

Université de Montréal

Propriétés neuronales des aires motrice primaire et prémotrices ventrale et dorsale dans le  
contrôle de la préhension chez le singe

par

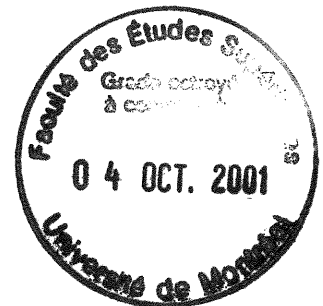
Marie-Josée Boudreau

Département de Physiologie

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Philosophiæ Doctor (Ph.D.)  
en science neurologiques

Mai 2001



©Marie-Josée Boudreau, 2001

W  
4  
U58  
2001  
v. 080



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée:

Propriétés neuronales des aires motrice primaire et prémotrices ventrale et dorsale dans le  
contrôle de la préhension chez le singe

présentée par:

Marie-Josée Boudreau

à été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

---

Dr J. Kalaska  
Président-rapporteur

Dr. A. M. Smith  
Directeur de recherche

Dr E. Chapman  
Membre du jury

Dr M-C. Hepp-Reymond  
Examineur externe

---

Thèse acceptée le:

## SOMMAIRE

La présente étude s'inscrit dans une série d'études visant à comprendre la nature des mécanismes neuronaux impliqués dans le contrôle de la pince de précision entre le pouce et l'index. Un des paramètres étudiés était le contrôle de l'action dans l'adaptation des réponses préparatoires à des perturbations prévisibles et répétées. Dans cette perspective, nous avons exploré l'activité des neurones des cortex moteur primaire (MI) et prémoteur ventral et dorsal (PMv et PMd), particulièrement ceux de la région proprioceptive et de l'aire péri-arcué ventrale. Nous avons ainsi examiné la relation entre la modulation de l'activité neuronale de ces trois régions et les paramètres de la pince de précision. Le choix de ces régions repose, entre autres, sur le fait qu'elles sont connues comme étant des cibles d'afférences cérébelleuses. Or, l'étude de Dugas et Smith (1992) a révélé que le cervelet est une des régions où les neurones montrent une décharge cellulaire corrélée avec la préparation aux perturbations prévisibles.

En premier lieu, nos résultats ont fait ressortir plusieurs propriétés communes entre les trois échantillons de neurones enregistrés, dont la dominance d'un patron d'activité cellulaire phasique, des afférences somesthésiques d'origine proprioceptive et une activité pré-saisie. Cependant, les latences plus tardives de l'activité pré-saisie dans le cortex MI suggèrent une plus grande implication de cette aire dans l'exécution motrice et une plus grande implication des cortex PMv et PMd dans la préparation motrice. D'autre part, nos résultats montrent une absence de corrélation entre le niveau de force de saisie et la fréquence de décharge des neurones testés avec des poids variés dans les cortex PMv et PMd.

Par ailleurs, des réponses préparatoires spécifiques à la perturbation ne se sont pas manifestées. La seule activité préparatoire observée en relation avec les perturbations fut une augmentation globale de la décharge cellulaire dès la saisie jusqu'à la relâche de l'objet pour quelques neurones des cortex PMd et PMv seulement. Ces résultats nous ont conduit à discuter l'hypothèse que les aires corticales prémotrices ne seraient pas impliquées dans l'élaboration des modèles internes d'adaptation dans la dynamique main-objet. De plus, des trois régions explorées, aucun neurone n'a démontré une modulation de son activité lors du délai entre un signal visuel instructeur et la perturbation. En revanche, les réponses post-perturbation présentant une latence moyenne de 55 ms étaient plus nombreuses. Ces réponses de courte latence démontrent une sensibilité de ces neurones au glissement de l'objet induit par la perturbation. Ce résultat fait ressortir l'importance des afférences proprioceptives dans la régulation corrective de la force de pince dans les mouvements de préhension, à la fois des cortex PMv, PMd et MI, portion rostrale, puisque la majorité de ces neurones avait un champ récepteur proprioceptif.

Enfin, nous avons également identifié des cellules du cortex PMv qui présentent une bimodalité somatique et visuelle. L'aspect intéressant de ces cellules est que les champs récepteurs respectifs étaient indépendants l'un de l'autre. Ces cellules pourraient ainsi jouer un rôle dans les mouvements d'atteinte et de saisie sous guidage visuel.

Nous avons d'autre part tenté de déterminer la contribution du cortex MI dans le contrôle précis de la musculature de la main. Dans cette étude complémentaire, une injection de muscimol, un agoniste des récepteurs GABAA, permettait une inactivation temporaire de la représentation du pouce et de l'index. Les principaux effets furent une

faiblesse musculaire générale des muscles des doigts et l'incapacité d'exécuter des mouvements indépendants des doigts. Ces effets se sont caractérisés par un mouvement de préhension inadéquat pour saisir l'objet et par une incapacité de soulever et de maintenir l'objet à l'intérieur d'une fenêtre de position pour une durée de 2 s. En accord avec la littérature (Matsumura et al., 1991; Schieber et Poliakov, 1998), nos observations confirment que la faiblesse musculaire constitue l'une des principales conséquences de l'inactivation du cortex MI. Ces observations révèlent donc l'importante contribution du cortex MI dans la génération et la régulation de la force dans la pince de précision.

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	III
TABLE DES MATIÈRES.....	VI
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XI
REMERCIEMENTS.....	XII
INTRODUCTION.....	1
LA PINCE DE PRÉCISION.....	3
BREF RAPPEL HISTORIQUE.....	3
D'UNE COMPLEXITÉ PEU APPARENTE.....	4
UNE PRISE CALBRÉE.....	6
LE CONTRÔLE DES FORCES.....	9
<i>Contrôle en feedback</i> .....	9
<i>Contrôle par anticipation</i> .....	11
LE RÔLE DES AFFÉRENCES SENSORIELLES DANS LA PRÉHENSION.....	13
LE CONTRÔLE CORTICAL DE LA MUSCULATURE DE LA MAIN.....	17
LE CORTEX MOTEUR PRIMAIRE.....	17
<i>Le rôle du système corticomotoneuronal dans la préhension</i> .....	18
<i>La technique du "spike-triggered averaging"</i> .....	24
<i>Contribution du cortex moteur primaire à la pince de précision</i> .....	27
LE CORTEX PRÉMOTEUR.....	29
<i>Subdivisions anatomiques du cortex prémoteur</i> .....	29
<i>Le rôle du cortex prémoteur dans le contrôle des mouvements volontaires</i> .....	29
<i>Implication du cortex prémoteur dans les mouvements distaux</i> .....	37
OBJECTIFS DE RECHERCHE.....	41
ARTICLES.....	44
<i>Activity in ventral and dorsal premotor cortex in response to predictable force-pulse perturbations in a precision grip task</i> .....	45
<i>Activity in the rostral part of primary motor cortex in response to predictable force-pulse perturbations in a precision grip task</i> .....	89
<i>The effects of muscimol inactivation of small regions of motor and somatosensory cortex on independent finger movements and force control in the precision grip</i> .....	117

<b>DISCUSSION.....</b>	<b>151</b>
<i>L'implication des aires prémotrice et motrice primaire dans la pince de précision.....</i>	<i>153</i>
<i>Similitudes et différences entre les cortex PMv, PMd et MI.....</i>	<i>154</i>
<i>Propriétés visuelles des cellules du cortex prémoteur ventral .....</i>	<i>166</i>
<i>Conséquences d'une inactivation corticale réversible du cortex moteur primaire.....</i>	<i>169</i>
<i>Conclusion.....</i>	<i>171</i>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>175</b>



**LISTE DES TABLEAUX**

ARTICLE 1 : Activity in ventral and dorsal premotor cortex in response to predictable force-pulse perturbations in a precision grip task.

Tableau 1 : ..... 78

Tableau 2 : ..... 79

## LISTE DES FIGURES

ARTICLE 1 : Activity in ventral and dorsal premotor cortex in response to predictable force-pulse perturbations in a precision grip task.

Figure 1 : .....	80
Figure 2 : .....	81
Figure 3 : .....	82
Figure 4 : .....	83
Figure 5 : .....	84
Figure 6 : .....	85
Figure 7 : .....	86
Figure 8 : .....	87
Figure 9 : .....	88

ARTICLE 2 : Activity in rostral motor cortex in response to predictable force-pulse perturbations in a precision grip task

Figure 1 : .....	113
Figure 2 : .....	114
Figure 3 : .....	115
Figure 4 : .....	116

**ARTICLE 3 :** The effects of muscimol inactivation of small regions of motor and somatosensory cortex on independent finger movements and force control in the precision grip.

Figure 1 : ..... 144

Figure 2 : ..... 145

Figure 3 : ..... 146

Figure 4 : ..... 147

Figure 5 : ..... 148

Figure 6 : ..... 149

Figure 7 : ..... 150

**LISTE DES ABRÉVIATIONS**

Fp	force de pince (saisie)
Fs	force de soulèvement
SA:	récepteur à adaptation lente
RA:	récepteur à adaptation rapide
RAII	récepteur à adaptation rapide de type II
MN:	motoneurone
MI:	cortex moteur primaire
AMS:	aire motrice supplémentaire
AMC:	aire motrice cingulaire
CM:	corticomotoneurone
PPSE:	potentiel post-synaptique excitateur
GABAA:	gamma amino butyric acid de type a
STA:	spike-triggered averaging
EMG:	électromyographique
PM	cortex prémoteur
PMd:	cortex prémoteur dorsal
PMv:	cortex prémoteur ventral

## REMERCIEMENTS

*La réalisation de cette thèse aurait été impossible sans la collaboration d'un grand nombre de personnes. Je tiens à remercier d'abord mon directeur de recherche le Dr Allan M. Smith, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, pour la confiance qu'il m'a témoignée tout au long de cette thèse ainsi que pour l'autonomie qu'il m'a permis d'acquérir dans mes recherches. Ses conseils, ses encouragements, sa disponibilité et son implication ont été une source d'inspiration privilégiée pour mener à terme la rédaction de cette thèse. Merci encore! Je désire également exprimer toute ma reconnaissance aux membres du jury qui ont accepté de porter une appréciation sur ce travail ainsi que le Dr Trevor Drew pour sa lecture attentive et ses commentaires du chapitre d'introduction.*

*Je ne remercierai jamais assez mes fidèles compagnons Michel et Thomas pour l'aide inestimable, tant théorique que technique, qu'ils m'ont apportée tout au long de ces années. Le temps et l'énergie qu'ils ont consacrés lors de mes expériences, à convaincre Jasmine, Fripouille et Moustache de bien vouloir collaborer, ont grandement contribué à la réalisation de ce travail. D'ailleurs, les idées développées dans cet ouvrage sont en quelque sorte l'éclosion des nombreuses discussions que nous avons engagées d'abord sur mes travaux et, plus largement, sur les tenants et les aboutissants de tout travail de recherche. L'opportunité d'évoluer à leur côté m'aura permis d'apprendre beaucoup!*

*Je ne peux passer sous silence l'aide et le support technique des plus compétents de Lise Lessard. Je la remercie en particulier pour m'avoir fait de superbes électrodes avec autant de patience!!!. Témoin de mes nombreuses et tumultueuses péripéties, Lise a toujours été là pour m'encourager particulièrement dans les moments les plus difficiles.*

*Je remercie également Daniel Cyr, Claude Gauthier, Jean Jodoin, Jeanne Lavoie, Gilles Messier, Gaétan Richard et Christian Valiquette, pour leur support technique très précieux sans lequel ces recherches n'auraient pas été possibles.*

*Un tout grand merci à Francine Bélanger, Nathalie Giroux et Marie-Josée Rho, avec qui j'ai parcouru les derniers milles, pour leur amicale compagnie et leurs encouragements constants. Je remercie spécialement Anne-Josée Beaudoin qui, par la force des choses, a été désignée correctrice officielle. Je tiens à remercier Julie Messier et Joël Monzée pour m'avoir si souvent accueilli chez eux et d'avoir contribué à ce que ces années soient des plus agréables.*

*Mes remerciements les plus sincères à Patrice Roberge pour sa présence, sa grande générosité, sa patience et ses encouragements tout au long de mes études. Je remercie tout spécialement ma famille qui, depuis toujours, est à mes côtés et m'encourage. Sans oublier tous ceux et celles qui, de près ou de loin, ont suivi tous les périples de la réalisation de cette thèse. Des remerciements chaleureux à chacun de vous!*

*Enfin, je tiens à remercier le fonds FCAR-FRSQ du Québec, le Conseil de Recherches Médicales du Canada et la Faculté des Études Supérieures de l'Université de Montréal, pour le support financier accordé à la réalisation de ces travaux.*

## INTRODUCTION

## INTRODUCTION

La main, privilège réservé à l'homme et aux autres primates, est le résultat d'une longue évolution. Grâce à ses caractéristiques structurales et ses aptitudes fonctionnelles, elle est dotée d'une dextérité et d'une acuité sensorielle remarquables lui permettant d'interagir avec l'environnement. Ces deux qualités ne sont cependant pas qu'attribuées aux modifications de sa structure au cours de l'évolution. C'est surtout le perfectionnement des structures nerveuses qui commandent la musculature des doigts et assurent l'intégration de l'information sensorielle provenant de l'environnement qui contribue à faire de la main un système sensorimoteur des plus raffinés.

D'une part, les connexions monosynaptiques, entre les aires motrices corticales et les motoneurones des segments cervicaux de la moelle épinière, rendent possible l'exécution des mouvements indépendants des doigts (Lawrence & Kuypers, 1968a, 1968b; Kuypers, 1981; Phillips & Porter, 1977; Porter & Lemon, 1993). D'autre part, la densité des mécanorécepteurs localisés dans les couches profondes et superficielles de la peau glabre de la main en fait le segment corporel par excellence pour la discrimination et l'exploration tactile (Johansson, 1978; Johansson & Vallbo, 1979, 1983).

L'intégration des fonctions sensorielles et motrices inhérentes à la main est essentielle lors de la saisie et de la manipulation fine d'objets. Ainsi, la pince de précision, fréquemment utilisée dans la vie quotidienne, constitue un mouvement naturel privilégié pour l'étude du contrôle cortical des fonctions sensorimotrices de la main. Le présent travail se propose donc de déterminer la contribution respective des aires motrice primaire rostrale, prémotrice ventrale et dorsale dans le contrôle de la pince de précision chez le singe.



## LA PINCE DE PRÉCISION

### BREF RAPPEL HISTORIQUE

Il y a déjà plusieurs décennies que les scientifiques et les ingénieurs s'intéressent aux mouvements de préhension. En menant des études sur ce sujet, ils ont tenté de comprendre et de reconstituer la versatilité de la main humaine. Vers la fin des années cinquante, un chirurgien orthopédiste anglais du nom de Napier, intéressé par les propriétés biomécaniques de la main dans sa globalité, étudia les différents mouvements de préhension possibles à travers la phylogenèse chez les primates incluant l'humain. Ses travaux l'ont conduit à reconnaître deux types de mouvement de préhension, soit la prise de puissance et la pince de précision (Napier, 1956, 1960). Bien que ces mouvements étaient clairement définis au niveau comportemental, leur contrôle neuronal était peu connu à cette époque. En fait, la physiologie des systèmes moteurs était restreinte à l'idée que la compréhension du mouvement ne pouvait se faire qu'en étudiant les choses "simples", i.e., en limitant son étude à une seule articulation. Cependant, afin de faire progresser les connaissances sur le contrôle moteur, il fut nécessaire d'explorer des mouvements plus naturels mais plus complexes. Cette approche a ainsi permis d'identifier et de comprendre les problèmes qui sont associés à ces mouvements.

Hepp-Reymond et Wiesendanger (1972, Hepp-Reymond et al., 1974) ont été parmi les pionniers dans l'étude des mouvements plus naturels en introduisant, au début des années soixante-dix, la pince de précision, exemple de fonction motrice hautement développée. Initialement, ces chercheurs l'ont utilisée dans le but de déterminer et de quantifier les déficits comportementaux d'une pyramidotomie chez le singe. Ensuite, utilisant le même modèle animal, Hepp-Reymond et ses collaborateurs l'utilisèrent pour

comprendre le contrôle de la force musculaire (Smith et al. 1975). Dans les années quatre-vingt, Westling et Johansson (1984; Johansson & Westling, 1984a, 1984b) se sont intéressés à la pince de précision chez l'homme. Ils ont étudié la coordination des forces générées pour saisir, soulever et maintenir un objet. De plus, à l'aide de la technique de microneurographie, ces auteurs (Johansson & Westling, 1987) ont analysé l'activité des mécanorécepteurs cutanés lors de la préhension et ont mis en évidence l'importance des afférences cutanées dans le contrôle de la prise manuelle. Ainsi, leurs recherches ont ouvert la porte à l'étude de la coordination sensorimotrice des fonctions de la main. Or, depuis son intégration dans l'étude des comportements moteurs, cette action motrice volontaire continue de susciter l'intérêt de nombreux neuroscientifiques.

#### **D'UNE COMPLEXITÉ PEU APPARENTE**

Par opposition à la prise de puissance nécessitant une adduction du pouce et une flexion commune des autres doigts, la prise de précision se caractérise par une posture opposant le pouce et l'index (Napier, 1956, 1960) formant une pince propre à saisir et à manipuler de petits objets. Ce type de préhension présente l'avantage d'une prise manuelle plus fine et plus précise exigeant, de ce fait, un contrôle rigoureux de la musculature des doigts. Cependant, l'aisance avec laquelle la pince de précision est maintes fois utilisée quotidiennement ne souligne pas l'ampleur de la complexité des problèmes devant être résolus par le système nerveux central lors de la saisie d'un objet. Par exemple, une fois la main à proximité de l'objet à saisir, il faut déterminer la configuration de la prise et calibrer la force de cette prise en fonction des attributs intrinsèques de l'objet tels la forme, la taille, la texture et le poids, quelle que soit la position de cet objet dans l'espace (Jeannerod et al., 1984). Ces étapes nécessitent l'activation combinée de nombreux muscles précisément

coordonnés temporellement. De plus, afin que les forces générées puissent atteindre le bout des doigts, les muscles les plus distaux doivent intervenir le long d'une chaîne osseuse pluriarticulaire. La stabilité de cette chaîne est alors essentielle pour tout contrôle fin de la musculature des doigts. Le système nerveux central est ainsi soumis à deux contraintes biomécaniques particulières. La première contrainte adresse la problématique des degrés de liberté articulaires (axes autour desquels une articulation est libre de mouvement) associés à l'appareil neuromusculaire. La seconde réfère à la sélection des muscles nécessaire à la pince de précision parmi les nombreux muscles impliqués dans les mouvements de la main ainsi qu'au contrôle de ces muscles nécessitant une programmation temporelle précise.

La problématique des degrés de liberté implique un surplus de ces degrés de liberté articulaires disponibles par rapport au nombre requis pour réaliser la tâche. Ceci présente l'avantage d'une flexibilité dans la sélection d'une position particulière. Le geste de préhension proprement dit, comportant plusieurs degrés de liberté, permet de saisir des objets en utilisant une variété de prises. Cependant, du point de vue du contrôle moteur l'exécution de ce geste est complexe puisque le système nerveux central est contraint de sélectionner une seule des diverses configurations possibles de la main. La précision et l'efficacité de la prise résident alors dans la coordination des multiples degrés de liberté disponibles. Cette contrainte de coordination associée à la tâche consiste en une stratégie de simplification des mécanismes de contrôle qui se traduit par la réduction du nombre de degrés de liberté de l'appareil musculo-squelettique devant être précisément contrôlé (Bernstein, 1967; Sporns & Edelman, 1993).

Par ailleurs, l'appareil musculo-squelettique impose d'importantes limites à la dextérité manuelle (Kilbreath & Gandevia, 1994; Schieber, 1995). La main dispose de 39 muscles localisés dans l'avant-bras (muscles extrinsèques) et dans la main (muscles intrinsèques) pour contrôler les mouvements du poignet et des doigts (Mackenzie & Iberall, 1994). Certains muscles agissent à plus d'une articulation et certains contrôlent plus d'un doigt. Un même muscle peut ainsi contribuer à plusieurs mouvements différents des doigts, mais avec des degrés d'activation, des moments d'activation et des rôles distincts (Schieber, 1991). Le mouvement d'un seul doigt est donc très complexe puisqu'il requiert la coopération de plusieurs muscles permettant de réaliser le mouvement désiré mais également d'empêcher les mouvements non désirés. Le système nerveux central réussit à résoudre le problème de "redondance musculaire", entre autres, en exploitant les synergies musculaires, i.e., en réduisant le nombre de muscles devant être contrôlés individuellement. Cette stratégie de simplification est d'une grande utilité dans la préhension fine entre le pouce et l'index particulièrement pour l'application précise des forces impliquées favorisant ainsi un meilleur contrôle de la saisie.

#### UNE PRISE CALBRÉE

La pince de précision se caractérise également par un contrôle fin des forces générées pour saisir, soulever et maintenir un objet. Cette séquence d'actions motrices volontaires fait intervenir deux forces principales, soit la force de saisie perpendiculaire à la surface de l'objet et la force de soulèvement tangentielle à la surface de l'objet (Edin et al., 1992 ; Johansson, 1996 ; Westling & Johansson, 1984). L'efficacité de cette séquence d'actions motrices successives repose sur la coordination de ces deux forces.

Initialement les forces de saisie et de soulèvement sont appliquées de manière séquentielle. Dans un premier temps, la force de saisie est appliquée au contact des doigts avec la surface de l'objet. Cette force est calibrée avant le contact sous l'influence de facteurs d'ordre visuel ou encore cognitif (expériences préalables, connaissances de l'objet etc.). La force de soulèvement n'intervient que dans un deuxième temps, environ 100 ms, après le contact établi entre la main et l'objet. Par la suite, les deux forces, selon des conditions isométriques, augmentent en parallèle jusqu'à ce que la force de soulèvement générée soit supérieure à la force de gravité et qu'ainsi l'objet s'élève verticalement (phase dynamique) jusqu'à la position désirée pour y être maintenu (phase statique). Cette augmentation synchrone empêche que, sous l'effet de la gravité, l'objet ne glisse entre les doigts quand il est soulevé. Généralement, afin d'éviter un tel glissement de l'objet, les forces exercées pour le soulever et le maintenir sont légèrement supérieures aux forces minimales requises offrant de cette façon une marge de sécurité (Westling & Johansson, 1984). Cette marge de sécurité correspond à la différence entre le rapport des forces développées par le sujet et le rapport des forces minimales requises pour prévenir le glissement de l'objet. Le remplacement de l'objet dans sa position initiale lors du relâchement est également caractérisé par une diminution synchrone des forces de saisie et de soulèvement (Johansson & Westling, 1984a, 1984b).

La stabilité de la pince digitale opposant le pouce et l'index est assurée par les changements parallèles (augmentation et diminution) entre les forces de saisie et de soulèvement appliquées à l'objet (Edin et al., 1992; Westling & Johansson, 1984). Cette contrainte de coordination entre les changements de force vise à conserver un ratio force de saisie (ou de pince) / force de soulèvement ( $F_p/F_s$ ) constant assurant ainsi la génération de

la force de saisie adaptée aux changements de la force de soulèvement et aux propriétés intrinsèques de l'objet manipulé tels son poids et le coefficient de friction de sa surface en contact avec la peau (Johansson, 1991). En effet, la force de saisie est grandement influencée par son coefficient de friction, un paramètre mécanique qui se définit comme étant la force minimale requise pour induire ou maintenir le glissement d'un poids donné sur une surface. La force de saisie sera alors plus importante pour une surface lisse que pour une surface rugueuse offrant un coefficient de friction plus élevé (Westling & Johansson, 1984). Johansson et Westling (1984a) ont montré qu'une diminution du coefficient de friction par le recouvrement de l'objet par une matière glissante entraîne une augmentation du taux de changement de la force de saisie sans toutefois influencer le taux de changement de la force de soulèvement. Par conséquent, les conditions de friction à l'interface doigt-objet constituent un facteur déterminant pour l'ajustement proportionnel des forces de saisie et de soulèvement lors des différentes phases associées à la préhension. Une étude récente réalisée chez l'humain par Cadoret et Smith (1996) confirme le rôle primordial de la friction entre la peau du sujet et la surface de l'objet dans le contrôle des forces de préhension. Contrairement aux études de Johansson et Westling (1984a; Westling & Johansson, 1984), les conditions de friction dans l'étude de Cadoret et Smith (1996) n'étaient pas limitées aux changements de texture. Ces derniers auteurs ont ainsi démontré que pour deux surfaces présentant une texture différente, mais offrant un coefficient de friction identique, les forces de préhension générées étaient équivalentes. Ces résultats révèlent que ce n'est pas la texture, mais bien la friction qui détermine les forces de préhension dans la saisie et la manipulation d'objets. De plus, l'adaptation aux conditions de friction est indépendante pour chacun des doigts. En variant les conditions de friction de

l'objet manipulé à chaque doigt participant à la préhension, Edin et ses collègues (Edin et al., 1992) ont montré que les ratios  $F_p/F_s$  utilisés par chacun des doigts étaient contrôlés indépendamment les uns des autres. Ainsi, pour des conditions de friction différentes au niveau du pouce et de l'index, la stratégie adoptée n'est pas symétrique avec une force calibrée en fonction de la surface la plus glissante. Ce sont les conditions de friction à chacun des doigts qui déterminent leur contribution individuelle à la force de soulèvement.

En somme, l'ajustement du ratio  $F_p/F_s$  permettant une saisie stable présente une double fonction. En effet, il prévient les glissements de l'objet entre les doigts, mais il empêche aussi que la force de saisie ne soit trop grande risquant ainsi de provoquer une fatigue musculaire inutile ou d'endommager les objets fragiles (Westling & Johansson, 1984). La question soulevée ici est de savoir comment ces forces sont contrôlées et calibrées en fonction des contraintes imposées par les propriétés intrinsèques de l'objet.

## **LE CONTRÔLE DES FORCES**

Un modèle détaillé des mécanismes de contrôle des paramètres de force au cours du soulèvement a été proposé par Johansson et Westling (1984a). Ce modèle qui, à ce jour, demeure peu controversé (Johansson, 1991, 1996, 1998), suggère l'implication de deux mécanismes de contrôle complémentaires: un mécanisme de contrôle en feedback et un mécanisme de contrôle par anticipation.

