learning task in the monkey. *J Neurophysiol* 68: 2222-2236, 1992.

Ojakangas CL and Ebner TJ. Purkinje cell complex spike activity during voluntary motor learning: Relationship to kinematics. *J Neurophysiol* 72: 2617-2630, 1994.

Paillard J. The patterning of skilled movement, in J. Field, HV Magoun et VE Hall, Handbook of physiology, Section I : Neurophysiology, Vol. 3, p 1679-1708, 1960.

Paillard J. L'intégration sensorimotrice et ideomotrice. In: *Traité de psychologie expérimentale*, edited by Richelle M, Requin J and Robert M. PUF, 1994, p. 925-962.

Palkovits M, Magyar P and Szentagothai J. Quantitative histological analysis of the cerebellar cortex in the cat. I. Number and arrangement in space of the Purkinje cells. *Brain Res* 32: 1-13, 1971.

Palkovits M, Magyar P and Szentagothai J. Quantitative histological analysis of the cerebellar cortex in the cat. II. Cell numbers and densities in the granular layer. *Brain Res* 32: 15-30, 1971.

Palkovits M, Magyar P and Szentagothai J. Quantitative histological analysis of the cerebellar cortex in the cat. III. Structural organization of the molecular layer. *Brain Res* 34: 1-18, 1971.

Palkovits M, Magyar P and Szentagothai J. Quantitative histological analysis of the cerebellar cortex in the cat. IV. Mossy fiber-Purkinje cell numerical transfer. *Brain Res* 45: 15-29, 1972.

Paré M and Dugas C. Developmental changes in prehension during childhood. *Exp Brain Res* 125: 239-247, 1999.

Paré M, Carnahan H and Smith AM. Magnitude estimation of tangential force applied to the fingerpad. *Exp Brain Res* 142: 342-348, 2002.

Parsons LM and Fox PT. Sensory and cognitive functions. *Int Rev Neurobiol* 41: 255-271, 1997.

Patrick GW and Haines DE. Cerebellar afferents to paramedian lobule from the trigeminal complex in tupaia glis. A horseradish peroxidase (HRP) study. *J Comp Neurol* 172: 209-222, 1982.

Piaget J and Inhelder B. *La psychologie de l'enfant*. PUF, 1996.

Picard N and Smith AM. Primary motor cortical activity related to the weight and texture of grasped objects in the monkey. *J Neurophysiol* 68: 1867-1881, 1992a.

Picard N and Smith AM. Primary motor cortical responses to perturbations of prehension in the monkey. *J Neurophysiol* 68: 1882-1894, 1992b.

Rispal-Padel L. Functional characteristics of the cerebello-thalamo-cortical pathway in the cat. In: *Cerebro-cerebellar Interactions*, Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1979, p. 67-103.

Rispal-Padel L and Grangetto A. The cerebello-thalamo-cortical pathway. Topographical investigation at the unitary level in the cat. *Exp Brain Res* 28: 101-123, 1977.

Rispal-Padel L and Massion J. Topography of connections between the ventrolateral nucleus and precruciate cortex. *J Physiol (Paris)* 61 Suppl 2: 387-388, 1969.

Rispal-Padel L, Cicirata F and Pons C. Cerebellar nuclear topography of simple and synergistic movements in the alert baboon (*Papio Papio*). *Exp Brain Res* 47: 365-380, 1982.

Rosen I and Scheid P. Cutaneous afferent responses in neurones of the lateral reticular nucleus. *Brain Res* 43: 259-263, 1972.

Saels P, Thonnard JL, Detrembleur C and Smith AM. Impact of the surface slipperiness of grasped objects on their subsequent acceleration. *Neuropsychologia* 37: 751-756, 1999.

Sakai K, Hikosaka O, Takino R, Miyauchi S, Nielsen M and Tamada T. What and when: Parallel and convergent processing in motor control. *J Neurosci* 20: 2691-2700, 2000.