### **Contrôle en feedback**

Le contrôle en feedback est utilisé en présence d'une procédure de présentation aléatoire selon laquelle les attributs de l'objet sont modifiés d'un essai à l'autre sans que le

sujet ne puisse percevoir ces changements. Ce mode de contrôle fait intervenir des mécanismes d'ajustement de la force de préhension en cours de mouvement pour ainsi assurer adéquatement le soulèvement de l'objet.

Au départ, précédant le contact entre les doigts et la surface de l'objet, un mécanisme d'ordre cognitif mettrait en jeu l'estimation du coefficient de friction et du poids de l'objet. Une fois le contact établi entre les doigts et la surface de l'objet, les récepteurs situés dans la peau informent les structures supraspinales des conditions de glissement et, de ce fait, des forces de friction à l'interface peau-objet (Johansson & Westling, 1987). Parallèlement, la force musculaire produite pour soulever l'objet conduirait à une évaluation du poids de cet objet (Johansson & Westling, 1988a). Ces sources d'information afférentes combinées permettraient le calcul de la force de préhension minimale nécessaire pour que l'objet soulevé puisse être maintenu sans glissement. Toute différence entre cette force calculée et la force initialement anticipée entraînerait un ajustement de la préhension en cours de mouvement.

De manière complémentaire, des boucles d'ajustement réflexes permettraient également de prévenir les glissements. Ces boucles associeraient, à chaque microglissement détecté à l'interface doigt-objet, une réponse motrice caractérisée par un accroissement de la force de préhension (Westling & Johansson, 1987). La latence de  $74 \pm 9$  ms mesurée pour cette réponse est environ deux fois plus longue que celle des réflexes spinaux et deux fois plus courte qu'une réponse volontaire déclenchée par stimulation cutanée. Cette réponse semble être de nature réflexe de longue latence mettant en jeu des mécanismes de traitement supraspinaux (Westling & Johansson, 1987).



Enfin ces processus de contrôle en feedback auraient donc une double finalité. Ils fonctionneraient en cours de mouvement comme une boucle sensorimotrice permettant d'ajuster de manière immédiate la force de préhension. De plus, ces réponses réflexes induiraient une mise à jour de la représentation centrale du mouvement et des forces nécessaires au soulèvement de l'objet. Ainsi, le niveau de force atteint après une réponse réflexe au glissement est maintenu tout au long du soulèvement. Ce niveau de force serait aussi déterminant pour la mise à jour des mémoires sensorimotrices qui pourront ultérieurement servir au contrôle par anticipation de la préhension.

### **Contrôle par anticipation**

Le contrôle par anticipation fait appel à des mémoires sensorimotrices qui représenteraient à la fois les propriétés physiques pertinentes de l'objet qui sera manipulé et les paramètres appropriés de la commande motrice (Johansson, 1996). Ce mode de contrôle implique que les différents paramètres du geste de soulèvement soient programmés avant le contact des doigts avec la surface de l'objet sur la base d'une estimation a priori des attributs intrinsèques de l'objet. Par exemple, lorsqu'un sujet soulève un objet pour la première fois, la programmation des forces appliquées à cet objet est déterminée en fonction de la perception qu'il a de cet objet et en fonction d'une représentation mémorisée des conditions de préhension vécues antérieurement. Si ce même objet est soulevé à plusieurs reprises, de manière consécutive, les forces nécessaires à son soulèvement pourront être anticipées d'un essai à l'autre sur la base de cette représentation mémorisée du poids et de la texture de l'objet. Ce mode de contrôle par anticipation sera donc privilégié

dans des conditions pour lesquelles les propriétés physiques de l'objet à saisir seront connues à l'avance ou encore seront prévisibles et stables (Johansson, 1998).

D'autre part, si au contraire le poids ou la texture de l'objet est modifié à l'insu du sujet et que celui-ci ne puisse pas percevoir ce changement avant le soulèvement, les forces développées dans la phase initiale du geste ne seront pas ajustées en fonction des nouveaux attributs de l'objet. Elles seront plutôt ajustées en fonction des attributs de l'objet soulevé dans les essais précédents (Johansson & Westling, 1984a, 1988a). En d'autres termes, les forces appliquées au soulèvement d'un objet présentant de nouveaux attributs seraient déterminées sur la base de l'information acquise au cours du soulèvement antérieur de l'objet (Johansson & Westling, 1984a, 1984b) ou selon les attentes du sujet (Gordon et al., 1991a, 1991b ; Johansson & Westling, 1988b).

Par ailleurs, plusieurs paradigmes expérimentaux conduisent à identifier un mode de contrôle par anticipation. Par exemple, Flanagan et ses collègues (Flanagan et al., 1993; Flanagan & Wing, 1993, 1995; Flanagan & Tresilian, 1994) ont démontré, lors de mouvements rapides du bras dans l'axe vertical avec un objet maintenu entre le pouce et l'index, que la force de saisie est modulée parallèlement aux fluctuations de la charge inertielle en fonction de l'accélération. Ces résultats suggèrent que le système nerveux central anticipe de manière précise le mouvement induit par la charge. Ceci a conduit ces auteurs à suggérer que cette anticipation soit basée sur un modèle de représentation interne du système moteur et de la mémorisation des propriétés de l'objet dans ce cas-ci, la charge de l'objet. De plus, le fait que l'information concernant le poids et les conditions de friction de l'objet puisse être transférée d'une main à l'autre, au cours de la manipulation

subséquent du même objet, supporte davantage l'idée que les propriétés physiques pertinentes de l'objet soient retenues en mémoire (Gordon et al., 1994; Johansson & Westling, 1984b, 1988b; Flanagan et al., 1995).

En résumé, tel que suggéré par ce modèle, différents mécanismes sont étroitement associés au contrôle de la force de préhension au cours du soulèvement. D'une part, des mécanismes de contrôle descendant dans lesquels l'information acquise avant le mouvement permet la spécification des différents paramètres. D'autre part, des mécanismes de contrôle ascendant qui conduisent à des ajustements de la force de préhension en réponse à des événements distincts en cours de mouvement assurant de cette façon la mise à jour constante de la trace mnémonique. Les ajustements de la force de préhension via les mécanismes ascendants sont possibles grâce aux afférences sensorielles cutanées et proprioceptives.

#### **LE RÔLE DES AFFÉRENCES SENSORIELLES DANS LA PRÉHENSION**

Les afférences sensorielles cutanées et proprioceptives constituent une source d'informations qui apparaît déterminante dans le contrôle de la saisie et de la manipulation d'objets. Lors de la saisie d'un objet de petite taille, l'information afférente la plus pertinente pour l'adaptation des commandes motrices aux propriétés intrinsèques de l'objet provient des mécanorécepteurs situés dans les couches profondes et superficielles de la peau glabre des doigts (Johansson & Westling, 1984a, 1984b; Johansson, 1996). L'activité des mécanorécepteurs cutanés est en effet essentielle à la modulation de la force de pince dans la préhension puisque, lorsque ces afférences cutanées sont bloquées par une anesthésie

locale de la surface des doigts en contact avec l'objet, l'adaptation de la force aux conditions de friction échoue complètement (Johansson & Westling, 1984a, 1984b; Westling & Johansson, 1984). Dans des conditions normales, la force de pince est ajustée environ 100 ms après le contact des doigts avec l'objet. Un ajustement initial insuffisant entraîne un ajustement secondaire qui serait contrôlé par des boucles de traitement supra-spinales (Jenner & Stephens, 1982). Cet ajustement survient 60 à 80 ms suivant le glissement afin de maintenir le ratio  $F_p/F_s$  supérieur au ratio de glissement assurant ainsi une saisie stable (Johansson & Westling, 1984a). En d'autres mots, une anesthésie locale de la surface des doigts en contact avec l'objet empêche la détection des microglissements et par conséquent cet ajustement secondaire. En revanche, les changements parallèles entre les forces de pince et de soulèvement sont préservés (Johansson & Westling, 1984a, 1984b; Westling & Johansson, 1984) suggérant que ces ajustements de force soient assurés par les afférences proprioceptives provenant des récepteurs musculaires ou des organes tendineux de Golgi (Cole & Abbs, 1988). Goodwin et al. (1972) ont montré qu'après une anesthésie du nerf digital, les sujets sont encore capables de détecter le déplacement de l'index et peuvent donner une estimation de la position de ce doigt, bien que la précision soit largement diminuée par rapport à une situation contrôlée.

Grâce à la technique de microneurographie, l'activité des mécanorécepteurs cutanés lors de la préhension a pu être analysée chez l'humain (Johansson & Westling 1987). Les récepteurs à adaptation lente (SA) et rapide (RA) de type I et de type II s'activent par bouffée au contact de leur champ récepteur (CR) avec l'objet pour des niveaux de force inférieurs à 2N mesurés chez l'homme. Cette activité semble permettre le déclenchement de la commande motrice pour le soulèvement de l'objet et facilite l'estimation des conditions

de friction. Les récepteurs RA présentent une décharge ponctuelle tandis que les récepteurs SA démontrent une activité soutenue pour la durée totale de la tâche. Ainsi, dans une séquence de préhension, ce sont les afférences cutanées RAI en particulier qui déchargent lors des phases de transition. Cette décharge brève, au début du déplacement vertical de l'objet, contribuerait à signaler la fin de l'augmentation parallèle des forces de pince et de soulèvement (Westling & Johansson, 1987). Des études plus récentes de microneurographie ont démontré que seules les afférences cutanées répondent de manière adéquate à l'application de la force de soulèvement tangentielle à la surface de la peau (Macefield & Johansson, 1996; Macefield et al., 1996). Selon ces derniers auteurs, les afférences cutanées sont également les seuls récepteurs de la main pouvant répondre à une latence assez courte pour déclencher un changement de la force de saisie à une latence inférieure à 100 ms. Par ailleurs, des stimulations électriques des afférences tactiles avaient permis d'induire des ajustements du ratio  $F_p / F_s$  avec une latence moyenne de la réponse ( $78 \pm 10$  ms) similaire à celle induite par glissement naturel ( $74 \pm 9$  ms) (Johansson & Westling, 1987). Contrairement aux afférences cutanées, les afférences proprioceptives ne répondent pas aux augmentations de la charge de manière suffisante pour leur attribuer une contribution à l'initialisation de la force de pince de même qu'à sa calibration initiale (Johansson 1998). Les afférences musculaires répondent fidèlement avec un taux de décharge relié aux changements de force appliquée et ainsi à l'activité musculaire une fois que le sujet a appliqué une force de pince initiale (Macefield & Johansson, 1996). Donc ces afférences semblent être, au départ, concernées par les événements directement reliés au muscle lui-même bien plus qu'ils n'agissent comme extérocepteurs (Johansson, 1998).

D'autre part, des études neuro-comportementales menées auprès de sujets présentant une neuropathie sensorielle périphérique ont révélé le rôle primordial du feedback cutané et proprioceptif dans le contrôle des mouvements de préhension (Fleury et al., 1995; Rothwell et al., 1982; Sanes et al., 1985; Teasdale et al., 1993). En effet, dans ces différentes études où les patients présentent une perte sensorielle sévère ou totale, des perturbations significatives dans la manipulation fine, par exemple boutonner un bouton ou saisir un objet, ont été observées. Ces patients démontrent aussi une instabilité dans la génération de force ainsi qu'une incapacité à juger la quantité de force à exercer (Rothwell et al., 1982). Rothwell et ses collaborateurs (Rothwell et al., 1982) ainsi que Sanes et ses collaborateurs (Sanes et al., 1985), rapportent que les patients présentant une neuropathie sensorielle périphérique sont incapables de maintenir une position stable de la main ni de maintenir une force isométrique contre une charge en l'absence de contrôle visuel. Le contrôle de la force constitue probablement le facteur déterminant du déficit de préhension associé à la perte de sensibilité de la main.

En définitive, les résultats de ces études fournissent plusieurs arguments en faveur d'un rôle prédominant des afférences sensorielles cutanées et proprioceptives dans la modulation des forces lors de la saisie et la manipulation d'objets. Ainsi, une fois interprétée et traitée au niveau cortical par le système sensoriel et les aires associatives pariétales, l'information acquise des afférences sensorielles sera utile pour le suivi de l'action par les structures corticales responsables de la planification et de l'exécution des mouvements de la main.

## LE CONTRÔLE CORTICAL DE LA MUSCULATURE DE LA MAIN

Malgré l'implication de plusieurs structures corticales dans le contrôle neuronal direct des mouvements de la main, telles l'aire motrice supplémentaire (AMS) et les aires motrices cingulaires (AMC), la présente section sera limitée à la contribution des aires motrices primaire (MI ou aire 4) et prémotrices (PM) ventrale et dorsale (PMv et PMd).

### LE CORTEX MOTEUR PRIMAIRE

L'importante contribution du cortex MI dans le contrôle de la musculature de la main, particulièrement dans la réalisation des mouvements indépendants des doigts, provient essentiellement de ses connexions directes avec la moelle épinière via la voie corticospinale. Suite aux travaux anatomiques de Kuypers (1960), les projections corticospinales ont été associées presque exclusivement au cortex moteur primaire. Or depuis, des études anatomiques de marquage rétrograde, à partir des segments cervicaux de la moelle épinière chez le singe, ont démontré que ces projections originent non seulement de MI, mais de plusieurs aires corticales frontales incluant les aires PMv et PMd, l'AMS et l'AMC ainsi que des aires corticales postcentrales incluant le cortex somatosensoriel primaire et secondaire (Dum & Strick, 1991a, 1991b; He et al., 1993; Porter, 1985; Porter & Lemon, 1993). Dum et Strick (1991a, 1991b) ont démontré qu'un peu plus de la moitié des projections corticospinales proviennent de régions corticales frontales autres que le cortex MI (51.5% de PM vs 48.5% de MI). Ainsi l'émergence de la relation entre cette voie, son origine corticale et l'exécution des mouvements volontaires a fait l'objet de nombreux écrits [pour une recension, voir Hepp-Reymond (1988, 1997), Lemon (1993), et Porter & Lemon (1993)]. En effet, le 20<sup>e</sup> siècle a été marqué par de nombreuses investigations qui

ont tenté d'élucider les mystères du cortex MI à travers la voie corticospinale. Ces nombreuses investigations ont permis la reconnaissance unanime du système corticomotoneuronal (i.e., des connexions directes entre des neurones corticaux et des motoneurones), une caractéristique propre à la voie corticospinale des primates.

### **Le rôle du système corticomotoneuronal dans la préhension**

Tout comme les projections corticospinales, les connexions corticomotoneuronales (CM), spécifiques à certains primates seulement, ont d'abord été associées presque de manière exclusive au cortex MI. Toutefois, des évidences anatomiques ont récemment permis d'identifier des projections corticomotoneuronales provenant non seulement du cortex MI mais également de l'AMS et de l'AMC ventrale et dorsale (Dum & Strick, 1996; Rouiller, 1996). Cependant, les connexions corticomotoneuronales provenant du cortex MI sont probablement, à ce jour, celles qui ont été les plus étudiées. De plus, les résultats d'études électrophysiologiques et de lésions réalisées par une section des fibres de la voie corticospinale suggèrent que ces connexions CM originant du cortex MI soient essentielles à l'exécution des mouvements indépendants des doigts (Bernhard et al., 1953; Landgren et al. 1962a, 1962b; Lawrence & Kuypers, 1968a).

#### *Évidences électrophysiologiques*

La suggestion originale à l'effet que le système corticomotoneuronal aurait une implication dans le contrôle des mouvements de la main est venue de Bernhard et ses collègues il y a près de 50 ans (Bernhard et al., 1953). Ces chercheurs ont mis en évidence une connexion excitatrice directe des neurones du cortex MI avec les motoneurones (MN) spinaux contrôlant la musculature distale. Plus tard Landgren et al. (1962a, 1962b), en



réexaminant la nature de ces connexions corticomotoneuronales, ont confirmé les résultats de Bernhard et al., (1953). En effet, ils ont démontré que des stimulations électriques d'impulsion unique du cortex MI évoquent des potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) dans les motoneurones cibles de la moelle épinière. La courte latence inférieure à 1 ms de ces PPSE constitue un argument puissant en faveur d'une présence de connexions monosynaptiques entre le cortex moteur primaire et les motoneurones. L'équipe de Phillips (Clough et al., 1968) a pour sa part démontré que les PPSE, enregistrés suite à une stimulation du cortex moteur, ont une amplitude plus élevée pour les motoneurones innervant les muscles intrinsèques de la main que pour les autres muscles du bras. Ces résultats ont été confirmés plus tard par Fritz et ses collègues (1985) et Lemon (1990) qui ont mesuré la taille des PPSE monosynaptiques induits par stimulation directe des fibres de la voie pyramidale pour les MN associés à l'innervation des différents muscles du bras et de la main chez le primate. Ainsi, l'importance fonctionnelle du cortex moteur pour la dextérité manuelle repose essentiellement sur l'organisation anatomique de ses patrons de connectivité corticospinaux, particulièrement ses patrons de connexions corticomotoneuronales, avec les motoneurones de la musculature de la main.

### *Évidences de lésions*

Les expériences classiques de lésions réalisées par Lawrence et Kuypers (1968a, 1968b) sont probablement à l'origine d'un intérêt croissant pour le contrôle neuronal de la musculature de la main. Leurs travaux ont permis de mettre en évidence l'importance du système corticospinal dans les fonctions motrices de la main, en particulier celles relatives à la dextérité manuelle. Ces chercheurs ont effectué des sections bilatérales complètes de la voie pyramidale chez le singe et ont observé que le comportement moteur général était

pratiquement inchangé. En fait, la faiblesse musculaire du bras associée à la lésion s'atténue graduellement et l'animal récupère rapidement la capacité de positionner sa main de façon précise. Toutefois, ces lésions conduisent à une incapacité permanente d'exécuter des mouvements indépendants des doigts. Ce déficit s'est exprimé par l'incapacité d'extraire de la nourriture à l'intérieur de petites cavités circulaires requérant l'opposition du pouce et de l'index (Lawrence & Kuypers, 1968a). Ainsi, selon ces expériences, une section complète de la voie pyramidale abolit la capacité d'utiliser la pince de précision. Passingham et ses collaborateurs (Passingham et al., 1983) ont rapporté des observations similaires pour des lésions du cortex moteur primaire. Dans leur étude, les singes étaient eux aussi incapables de saisir un objet à l'aide du pouce et de l'index. En fait, ces animaux avaient perdu la capacité de bouger les doigts un à la fois et ce déficit n'était observé que si la lésion était complète.

Une autre étude menée par Hepp-Reymond et Wiesendanger (1972) a révélé qu'après une section complète des axones de la voie pyramidale chez le singe, même si la section est bilatérale, l'animal est capable après une courte période de récupération, d'exercer une force entre le pouce et l'index. L'exécution est lente et la lenteur est irréversible pour les cas de pyramidotomie bilatérale. Cependant avec le temps et avec un entraînement régulier, les singes sont parvenus à saisir des morceaux de nourriture avec les extrémités distales à l'intérieur de petites cavités circulaires et leur maladresse initiale avait disparu. Ces observations ont été confirmées plus tard par Chapman et Wiesendanger (1982) qui ont fait la description des stratégies utilisées par les animaux afin de compenser leurs déficits. Ces auteurs ont cependant procédé à des lésions unilatérales incomplètes de 66, 85 et 87% des fibres de la voie pyramidale. À première vue les résultats rapportés par

Hepp-Reymond et Wiesendanger (1972) paraissent contradictoires à ceux de Lawrence et Kuypers (1968a, 1968b), mais la tâche de Hepp-Reymond et Wiesendanger (1972), qui consistait à presser une jauge de contrainte, n'imposait pas aux animaux de bouger le pouce et l'index indépendamment des autres doigts. Leurs résultats suggèrent surtout que la récupération est possible, qu'elle peut être favorisée par un entraînement intensif et que la pince de précision ne requiert peut-être pas un contrôle aussi rapide que les mouvements indépendants des doigts. Dans une autre étude, impliquant le même modèle animal ainsi que la même tâche à l'exception de l'ajout des mesures de temps de réaction et de mouvement, Hepp-Reymond et al. (1974) ont pratiqué une pyramidotomie unilatérale et ont noté que les déficits étaient davantage observés dans la phase dynamique de la tâche que dans la phase de maintien statique des forces de préhension.

Par ailleurs, combinées aux évidences de lésions, les inactivations corticales réversibles réalisées plus récemment ont aussi contribué à déterminer l'importance du cortex MI dans le contrôle de la musculature des doigts. En effet, des injections intracorticales d'un agoniste des récepteurs GABAA, le muscimol, ont été utilisées afin d'inactiver temporairement la représentation de la main du cortex MI et ont clairement démontré des déficits dans les performances motrices (Kubota, 1996; Rouiller et al., 1997; Schieber & Poliakov, 1998). Kubota (1996) a étudié l'effet d'une injection de muscimol dans le cortex MI du singe dans une tâche de saisie de nourriture à l'intérieur de petites cavités circulaires à l'aide du pouce et de l'index. Il a observé une lenteur dans les mouvements ainsi que des temps de réaction plus longs, de la main controlatérale à la région corticale injectée. De plus, les déficits induits par l'injection étaient davantage prononcés pour les mouvements des doigts en extension comparativement à ceux en flexion

(Kubota, 1996). Suite à une inactivation partielle du cortex MI, Schieber et Poliakov (1998) ont rapporté des observations similaires à celles de Kubota (1996) quant à la lenteur dans les mouvements. Ces auteurs ont aussi rapporté l'incapacité d'exécuter des mouvements indépendants de certains doigts en plus d'une faiblesse musculaire, dans une tâche qui consistait à effectuer une flexion ou une extension indépendante de chacun des doigts. Des diodes lumineuses étaient utilisées afin d'indiquer à l'animal lequel des mouvements devait être réalisé ainsi que le doigt sollicité à la réalisation du mouvement. Les effets de l'inactivation étaient dispersés. Par exemple un doigt non affecté par l'inactivation pouvait se retrouver entre deux doigts affectés et les mouvements en flexion d'un doigt donné pouvaient être intacts alors que les mouvements en extension de ce même doigt étaient altérés. L'inactivation partielle du cortex MI pouvait aussi produire une lenteur et une faiblesse musculaire dissociées de la perte des mouvements indépendants des doigts. Ces résultats suggèrent un contrôle individuel des mouvements des doigts largement distribué dans la région de la main du cortex MI. Les effets d'une inactivation de la représentation de la main du cortex MI sur le contrôle indépendant des doigts et sur le contrôle de la force dans la pince de précision n'ont cependant pas été testés.

D'autre part les études portant sur le développement ont également conduit à certaines révélations. Les travaux réalisés par Lawrence et Hopkins (1976) indiquent que les singes rhésus ne développent pas la capacité de bouger les doigts indépendamment les uns des autres avant l'âge de sept ou huit mois approximativement. Alors, si une lésion de la voie corticospinale est réalisée en bas âge avant, entre autres, la maturation des connexions CM, elle va supprimer le développement de la pince de précision puisque les mouvements indépendants des doigts ne pourront pas se développer normalement (Lawrence & Hopkins,

1976). En effet, les études sur le développement postnatal des projections corticospinales démontrent le rôle primordial des connexions CM dans l'exécution des mouvements indépendants des doigts. Kuypers (1962), à l'aide d'une technique de dégénération des axones corticospinaux, a démontré que les singes rhésus nouveau-nés, quatre jours suivant la naissance, ne présentent pas de connexions corticomotoneuronales. Les résultats de Kuypers (1962) démontrent qu'à la naissance, les fibres corticospinales ont atteint la matière blanche à tous les niveaux de la moelle épinière, qu'il y a des terminaisons au niveau de la zone intermédiaire, mais pas dans les noyaux moteurs à l'exception de quelques fibres présentes à la limite dorsale du noyau moteur latéral au niveau cervical 8. Ces observations ont conduit Kuypers (1962) à conclure que les synapses corticospinales qui contactent les MN de la corne ventrale n'existent pas encore. Plus récemment, à l'aide de traceurs antérogrades, Armand et ses collègues (Armand et al., 1994, 1997) ont réexaminé le développement de la voie corticospinale chez le singe et ont rapporté des observations similaires quant à la quantité de projections CM présentes à la naissance. La maturation de ces projections semble se poursuivre au moins jusqu'à la deuxième année de vie (Armand et al., 1997). À l'inverse la distribution des projections corticospinales au niveau de la zone intermédiaire est similaire à la naissance et à l'âge adulte bien qu'une augmentation marquée de la densité de ces projections est observée au cours des premiers mois de la vie (Armand et al., 1997).

L'ensemble de ces études anatomiques et de lésions expérimentales qui ont largement été utilisées comme méthode d'approche de l'organisation anatomo-fonctionnelle du système corticospinal ont principalement confirmé l'existence des connexions corticomotoneuronales. Toutefois, l'identification des cellules corticomotoneuronales ainsi

que leurs propriétés fonctionnelles n'avaient pas été démontrées à cette époque. Fetz et Cheney (1980) ont grandement contribué à l'identification de ces cellules par l'utilisation de la technique dite du "Spike-Triggered Averaging (STA)".

### **La technique du "spike-triggered averaging"**

#### *Description*

La technique du STA permet le moyennage de l'activité électromyographique (EMG) temporellement couplée aux impulsions de décharge des neurones CM. L'activité EMG représente la somme de l'activité d'une population d'unités motrices. Considérant que les trains de potentiels d'action des MN sont transmis aux unités motrices avec une très grande fidélité (relation unitaire), l'activité EMG constitue donc un témoin de l'activité des MN. Ainsi, quand l'activité EMG rectifiée d'un muscle donné est moyennée, ce moyennage étant synchronisé sur la décharge naturelle de la cellule corticale, une brève augmentation de l'activité EMG est observée quelques millisecondes après la décharge neuronale (facilitation post-impulsion). La technique du STA permet donc de quantifier l'influence directe qu'ont les cellules CM sur l'activité des MN innervant les muscles distaux en terme d'intensité et de distribution. La latence, l'amplitude et la durée de la facilitation de l'activité EMG observées par cette technique du STA, compatibles avec les caractéristiques des PPSE des MN, suggèrent que cette influence soit principalement médiée par des connexions CM monosynaptiques malgré une participation possible des influences polysynaptiques (Fetz & Cheney, 1980; Porter, 1985).

### *Contribution de la technique du STA aux connaissances actuelles*

Grâce à cette technique, Fetz et Cheney (1980) ont démontré que l'activité d'un neurone CM permet d'induire une facilitation de plusieurs muscles synergistes coactivés durant la flexion ou l'extension du poignet. Ces résultats témoignent de la divergence, suggérée électrophysiologiquement et anatomiquement, des projections spinales de la voie pyramidale vers plusieurs groupes de MN (Asanuma et al., 1979; Shinoda et al., 1979, 1981).

Les études du STA ont également montré que ce sont les cellules CM du cortex moteur primaire qui assurent le fractionnement des activités musculaires nécessaires à la production des mouvements indépendants des doigts. Muir et Lemon (1983) et Buys et ses collaborateurs (1986), ont montré, par le biais de cette technique du STA, que les neurones CM qui induisent une facilitation de l'activité EMG des muscles intrinsèques de la main ainsi que d'autres neurones non-identifiés, sont moins actifs durant la prise en puissance que durant la pince de précision, même si l'activité EMG associée à la prise en puissance est plus grande. Les cellules CM du cortex MI qui produisent une facilitation post-impulsion dans les muscles intrinsèques de la main seraient plus fréquentes et plus grandes que celles qui induisent une facilitation des muscles extrinsèques localisés dans l'avant-bras (Lemon et al., 1991). La démonstration que la majorité des cellules CM facilite l'activité EMG, non pas d'un seul muscle mais d'un nombre restreint de muscles cibles, constituant leur "champ moteur" ainsi nommé par Fetz et Cheney (1980), est une autre contribution majeure associée à la technique du STA. Ce patron de facilitation aurait possiblement un rôle dans le fractionnement de l'activation musculaire lors des mouvements de précision des doigts plutôt que dans le taux d'activation musculaire (Muir, 1985; Lemon et al., 1991).

Récemment, Bennett et Lemon (1996) ont fait la démonstration que les cellules CM peuvent contrôler la chronologie des différentes activités musculaires des mouvements indépendants des doigts grâce à des variations de leurs effets facilitateurs sur leurs muscles cibles. Leur devis expérimental imposait à l'animal d'utiliser le pouce et l'index pour appuyer sur deux leviers liés à des ressorts afin de les rapprocher et de les maintenir dans cette position (phase dynamique et statique). Puisque les deux leviers étaient indépendants, un contrôle séparé des mouvements de chaque doigt était nécessaire. Les cellules CM enregistrées durant la phase dynamique de la tâche ont été sélectionnées selon trois critères : (1) elles devaient être actives dans la tâche, (2) elles devaient faciliter de façon différenciée au moins deux muscles intrinsèques de la main (dits M1 pour le muscle le plus facilité et M2 pour celui le moins facilité) et (3) ces deux muscles devaient être activés à des moments différents de la phase dynamique. Toutefois, durant la phase statique, ces muscles étaient coactivés de façon comparable. Deux types de cellules capables de fractionner les mouvements des doigts ont été identifiés. Soixante pour-cent des cellules étaient plus actives lorsque le muscle M1 était le plus actif et leurs effets facilitateurs sur le muscle M1 étaient simultanément renforcés. En revanche, leurs effets facilitateurs sur le muscle M2 n'étaient pas modifiés lorsque celui-ci était le plus actif. À l'inverse, 25% des cellules étaient plus actives lorsque le muscle M2 était le plus actif. Ces cellules se sont également distinguées des précédentes puisque leurs effets facilitateurs sur les muscles M1 et M2 étaient tous deux renforcés pendant la phase où le muscle était le plus actif.

Le même paradigme expérimental d'appui entre le pouce et l'index sur deux leviers a aussi permis de montrer, lors du maintien d'une prise manuelle, que les cellules CM codent



les forces isométriques générées par les différents doigts. Les premières observations de corrélation entre l'activité cellulaire du cortex MI et la force isométrique des doigts ont été rapportées pour des cellules non identifiées en tant que cellules CM (Smith et al., 1975; Hepp-Reymond et al., 1978; Wannier et al., 1991). Par la suite Maier et ses collègues (Maier et al., 1993) ont obtenu des résultats comparables avec des cellules CM. Parmi les cellules contrôlant les muscles de la main, seulement la moitié d'entre elles codent la force isométrique de la prise. Les corrélations entre l'activité cellulaire et les forces isométriques sont plus étroites pour les cellules dont les champs moteurs sont les moins étendus. Elles sont également plus étroites pour des forces de faible amplitude et si l'on considère la force exercée par un seul doigt plutôt que celle exercée par les deux doigts. Ces résultats confirment que le système CM intervient dans le fractionnement des forces de prise et surtout lors des mouvements "fins" des doigts. Lors de la préhension fine entre le pouce et l'index, Lemon (1993) a observé que la majorité des cellules CM sont davantage actives pendant le mouvement dynamique de pince nécessitant un contrôle précis du geste que pendant le maintien statique de la préhension.

### **Contribution du cortex moteur primaire à la pince de précision**

L'ensemble des études discutées précédemment présente plusieurs arguments permettant d'attribuer au cortex MI un rôle particulier dans la pince de précision. En plus d'exercer un contrôle direct sur les MN de la musculature distale, ces neurones du cortex MI impliqués dans des mouvements de la main reçoivent également de nombreuses afférences proprioceptives et cutanées fonctionnellement reliées au champ cortical effecteur (Fetz et al., 1980; Lemon, 1981a, 1981b; Lemon & Porter, 1976; Lemon et al., 1976; Picard & Smith, 1992a, 1992b; Rosen & Asanuma, 1972; Strick & Preston, 1982a, 1982b, 1983).

Ceci suggère que le cortex MI ait aussi une implication dans l'intégration sensorimotrice primordiale à la régulation de la force dans les gestes de préhension.

Les afférences cutanées de la main induisent, à courte latence, une excitation puissante des neurones du cortex moteur primaire (Lemon, 1981a; Lemon & Porter, 1976; Rosen & Asanuma, 1972) qui pourrait être à l'origine du réflexe musculaire cutané à longue latence (Jenner & Stephens, 1982), de façon similaire à l'excitation musculaire réflexe induite par les afférences proprioceptives (Cheney & Fetz, 1984). Lemon (1981a) a démontré que les neurones du cortex MI recevant des afférences cutanées des doigts sont particulièrement actifs durant les mouvements précis des doigts par exemple durant la pince de précision comparativement à la prise de puissance. Asanuma et Arissian (1984) ont fait la démonstration directe de l'influence des afférences somesthésiques sur le cortex MI dans le contrôle de la pince de précision. Ces auteurs ont montré qu'une réduction substantielle des afférences somesthésiques au cortex MI, par la section des colonnes dorsales et des voies associatives du cortex somatosensoriel primaire au cortex MI, entraîne une altération de la pince de précision similaire à celle observée lors de la section de la voie pyramidale chez le singe (Lawrence et Kuypers 1968a, Lawrence et Hopkins 1976).

D'autre part, les enregistrements électrophysiologiques réalisés par Picard et Smith (1992a, 1992b) dans la partie caudale du cortex MI ont permis d'identifier des populations de neurones démontrant une modulation de leur activation tant en fonction des variations de force de pince appliquée qu'en fonction des propriétés intrinsèques de l'objet tels la texture et le poids. Ces résultats supportent à nouveau le fait que ces neurones du cortex MI soient

impliqués dans le contrôle des mouvements des doigts et dans l'intégration sensorimotrice qui a lieu au cours de la préhension.

## **LE CORTEX PRÉMOTEUR**

### **Subdivisions anatomiques du cortex prémoteur**

Traditionnellement, le cortex prémoteur (PM) du singe était considéré comme une seule entité correspondant à la partie latérale de l'aire 6 de Brodmann. Cependant des données accumulées à partir d'études anatomiques et physiologiques ont contribué à modifier cette vision reconnaissant maintenant une division du cortex PM en au moins deux sous-aires (pour une meilleure recension voir Humphrey & Tanji, 1991; Wise et al., 1991). Le membre inférieur de l'aire 6, latéral à l'éperon du sillon arcué, fait référence au cortex prémoteur ventral (PMv) alors que la partie rostrale à la représentation du membre inférieur du cortex MI et à la fois médiale à l'éperon du sillon arcué est reconnue comme étant le cortex prémoteur dorsal (PMd). Dans une autre nomenclature communément utilisée, définie entre autres par Rizzolatti et ses collaborateurs, la distinction entre la portion caudale et la portion rostrale du cortex PMd se fait par l'appellation de l'aire F2 et de l'aire F7, respectivement, alors que le cortex PMv se caractérise par l'aire F4 représentant sa partie caudale et l'aire F5 représentant sa partie rostrale (Gentilucci et al., 1988; Matelli et al., 1985, 1989, 1991; Rizzolatti et al., 1988). Ces subdivisions anatomiques ont conduit à considérer un rôle fonctionnel distinct des cortex PMd et PMv dans le contrôle moteur.

### **Le rôle du cortex prémoteur dans le contrôle des mouvements volontaires**

Le rôle du cortex PM dans la préparation et l'exécution des mouvements volontaires est bien établi depuis les nombreuses études de lésions expérimentales et les études

électrophysiologiques réalisées chez l'animal (pour une meilleure recension voir Kurata, 1994; Wise, 1985; Wise et al., 1996). Toutefois, l'ensemble de ces études propose une contribution fonctionnelle distincte des cortex PMv et PMd à la préparation et à l'exécution motrices. La présente section sera d'abord consacrée au rôle de ces aires corticales dans la préparation et l'exécution des mouvements guidés ou déclenchés par des signaux sensoriels. Ensuite, issue des études de lésion et d'inactivation corticale réversible, la contribution de ces aires au contrôle des mouvements particulièrement dans les comportements moteurs conditionnés sera présentée.

Une variété d'études neurophysiologiques suggère que le cortex PM joue un rôle dans la préparation et l'exécution des mouvements guidés ou déclenchés par des signaux visuels bien que les paradigmes expérimentaux utilisés varient d'une étude à l'autre. Certaines études ont utilisé des tâches pour lesquelles le signal sensoriel servait à déclencher l'exécution du mouvement (Godschalk et al., 1985; Kurata & Wise, 1988b; Mushiake et al., 1991; Okano & Tanji, 1987) ou guidait la sélection du mouvement approprié entre deux ou plusieurs alternatives (Boussaoud & Wise, 1993a; Halsband & Passingham, 1985; Kurata & Wise, 1988a; Petrides 1982). D'autres études se sont intéressées à l'activité cellulaire du cortex PM dans des tâches motrices impliquant un délai entre l'émission d'un signal instructeur et un second signal déclenchant le mouvement à produire (Crammond & Kalaska, 1994; Godschalk et al., 1981; Kurata 1989, 1993; Weinrich & Wise, 1982; Weinrich et al., 1984). Dans ce dernier contexte des neurones démontrant une activité soutenue lors du délai (*set-related activity*) ont été plus fréquemment enregistrés dans le PMd que dans le PMv (Kurata, 1993; Kurata & Wise, 1988a, 1988b; Weinrich & Wise, 1982; Weinrich et al., 1984). Selon les auteurs, cette

activité « set-related » refléterait la direction des mouvements du membre (Kurata & Wise, 1988b; Weinrich & Wise, 1982; Weinrich et al., 1984; Wise & Mauritz, 1985). Par exemple, si le mouvement devant être exécuté est le même, la majorité des neurones du PMd ayant une activité « set-related » démontre des changements similaires avant le mouvement du membre sans tenir compte si l'instruction est donnée par un signal conditionnel ou direct ou encore par un signal externe ou interne (Kurata & Wise, 1988a). Lorsqu'un signal instructeur visuel commande l'exécution d'un mouvement vers soit la même direction que sa position (signal), soit vers une direction différente de sa position ou encore une absence de mouvement, les réponses préparatoires précoces du cortex PMd sont identiques dans les trois conditions, car la sélectivité de la réponse est associée au signal instructeur. À l'inverse les réponses préparatoires tardives diffèrent. Si le mouvement doit être réalisé vers une direction autre que celle du signal instructeur, elles manifestent une nouvelle sélectivité directionnelle, associée cette fois à la direction du mouvement (Crammond & Kalaska, 1994; Di Pellegrino & Wise, 1993). Dans une étude plus récente Kalaska et Crammond, (1995) ont démontré que, si au contraire aucun mouvement ne doit être réalisé, la réponse préparatoire s'éteint. Globalement, le paradigme expérimental utilisé par ces derniers auteurs consistait en des mouvements d'atteinte manuelle visuellement guidés dans deux directions opposées selon des directives « GO/NOGO ». Un délai entre le signal instructeur et l'exécution du mouvement était imposé à l'animal. Les résultats obtenus concordent avec l'hypothèse selon laquelle les transformations sensorimotrices du programme moteur impliquent, successivement, un processus purement sensoriel qui consiste au traitement des signaux environnementaux, un processus associatif qui consiste au traitement des signaux environnementaux en fonction de leur contexte et enfin un

processus moteur qui fait appel à la spécification des caractéristiques cinématiques et dynamiques du mouvement (Shen & Alexander, 1997b).

Wise et ses collègues (Boussaoud et Wise, 1993a; Di Pellegrino et Wise, 1993) ont pour leur part démontré que l'activité « set-related » du cortex PMd est distincte de celle observée dans le cortex PMv. Par exemple, Boussaoud et Wise (1993a) ont examiné la relation entre un stimulus visuospatial et l'activité neuronale des cortex PMd et PMv lors d'un délai dans différentes conditions. Ils ont utilisé le même stimulus pour induire deux réponses comportementales distinctes. En premier lieu, le stimulus visuospatial était utilisé comme signal attentionnel (la localisation spatiale du stimulus devait être mémorisée) et en deuxième lieu, le même stimulus servait de signal instructeur/conditionnel. Le stimulus attentionnel qui consistait en un carré rouge ou vert était d'abord présenté. Il indiquait la position spatiale où le stimulus conditionnel serait à son tour présenté après un délai variable de 0.2s, 0.6s ou 0.8s. Le stimulus conditionnel impliquait deux alternatives de présentation. La première alternative impliquait un carré identique à celui du stimulus attentionnel et qui était présenté à la même position spatiale que le stimulus attentionnel. Ce signal représenté par le carré indiquait à l'animal de toucher l'une des deux cibles présentes selon une règle conditionnelle spécifique basée sur la couleur du signal. Ainsi un carré vert signifiait de toucher la cible de droite alors qu'un carré rouge signifiait de toucher la cible de gauche. La deuxième alternative consistait à la présentation simultanée de deux carrés, un vert et un rouge. Dans ce cas-ci, seul le carré apparaissant à la même position spatiale que le stimulus attentionnel détenait l'instruction qui était toujours basée selon la couleur de ce carré. L'autre carré n'avait aucune signification. Ensuite suivant un délai, le signal instructionnel disparaissait et l'animal disposait d'une seconde pour toucher la cible

appropriée. Leurs résultats indiquent que la majorité des neurones du PMd (55%) présentait une plus grande activité lorsque le stimulus représentait à la fois un signal instructeur et conditionnel que lorsqu'il représentait un signal attentionnel. En revanche, seulement 36% des neurones du cortex PMv ont démontré une modulation de leur activité suivant ce stimulus instructeur/conditionnel alors que 64% de ces neurones du PMv ont démontré une plus grande modulation suivant le signal attentionnel. D'autres études ont également rapporté des changements dans l'activité du PMd lors d'un délai suivant un stimulus instructeur donné (e.g., Kurata, 1989, 1993).

Dans une étude subséquente, mettant en jeu un paradigme expérimental similaire à celui décrit ci-haut, Boussaoud et Wise (1993b) ont suggéré que l'activité neuronale (signal-, set- et movement-related) du PMd est davantage dépendante du mouvement qui sera initialisé alors que les cellules du PMv sont davantage influencées par les propriétés du stimulus visuel. Leur étude consistait à comparer l'activité neuronale d'une part, lorsque le même stimulus visuel guidait différents mouvements des membres et, d'autre part, quand différents stimuli visuels guidaient le même mouvement. La majorité des neurones dans le PMv (68%) ont démontré un niveau d'activité significativement dépendant des caractéristiques du stimulus plutôt que de la réponse motrice induite par ce stimulus. Ces résultats concordent avec ceux d'une étude précédente réalisée par Kurata et Tanji (1986). Ces derniers auteurs rapportent que 35% des cellules enregistrées dans le cortex PM ont répondu préférentiellement à un ou deux des trois signaux visuels utilisés pour induire un mouvement identique. À l'inverse la majorité des neurones du PMd (64%) dépendait de l'action motrice qui était induite. Ces études supportent l'hypothèse que le PMd et le PMv pourraient jouer un rôle distinct dans le contrôle moteur possiblement en traitant

différemment l'information pour les programmes moteurs. Il est suggéré que le PMd contribuerait principalement à la préparation motrice par l'intégration des programmes neuronaux nécessaires aux actions intentionnelles et à l'exécution en fonction du contexte comportemental. Le PMv serait quant à lui davantage spécialisé dans l'exécution motrice sous guidage visuel. Il est d'ailleurs connu que les réponses cellulaires du cortex PMv reliées au mouvement sont plus fréquentes que les réponses reliées à la préparation (Kurata, 1993). De plus, ces réponses cellulaires sont plus importantes si le mouvement est guidé visuellement que s'il est mémorisé (Mushiake et al., 1991).

Par ailleurs, plusieurs études ont souligné que la décharge cellulaire du cortex PMd est modulée de manière importante par le degré de compatibilité entre les stimuli sensoriels et les réponses motrices à produire (Crammond & Kalaska, 1994; Wise et al., 1996, 1997; Shen & Alexander, 1997a, 1997b) ainsi que lors d'apprentissage de règles associatives arbitraires (Mitz et al., 1991). Mitz et ses collègues (1991) ont entraîné des singes à répondre par des mouvements spécifiques du bras à des stimuli visuels spécifiques. Une fois la tâche bien maîtrisée, les animaux ont dû apprendre à produire les mêmes mouvements en association à d'autres stimuli visuels. Dans un premier temps, les cellules du cortex PMd activées lors des associations visuomotrices familières ont cessé de répondre, même si l'animal produisait par hasard une réponse correcte. Puis, progressivement ces cellules ont retrouvé leurs réponses sélectives, parallèlement à l'amélioration des performances de l'animal. Ces résultats soulignent le rôle du cortex PMd dans la sélection des réponses motrices appropriées aux stimuli environnementaux.

D'autre part, les études de lésion corticale ont largement contribué à déterminer le



rôle du cortex PM dans le contrôle des mouvements volontaires particulièrement dans les comportements moteurs conditionnés. Il a d'ailleurs été suggéré que le cortex PM, parmi les différentes aires corticales, était le seul à avoir une implication dans les comportements moteurs conditionnés car une ablation bilatérale complète du cortex PM chez des singes a démontré un déficit sévère dans la performance de tâches motrices conditionnées (Halsband & Passingham, 1985; Passingham, 1988). Des résultats similaires ont été obtenus par Petrides (1982) qui avait entraîné trois singes à saisir une poignée ou à presser un bouton en fonction de l'objet qui leur était présenté. Après ablation de la portion supérieure au sillon arcué, incluant les banques postérieures de l'aire 6 et antérieures de l'aire 8 ainsi que la convexité dorsale de l'aire 8, les animaux ont été incapables de réapprendre la tâche. Des études réalisées chez des patients humains, présentant une lésion du cortex PM, ont aussi démontré ce genre de déficits pour des tâches similaires (Halsband & Freund, 1990). Les études de lésions qui ont suivi chez l'animal ont démontré que le cortex PMd était davantage responsable de ce déficit que le cortex PMv (Passingham, 1989; Petrides, 1985).

Dans d'autres études où l'on a procédé à des inactivations réversibles de régions corticales sélectives, des résultats similaires aux études d'ablation corticale ont été observés. Les singes ayant reçu une injection de muscimol dans le PMd où le nombre de neurones « set- » et « movement-related » est important, présentaient un comportement spécifique. En effet, ils commettaient un nombre significatif d'erreurs dans la détermination de la direction des mouvements du poignet (flexion ou extension) lorsque ces mouvements étaient guidés conditionnellement mais pas lorsqu'ils étaient guidés en fonction de la direction (Kurata & Hoffman, 1994). Quand le muscimol était injecté dans le PMv où une grande concentration de neurones reliés au mouvement a été enregistrée, aucune erreur

directionnelle n'a été observée. Les mouvements initiés étaient cependant d'amplitude plus faible et de vitesse moindre qu'avant l'injection (Kurata & Hoffman, 1994). Ainsi, les études d'ablation et d'inactivation réversible du cortex PMd mènent à une incapacité d'apprendre les règles associatives nécessaires à la sélection d'une action motrice appropriée.

Les résultats de l'étude de Wise et de ses collègues (1997) supportent l'hypothèse que l'activité des neurones du cortex PMd reflète de façon prioritaire les signaux visuomoteurs plutôt que les signaux purement sensoriels ou moteurs. D'ailleurs quand des stimuli visuels sont utilisés, le déficit est spécifique aux associations visuomotrices plutôt qu'aux signaux visuovisuels. Dans une tâche visuomotrice, la couleur d'un objet détermine l'action à exécuter par exemple tirer ou pousser un levier. Dans la tâche visuovisuelle, par contre, la couleur indique plutôt à l'animal lequel des objets il faut déplacer et dans quel ordre de sorte à recevoir une récompense. De manière générale, les animaux avec une lésion du cortex PMd ne performant pas bien dans des tâches où le signal détermine dans quelle direction déplacer un objet. Cependant, dans une tâche où un signal similaire indique lequel de deux objets il faut déplacer, ces mêmes animaux présentent un apprentissage et un niveau de performance normaux (Halsband & Passingham, 1982, 1985; Passingham, 1985a; Petrides, 1987). Si c'est la couleur d'un levier qui détermine l'instruction soit de le tirer ou de le pousser (Passingham, 1985a, 1985b, 1986), les animaux ayant subi une ablation du PMd ne démontrent pas de déficit dans la réalisation de la tâche. Ces résultats suggèrent que le PMd ne soit pas nécessaire à la performance si l'instruction motrice constitue une partie intrinsèque de l'objet qui sera manipulé, alors qu'il serait essentiel si l'instruction motrice est spatialement dissociée de cet objet.

Enfin, l'ensemble de ces études a permis d'établir la contribution fonctionnelle respective des cortex PMv et PMd dans le contrôle des mouvements volontaires guidés par des signaux sensoriels de façon générale. Cependant, puisque la majorité de ces études utilisent des tâches mettant en jeu le membre supérieur en entier à l'opposé de la musculature distale, ces études nous apprennent peu sur le rôle des cortex PMv et PMd dans le contrôle des mouvements distaux.

### **Implication du cortex prémoteur dans les mouvements distaux**

Les connexions directes entre les cortex prémoteurs ventral et dorsal et, d'une part, la région de la représentation du bras du cortex moteur primaire et, d'autre part, les segments cervicaux de la moelle épinière (Barbas & Pandya, 1987; Dum & Strick, 1991a, 1991b; Godschalk et al., 1984; He et al., 1993; Matelli et al., 1986; Muakkassa & Strick, 1979), laissent supposer que ces aires sont impliquées dans le contrôle de la musculature du poignet et des doigts. Toutefois, les neurones reliés aux mouvements des doigts ont été davantage observés dans le cortex PMv (Mushiake et al., 1991; Okano et Tanji, 1987; Tanji et al., 1988; Rizzolatti et al., 1988) voire même la portion rostrale (aire F5) du cortex PM ventral (Gentilucci et al., 1988; Kurata & Tanji, 1986). Ces derniers auteurs (Gentilucci et al., 1988; Kurata & Tanji, 1986) ont rapporté que la portion caudale du cortex PMv regroupait principalement des neurones reliés aux mouvements proximaux. L'équipe de Rizzolatti (Rizzolatti et al., 1981a, b) a d'ailleurs rapporté une représentation de la main dans la partie rostrale du cortex PMv (aire F5). Plus récemment, Hepp-Reymond et ses collègues (Hepp-Reymond et al., 1994), ont pour leur part rapporté des cellules reliées à la main dans la portion caudale du cortex PMv (aire F4). De plus, par opposition à la forte

relation controlatérale observée dans le cortex moteur primaire, Tanji et ses collègues (1988) ont observé que la majorité des neurones du cortex PMv ne sont pas seulement reliés à l'exécution des mouvements controlatéraux des doigts, mais participent aussi aux mouvements bilatéraux et ipsilatéraux. La modulation de l'activité neuronale dans chacune de ces aires lors de la réalisation de mouvements distaux suggère que ces deux aires soient reliées aux mouvements de préhension (Gentilucci et al., 1988; Hepp-Reymond et al., 1994; Kurata, 1989, 1993; Kurata & Tanji, 1986; Okano & Tanji, 1987; Rizzolatti et al., 1981a; 1988).

#### *Contribution du cortex prémoteur dans la préhension*

Contrairement aux nombreuses études sur l'activité du cortex PM dans les mouvements du membre supérieur, particulièrement les mouvements d'atteinte manuelle, la préhension et plus spécifiquement la pince de précision ont été beaucoup moins utilisées dans les études sur le cortex prémoteur. L'étude de Rizzolatti et al., (1988) a démontré que les neurones impliqués dans les mouvements de la main présentent des caractéristiques fonctionnelles particulières. Ils sont activés lors de mouvements spécifiques. Les plus nombreux répondent lors de la prise manuelle des objets ("grasping neurons") à des moments différents de la phase de préconfiguration de la prise. Pour la majorité de ces neurones, 85% environ, les réponses sont spécifiques à un type de prise soit la pince pouce-index, la prise digitale ou la prise manuelle impliquant un contact de la paume de la main avec l'objet. Une autre classe de neurones nommés "holding neurons" sont activés durant toute la durée du contact de la main avec l'objet et là encore les réponses sont spécifiques à un type de prise. Des neurones plus rares, 5% environ, répondent pour leur part lorsque l'animal endommage l'objet saisi. Ces neurones sont nommés "tearing neurons". D'après

les résultats de Rizzolatti et al. (1988), dans tous les cas il semble y avoir une sous-spécificité des réponses en fonction de la configuration de la main assurant la prise.