Salimi I, Brochier T and Smith AM. Neuronal activity in somatosensory cortex of monkeys during object manipulation using a precision grip. I. Receptive fields, discharge patterns and responses to object textures and weights. *J Neurophysiol* 81: 825-834, 1999.

Salimi I, Brochier T and Smith AM. Neuronal activity on somatosensory cortex of monkeys during object manipulation using a precision grip. II. Responses to object textures and weights. *J Neurophysiol* 81: 835-844, 1999.

Salimi I, Brochier T and Smith AM. Neuronal activity in somatosensory cortex of monkeys during object manipulation using a precision grip. III. Responses to changes in friction and force-pulse perturbations. *J Neurophysiol* 81: 845-857, 1999.

Santello M, Flanders M and Soechting JF. Postural hand synergies for tool use. *J Neurosci* 18: 10105-10115, 1998.

Sasaki K, Gemba H, Hashimoto S and Mizuno N. Influences of cerebellar hemispherectomy on slow potentials in the motor cortex preceding self-paced hand movements in the monkey. *Neurosci Lett* 15: 23-28, 1979.

Schieber MH and Thach WT. Trained slow tracking. II. Bidirectional discharge patterns of cerebellar nuclear, motor cortex, and spindle afferent neurons. *J Neurophysiol* 54: 1228-1270, 1985.

Schmahmann JD. Dysmetria of thought: Correlations and conundrums in the relationship between the cerebellum, learning, and cognitive processing. *Behav Brain Sci* 19: 472-8, 1996.

Schmahmann JD. *Cerebellum and cognition*. International Review of Neurobiology (41). 1997.

Schmahmann JD. Rediscovery of an early concept. *Cerebellum and Cognition* International Review of Neurobiology (41) : 3-27, 1997.

Schmahmann JD. Therapeutic and research implications. *Cerebellum and Cognition*. International Review of Neurobiology (41): 637-647, 1997.

Schmahmann JD and Pandya DN. Projections to the Basis Pontis from the Superior Temporal Sulcus and Superior Temporal Region in the Rhesus-Monkey. *Journal of Comparative Neurology* 308: 224-248, 1991.

Schmahmann JD and Pandya DN. Course of the Fiber Pathways to Pons from Parasensory Association Areas in the Rhesus-Monkey. *Journal of Comparative Neurology* 326: 159-179, 1992.

Schmahmann JD and Pandya DN. Prelunate, Occipitotemporal, and Parahippocampal Projections to the Basis Pontis in Rhesus-Monkey. *Journal of Comparative Neurology* 337: 94-112, 1993.

Schmahmann JD and Pandya DN. The cerebrocerebellar system. In : *Cerebellum and Cognition*. International Review of Neurobiology (41) : 31-60, 1997.

Schmahmann JD and Pandya DN. The cerebrocerebellar system. *Cerebellum and Cognition* International Review of Neurobiology (41): 31-60, 1997.

Schmahmann JD and Sherman JC. Cerebellar cognitive affective syndrome. *Cerebellum and Cognition* International Review of Neurobiology (41): 433-440, 1997.

Schmidt RA. A schema theory of discrete motor skill learning. *Psychological Review*, 1975, 82: 225-260

Schmidt RA, Zelasnik HN, Haekins B, Frank JS and Quinn JT. Motor output variability. *Psychological Review*, 1979, 86: 415-421.

Schwartz D. Les modèles en biologie et en médecine. *Pour la science* 227: 38-45, 1996.

Schweighofer N, Arbib MA and Kawato M., Role of the cerebellum in reaching movements in humans. I. Distributed inverse dynamics control. *Eur J Neurosci*. 10(1):86-94. 1998a

Schweighofer N, Arbib MA and Kawato M. Role of the cerebellum in reaching movements in humans. II. A neural model of the intermediate cerebellum. *Eur J Neurosci*. 10(1):95-105. 1998b

Shadmehr R and Holcomb HH. Neural correlates of motor memory consolidation. *Science* 227: 821-825, 1997.

Shapovalov AI and Kurchavyi GG. Effects of trans-membrane polarization and tea injection on monosynaptic actions from motor cortex, red nucleus and group Ia afferents on lumbar motoneurons in the monkey. *Brain Res* 82: 49-67, 1974.

Shapovalov AI, Karamjan OA, Kurchavyi GG and Repina ZA. Synaptic actions evoked from the red nucleus on the spinal alpha-motoneurons in the rhesus monkey. *Brain Res* 32: 325-348, 1971.

Shinoda Y, Yamazaki M and Futami T. Convergent inputs from the dentate and the interpositus nuclei to pyramidal tract neurons in the motor cortex. *Neurosci Lett* 34: 111-116, 1983.

Smith AM. The coactivation of antagonist muscles. *Can J Physiol Pharmacol* 59: 733-747, 1981.

Smith AM. Cervelet et synergie musculaire. *Union med Can* 114: 1000-1004, 1985.

Smith AM. Some cerebellar and cortical contributions to reaching and grasping. In: *Vision and Action: The control of grasping*, edited by Goodale MA. Norwood, N.J.: Ablex Publishing Company, 1990, p. 128-146.

Smith AM. Can the inferior olive both excite and inhibit Purkinje cells? *Behav Brain Sci* 15: 797-798, 1992.

Smith AM. Babinski et l'association des mouvements. *Rev Neurol (Paris)* 149: 764-771, 1993.

Smith AM. Some shear facts and pure friction related to roughness discrimination and the cutaneous control of grasping. *Can J Physiol Pharmacol* 72: 583-590, 1994.

Smith AM. Does the cerebellum learn strategies for the optimal time-varying control of joint stiffness? *Behav Brain Sci* 20 Suppl. 3: 399-410, 1996.

Smith AM and Bourbonnais D. Neuronal activity in cerebellar cortex related to control of prehensile force. *J Neurophysiol* 45: 286-303, 1981.



Smith AM, Cadoret G and St-Amour D. Scopolamine increases prehensile force during object manipulation by reducing palmer sweating and decreasing skin friction. *Exp Brain Res* 114: 578-583, 1997.

Smith AM, Frysinger RC and Bourbonnais D. Interaction between motor commands and somatosensory afferents in the control of grasping. In: *Motor Control Mechanisms in Health and Disease*, edited by Desmedt JE. New York: Raven Press, 1983, p. 373-385.

Smith AM, Cadoret G, Dugas C and Picard N. Preparatory and compensatory activities in cerebellar and cerebral cortex in response to predictable perturbations of a hand-held object. In: *The Role of the Cerebellum and Basal Ganglia in Voluntary Movement*, edited by Mano N-I, Hamada I and DeLong MR. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1993, p. 3-10.

Strick PL and Preston JB. Input-output organization of the primate motor cortex. In: *Motor control mechanisms in health and disease*. (Adv.in Neurol. vol.39), edited by Desmedt JE. New York: Raven Press, 1983, p. 321-327.

Strickland J W. Anatomy and kinesiology of the hand. In: *Hand and function in the child*, edited by Henderson A and Pehoski C. Boston: Mosby, 1995, p. 16-39.

Tamada T, Miyachi S, Imamizu H, Yoshioka T and Kawato M. Cerebo-cerebellar functional connectivity revealed by the laterality index in tool use. *NeuroReport* 10: 325-331, 1999.

Terao Y, Andersson NE, Flanagan JR and Johansson RS. Engagement of gaze in capturing targets for future sequential manual actions. *J Neurophysiol* 88: 1716-1725, 2002.