Selon Rizzolatti et ses collègues (Rizzolatti et al., 1988), les caractéristiques de ces réponses motrices témoignent de l'existence dans la partie rostrale du cortex PMv (aire F5) d'un "vocabulaire moteur", voire même de l'existence de plusieurs types de programme des mouvements de la main. Certains programmes auraient pour rôle la spécification de la catégorie du mouvement comme la pince pouce-index, alors que d'autres seraient responsables de spécifier les effecteurs à mobiliser tels le pouce et l'index et d'autres encore seraient en mesure d'assurer l'organisation de l'action.

Par ailleurs, l'existence de neurones dans le cortex PMv reliés aux mouvements des doigts ainsi qu'à la préhension ont conduit d'autres chercheurs à s'interroger sur les issues fonctionnelles de ces neurones. Le groupe de Hepp-Reymond (Hepp-Reymond et al., 1994) s'est intéressé à savoir si ces cellules représentant les doigts seraient également actives durant la génération et le contrôle de la force de pince entre le pouce et l'index. Afin de répondre à cette question ils ont utilisé une tâche visuomotrice qui consistait à produire une rampe de force précise suivie par une période de maintien de la force sur un transducteur. Deux ou trois niveaux de force consécutifs étaient présentés au hasard. Une cible visuelle sur un écran placé devant l'animal lui indiquait le niveau actuel de la force exercée et une autre cible indiquait celui requis. Les résultats obtenus démontrent bien une corrélation entre l'activité neuronale et le niveau de la force de pince appliquée.

### *La relation entre le cortex prémoteur et la force de préhension*

Les corrélats neuronaux de la force de pince statique et dynamique ont été démontrés principalement pour les neurones du cortex moteur primaire (Maier et al., 1993; Wannier et al., 1991). Plus récemment des corrélats neuronaux de la force de pince à l'aide du pouce et de l'index, tel que mentionné ci-haut, ont également été associés à différentes portions du cortex prémoteur latéral soit le PMv et le PMd (Hepp-Reymond et al., 1994, 1999).

L'équipe de Hepp-Reymond (Hepp-Reymond et al., 1994) a identifié un nombre substantiel de neurones dans les portions rostrale et caudale du cortex PMv en plus du cortex MI qui démontrent une activité covariant de façon significative avec les changements graduels de la force de pince entre le pouce et l'index lors de la génération et du contrôle de la force appliquée. Parmi ces corrélations entre la décharge neuronale et la force statique, certaines étaient positives alors que d'autres étaient négatives. Ces résultats démontrent également les propriétés complexes des cellules du cortex PMv reliées aux mouvements des doigts décrites auparavant par Tanji et ses collègues (Tanji et al., 1988) et Rizzolatti et ses collègues (Rizzolatti et al., 1988). En fait, l'observation d'une corrélation entre l'activité du cortex PMv et le niveau de force appliquée n'est pas si surprenante puisqu'une covariation entre le taux de décharge et certains paramètres du mouvement telles la direction et l'amplitude avait déjà été décrite pour cette région corticale (Kurata 1993; Weinrich et al., 1984).

Par ailleurs, dans une étude plus récente, Hepp-Reymond et ses collègues (Hepp-Reymond et al., 1999) ont tenté de caractériser davantage les neurones du cortex prémoteur présentant une corrélation avec la force isométrique exercée lors de la pince de précision. Ils ont utilisé un paradigme expérimental similaire à celui utilisé dans leur étude réalisée en 1994 à l'exception que la couleur de la cible associée au niveau actuel de la force exercée indiquait à l'animal la séquence précise des différents niveaux de force à produire. Plus précisément, la couleur indiquait le nombre de niveaux de force à atteindre, soit 2 ou 3, ainsi que la direction de la force soit une augmentation ou une diminution. Ils ont ainsi découvert que les neurones du cortex PMv et PMd codent la force isométrique en fonction d'un contexte précis et que les changements de gain sont dépendants de l'instruction donnée lors de la réalisation de la tâche.

En somme, ces études consacrées à l'exploration des patrons de connectivité et des propriétés de l'activité unitaire du cortex PM dans différentes tâches et conditions démontrent une implication évidente du cortex prémoteur dans le contrôle de la musculature distale. Cependant, à ce jour aucune étude ne s'est intéressée à l'activité neuronale des cortex PMv et PMd lors de perturbations prévisibles et répétées appliquées en cours d'exécution dans une tâche de préhension.

### **OBJECTIFS DE RECHERCHE**

L'objectif général de notre étude vise, par le biais d'une approche neuro-physiologique, à comparer les propriétés des neurones des aires motrice et prémotrice dans les mécanismes d'anticipation et de contrôle dans la prise manuelle chez le singe. Pour

chacune des régions explorées soit les cortex PMv, PMd et MI, sur la base d'une analyse précise du délai d'activation des neurones de ces aires, du caractère phasique ou tonique de leur activité et de leur adaptation à des perturbations prévisibles et répétées, nous avons tenté de préciser la nature du processus de contrôle dans lequel ils sont impliqués. Nous avons donc tenté de déterminer la contribution respective de ces différentes aires corticales au contrôle de l'action dans l'adaptation aux perturbations précisément dans la génération et la régulation de la force de pince à l'aide du pouce et de l'index. Par ailleurs, compte tenu du fait que les aires prémotrices sont impliquées dans la préparation des mouvements, nous étions particulièrement intéressés à déterminer si ces régions corticales contribuent de manière exclusive au guidage des réponses anticipatoires ou préparatoires à des perturbations répétées.

L'objectif de la première étude vise à comparer l'activité neuronale des cortex PMv et PMd dans le contrôle de la pince de précision. L'hypothèse de recherche propose que ces régions participent fortement à l'anticipation ou à la préparation des perturbations attendues. Cette hypothèse repose sur le rôle confirmé de ces aires corticales dans la préparation motrice. De plus, comme il est documenté dans la littérature que les neurones du cortex PMv sont grandement modulés par des signaux visuels, une hypothèse supplémentaire prédit que le cortex PMv présentera une plus grande proportion de neurones dont l'activité serait modulée par un signal visuel que le cortex PMd. Ainsi, en présence d'un signal visuel annonçant l'arrivée de la perturbation, le cortex PMv devrait démontrer une plus grande activité anticipatoire ou préparatoire.



La deuxième étude consiste à caractériser davantage l'implication du cortex moteur primaire, portion rostrale, dans le contrôle de la pince de précision, spécifiquement dans des conditions de perturbation. Cette étude est complémentaire à celles de Picard et Smith (1992a, b) qui ont étudié la portion caudale du cortex moteur primaire pendant la réalisation de la même tâche. Considérant les résultats obtenus par Picard et Smith (1992b), nous tenterons de faire ressortir les similitudes et les différences entre les portions caudale et rostrale de l'aire 4. De plus, comme ces auteurs ont rapporté une prépondérance des afférences cutanées dans la portion caudale, dans la présente étude, une attention particulière est accordée aux neurones de la représentation de la main de la portion rostrale dont les afférences proprioceptives sont prédominantes (Strick & Preston, 1982a, 1982b).

Enfin, dans une étude complémentaire, nous avons évalué l'effet d'une inactivation corticale réversible, par l'injection d'un agoniste des récepteurs GABA<sub>A</sub> (le muscimol), sur les cortex PMv, PMd, MI et somatosensoriel primaire lors de la même tâche que celle utilisée dans les deux premières études proposées. Ainsi, nous avons tenté de déterminer le rôle de ces différentes régions corticales dans la génération et la régulation précise de la force durant la pince de précision. Cependant, seuls les résultats correspondants au cortex MI seront abordés dans la discussion puisque d'une part les résultats obtenus dans les cortex PMv et PMd n'étaient pas concluants, d'autre part le cortex somatosensoriel primaire n'a pas fait l'objet des études électrophysiologiques présentées dans cet ouvrage.

**ARTICLES**

**Activity in ventral and dorsal premotor cortex in response to predictable force-pulse perturbations in a precision grip task**

Marie-Josée Boudreau, Thomas Brochier, Michel Paré and Allan M. Smith

Accepté dans Journal of Neurphysiology

**ABSTRACT**

This study compared the responses of ventral and dorsal premotor cortex (PMv and PMd) neurons to predictable force-pulse perturbations applied during a precision grip. Three monkeys were trained to grasp an unseen instrumented object between the thumb and index finger and to lift and hold it stationary within a position window for 2-2.5 seconds. The grip and load forces and the object displacement were measured on each trial. Single unit activity was recorded from the hand regions in the PMv and PMd. In some conditions a predictable perturbation was applied to the object after 1500 ms of static holding whereas in other conditions different random combinations of perturbed and unperturbed trials were given. In the perturbed conditions, some were randomly and intermittently presented with a warning flash whereas some were un signaled.

The activities of 198 cells were modulated during the task performance. Of these cells, 151 were located in the PMv and 47 were located in the PMd. Although both PMv and PMd neurons had similar discharge patterns, more PMd neurons (84% vs. 43%) showed early pregrasp activity. Forty of one hundred six PMv and 10/30 PMd cells responded to the perturbation with reflex-like triggered reactions. The latency of this response was always less than 100 ms with a mean of about 55 ms in both the PMv and the PMd. In contrast, 106 PMv and 30 PMd cells tested with the perturbations, only 9 % and 10 % respectively showed significant but non-specific adaptations to the perturbation. The latency of this response was always less than 100 ms with a mean of about 55 ms in both the PMv and the PMd. The warning stimulus did not increase the occurrence of specific responses to the perturbation even though 21 of 42 cells related to the grip task also

responded to moving visual stimuli. The responses were retinal and frequently involved limited portions of both foveal and peripheral visual fields. When tested with a 75 X 5.5-cm dark bar on a light background these cells were sensitive to the direction of movement.

In summary, the periarculate premotor area activity related to predictable force-pulse perturbations seems to reflect a general increase in excitability in contrast to a more specific anticipatory activity such as recorded in the cerebellum. In spite of the strong cerebello-thalamo-cortical projections, the results of the present study suggest that the cortical premotor areas are not involved in the elaboration of adaptive internal models of hand-object dynamics.

## INTRODUCTION

In precision handling the grip forces applied to an object are initially regulated by peripheral feedback which informs the nervous system about the inertial and frictional properties of an object (Johansson and Westling 1984; Westling and Johansson 1984). With further experience these afferents contribute to the development of an internal model or a mental representation of familiar objects and their physical properties that are important for their efficient handling (Flanagan and Wing 1993, 1997; Gordon et al 1991, 1993). However, where these mental representations are stored within the nervous system is unknown and how the internal model exerts its influence over the efferent motor pathways acting to optimise grip force remains unclear.

Two regions likely to be involved with adapting and preparing hand muscles for executing dexterous movements are the regions about the arcuate sulcus known as the ventral and dorsal premotor areas (the PMv and PMd). Single cell activity from awake monkeys has been recorded in both these areas in instructed-delay tasks. In these tasks the animal was first presented with a cue that indicates the type or direction of movement to be made, but the animal had to withhold responding until a second stimulus triggers the prepared response. Some premotor neurons are selectively activated during the interval between the presentation of the instructional signal and the triggering stimulus (Godschalk et al. 1985; Kurata and Wise 1988a,b; Sakai 1978; Weinrich and Wise 1982). Taken together these studies suggest that the PMv and PMd might play an important role in developing preparatory motor strategies.

When predictable force-pulses are applied to a hand-held object, human subjects demonstrate their preparation by increasing the grip force and stiffening the wrist and fingers (Johansson and Westling 1988; Lacquaniti and Maioli 1989; Winstein et al. 2000). Monkeys also show similar adaptive behaviours when confronted with predictable perturbations. However, single cell recordings of the neuronal discharge in the primary motor cortex, the supplementary motor cortex and the cingulate motor area related to anticipation of the perturbation has so far failed to find any strong evidence of an anticipatory discharge related to these behaviors (Cadoret and Smith 1997). To date the only region where we have found specific anticipatory activity is in the paravermal cerebellar cortex (Dugas and Smith, 1992), and the anterior interpositus nucleus (Monzée and Smith, 2000) . Given the known anatomical connections between the cerebellar nuclei and the periarculate premotor area (Middleton and Strick 2001), the premotor area seemed a region likely to show clear and specific activity anticipating predictable perturbations. The present experiment was designed to examine the PMv and PMd for activity related to a predictable force pulse applied to the hand in a lift and hold task.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Subjects and motor tasks**

Three female monkeys (*Macaca fascicularis*) weighing between 2.5 and 3.5 kgs were used in this study. They were subjected to extensive cortical single unit recording in the premotor and primary motor areas, but only data recorded from the premotor cortex are reported here. Responses in the premotor areas to visual stimulation were tested in two monkeys. The apparatus and task were identical to those described in a previous study (Brochier et al, 1999). Briefly, the monkey used a precision grip to lift the armature of a

linear motor within a vertical position window of 12-25 mm signaled by a 1 KHz tone, and to hold it stationary for 2 s. The grip and load forces, and the armature displacement were recorded on every trial. Object weights of 0.3, 0.6, and 1.0 N were simulated by the linear motor. The textures employed were polished metal, fine-grained sandpaper (grit size 320) and coarse-grained sandpaper (grit size 40) providing smooth, moderately rough and very rough surface texture respectively. On separate blocks of trials, the linear motor generated brief (100 ms) downward force-pulse perturbations during stationary holding to produce an additional downward shear force on the fingers. The force-pulse perturbations varied from 1.0 to 3.5 N and the monkey had to resist the perturbation by stiffening the wrist and fingers to maintain the metal tab within the boundaries of the position window. This perturbation was always delivered 1500 ms after the object entered the window. Similar to a previous study (Picard and Smith 1992b) the testing procedures consisted of a block of ~30 unperturbed control trials followed by a block of ~30 consecutive perturbed trials and then followed by a second block of ~30 unperturbed control trials. However, in the present study, an additional block of trials was presented and consisted of random combinations of perturbed (75%) and unperturbed (25%) trials. In this condition, a warning flash preceded the perturbation by 800 ms. Whenever possible a condition presenting the warning stimulus on 100% of the trials was included for statistical comparisons.

### **Surgical preparation and recording procedures**

After completion of the training period ( $\geq 85\%$  success in the grasping task) the monkeys were surgically prepared for chronic single-cell recording according to previously published procedures (Espinoza and Smith 1990; Evarts 1965). After a postoperative recovery period, single-unit activity was recorded in either the PMv or PMd region of the



periarculate premotor area on a daily basis. If a cell was judged to be task related, the cell discharge was recorded in different conditions. Whenever possible after data collection, each cell was carefully examined to identify the receptive field (RF). Occasionally responses to intracortical microstimulation (IMCS) were tested with a 100 ms train of 0.2 ms cathodal pulses delivered at 300 Hz through a constant-current isolation unit. The maximum applied intensity was 100  $\mu$ A. Cutaneous receptive fields were identified by stroking the glabrous skin of the fingers and palm with soft camelhair brushes or by light skin indentations made with a small blunt probe. Proprioceptive receptive fields were identified by passively moving the hand or digits about different joints when the monkey was as quiescent and relaxed as possible. The RFs gave some indication of the extent of the thumb and index finger representation in the premotor and motor cortex.

### **Visual stimulation experiments**

Once a PMv or PMd cell has been recorded in all conditions, and the RF had been examined, some cells were additionally tested with different visual stimuli. First, we qualitatively tested the cell with moving stimuli (e.g. hand, pencil, carrot) in the animal's visual field at a distance of about 20-cm to see if these stimuli were effective in eliciting neuronal responses. Careful attention was paid to insure that the moving stimulus did not elicit a visible saccade. Cells that responded to visual stimuli were further tested with a 75-cm x 5.5 cm dark bar displaced about 30 cm away from the monkey's eyes on a white background. The bar was moved over a distance of about 60 cm in one of four orthogonal orientations (left to right, right to left, up to down and down to up) and at two velocities (about 0.4 m/s and 0.8 m/s). Care was also taken to insure the hand was relaxed and stationary during visual stimulation. The output from an accelerometer attached to the bar

was fed to a laboratory computer. Whenever possible, we also recorded neuronal activity as the animal was taking pieces of food from the hand of the experimenter at different positions in the visual field. Some reaching for food was recorded with a video camera at 60 frames/s.

### **Histological analysis and reconstruction of recording sites**

At the conclusion of experimentation, electrolytic lesions were made in two monkeys by passing current through the recording microelectrode sites (25-50  $\mu$ A for 20 s) to establish the location of the recorded cells. These electrolytic marking lesions were produced at three stereotaxically chosen penetrations within the recording chamber. At the end of the experiment, the animal was killed with an overdose of pentobarbital and perfused transcardially with 0,9% saline followed by 4% paraformaldehyde. After the brain had been removed, visible marks were applied to the cortical surface at the penetration sites and the brain was photographed. The brain was immersed in a solution of sucrose (20%, 4°C) for 24 h for cryoprotection before freezing (-80°C). One in two of 40  $\mu$ m frozen sections cut in a parasagittal plane was stained with cresyl violet. The location of electrode penetrations and the recording sites were reconstructed from the lesion coordinates.

### **Statistical analysis**

The neuronal activity was judged to be significantly related to the task if a change in discharge frequency lasting at least 200 ms deviated by  $> 2$  standard deviation (SD) from a mean baseline activity preceding the grip onset by 1 s. The onset time of the neuronal activity change was defined from the histogram as the first of the five consecutive bins (100 ms) that deviated from the mean control value. A t-test or an analysis of variance (ANOVA)

was used to determine whether the texture and weight had a significant effect on the prehensile force and discharge frequency. Neuronal responses to the perturbation were analyzed in two different ways. To test for specific responses to the perturbation, the mean firing frequency occurring 100 ms before the perturbation was compared with the activity during an equivalent period of time in the unperturbed control condition. A t-test ( $P \leq 0.05$ ) or an ANOVA followed by a Tukey's HSD multiple comparisons test ( $P \leq 0.05$ ) determined whether the perturbation had any significant influence on neuronal activity. The reflex-like responses following the perturbation were determined by comparing the mean firing frequency during the 100 ms before and after the perturbation onset with a t-test ( $P \leq 0.01$ ).

## RESULTS

### General characteristics of recorded neurons

A total sample of 198 premotor cortex neurons showing activity changes related to the grasping task was recorded in three monkeys. Of these neurons, 151 were located in the PMv and 47 were located in the PMd (see Table 1). Task-related PMv neurons were recorded in the inferior limb of the periarculate sulcus in the areas called F4 and F5 by Matelli et al. (1985, 1991) on the basis of cytoarchitectonic and histochemical features. Task-related PMd neurons were recorded medial to the spur of the arcuate sulcus, approximately in the region called F2 by Matelli et al. (1985, 1991). ICMS evoked brief finger movements at only 2 of 5 recording sites tested in the PMd (threshold 40  $\mu\text{A}$ ) and no movements at 12 tested sites in the PMv with intensities of up to 100  $\mu\text{A}$ .

### **Histological verification**

The recording sites were estimated from the position of the electrolytic marking lesions and electrode tracks in the cortex as well as from ink spots applied to the cortical surface at the penetration points visible on post-mortem inspection. Figure 1 shows the approximate position of the electrode penetrations in the PMv and PMd for the three monkeys. Over 90% of the cells were recorded at an estimated depth of 0.5-2.5 mm below the cortical surface, although some penetrations extended further into the depth of the arcuate sulcus.

### **Description of the receptive fields**

The responses to cutaneous and proprioceptive stimuli were examined in 75 neurons, 57 in the PMv and 18 in the PMd. A total of 49/75 cells (37 in PMv and 12 in PMd) were responsive to proprioceptive stimulation. Most of neurons for the pooled PMv and PMd had proprioceptive RFs associated with the forelimb digits including the thumb (12, 25%), index finger (21, 43%) or several fingers sharing the same muscle (11, 23%). The remaining proprioceptive RFs (5, 10%) were associated with wrist muscles. PM cells receiving proprioceptive input were generally excited by passive movement in a single direction suggesting that the activation arose from stimulation of muscle and tendon receptors. Only 4 cells (3 in the PMv and 1 in the PMd) had cutaneous RF.

### **Firing patterns**

The discharge patterns of the recorded neurons in the PMd were very similar to those of PMv neurons. In both areas most task-related neurons were phasic (57% in PMd and 66% in PMv). The majority of these phasic neurons were active during the dynamic

phase of the task and most frequently before the grip force onset. Some phasic neurons (10/127) were also activated during the release of the object. Table 2 illustrates the distribution of firing patterns in the PMv and PMd regions. The proportion of phasic to tonic cells (23% in PMv and 26% in PMd) observed in the lateral premotor areas was similar to those encountered in the motor cortex (Picard and Smith, 1992a), and supplementary motor areas (SMA) (Cadoret and Smith, 1995, 1997). However, cells in the PMv and PMd had a higher proportion of phasic-tonic neurons than either the CMAv (18%) or the SMA (8%) according to data from Cadoret and Smith (1997). A small proportion of cells, 10% in PMv and 15% in PMd, showed a tonic firing pattern. Cells that decreased their discharge in relation to the task were rare (1-2%).

#### **Pre-grip activity in PMv and PMd cortical neurons**

Many cells in the PMv (65/151, 43%) and in the PMd (39/47, 83%) demonstrated a significant increase in activity before the hand contacted the object. The activity changes were not time-locked to the grip onset and frequently occurred even before the onset of the hand movement toward the object. Both phasic and tonic cortical cells in the PMv and PMd areas had this type of pre-grip activity. Using the same criterion described in the methods the onset of activity in the PMv was compared with the activity in the PMd to determine if one of these cortical areas had earlier activity in the precision grip. Although a larger proportion of PMd cells demonstrated earlier increases in discharge activity than PMv cells, the onset of pre-grip activity in these two premotor areas was similar (on average 551 ms in the PMv and 561 ms in the PMd). An example of pre-grip activity recorded in both regions is shown in Fig. 2. As seen from the raster, the duration of pre-grip activity varied from trial to trial and might have been related to the transport of the hand to grasp the object, however

this was not systematically noted. Figure 3 shows the distribution of neuronal onset times in relation to the grip onset.

### **Weight and texture effects**

Apart from a minimal lifting force sufficient to oppose the three resistive forces of 0.3 N, 0.6 N and 1.0 N, the monkeys were free to apply any grip force they chose. In fact on average, the grip force generated was similar for all weights, perhaps only because the object surface texture offered sufficient friction to provide a wide safety margin for only a modest effort. As might be expected, when a variety of surface textures were used, the peak grip force was highest for the smooth metal surface and lowest for the fine and coarse-grained sandpaper. The effect of texture, and by inference friction, on the peak grip force was much greater than the effect of resistive force. However, no relationship was found between grip force level and discharge frequency for the 13 neurons (9 in PMv and 4 in PMd) tested in this study. Conversely, surface texture was associated with significant changes (T-test,  $P < 0.01$ ) in the discharge frequency for three of the four PMv cells tested and the effect was clear in both the lifting and holding phases. The discharge frequency for each of these cells was greater for the fine and coarse-grained sandpaper than for the polished metal although the exerted grip force was actually less for the higher friction surfaces. Figure 4 shows a cell with greater activity while gripping the sandpaper surface than the smooth metal despite the fact that a greater grip force was applied to lift this smooth surface.

## **Behavioral responses to the perturbations**

### *Specifically timed responses and generally adaptive behavior*

The perturbations, because of their regular occurrence, were highly predictable and allowed the animals to develop a variety of adaptive behaviors. Two categories of adaptive strategies were identified. One type involved specifically timing the response to precede the perturbation and consisted of increasing the prehensile force and stiffening the wrist and fingers immediately prior to the force pulse to reduce slip and attenuate movement at the wrist. In contrast, a variety of other general adaptations that were not specifically timed, but nevertheless, helped the animal to cope with the perturbations. A generalized grip force increase throughout the trial, and holding the object higher in the position window are examples of general adaptive strategies where the behavioral timing was not critical. On 52% of the trials, the animals opted for a combination of two generally adaptive behaviors; the grip force increase and change in position. However, the two categories of adaptive strategies were not mutually exclusive and could occur within the same trial.

To assist the monkey in discriminating perturbed from unperturbed trials, a warning stimulus consisting of a 100 ms bright light flash was presented 0.8 s before the force pulse perturbation. This visual warning stimulus was usually presented randomly on 75% of the trials, although occasionally the animals were tested with the warning stimulus delivered on 100% of the trials. Surprisingly, this warning stimulus did not appear to have any significant additional effect on either the grip force or the object displacement. Moreover, when a preparatory strategy was present, in general it was also present in the 25% of the trials that were unperturbed. The magnitude of grip force increases was similar regardless of whether the warning stimulus was present or not.

### *Reflex-like or triggered reactions*

In addition to these preparatory behaviors, the monkeys demonstrated stereotyped "triggered reactions" which were reflex-like because of their time-locked stereotypic nature. These triggered reactions were immediately and invariably present after the perturbation at latency of 50-100 ms and consisted of an increase in prehensile force and upward movement generated at the wrist to restore the object to its initial position. This triggered reaction disappeared as soon as the perturbation was withdrawn.

### **Neuronal responses to the perturbation**

Of 198 task-modulated cells, 136 neurons (106 in the PMv and 30 in the PMd) were tested with the perturbation. Thirty-nine cells were tested with the unsignaled perturbation alone and 43 cells were tested with the warning stimulus signaling the perturbation alone. Fifty-four cells were tested both with and without the warning stimulus (See Table 1).

### *Activity associated with generally adaptive behavior*

A small number of cells in both the PMv (10/106, 9%) and PMd (2/30, 7%) showed a significant change ( $P < 0,05$ ) in their discharge frequency before the force-pulse perturbation onset. Four of these cells also exhibited an additional reflex-like response to the perturbation. Figure 5 shows two examples of cells with general, not specifically timed activity increases before the perturbation onset. These non-specific adaptations were usually apparent immediately after the object was stabilized within the position window. Although the spontaneous activity of these cells was generally increased, no cells showed a ramp-like increase in specifically timed preparatory activity prior to the perturbation.



*Warning stimulus effects on specifically timed responses and generally adaptive behavior*

Seven cells had non-specific adaptations prior to the perturbation both in the signaled and unsignaled perturbation condition. Only two PMv cells had significant activity increases (ANOVA, Tukey' s HSD,  $F=33.2$  and  $22.1$ ,  $df= 96$  and  $92$ ,  $P<0.001$ ) when the perturbation was signaled by the warning flash. However, the increased discharge emerged before the warning stimulus suggesting that this activity was not specifically triggered by the warning stimulus. Figure 6 shows an example of a cell with higher discharge frequency in the signaled condition. The warning stimulus did not have any effect on the discharge of any of the five other cells. There was no difference in the incidence of activity changes in PMv compared to PMd for the perturbation. Moreover, presenting the warning stimulus on 100% of trials had no additional effect on the adaptation to the perturbation.

*Triggered reactions*

In contrast to responses preceding the perturbation, 40 of 106 PMv cells and 10 of 30 PMd cells demonstrated significant changes in activity that were triggered by the force pulse (Figure 7). For cells both in the PMv and PMd the response to the perturbation was usually an increase in the discharge frequency. In the majority of responsive cells, the increase in firing frequency was of sharp onset and could be accurately measured from a peristimulus activity histogram. The magnitude of the neuronal response to the perturbation corresponded to the absolute value of the difference between the peak of the postperturbation frequency discharge (100 ms post-stimulus) and the mean pre-perturbation neuronal activity (100 ms pre-stimulus). On average, the differences between the PMv ( $31.4 \pm 21.4$  spikes/s) and PMd ( $35.0 \pm 22.3$  spikes/s) were not significant. Some tonically active

neurons (8/106, 7%) in the PMv exhibited an inhibition of their discharge following the perturbation.

The response latency to the force-pulse perturbation was calculated from a peristimulus time histogram synchronized on the perturbation onset with a bin width of 5 ms (Figure 8). In all cells with a reflex-like response, the increase or decrease of activity occurred within 100 ms after the perturbation. Although the distribution of response latencies was broad, most cells responded with a similar mean latency,  $55 \pm 16.9$  ms in the PMv ( $n = 40$ ) and  $54.5 \pm 17.4$  ms in the PMd ( $n = 10$ ). The mean latency of periarculate premotor area neurons was slightly longer than those previously reported for the motor cortex (Picard and Smith 1992b) and the somatosensory cortex (Salimi et al. 1999) but similar to those reported in cingulate cortex and SMA (Cadoret and Smith, 1997). Seven of 136 cells tested for the perturbation had a response latency longer than 100 ms and the activity of these cells might be a consequence of voluntary grip force increases rather than a more direct response to the slip and shear forces generated by the perturbation.

### **Neurons responsive to moving visual stimuli**

Forty-two cells, 36 in PMv and 6 in PMd, related to the precision grip task were tested for responses to moving visual stimuli. Although they did not respond to the flash associated with the perturbation, 21 neurons located in the PMv responded strongly to moving stimuli unrelated to the task. Six of these visually responsive cells also responded to proprioceptive stimuli as well. The proprioceptive and visual receptive fields however were dissociated from each other since the visual responses could be clearly elicited when the hand was out of the animal's view. Similarly stimulation of the hand beyond the visual

field also evoked a cellular response. The most salient feature of these visual responses was their sensitivity to movement in certain portions of the visual field. These visual responses seemed to be clearly retinal and not oculomotor. Pure retinal and oculomotor discharges such as recorded in the frontal eye fields or visual cortex produce characteristic bursts of activity with saccadic eye movements. PMv neurons did not have saccade-related bursts. The four cells tested with a 75 cm x 5.5-cm dark bar displaced on white background appeared to be selectively sensitive to movement orientation. Figure 9 is an example of a cell with activity modulated in the grasping task (A) showing a selective sensitivity for movement in the downward direction (B). Figure 10B also illustrates that testing with different stimulus velocities, the burst of activity was related to the spatial location of the bar within the visual RF. If the neuron had been sensitive to movement velocity within the RF it would have discharged at a higher frequency for higher velocities. Instead, faster velocities (from about 0.4 m/s to 0.8 m/s) decreased the discharge frequency (on average from 57,8 and 42,5 spikes/s respectively) because the moving bar was with the RF for a shorter period of time. The other three cells tested with a moving bar showed similar responses.

## DISCUSSION

### Pre-grip activity of PMv and PMd cortical neurons

A large proportion of neurons in both PMv and PMd cortex had activity changes that preceded the grip onset by a similar mean interval ( $\approx 550$  ms) suggesting a parallel activation of these areas in voluntary grasping. In previous studies, estimates of the timing of premovement activity changes varied widely. For example, in PM cortex Okano and Tanji (1987) reported that in self-paced distal movements activity changes occurred 197 ms

prior to movement. In contrast, Romo and Schultz (1987) reported that neurons in PM cortex were activated up to 2.6 s in advance of self-initiated arm reaching movements. This discrepancy among estimates of the onset of premovement activity may well be due to differences in defining the movement onset in each study or to differences in defining baseline activity during the control period. In our study the early onset of neuronal pre-grip activity might arouse the suspicion that the monkey was touching the grasping pads before the grip onset. However, the training procedures required the animal to keep his hand away from the object for a 2-s period between trials. During this period the hand was generally motionless and the changes in activity frequently preceded movement of the fingers. The early activity may be related to the wrist movement and finger extension prior to grasping the manipulandum. We have no means of knowing the exact time at which premotor activity preceded these early hand movements.

Early premovement activity has been reported for the visually triggered shoulder-related responses of neurons in parietal area 5 (Kalaska 1996; Sakata et al, 1995) and in the self-paced hand-related responses of neurons in parietal area 7 (Salimi et al., 1999). In view of the anatomical projections from parietal areas 5 and 7 to these premotor areas (Cavada and Goldman-Rakic, 1989a,b; Luppino et al., 1999; Matelli et al., 1986; Petrides and Pandya, 1984), it is perhaps not surprising to find premovement activity in the PMv and PMd regions as well. On the other hand, in spite of the similar onset of pre-grip activity in these two regions the proportion of cells showing pre-grip activity was higher in the PMd region. Eighty-three percent of cells in the PMd showed pregrip activity compared to 43 % of the cells in the PMv. These results are consistent with those reported by Kurata (1989,

1993) showing that cells firing prior to movement onset were more common within the PMd compared to PMv. Crammond and Kalaska (1996) also showed that PMd cells were largely active during the period preceding the movement onset in a visually triggered pointing task. Although these results appear to support the idea that PMd cortex plays a role in the preparation for movement, our sample of PMd neurons is too small to conclude that it plays a particular role in movement initiation that is not shared with the PMv. It is very unlikely that the timing discrepancies were due to differences in the monkeys' behavior since recordings were made in both areas in all three monkeys. In many studies (Kurata 1989, 1993; Kurata and Wise, 1988a,b; Weinrich et al., 1984), cells in PMd respond during an instructed delay period following a visual warning cue. By contrast, the grasping and holding task of the present study, was self-initiated and did not provide GO and NO-GO stimuli for the execution of movement.

### **Premotor activity and grip force**

The absence of a correlation between the grip force level and the discharge frequency in the PMv and PMd is rather surprising since Hepp-Reymond and colleagues (1994, 1999) described a population of PMv and PMd neurons which had firing rates correlated with the finely graded isometric forces exerted between thumb and index fingers in a visuomotor step tracking task. However, the force levels and the methods used to induce an increase in grip force were different. Apart from a minimal lifting force required to oppose the resistive force (0.3, 0.6 and 1.0 N) in our study, the animal was free to choose the grip force and probably developed a default force strategy. In contrast, in the studies of Hepp-Reymond et al. (1994, 1999), the monkey was required to maintain two or three

consecutive force levels. The number of cells tested for force in our study was quite small (13) and therefore limited the comparison with earlier studies. Although we did not find any neurons with specific force range-related activity we did find some cells whose activity was changed by the texture of the grasped surface. For some of these texture-related cells the activity was greater for the rougher surfaces and therefore inversely related to the grip force.

### **Responses adapted to the perturbation**

#### *Behavioral responses*

The highly predictable perturbation, applied during the holding phase in the precision grip task, was associated with grip force increases and position changes in all three monkeys. These two adaptive strategies were complementary and both were useful for reducing the probability of performance errors.

As reported by Cadoret and Smith (1997) in a similar task, the adaptive responses would have been triggered from memory, because no specific stimulus was used to alert the animal of the impending perturbation. The only available cues were derived from the experience obtained from the first and all subsequent trials within the block. An extensive training period permitted the gradual emergence of these strategies. In the present experiment, a visual warning stimulus delivered 800 ms prior to the perturbation was added to signal the occurrence of an impending perturbation on 75 % of the trials. Surprisingly, the warning stimulus did not seem to influence the adaptive responses since the grip force, grip force rate and object displacement were not significantly different between the signaled and unsignaled perturbed conditions. The ineffectiveness of the visual warning stimulus was possibly because it did not require the animal to make a specific selection from a

movement response repertoire. That is, in some tasks the instructional signal conveys information about response selection between incompatible alternatives such as flexion or extension (Halsband and Passingham, 1985; Kurata 1993; Passingham 1988). Furthermore, in the present study, once the monkeys had established an adequate grip force safety margin and an optimal position within the window, the warning stimulus may have been merely superfluous. The fact that the adaptive behavior was present on the 25% of the trials, which were unperturbed, suggests that the animal continued to anticipate the forthcoming perturbation from memory although the warning stimulus was absent.

*Neuronal responses to specifically timed responses and generally adaptive behavior*

Very few neurons in PMv (9 %) and PMd (10 %) showed activity changes related to adaptation to the perturbation in the present study. This is in contrast to the 25 % of the cells in the cerebellar cortex which demonstrated specifically timed activity increases (Dugas and Smith, 1992), and all the more surprising since the PMv is a major target of the cerebellar output (Middleton and Strick 2001). However, it appears that PMd and PMv neurons are more strongly modulated during the performance of a visuospatial instructed sequence than during a sequence performed from memory (Mushiake et al., 1991).

Boussaoud and Wise (1993) found that most of the cells in the PMd showed greater activity after a motor instructional cue whereas the majority of PMv cells showed a greater discharge following an attention-alerting cue. In our experiment, the warning flash stimulus would have functioned more as an attentional cue than as an instructional cue and the perturbation did not involve any change in movement in any particular direction. This may explain why the PMd cells in our study were unresponsive during the delay between the

warning stimulus and the force-pulse perturbation. However, why so few PMv cells responded to the visual warning stimulus remains unexplained. In the present study, when both adaptive neuronal and adaptive behavioral responses were present, the activity increase invariably preceded the grip force increase. This suggests that the premotor cortical activity was more related to generally adaptive behavior and less involved in the elaboration of a specific internal model of hand-object dynamics based on feedback arising from execution of the task.

### **Triggered reactions**

The downward force-pulse perturbation applied to evoke object slip between the fingers elicited a sharp short latency response in some of premotor cortical neurons active during the precision grip task. The proportion of PMv (37%) and PMd cells (33%) responsive to the perturbation was not very different from the proportion of similar cells recorded in the SMA (28%) and CMAv (38%) (Cadoret and Smith, 1997). However, the proportion of responsive neurons in the PMv and PMd was lower than the 61% of responsive neurons found in primary motor cortex (Picard and Smith, 1992b). The intensity of the triggered reactions was also less than those reported in MI (Picard and Smith, 1992b), which might reflect the smaller percentage of cells receiving cutaneous inputs in the premotor areas.

### **Visually-responsive neurons**

In addition to movement-related discharge, it has been shown that many neurons in the PMv (Fogassi et al., 1996; Gentilucci et al., 1988; Godschalk et al., 1981; Graziano et al., 1994, 1997; Graziano and Gross, 1998; Rizzolatti et al., 1981) and PMd (Fogassi et al.,



1999) respond to visual stimuli. Some authors have suggested that about 40 % of the neurons in PMv have both somatosensory and visual receptive fields (Fogassi et al., 1996; Graziano et al., 1994, 1997). Graziano and colleagues (1994, 1997) found that most of the dual modality cells, with tactile RFs on the face or arms had a corresponding visual RF in the region of space near the tactile RF. In contrast, all the neurons with visual and somatosensory RFs found in the present study had RFs which were totally independent of each other.

Several investigators (Fogassi et al., 1992, 1996; Graziano et al., 1994, 1997) have suggested that the location of these visual RFs is independent of eye position and that the PMv neurons encode space in a coordinate system that is not centered on the retina but rather on other body parts such as the arm and head. In contrast, the visual responses of PMv neurons in the present study appeared to encode the spatial location of the moving visual stimulus on the retina in "retinotopic" coordinates. This is supported by the fact that the duration of the discharge decreased as the velocity of the stimulus increased. Moreover, we were able to elicit clear visual responses from hand-related neurons when the hand was completely out of view. Conversely, we obtained strongly modulated activity from PMv neurons associated with manipulation of an unseen object in the task. In our opinion all these experiments, including our own, have some ambiguities about the peripersonal space encoded by PMv neurons. Our own observations are more qualitative than quantitative and our experimental design did not tightly control the eye position in order to delimit the exact size and shape of the visual receptive fields. Nevertheless, although Graziano and colleagues (1994, 1997) controlled the eye position by requiring a fixation point, they did not fully map the entire portion of the retina that was stimulated and therefore the actual

size of the visual RFs in the PMv was unknown. The question remains open as to how a moving visual stimulus is encoded by these neurons. To resolve this point a complete planimetric analysis of the visual responses is needed to establish an accurate estimate of the size of the visual receptive fields in PMv.

In summary, a comparison of the input-output properties of dorsal and ventral premotor area cells as well as a comparison of their activity patterns in a grasping task revealed some strong similarities between these two regions. For example, the majority of cells with receptive fields in both areas received more proprioceptive input from muscles and tendons than from cutaneous skin afferents. This observation is consistent with reports from other studies (Fogassi et al., 1999; Hepp-Reymond et al., 1994). The discharge patterns during grasping, lifting and holding were very similar. The majority of task-related neurons in both areas were more active during grasping and lifting than during the static holding phase of the task. Moreover, a high proportion of the premotor neurons demonstrated reflex-like responses to the perturbation. In contrast, only a very few neurons in either area showed activity changes prior to the perturbations. In an earlier study Dugas and Smith (1992) we found that the activity patterns of cerebellar neurons seemed specifically related to a preparatory strategy of increased grip force. In contrast, the responses of ventral and dorsal premotor area neurons appeared to be more general increases in overall excitability which did not seem related to any particular or specific motor preparation.

## REFERENCES

- BOUSSAOU, D. AND WISE, S. P. Primate frontal cortex: neuronal activity following attentional versus intentional cues. *Exp. Brain Res.* 95 : 15-27, 1993.
- BROCHIER, T, BOUDREAU, M-J, PARE, M, SMITH, A.M. 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.
- CADORET, G. AND SMITH, A. M. 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, A. M. Comparison of the neuronal activity in the SMA and the ventral cingulate cortex during prehension in the monkey. *J. Neurophysiol.* 77: 153-166, 1997.
- CAVADA, C. AND GOLDMAN-RAKIC, P. S. Posterior parietal cortex in rhesus monkey : I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J. Comp. Neurol.* 287 : 393-421, 1989a.
- CAVADA, C. AND GOLDMAN-RAKIC, P. S. Posterior parietal cortex in rhesus monkey : II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J. Comp. Neurol.* 287 : 422-445, 1989b.
- CRAMMOND, D. J. AND KALASKA, J. F. Differential relation of discharge in primary motor cortex and premotor cortex to movements versus actively maintained postures during a reaching task. *Exp. Brain Res.* 108 : 45-61, 1996.
- DUGAS, C. AND SMITH, A. M. Responses of cerebellar Purkinje cells to slip of a hand-held object. *J. Neurophysiol.* 67: 483-495, 1992.
- ESPINOZA, E. AND SMITH, A. M. Purkinje cell simple spike activity during grasping and lifting objects of different textures and weights. *J. Neurophysiol.* 64 : 698-714, 1990.
- EVARTS, E. V. Relation of discharge frequency to conduction velocity in pyramidal tract neurons. *J. Neurophysiol.* 2 : 216-228, 1965.
- FLANAGAN, J.R., WING, A.M. Modulation of grip force with load force during point-to-point arm movements. *Exp Brain Res* 95: 131-143, 1993.
- FLANAGAN, J.R., 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.

- FOGASSI, L., GALLESE, V., FADIGA, L., LUPPINO, G., MATELLI, M. AND RIZZOLATTI, G. Coding of peripersonal space in inferior premotor cortex (Area F4). *J. Neurophysiol.* 76 : 141-157, 1996.
- FOGASSI, L., GALLESE, V., di PELLEGRINO, G., FADIGA, L., GENTILUCCI, M., LUPPINO, G., MATELLI, M., PEDOTTI, A. AND RIZZOLATTI, G. Space coding by premotor cortex. *Exp. Brain Res.* 89 : 686-690, 1992.
- FOGASSI, L., RAOS, V., FRANCHI, G., GALLESE, V., LUPPINO, G. AND MATELLI, M. Visual responses in the dorsal premotor area F2 of the macaque monkey. *Exp. Brain Res.* 128 : 194-199, 1999.
- GENTILUCCI, M., FOGASSI, L., LUPPINO, G., MATELLI, M., CAMARDA, R. AND RIZZOLATTI, G. Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. I. Somatotopy and the control of proximal movements. *Exp. Brain Res.* 71 : 475-490, 1988.
- GODSCHALK, M., LEMON, R. N., KUYPERS, H. G. J. M. AND VAN DER STEEN, J. The involvement of monkey premotor cortex neurones in preparation of visually cued arm movements. *Behav. Brain Res.* 18 : 143-157, 1985.
- GODSCHALK, M., LEMON, R. N., NIJS, H. G. T. AND KUYPERS, H. G. J. M. Behaviour of neurons in monkey peri-arcuate and precentral cortex before and during visually guided arm and hand movements. *Exp. Brain Res.* 44 : 113-116, 1981.
- GORDON, A.M, FORSSBERG, H., JOHANSSON, R.S., WESTLING, G, Visual size cues in the programming of manipulative forces during precision grip. *Exp Brain Res* 83: 477-482, 1991.
- GORDON, A.M, WESTLING, G, COLE, K., JOHANSSON, R.S. Memory representations underlying motor commands used during manipulation of common and novel objects. *J Neurophysiol* 69: 1789-1796, 1993.
- GRAZIANO, M. S. A. AND GROSS, C. G. Spatial maps for the control of movement. *Curr. Opin. Neurobiol.* 8 : 195-201, 1998.
- GRAZIANO, M. S. A., HU, X. T. AND GROSS, C. G. Visuospatial properties of ventral premotor cortex. *J. Neurophysiol.* 77 : 2268-2292, 1997.
- GRAZIANO, M. S. A., YAP, G. S. AND GROSS, C. G. Coding of visual space by premotor neurons. *Science* 266 : 1054-1057, 1994.
- HALSBAND, U. AND PASSINGHAM, R. E. Premotor cortex and the conditions for movement in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Behav. Brain Res.* 18 : 269-277, 1985.

- HEPP-REYMOND, M.-C., HUSLER, E. J., MAIER, M. A. AND QI, H.-X. Force-related neuronal activity in two regions of the primate ventral premotor cortex. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 72 : 571-579, 1994.
- HEPP-REYMOND, M.-C., KIRKPATRICK-TANNER, M., GABERNET, L., QI, H.-X. AND WEBER, B. Context-dependent force coding in motor and premotor cortical areas. *Exp. Brain Res.* 128 : 123-133, 1999.
- 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, 1984.
- JOHANSSON, R. S. AND WESTLING, G. Programmed and triggered actions to rapid load changes during precision grip. *Exp. Brain Res.* 71 : 72-86, 1988.
- KALASKA, J. F. Parietal cortex area 5 and visuomotor behavior. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 74 : 483-498, 1996.
- KURATA, K. Distribution of neurons with set- and movement-related activity before hand and foot movements in the premotor cortex of rhesus monkeys. *Exp. Brain Res.* 77 : 245-256, 1989.
- KURATA, K. Premotor cortex of monkeys : set- and movement-related activity reflecting amplitude and direction of wrist movements. *J. Neurophysiol.* 69 : 187-200, 1993.
- KURATA, K. AND WISE, S. P. Premotor cortex of rhesus monkeys : set-related activity during two conditional motor tasks. *Exp. Brain Res.* 69 : 327-343, 1988a.
- KURATA, K. AND WISE, S. P. Premotor and supplementary motor cortex in rhesus monkeys : neuronal activity during externally- and internally-instructed motor tasks. *Exp. Brain Res.* 72 : 237-248, 1988b.
- LACQUANITI, F. AND MAIOLI, C. The role of preparation in tuning anticipatory and reflex responses during catching. *J. Neurosci.* 9 : 134-148, 1989.
- LUPPINO, G., MURATA, A., GOVONI, P. AND MATELLI, M. Largely segregated parietofrontal connections linking rostral intraparietal cortex (areas AIP and VIP) and the ventral premotor cortex(areas F5 and F4). *Exp. Brain Res.* 128 : 181-187, 1999
- MATELLI, M., CAMARDA, R., GLICKSTEIN, M. AND RIZZOLATTI, G. Afferent and efferent projections of the inferior area 6 in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 251 : 281-298, 1986.
- MATELLI, M., LUPPINO, G. AND RIZZOLATTI, G. Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of macaque monkey. *Behav. Brain Res.* 18 : 125-137, 1985.

- MATELLI, M., LUPPINO, G. AND RIZZOLATTI, G. Architecture of superior and mesial area 6 and of the adjacent cingulate cortex. *J. Comp. Neurol.* 311 : 445-462, 1991.
- MIDDLETON, F. A. AND STRICK, P. L. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J. Neurosci.* 21: 700-712, 2001.
- MONZÉE, J. AND SMITH, A.M. Responses of cerebellar anterior interpositus neurons to predictable perturbations of a hand-held object. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 26, 687, 2000.
- MUSHIAKE, H., INASE, M., AND TANJI, J. Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J. Neurophysiol.* 66: 705-718, 1991.
- OKANO, K. AND TANJI, J. Neuronal activities in the primate motor fields of the agranular frontal cortex preceding visually triggered and self-paced movement. *Exp. Brain Res.* 66: 155-166, 1987.
- PASSINGHAM, R. E. Premotor cortex and preparation for movement. *Exp. Brain Res.* 70: 590-596, 1988.
- PETRIDES, M. AND PANDYA, D. N. Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 228 : 105-116, 1984.
- PICARD, N. AND SMITH, A. M. 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, A. M. Primary motor cortical responses to perturbations of prehension in the monkey. *J. Neurophysiol.* 68:1882-1894, 1992b.
- RIZZOLATTI, G., SCANDOLARA, C., MATELLI, M. AND GENTILUCCI, M. Afferent properties of periarculate neurons in macaque monkey. II. Visual responses. *Behav. Brain Res.* 2 : 147-163, 1981.
- ROMO, R. AND SCHULTZ, W. Neuronal activity preceding self-initiated or externally timed arm movements in area 6 of monkey cortex. *Exp. Brain Res.* 67: 656-662, 1987.
- SAKAI, M. Single unit activity in a border area between the dorsal prefrontal and premotor regions in the visually conditioned motor task of monkeys. *Brain Res.* 147 : 377-383, 1978.
- SAKATA, H., TAIRA, M., MURATA, A. AND MINE, S. Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. *Cereb. Cortex* 5 : 429-438, 1995.

- SALIMI, I., BROCHIER, T. AND SMITH, A. M. Neuronal activity in somatosensory cortex of monkeys using a precision grip. III. Responses to altered friction and perturbations. *J. Neurophysiol.* 81 : 845-857, 1999.
- SESSLE, B. J. AND WIESENDANGER, M. Structural and functional definition of the motor cortex in the monkey (*Macaca fascicularis*). *J. Physiol. (London)* 323 : 245-265, 1982.
- WANNIER, T. M. J., MAIER, M. A. AND HEPP-REYMOND, M.-C. Responses of motor cortex neurons to visual stimulation in the alert monkey. *Neurosci. Lett.* 98 : 63-68, 1989.
- WEINRICH, M. AND WISE, S. P. The premotor cortex of the monkey. *J. Neurosci.* 2: 1329-1345, 1982.
- WEINRICH, W., WISE, S. P. AND MAURITZ, K.-H. A neurophysiological study of the premotor cortex in the rhesus monkey. *Brain* 107: 385-414, 1984.
- WESTLING, G. AND JOHANSSON, R. S. Factors influencing the force control during precision grip. *Exp. Brain Res.* 53 : 277-284, 1984.
- WINSTEIN, C. J., HORAK, F. B. AND FISHER, B. E. Influence of central set on anticipatory and triggered grip-force adjustments. *Exp. Brain Res.* 130 : 298-308, 2000.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors gratefully acknowledge L. Lessard, J. Jodoin, C. Gauthier, C. Valiquette and G. Messier for the technical assistance. They also thank Dr. G. Cadoret for her critical reading of the manuscript. This research was supported by a grant to Groupe de Recherche en Sciences neurologiques from Medical Research Council of Canada and fellowships from the Fonds pour la Formation des Chercheurs et l'Aide à la Recherche.



## LEGENDS

### Figure 1

The recording sites in the thumb and index areas of the PMv and PMd for the three monkeys. The open circles represent the sites where cells with visual receptive fields were recorded. (AS, arcuate sulcus; CS, central sulcus; MI, primary motor cortex; PMv, ventral premotor cortex; PMd, dorsal premotor cortex). The boundary between the motor cortex and the premotor cortex was established on the basis of cytoarchitectonic criteria distinguishing area 4 from area 6 (Sessle and Wiesendanger, 1982). These included the higher density of large pyramidal cells in layer V of primary motor cortex area and the low current threshold required for eliciting movements with ICMS in this area compared to the relatively lower incidence of motor reactions to ICMS in the premotor cortex.