Thach WT. The behavior of Purkinje and cerebellar nuclear cells during two types of voluntary arm movement in the monkey. In: *The cerebellum in health and disease.*, edited by Fields WS and Willis WD. St.Louis, Missouri: Green,W.H. Inc., 1968, p. 217-230.

Thach WT. Discharge of cerebellar neurons related to two maintained postures and two prompt movements: I. Nuclear cell output. *J Neurophysiol* 33: 527-536, 1970a.

Thach WT. Discharge of cerebellar neurons related to two maintained postures and two prompt movements. II. Purkinje cell output and input. *J Neurophysiol* 33: 537-547, 1970b.

Thach WT. Timing of activity in cerebellar dentate nucleus and cerebral motor cortex during prompt volitional movement. *Brain Res* 88: 233-241, 1975.

Thach WT. Correlation of neural discharge with pattern and force of muscular activity, joint position and direction of intended next movement in motor cortex and cerebellum. *J Neurophysiol* 41: 654-676, 1978.

Thach WT. A role for the cerebellum in learning movement coordination. *Neurobiol Learn Mem* 70: 177-188, 1998.

Thach WT, Goodkin HP and Keating JG. The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annu Rev Neurosci* 15: 403-442, 1992.

Tolbert DL, Bantli H and Bloedel JR. Anatomical and physiological evidence for a cerebellar nucleo-cortical projection in the cat. *Neurosci* 1: 205-217, 1976.

Trott JR and Armstrong DM. The cerebellar corticonuclear projection from lobule Vb/c of the cat anterior lobe: a combined electrophysiological and autoradiographic study. II. Projections from the vermis. *Exp Brain Res* 68: 339-354, 1987.

Trott JR, Apps R and Armstrong DM. Zonal organization of cortico-nuclear and nucleo-cortical projections of the paramedian lobule of the cat cerebellum. 1. The C<sub>1</sub> zone. *Exp Brain Res* 118: 298-315, 1998.

Vilis T and Hore J. Central neural mechanisms contributing to cerebellar tremor produced by limb perturbations. *J Neurophysiol* 43: 279-291, 1980.

Viviani P. Les habiletés motrices. In: *Traité de psychologie expérimentale*, edited by Richelle M, Requin J and Robert M. PUF, 1994, p 777-858.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Angrist B, Hitzemann R, Lieberman J and Pappas N. Effects of methylphenidate on regional brain glucose metabolism in humans: relationship to dopamine D2 receptors. *Am J Psychiatry* 154: 50-55, 1997.

Voogd J and Glickstein M. The anatomy of the cerebellum. *Trends in Neurosciences* 21: 370-375, 1998.

Wang J-J, Kim JH and Ebner TJ. Climbing fiber afferent modulation during a visually guided, multi-joint arm movement in the monkey. *Brain Res* 410: 323-329, 1987.

Westling G and Johansson RS. Factors influencing the force control during precision grip. *Exp Brain Res* 53: 277-284, 1984.

Westling G and Johansson RS. Responses in glabrous skin mechanoreceptors during precision grip in humans. *Exp Brain Res* 66: 128-140, 1987.

Wetts R, Kalaska JF and Smith AM. Cerebellar nuclear cell activity during antagonist cocontraction and reciprocal inhibition of forearm muscles. *J Neurophysiol* 54: 231-244, 1985.

Wiesendanger M and Serrien DJ. Neurological problems affecting hand dexterity. *Brain Res Brain Res Rev* 36: 161-168, 2001.

Wiesendanger R and Wiesendanger M. Cerebello-cortical linkage in the monkey as revealed by transcellular labeling with the lectin wheat germ agglutinin conjugated to the marker horseradish peroxidase. *Exp Brain Res* 59: 105-117, 1985.

Winstein CJ and Garfinkle A. Qualitative dynamics of disordered human locomotion: a preliminary investigation. *Journal of Motor Behavior*, 1989, 21:373-391.

Wolpert DM and Kawato M. Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural Networks* 11: 1317-1329, 1998.