### Figure 2

Mean activity of 2 neurons showing pregrip activity. In A, a neuron from the PMv and in B, a neuron from the PMd. The first three traces represent mean displacement, mean grip force and mean load force. Below: unit activity rasters aligned on the grip force onset and shown in chronological order from bottom to top and the periresponse time histograms constructed from the rasters. The textures employed were (A) fine-grained sandpaper (grit size 320) and (B) coarse-grained sandpaper (grit size 40). The object weight was 0.6 N for both figures.

### Figure 3

Distribution of PMd and PMv neuronal activity onset times in relation to the grip onset.

**Figure 4**

Activity of a PMv cell tested with coarse-grained sandpaper and smooth metal surface (thin lines: smooth metal, thick lines: sandpaper) with a resistive force of 0.6 N. Upper right: the inset shows a cutaneous receptive field on the index finger.

**Figure 5**

Mean discharge frequency of 2 neurons, from PMv in A and from PMd in B, with a non-specific activity increases before the perturbation onset. The mean displacement, grip and load force traces are superimposed. The mean control traces are shown as thin lines, the unsignaled perturbation traces as thick lines. The texture was fine-grained sandpaper (grit size 320) and the resistive force was 0.6 N for both cells throughout. The cell on the left responded to stretch of the index flexor muscles.

**Figure 6**

Mean discharge frequency of a cell with activity increases prior to the perturbation onset. The increased discharge is higher in the signaled (bottom trace) compared to the unsignaled condition (middle trace). The mean displacement, grip and load force traces are superimposed with for the control shown by thin lines, unsignaled condition as medium lines and the signaled condition as thick lines. The texture was fine-grained sandpaper (grit size 320) and the resistive force was 0.6 N throughout.

**Figure 7**

Mean discharge frequency of 2 neurons, from the PMv in A and from the PMd in B, showing responses triggered by the perturbation. The mean displacement, grip and load

force traces are superimposed and aligned on the perturbation onset for the control (thin lines) and unsignaled perturbation (thick lines) conditions. The cell on the left responded to both passive flexion and extension of the index finger. The texture were (A) fine-grained sandpaper (grit size 320) and (B) coarse-grained sandpaper (grit size 40). The resistive force was 0.6 N for both cells.

### Figure 8

Latency distribution of the responses triggered by the force-pulse perturbation (10 cells in the PMd and 40 in the PMv).

### Figure 9

A PMv neuron with activity modulated in the grasping task shown in A also responded to visual stimulation shown in B. The response of the PMv cell to a moving bar displaced in 4 different directions (top) and with 2 different velocities (bottom) are shown. This cell is selectively sensitive to movement in the downward direction. Arrows: first, stimulus onset; second, stimulus offset.

Table 1

## General characteristics of recorded cells

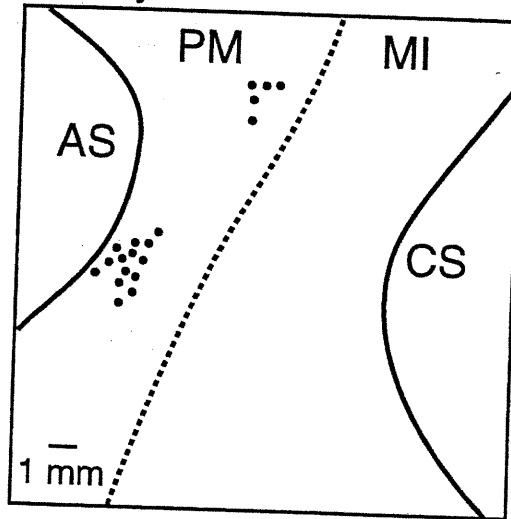
	PMv	PMd	Total
Cells recorded	151	47	198
Cells with receptive fields	37/57 <i>3 cutaneous</i> <i>34 proprioceptive</i>	12/18 <i>1 cutaneous</i> <i>11 proprioceptive</i>	49
Cells with a pregrip activity	65	39	104
Cells tested with the perturbation	106	30	136
<i>Unsignaled only</i>	<i>34</i>	<i>5</i>	<i>39</i>
<i>Signaled only</i>	<i>31</i>	<i>12</i>	<i>43</i>
<i>Signaled and unsignaled</i>	<i>41</i>	<i>13</i>	<i>54</i>
Cells tested with moving visual stimuli	36	6	42

Table 2

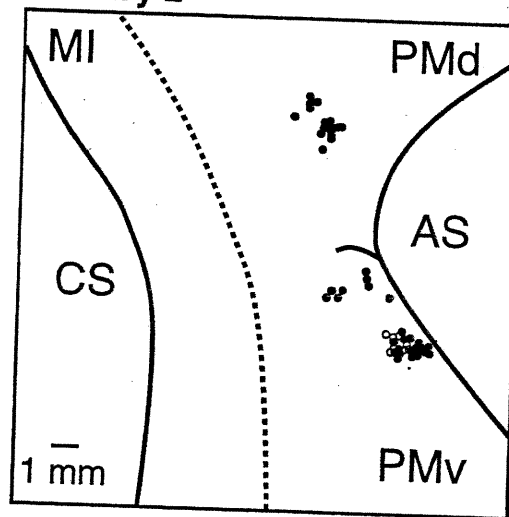
## Discharge patterns

	PMv	PMd
Decreased activity	1% (1)	2% (1)
Tonic	10% (15)	15% (7)
Phasic	66% (100)	57% (27)
Phasic-tonic	23% (35)	26% (12)

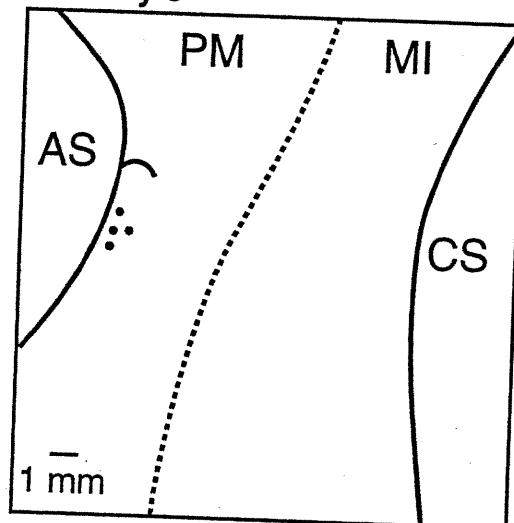
Monkey 1



Monkey 2

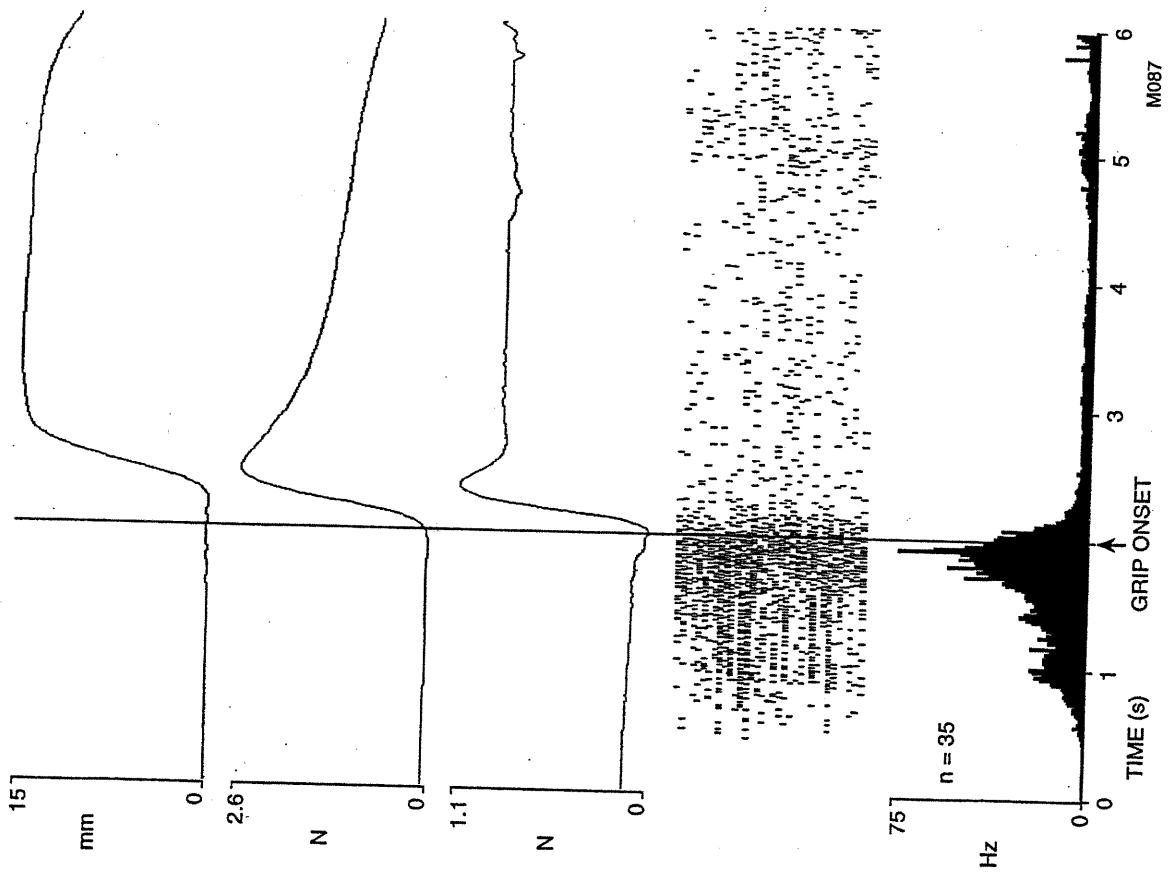


Monkey 3



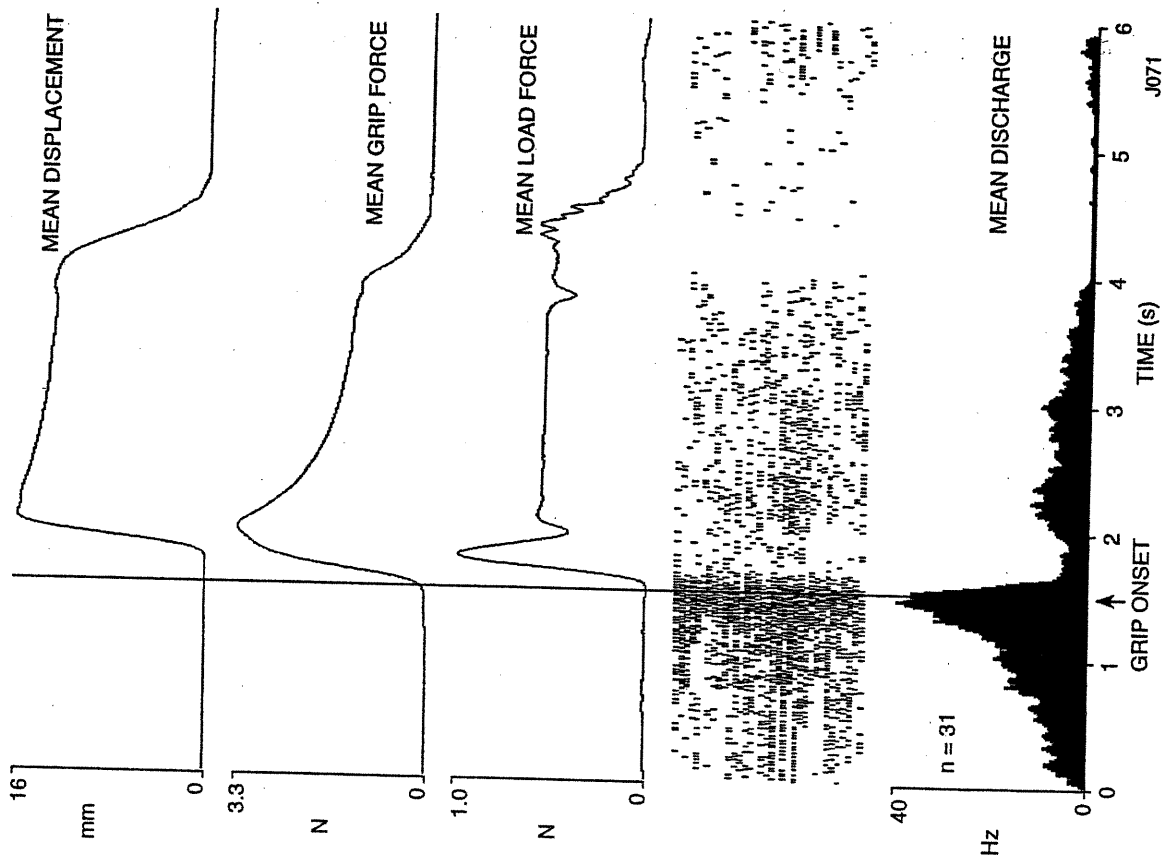
# PMV

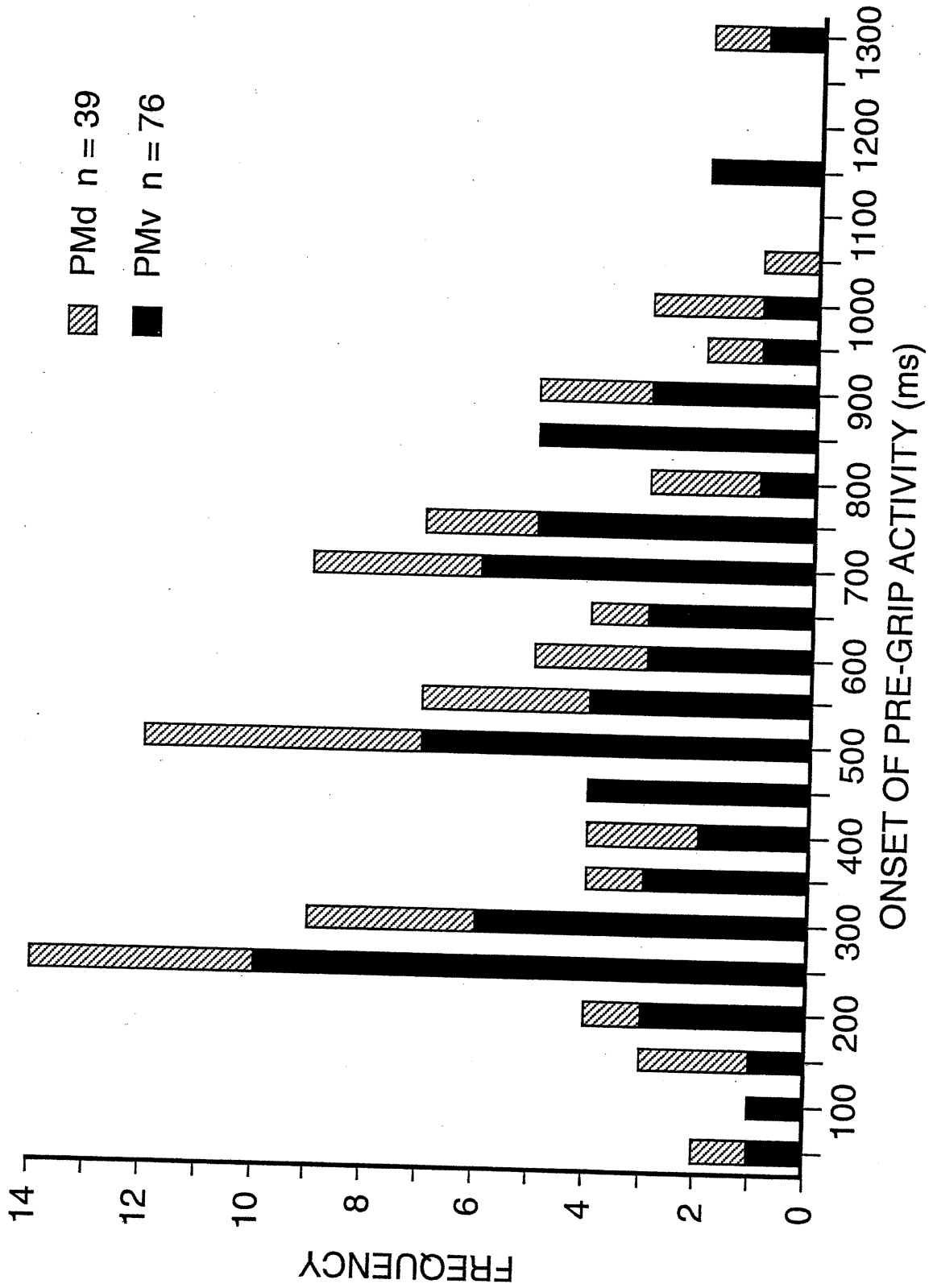
## A



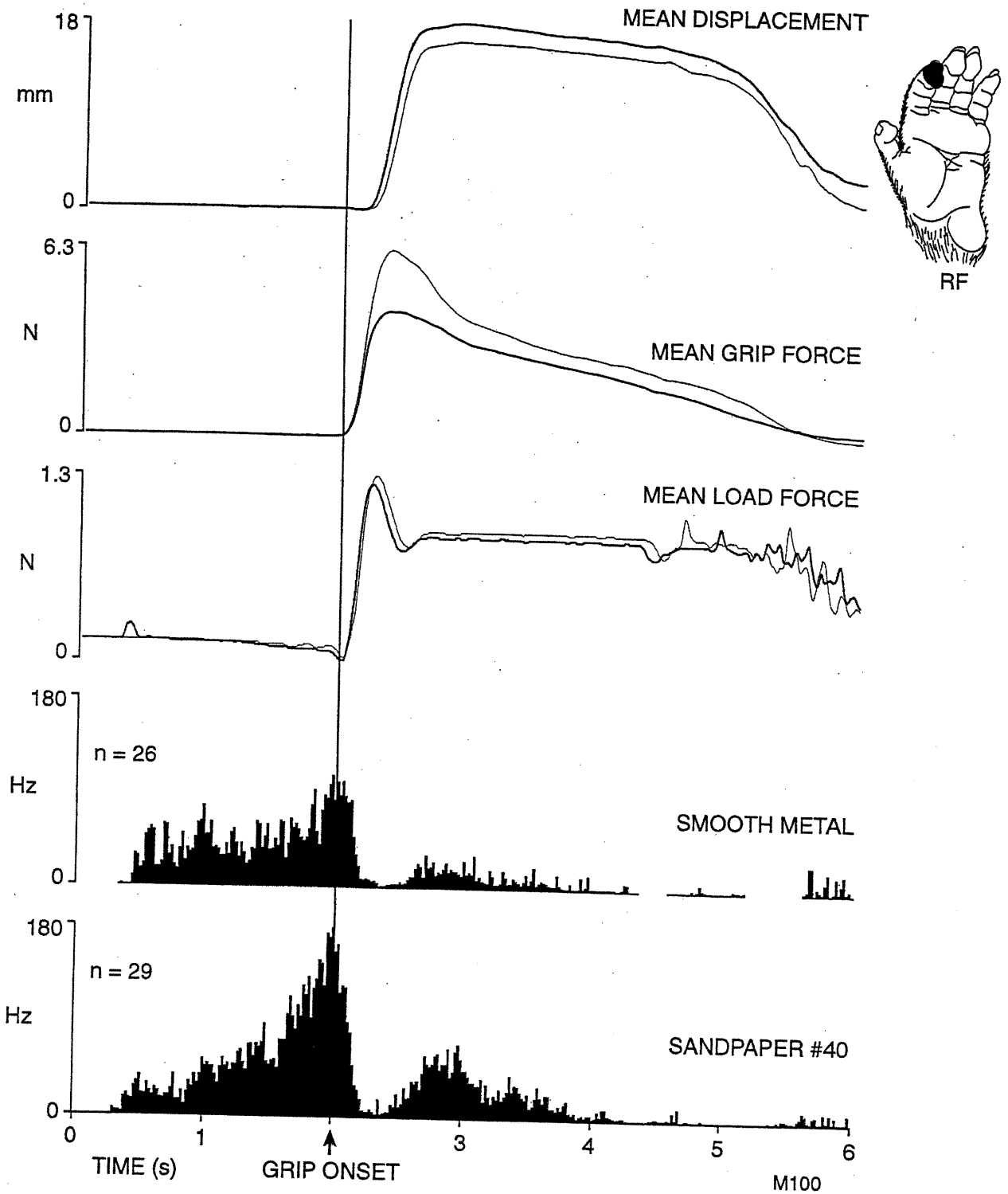
## B

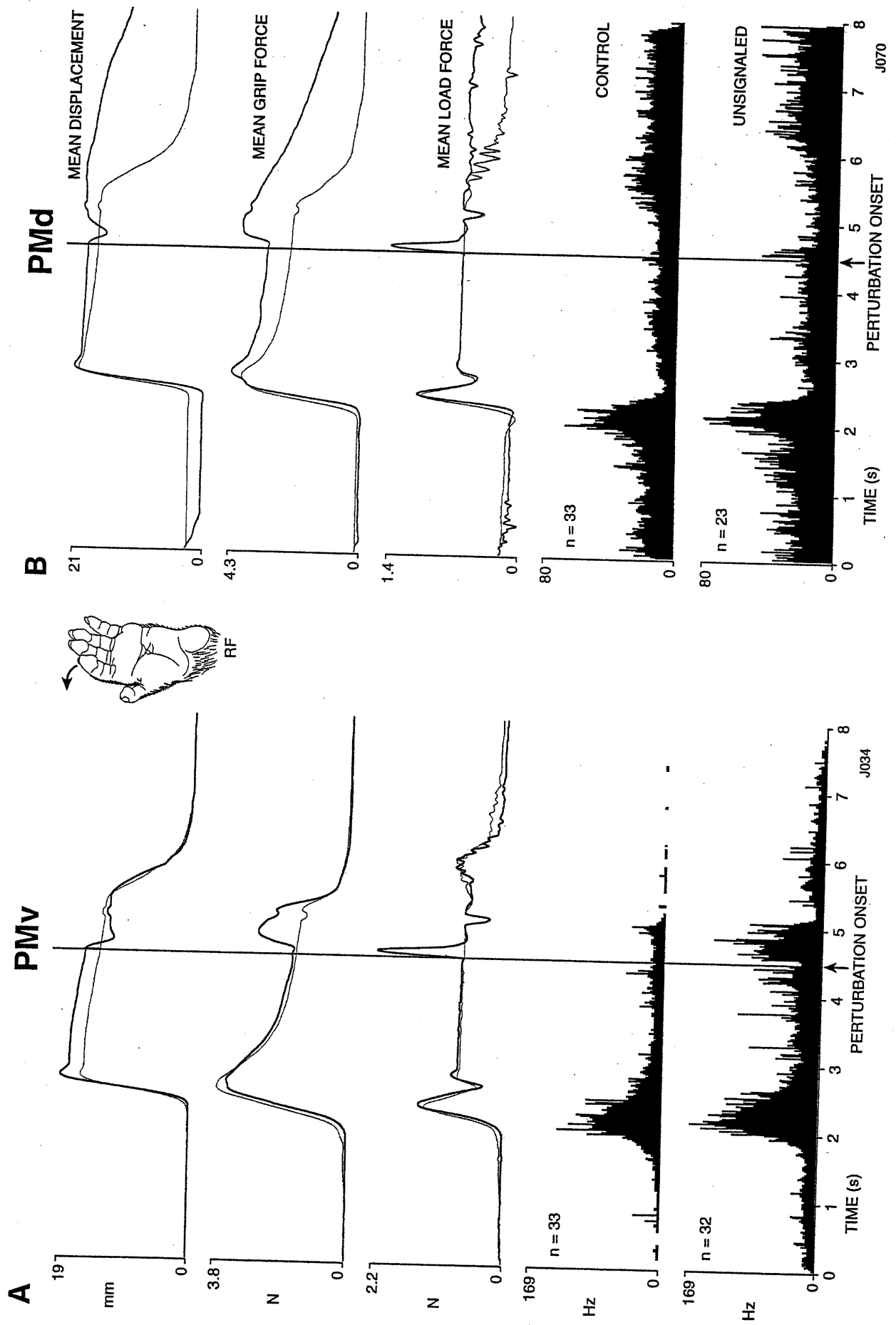
# PMd

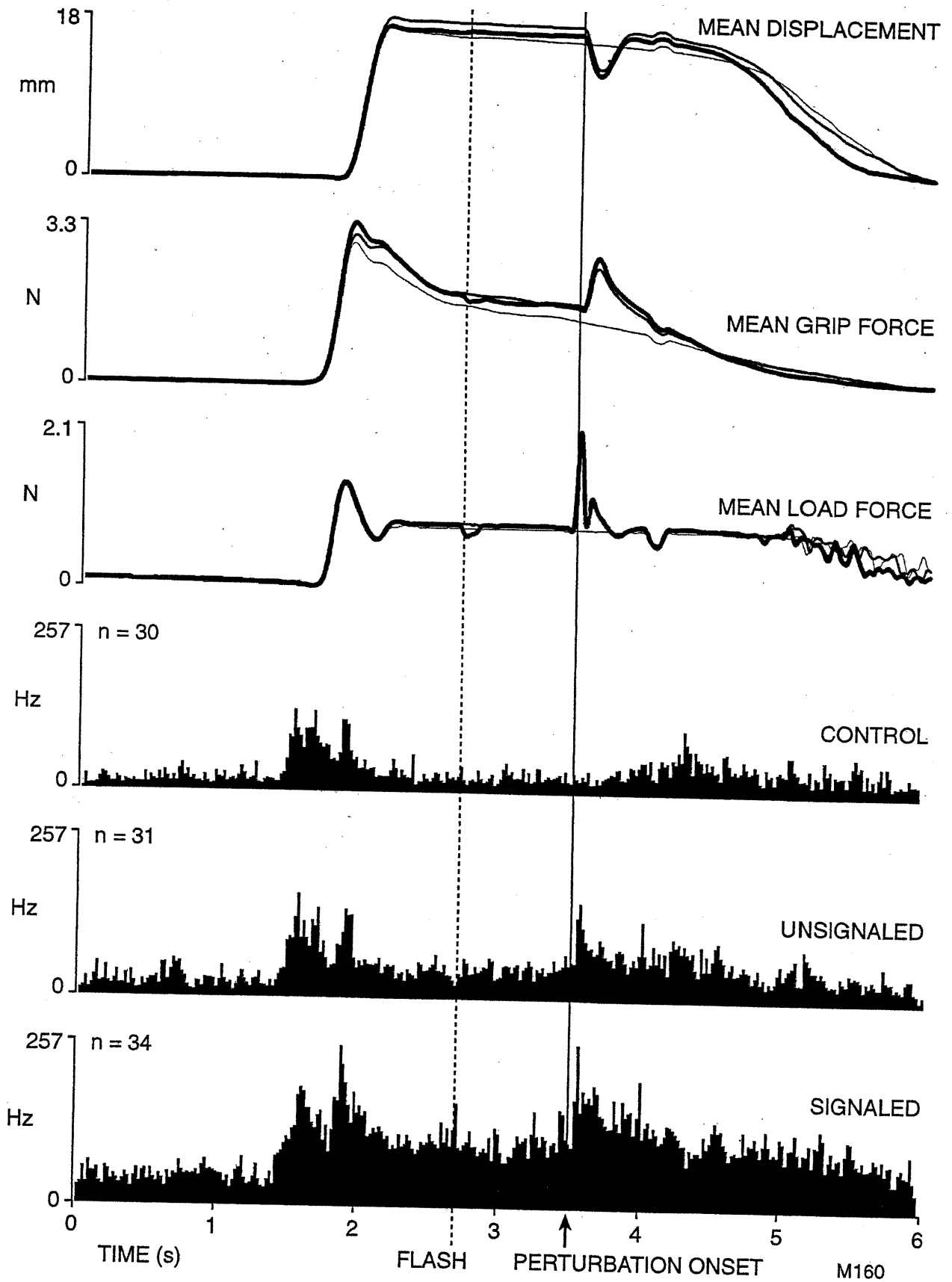


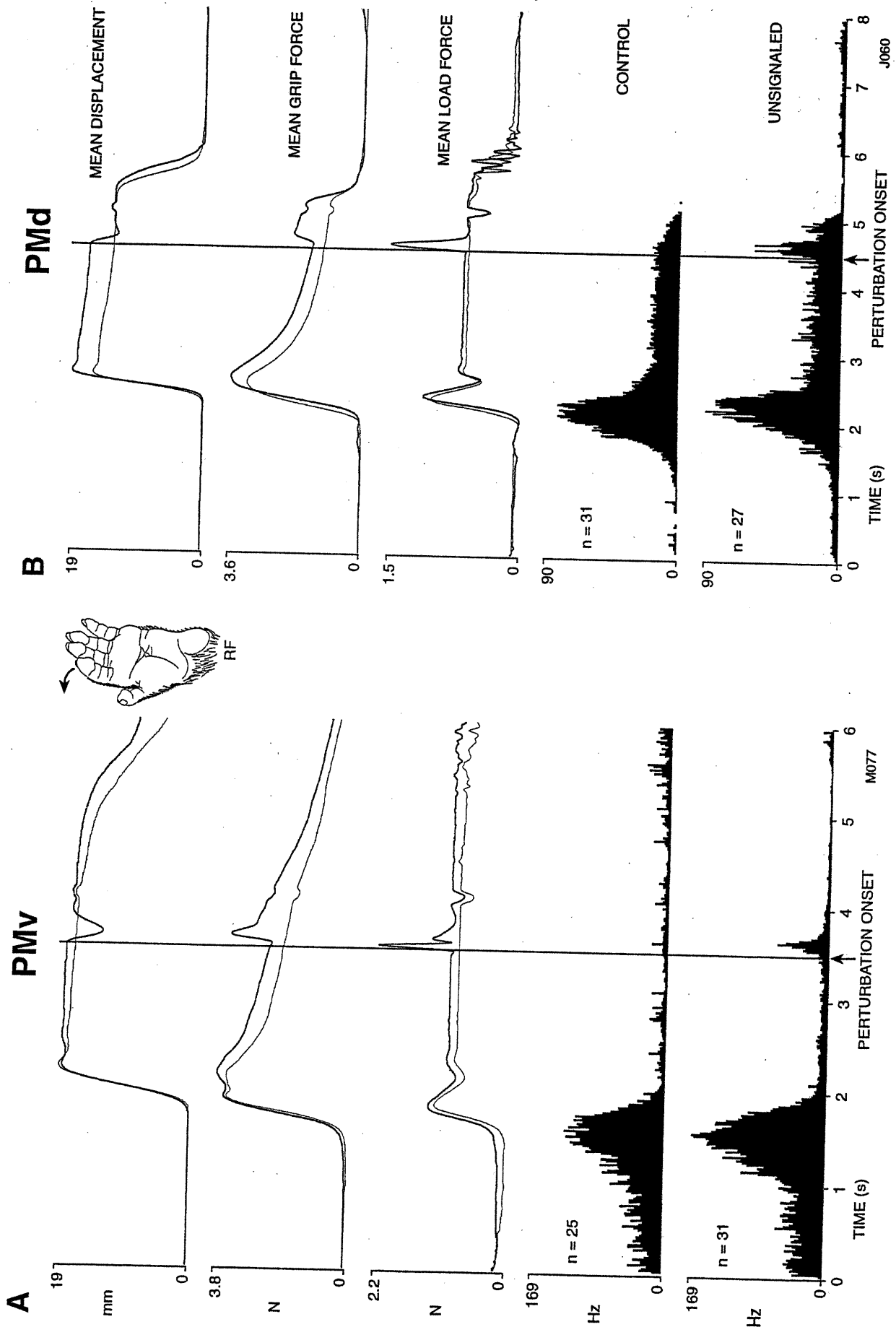


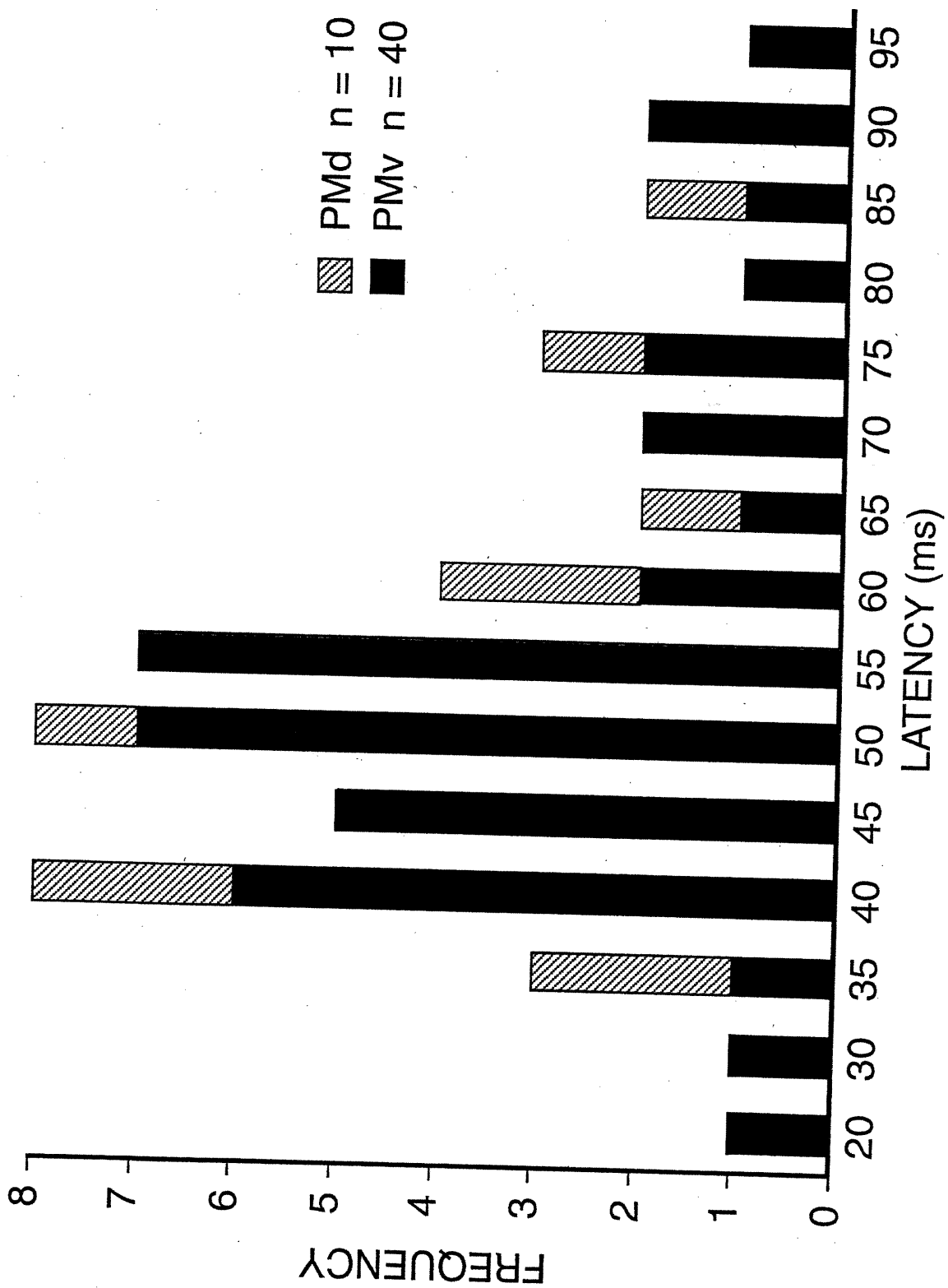


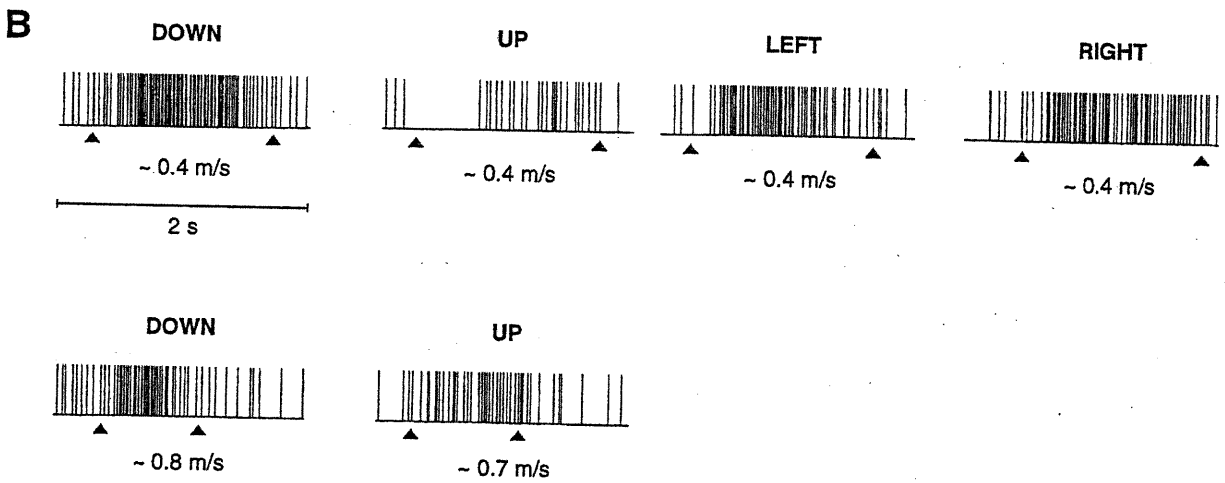
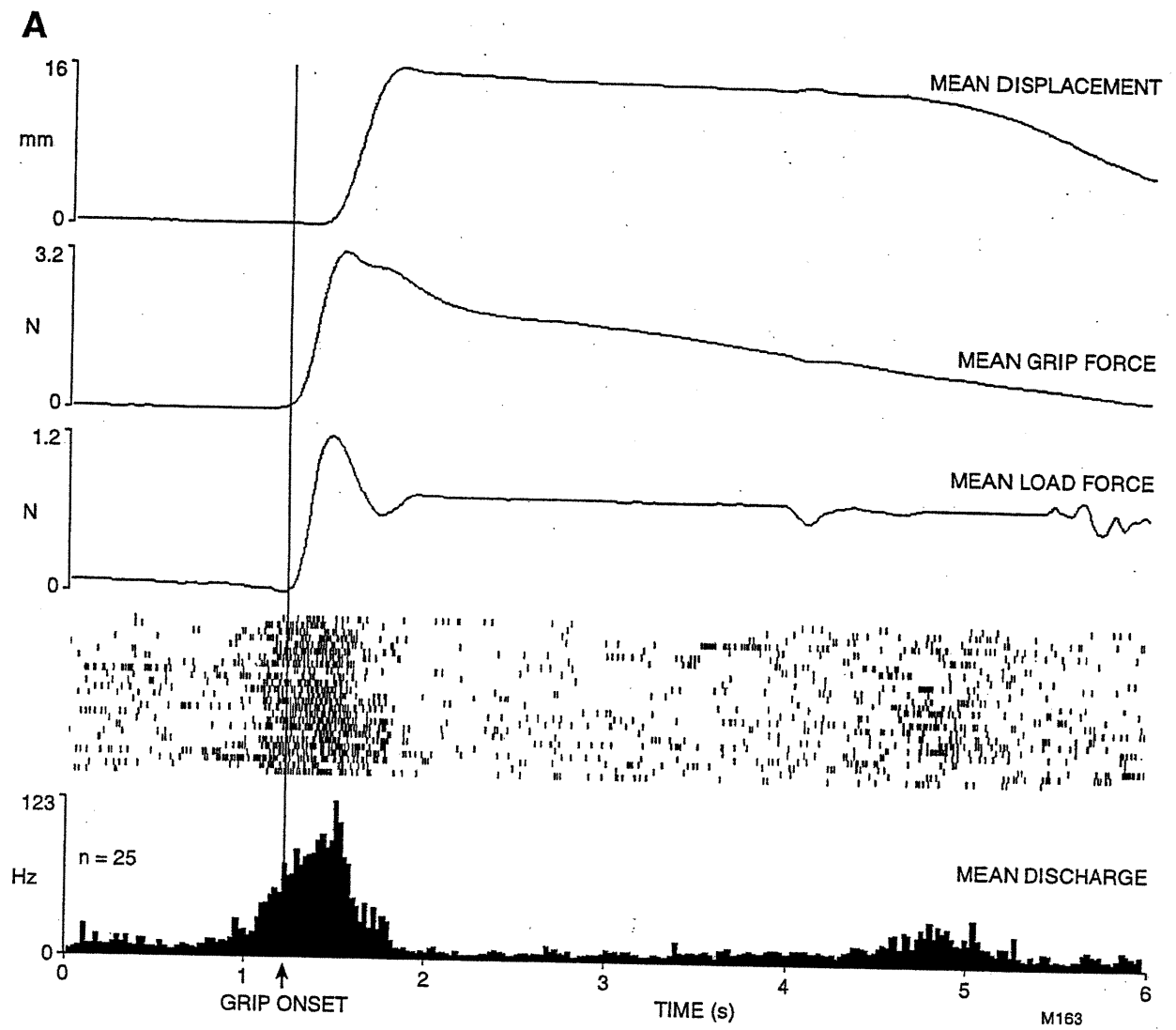












**Activity in the rostral part of primary motor cortex in response to predictable force-pulse perturbations in a precision grip task**

Marie-Josée Boudreau and Allan M. Smith

Accepté dans Journal of Neurophysiology

**ABSTRACT**

The purpose of this investigation was to characterize the discharge of neurons in the rostral area 4 motor cortex (MI) during performance of a precision grip task. Three monkeys were trained to grasp an object between the thumb and index finger and to lift and hold it stationary for 2-2.5 s within a narrow position window. The grip and load forces, and the vertical displacement of the object were recorded on each trial. On some trials a downward force-pulse perturbation generating a shear force and slip on the skin was applied to the object after 1.5 s of static holding. In total, 72 neurons were recorded near the rostral limit of the hand area of the motor cortex, located close to the premotor areas. Of these, 30 neurons were examined for receptive fields and all 30 were found to receive proprioceptive inputs from finger muscles. Intracortical microstimulation applied to 38 recording sites evoked brief hand movements, most frequently involving the thumb and index finger with an average threshold of 12  $\mu$ A. Slightly more than half the neurons (38/72) demonstrated significant increases in firing rate that on average began  $284 \pm 186$  ms before grip onset. Of 54 neurons tested with predictable force-pulse perturbations, 29 (53.7%) responded with a reflex-like reaction at a mean latency of  $54.2 \pm 16.8$  ms. This latency was 16 ms longer than the mean latency of reflex-like activity evoked in neurons with proprioceptive receptive fields in the more caudal motor cortex. No neurons exhibited anticipatory activity that preceded the perturbation even when the perturbations were delivered randomly and signaled by a warning stimulus. The results indicate the presence a strong proprioceptive input to the rostral motor cortex, but raise the possibility that the afferent pathway or intracortical processing may be different because of the slightly longer latency.



## INTRODUCTION

The cortical control of natural precision grasping movements has been investigated for more than 30 years (Hepp-Reymond and Wiesendanger, 1972; Lawrence and Kuypers, 1968; Smith et al., 1975). It is now clear that precision grasping is the result of a distributed control process involving both central sensorimotor structures (Cadoret and Smith, 1997; Dugas and Smith, 1992; Picard and Smith, 1992a,b; Lemon 1993; Hepp-Reymond et al., 1978, 1989, 1994; Salimi et al., 1999) and peripheral afferents (Johansson and Westling, 1984; Westling and Johansson, 1984). However, the execution of the precision grip seems to be critically dependent upon the primary motor cortex (Brochier et al., 1999; Lawrence and Kuypers, 1968; Schieber and Poliakov, 1998). Through its direct projections to motoneurons supplying the intrinsic and extrinsic muscles of the hand, the primary motor cortex (MI or Brodmann's area 4) can directly influence all the muscles involved in grasping (Lemon 1993). The important contribution of motor cortex to the control of relatively independent finger movements has been well supported by the combined contribution of electrophysiological studies in primates (Clough et al., 1968; Lemon 1993; Muir and Lemon, 1983), clinical observations on the effects of lesions (Lawrence and Hopkins, 1976; Lawrence and Kuypers, 1968; Passingham 1988; Penfield and Rasmussen, 1950) and from more recent reversible cortical inactivation experiments in primates (Brochier et al., 1999; Schieber and Poliakov, 1998). The direct supraspinal action on the spinal motoneurons is essential for the ability to move the fingers independently (Lawrence and Kuypers, 1968), a characteristic feature of almost all hand skills. The initiation of a precision grip involves establishing a finger configuration that accurately matches the size of the object (Jeannerod 1984, 1986), but which ultimately requires the fine control of the

grip forces between thumb and index finger. Johansson and Westling (1984) demonstrated the importance of this fine control in the grasping, lifting and holding of small objects. These authors (Johansson and Westling, 1984; Westling and Johansson, 1984) and others (Cadoret and Smith, 1996) have shown that the grip force used during a grasping task is accurately scaled to the weight and frictional properties of the hand-held object. The precise control of finger forces is most likely exerted by the primary motor cortex since the contribution of this area to the production of pinch force has been repeatedly found in a variety of neurophysiological studies in awake monkeys and for different tasks (Bennett and Lemon 1996; Hepp-Reymond et al., 1978; Lemon et al., 1996; Maier et al., 1993; Muir and Lemon, 1983; Picard and Smith 1992a, b; Smith et al., 1975).

According to Strick and Preston (1982a,b), the motor cortex in new-world primates (squirrel monkeys) contains two spatially separate motor representations of the digits and wrist that can be defined on the basis of their somatosensory afferent input. These authors observed that the cutaneous inputs were located in the caudal part of the hand representation in motor cortex, whereas the proprioceptive inputs were located in the rostral part of the hand representation area. Picard and Smith (1992a,b), in their studies of awake old world monkeys, reported that a high proportion of neurons in caudal motor cortex responded to cutaneous stimulation from the glabrous skin of the hand, and they suggested that this region was important for adjusting grip forces to the digit/surface friction of grasped objects. These authors mainly recorded from the caudal motor cortex in the bank of the central sulcus where a preponderance of cutaneous afferents from the volar fingers and palm are found. However, they implied that the more rostral regions on the surface near the lip of the central sulcus had a higher percentage of proprioceptive afferents might also be

important. The present experiment was designed to supplement the study of Picard and Smith (1992b) and to further characterize the neurons of the most rostral part of the primary motor cortex during the precision grip task. Particular attention was given to the dominant presence of proprioceptive afferents to neurons in this area. The input-output properties of neurons were carefully examined and the modulation of the neuronal activity in response to a readily predictable perturbation during the task performance was studied.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Subjects and motor task**

Three female monkeys (*macaca fascicularis*) weighting between 2.8 and 3.5 Kgs were used in these experiments. Although the area 6, premotor cortex (PM) was also explored in two animals, in this paper we will focus only on motor cortex. One of the three animals was also a subject in a muscimol inactivation experiment (Brochier et al., 1999). The experimental procedures and the task were the same as in a preceding paper (Boudreau et al., submitted). Briefly the monkeys were trained to grasp a metal tab between the thumb and index finger that was attached to the instrumented armature of a linear motor. The animal was required to hold the object within a vertical position window of 12-25 mm. The linear motor generated a force of 0.6 N to simulate an object weighting approximately 60 g. Occasionally some neurons were tested with object weight simulations of 30, 60 and 100 g. The computer-controlled object measured both the horizontal force exerted by the fingers (grip force) and the vertical lifting (load force) and the movement of the object in the vertical axis.

### **Force-pulse perturbations**

On separate blocks of trials, a brief (100-ms) downward force-pulse perturbation was applied to the object during the stationary holding phase to produce an additional downward shear force on the fingers. This perturbation was usually delivered 1.5 s after the onset of the tone indicating that the object had entered the position window and was therefore predictable after the first trial. The force of the perturbation was 1.0 N for two monkeys and 3.5 N for the other monkey. The perturbation force was adjusted to produce a downward object displacement of several millimeters. If unopposed, the perturbations were strong enough to displace the manipulandum from the position window, resulting in a loss of reward for the monkey. The monkey had to resist the perturbation by stiffening the wrist and fingers to maintain the metal tab within the boundaries of the position window. For two monkeys, the testing procedures began with a block of unperturbed control trials followed by a block of consecutively perturbed trials and then followed by a 2<sup>nd</sup> block of unperturbed control trials to extinguish the behavioral expectancy of the perturbation in subsequent conditions. On some occasions, for the third monkey, an additional block of trials consisting of random combinations of 75% perturbed and 25% unperturbed trials were presented. In this condition, a warning flash delivered 800 ms prior to the perturbation preceded all force-pulse perturbation trials. Both the control and perturbed conditions were always applied to a tonic resistive force of 0.6 N and a grasping surface covered with 320 grit sandpaper.

### **Surgical preparation**

Following previously published procedures (Espinoza and Smith 1990; Evarts 1965), a circular stainless-steel recording chamber 18 mm in diameter was implanted

stereotaxically over the hand representation of the primary motor and premotor cortices contralateral to the trained hand under sterile surgical conditions.

### **Recording procedures**

After a postoperative recovery period, recording sessions were conducted on a daily basis while the monkey performed the grasping task. If the activity of a cell was judged to be task-related, the cell discharge was recorded in different conditions. Whenever possible after data collection, each cell was carefully examined to identify the receptive field (RF) by stimulating the skin with air puffs or a camel hair bush or by passively moving the hand or digits about different joints when the monkey was as quiescent and relaxed as possible. Moreover, for almost every recording site intracortical microstimulation (ICMS) was carried out to identify the output property of the region. The ICMS consisted of a 100 ms train of 0.2 ms cathodal pulses delivered at 300 Hz through a constant-current isolation unit. The maximum applied intensity was 45  $\mu$ A. The ICMS threshold corresponded to the lowest current intensity required to evoke a discrete visible movement of the fingers or wrist. The RF and ICMS were also used to map the extent of the thumb and index finger representation in the recorded area.

### **Histological analysis and reconstruction of recording sites**

To confirm the location of the recorded cells, electrolytic lesions were made in the three monkeys by passing current through the recording microelectrode sites (25-50  $\mu$ A for 20 s). These electrolytic marking lesions were produced at three stereotaxically chosen penetrations within the recording chamber. At the conclusion of experimentation, the animals were killed with an overdose of pentobarbital and perfused transcardially with

0,9% saline followed by 4% paraformaldehyde. After the brains had been removed, visible markers were applied to the cortical surface at the penetration sites and the brains were photographed. The brains were immersed in a solution of sucrose (20%, 4°C) for 24 hours for cryoprotection before freezing (-80°C). Frozen sections (40 µm thick) were cut in a parasagittal plane and were stained with cresyl violet. The location of electrode penetrations and the recording sites were reconstructed from the lesion coordinates.

### Statistical analysis

The cellular discharge, grip force, load force and vertical displacement of the object were recorded in blocks of 25-35 trials under both perturbed and unperturbed conditions. The onset time of neuronal activity related to the task was defined as a 100 ms change in discharge that was at least 2 standard deviations (SD) greater than the mean activity, calculated during a similar 100 ms control period occurring a 0.8 s before the grip onset. Either a t-test or an analysis of variance (ANOVA) was used to determine whether the prehensile force and neuronal discharge frequency were significantly altered by the test conditions. The reflex-like responses to the perturbation were determined by comparing the mean firing frequency during the 100 ms before and after the perturbation onset with a t-test ( $P \leq 0.05$ ).

## RESULTS

A total of 72 motor cortical neurons in three monkeys were found to be active in the grasping task. This rather low yield was due to the fact that the primary purpose of the study was to examine the activity of neurons of the ventral and dorsal premotor area. Fifty-four of the 72 neurons were tested for responses to the perturbation and the receptive fields were

identified for 30 of 30 neurons tested.

### **Location of the recorded neurons**

The histological analysis, based on the electrolytic marking lesions and electrode tracks in the cortex, indicated that these neurons were clustered in the rostral hand representation of area 4 motor cortex at a distance of about 3.0 mm from the central sulcus close to the ventral premotor cortex. The boundary between the motor cortex and the premotor cortex was established on the basis of cytoarchitectonic criteria distinguishing area 4 from area 6 (Sessle and Wiesendanger, 1982). These included the higher density of large pyramidal cells in layer V of primary motor cortex area and the low current threshold required for eliciting movements with ICMS in this area compared to the relatively lower incidence of motor reactions to ICMS in the premotor cortex. This region was nevertheless rostral to the area explored by Rosen and Asanuma (1972). The rostral recording zone did not appear to overlap even the most rostral region recorded by Picard and Smith (1992a,b), which was either within the central sulcus or close to it. Figure 1 shows the approximate surface location of task-modulated cells for the three monkeys. All cells were recorded at an estimated depth of 0.5-2.5 mm below the cortical surface.

### **Responses to microstimulation and identification of receptive fields**

ICMS performed at 38 penetration sites within the recording area evoked movements from 37 sites at thresholds varying from 4 to 30  $\mu\text{A}$  (average threshold of  $12 \pm 7 \mu\text{A}$ ). These clear ICMS responses contrast with a lower incidence in adjacent premotor areas. Most of the responses were brief, unambiguous, short latency movements frequently involving the thumb and forefinger rather than the wrist. At 23 sites, independent

movements of the thumb were observed, whereas 13 sites yielded movements in the other fingers. Only one stimulation site evoked movement of the wrist.

The responses to cutaneous and proprioceptive stimuli were examined for a total of 30 neurons. All of these 30 neurons were responsive to proprioceptive stimulation, which involved a displacement of the digits particularly the thumb as well as tapping and stretching intrinsic and extrinsic hand muscles. Movements of the thumb activated 19/30 neurons whereas only five were related to the displacement of the index finger and the remaining six neurons were related to the movement of several fingers. No RFs were associated with either wrist or elbow movements. As reported by Picard and Smith (1992a), passive movement in a single direction activated most of these cells (26/30) with proprioceptive RFs. However four cells responded to stimulation applied in two opposite directions such as either flexion/extension (3/4) or adduction/abduction (1/4).

### **Input-output relationship**

The relationship between the input-output properties of the motor cortex cells examined in this experiment was derived from 30 neurons that had well-defined RFs recorded in a region from which a clear ICMS response could be evoked. For 13 neurons the ICMS evoked movements in the same location on the hand as the proprioceptive receptive field. Seven neurons received their input from muscle groups acting in one direction and ICMS produced activity in the opposite direction. In the ten remaining neurons the afferent input came from groups of muscles concurrently active during the task performance, but acting at different fingers than the muscles activated by ICMS (Espinoza and Smith, 1990). These results generally extend the close relation between afferent input



and efferent cortical output described by Rosen and Asanuma (1972) to the rostral limit of area 4.

### **Activation patterns**

The discharge of neurons active during the task were examined for common features and grouped into the three categories, phasic, phasic-tonic and tonic, on the basis of established patterns observed earlier in motor cortex (Hepp-Reymond et al., 1978; Smith et al., 1975). The relative proportion of each activation pattern in the rostral motor cortex was similar to the caudal zone according to unpublished data from Picard and Smith. In both zones most task-related neurons were active during the dynamic phase of the task and the proportion of phasic, phasic-tonic and tonic neurons was similar (61%, 29% and 10% for the rostral zone compared to 52%, 23% and 11.2% for the caudal zone respectively).

### **Pre-grip activity**

A substantial number of the rostral motor cortex neurons (38/72 or 52.7%) demonstrated a significant increase in their activity before the grip onset. Some neurons (7/72, or 9.7%) also showed an activity change even before the hand began moving toward the grasping tab. The onset of neuronal activity change was on average  $284 \pm 186$  ms before grip onset. This pre-grip activity onset in the rostral motor cortex was later than the pre-grip activity for neurons found in premotor areas which on average show activity changes 392 ms in the ventral PM and 378 ms in the dorsal PM (Boudreau et al., submitted). Figure 2, illustrates a rostral motor cortex cell with an activity change prior to the grip onset. As seen from the raster, the onset and duration of pre-grip activity in this particular cell varied from

trial to trial and appeared to be related to the opening of the hand in preparation for grasping.

### **Responses to the perturbation**

Of 72 task-modulated cells, 54 were tested with the perturbation. From these, 53/54 cells were tested with consecutive unsignaled perturbations and 9 were also tested with a warning stimulus signaling the impending perturbation. One cell was tested in the signaled condition only.

#### *Triggered reactions*

All three monkeys demonstrated a stereotyped, reflex-like, grip force increase and upward movement generated at the wrist to maintain the object within the position window. These triggered reactions were immediately and invariably present after the perturbation at a latency of 50-100 ms, and they disappeared as soon as the perturbation was withdrawn.

More than half of the cells (29/54) responded to the perturbation with reflex-like responses. In 26 cells the perturbation resulted in an increased discharge frequency. In the majority of these cells the increase in firing frequency was of sharp onset and could be accurately measured from a peristimulus activity histogram. An example of these reflex-like reactions is illustrated in Figure 3. Figure 3 also shows the activity histogram both for signaled and unsignaled perturbations as observed in the caudal motor cortex (Picard and Smith, 1992b), a few rostral tonically active neurons (3/27) exhibited an inhibition of their discharge in response to the perturbation. These 3 cells all had proprioceptive input from finger muscles.

The response latency to the force-pulse perturbation was calculated from a peristimulus time histogram synchronized on the perturbation onset with a bin width of 5 ms, which showed that all cells responded within 100 ms after the perturbation. Figure 4 shows the broad distribution of response latencies in rostral motor cortex with a mean latency of  $54.2 \pm 16.8$  ms. The mean latency of neurons in rostral motor cortex was significantly longer ( $P=0.009$ ) than similar responses in the caudal motor cortex ( $43.17 \pm 17.24$  ms) previously reported by Picard and Smith (1992b), but similar to those measured in the ventral ( $55 \pm 16.9$  ms) and dorsal ( $54.5 \pm 17.4$  ms) premotor cortex (Boudreau et al., submitted). A further comparison of neurons limited only to those with proprioceptive RFs in the rostral zone showed a longer response latency ( $54.2 \pm 16.8$  ms) to the perturbation than the 8/16 neurons with proprioceptive RFs in the caudal zone ( $38.7 \pm 16.4$  ms) that was unexpected.

#### *Preparatory responses*

The force-pulse perturbations were always applied at the same time on each trial, and therefore were highly predictable, allowing the animals to develop an appropriate preparatory strategy. In anticipation of the forthcoming perturbation, two strategies emerged. One consisted of either increasing the grip force before the perturbation onset to attenuate the object slip and the second was simply to hold the object higher within the position window. Frequently the animal opted for a combination of both strategies. The animals generally started their anticipatory grip force increase once the object position was stabilized in the holding phase of the task. Unfortunately the warning stimulus used to assist the animal in discriminating perturbed from unperturbed trials did not appear to have any additional effect on either the anticipatory grip forces or object displacement strategies.

Despite a preparatory grip force increase associated with the perturbations, no neurons showed any change in discharge frequency prior to the force-pulse perturbation. Moreover, the warning stimulus did not produce any observable enhancement of the neuronal activity in the rostral motor cortex.

## **DISCUSSION**

The present study examined the modulation of the neurons in the rostral hand region of the primary motor cortex during performance of a precision grip task. Two main observations were reported. The first observation was that all 30 hand-related cells tested for receptive fields in this region had proprioceptive inputs from hand muscles. The second observation was that more than half the neurons in the rostral motor cortex responded to the perturbation but at a longer latency than neurons with proprioceptive receptive fields in the caudal motor cortex. No neurons showed any preparatory activity in anticipation of the perturbation.

### **Proprioceptive afferents**

All task-modulated cells examined for receptive fields in this study were responsive to proprioceptive inputs from intrinsic and extrinsic hand muscles. Moreover the rostral motor cortex from which these cells were recorded was more anterior than the region recorded by Picard and Smith (1992a). However this area appeared to be a pure hand representation region as indicated by the fact that the responses to ICMS were limited to the fingers. The predominance of proprioceptive afferents to this area is in agreement with earlier observations by Strick and Preston (1982b) on rostral area 4 in *Saimiri sciureus* monkeys. If the results of the present study are combined with those of Picard and Smith

(1992a,b), there is clear evidence of a rostrocaudal gradient in afferent submodality as suggested by Strick and Preston (1982a,b). Even within the rostral zone of Picard and Smith a minority of neurons with cutaneous receptive fields were found, whereas the present study found no cutaneous fields further rostrally. These data further support the notion that cutaneous and proprioceptive afferents are segregated within motor cortex.

### **Modulation of neuronal activity related to the perturbation**

#### *Triggered reactions*

The downward force-pulse perturbation elicited short latency responses in some rostral motor cortex neurons similar to those reported for caudal motor cortex by Picard and Smith (1992b). Moreover, like observations have also been reported by other authors (Evarts 1973; Evarts and Fromm, 1981; Johansson et al., 1988) for perturbations applied during wrist movements. In addition, like the neurons in the caudal motor cortex (Picard and Smith, 1992b), the response latency of the rostral motor cortex neurons was short enough to suggest their participation in long latency-reflexes (Evarts 1973; Evarts and Tanji, 1976; Evarts and Fromm, 1981; Lee and Tatton, 1982; Macefield et al., 1996a). It has been proposed that motor cortical neurons, activated by feedback from cutaneous and proprioceptive receptors in response to the perturbations contribute, directly or indirectly, to the reflex grip force increases observed 50-100 ms after object slip or load increase (Cole and Abbs, 1988; Dugas and Smith, 1992; Johansson and Westling, 1984, 1988; Picard and Smith, 1992b). However, Macefield and colleagues (1996b) suggested that tactile afferents of the skin were the only receptors in the hand responding at a latency early enough to trigger a grip force change at a latency of < 100 ms. In contrast, our results suggest that the proprioceptive afferents could play a role in these triggered responses. The fact that a

substantial number of the cells in the present study had proprioceptive RFs and responded to the perturbation within 100 ms supports this view. However, the mean response latency of neurons receiving proprioceptive afferents in the rostral motor cortex was significantly longer ( $P < 0.005$ ) than the mean response latency of neurons receiving proprioceptive afferents in the caudal motor cortex. These results suggest that there might be two pathways to the primary motor cortex or possibly an additional intracortical relay for proprioceptive afferents to the rostral cortex. Otherwise, the proportion of responsive neurons in the rostral zone (53.7%) was not significantly lower than the proportion of responsive neurons found in the caudal zone (61%) of the primary motor cortex (Picard and Smith, 1992b). That is, cells receiving cutaneous afferents were not more responsive to the force-pulse perturbation than cells receiving proprioceptive afferents suggesting that both sensory afferents could make an important contribution to the grip force adjustments following sudden load force changes.

Although the force-pulse perturbations were associated with a preparatory behavior, no neurons in the rostral hand representation of primary motor cortex showed any anticipatory change in activity before the perturbation. The absence of the neuronal preparatory response to the predictable perturbation was not surprising since very few neurons in the caudal motor cortex (Picard and Smith, 1992b), ventral and dorsal premotor cortex (Boudreau et al., submitted), ventral cingulate cortex and supplementary motor area (Cadoret and Smith, 1997) showed any activity changes in preparation for the perturbation. This suggests that the motor and premotor areas either are not, or are only weakly, involved in these preparatory mechanisms. Instead, the preparatory responses to the perturbation appear to be more closely related to cerebellar activity where a substantial number of the

cells show an increase in activity prior to the perturbation compared to the same period in the control condition (Dugas and Smith, 1992; Monzée and Smith, 2000).

## ACKNOWLEDGEMENTS

We gratefully acknowledge Dr. T. Brochier and M. Paré for their assistance in some experiments. We also thank L. Lessard, J. Jodoin, C. Gauthier, C. Valiquette and G. Messier for their technical assistance. This research was supported by a grant to Groupe de Recherche en Sciences neurologiques from Medical Research Council of Canada and fellowships from the Fonds pour la Formation des Chercheurs et l'Aide à la Recherche.



## REFERENCES

- BENNETT, K. M. B. AND LEMON, R. N. Corticomotoneuronal contribution to the fractionation of muscle activity during precision grip in the monkey. *J. Neurophysiol.* 75 : 1826-1842, 1996.
- BOUDREAU, M.-J., BROCHIER, T., PARE, M. AND SMITH, A. M. Activity in ventral and dorsal premotor cortex in response to predictable force-pulse perturbations in a precision grip task. *J. Neurophysiol.* submitted.
- BROCHIER, T, BOUDREAU, M-J, PARE, M, SMITH, A.M. 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.
- CADORET, G. AND SMITH, A. M. Friction, not texture, dictates grip forces used during object manipulation. *J. Neurophysiol.* 75 : 1963-1969, 1996.
- CADORET, G. AND SMITH, A. M. Comparison of the neuronal activity in the SMA and the ventral cingulate cortex during prehension in the monkey. *J. Neurophysiol.* 77: 153-166, 1997.
- CLOUGH, J. F. M., KERNELL, D. AND PHILLIPS, C. G. The distribution of monosynaptic excitation from the pyramidal tract and from primary spindle afferents to motoneurons of the baboon's hand and forearm. *J. Physiol.* 198 : 145-166, 1968.
- 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.
- DUGAS, C. AND SMITH, A. M. Responses of cerebellar Purkinje cells to slip of a hand-held object. *J. Neurophysiol.* 67 : 483-495, 1992.
- ESPINOZA, E. AND SMITH, A. M. Purkinje cell simple spike activity during grasping and lifting objects of different textures and weights. *J. Neurophysiol.* 64 : 698-714, 1990.
- EVARTS, E. V. Relation of discharge frequency to conduction velocity in pyramidal tract neurons. *J. Neurophysiol.* 2 : 216-228, 1965.
- EVARTS, E. V. Motor cortex reflexes associated with learned movement. *Science Wash. DC* 179 : 501-503, 1973.
- EVARTS, E. V. AND FROMM, C. Transcortical reflexes and servo control of movement. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 59 : 757-775, 1981.
- EVARTS, E. V., FROMM, C., KROLLER, J. AND JENNINGS, V. A. Motor cortex control of finely graded forces. *J. Neurophysiol.* 49 : 1199-1215, 1983.

- EVARTS, E. V. AND TANJI, J. Reflex and intended responses in motor cortex pyramidal tract neurons of monkey. *J. Neurophysiol.* 39 : 1069-1080, 1976.
- HEPP-REYMOND, M.-C., HUSLER, E. J., MAIER, M. A. AND QI, H.-X. Force-related neuronal activity in two regions of the primate ventral premotor cortex. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 72 : 571-579, 1994.
- HEPP-REYMOND, M.-C., WANNIER, T. M. J., MAIER, M. A. AND RUFENER, E. A. Sensorimotor cortical control of isometric force in the monkey. In : *Progress in Brain Research*, vol. 80, edited by J. H. J. Allum and M. Hulliger. Amsterdam, The Netherlands. Elsevier Science Publishers B. V., p.451-463, 1989.
- HEPP-REYMOND, M.-C. AND WIESENDANGER, M. Unilateral pyramidotomy in monkeys : effects on force and speed of a conditioned precision grip. *Brain* 36 : 117-131, 1972.
- HEPP-REYMOND, M.-C., WYSS, U. R. AND ANNER, R. Neuronal coding of static force in the primate motor cortex. *J. Physiol. (Paris)* 74 : 287-291, 1978.
- JEANNEROD, M. The timing of natural prehension movements. *J. Mot. Behav.* 16 : 235-254, 1984.
- JEANNEROD, M. The formation of finger grip during prehension. A cortically mediated visuomotor pattern. *Behav. Brain Res.* 19 : 99-116, 1986.
- 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, 1984.
- JOHANSSON, R. S. AND WESTLING, G. Programmed and reflex actions to rapid load changes during precision grip. *Exp. Brain Res.* 71 : 72-86, 1988.
- LAWRENCE, D. G. AND HOPKINS, D. A. The development of motor control in the rhesus monkey : evidence concerning the role of corticomotoneuronal connections. *Brain* 99 : 235-254, 1976.
- LAWRENCE, D. G. AND KUYPERS, H. G. J. M. The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain* 91 : 1-14, 1968.
- LEE, R. G. AND TATTON, W. G. Long latency reflexes to imposed displacements of the human wrist : dependence on duration of movement. *Exp. Brain Res.* 45 : 207-216, 1982.
- LEMON, R. N. Cortical control of the primate hand. *Exp. Physiol.* 78 : 263-301, 1993.

- LEMON, R. N., JOHANSSON, R. S. 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.
- MACEFIELD, V. G., ROTHWELL, J. C. AND DAY, B. L. The contribution of transcortical pathways to long-latency stretch and tactile reflexes in human hand muscles. *Exp. Brain Res.* 108 : 147-154, 1996a.
- MACEFIELD, V. G. AND JOHANSSON, R. S. 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, 1996b.
- MAIER, M. A., BENNETT, K. M. B., HEPP-REYMOND, M.-C. AND LEMON, R. N. Contribution of the monkey corticomotoneuronal system to the control of force in precision grip. *J. Neurophysiol.* 69 : 772-785, 1993.
- MONZÉE, J. AND SMITH, A.M. Responses of cerebellar anterior interpositus neurons to predictable perturbations of a hand-held object. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 26, 687, 2000.
- MUIR, R. B. AND LEMON, R. N. Corticospinal neurons with a special role in precision grip. *Brain Res.* 261 : 312-316, 1983.
- PASSINGHAM, R. E. Premotor cortex and preparation for movement. *Exp. Brain Res.* 70 : 590-596, 1988.
- PENFIELD, W. AND RASMUSSEN, T. *The cerebral cortex of man.* New York : Macmillan, 1950, p. 11-65.
- PICARD, N. AND SMITH, A. M. 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, A. M. Primary motor cortical responses to perturbations of prehension in the monkey. *J. Neurophysiol.* 68:1882-1894, 1992b.
- ROSÉN, I. AND ASANUMA, H. Peripheral afferent inputs to the forelimb area of the monkey motor cortex: input-output relations. *Exp. Brain Res.* 14 : 257-273, 1972.
- SALIMI, I., BROCHIER, T. AND SMITH, A. M. Neuronal activity in somatosensory cortex of monkeys using a precision grip. III. Responses to altered friction and perturbations. *J. Neurophysiol.* 81 : 845-857, 1999.
- SCHIEBER, M. H. AND POLIAKOV, A. V. Partial inactivation of the primary motor cortex hand area : effects on individuated finger movements. *J. Neurosci.* 18 : 9038-9054, 1998.

- SESSLE, B. J. AND WIESENDANGER, M. Structural and functional definition of the motor cortex in the monkey (*Macaca fascicularis*). *J. Physiol. (London)* 323 : 245-265, 1982.
- SMITH, A. M., HEPP-REYMOND, M.-C. AND WYSS, U. R. Relation of activity in precentral cortical neurons to force and rate of force change during isometric contractions of finger muscles. *Exp. Brain Res.* 23 : 315-332, 1975.
- STRICK, P. L. AND PRESTON, J. B. Two representations of the hand in area 4 of a primate. I. Motor output organization. *J. Neurophysiol.* 48 : 139-149, 1982a.
- STRICK, P. L. AND PRESTON, J. B. Two representations of the hand in area 4 of a primate. II. Somatosensory input organization. *J. Neurophysiol.* 48 : 150-159, 1982b.
- WESTLING, G. AND JOHANSSON, R. S. Factors influencing the force control during precision grip. *Exp. Brain Res.* 53 : 277-284, 1984.

## LEGENDS

### Figure 1

Surface distribution of recording sites in the thumb and index areas of the rostral primary motor cortex for monkeys 1, 2 (left hemisphere) and 3 (right hemisphere). (AS, arcuate sulcus; CS, central sulcus; MI, primary motor cortex, PM, premotor cortex). The broken line running mediolaterally indicates the border between premotor and primary motor cortex.

### Figure 2

Mean activity of a rostral motor cortex neuron showing pregrip activity. The first three traces represent mean displacement, mean grip force and mean load force. Below: rasters of unit activity aligned on the grip force onset and shown in chronological order from bottom to top and periresponse time histograms constructed from the rasters. The vignette in the top right corner shows the intracortical microstimulation response (index flexion).

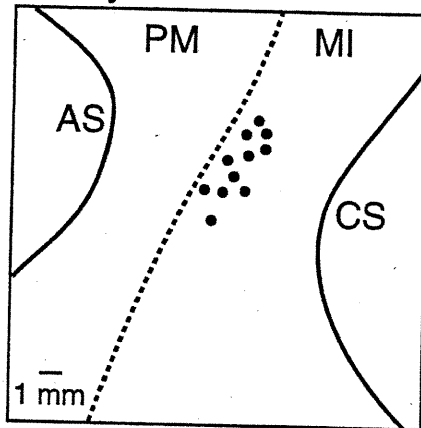
### Figure 3

Mean discharge frequency of a neuron in the rostral hand representation of MI showing a response triggered by the perturbation. The mean displacement, grip and load force traces are superimposed and aligned on the perturbation onset for the control (thin lines), the unsignaled (thick lines) and signaled (medium lines) perturbation conditions. This cell responded to passive flexion and extension of the index finger whereas the ICMS evoked an extension of the third digit.

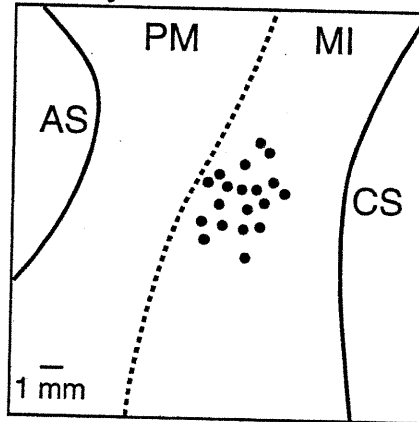
**Figure 4**

Latency distribution of the responses triggered by the force-pulse perturbation in 29 rostral motor cortical neurons.

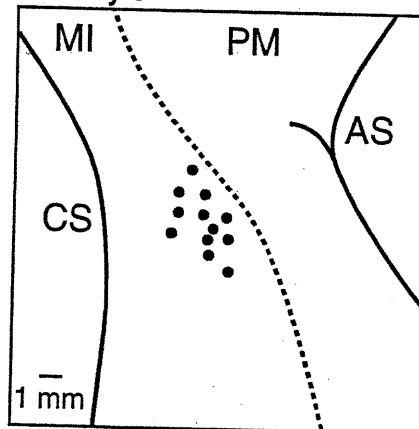
Monkey 1

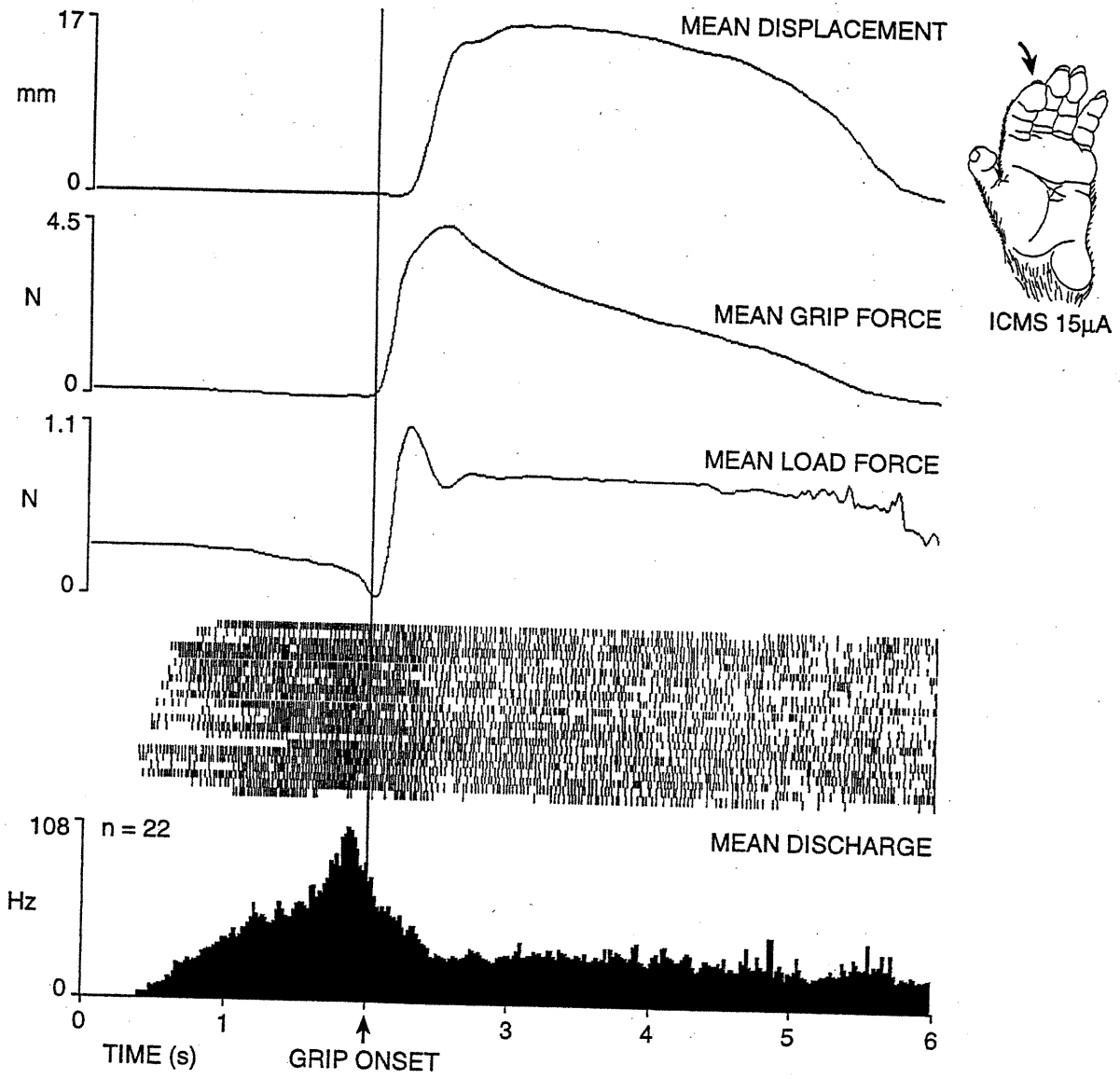


Monkey 2



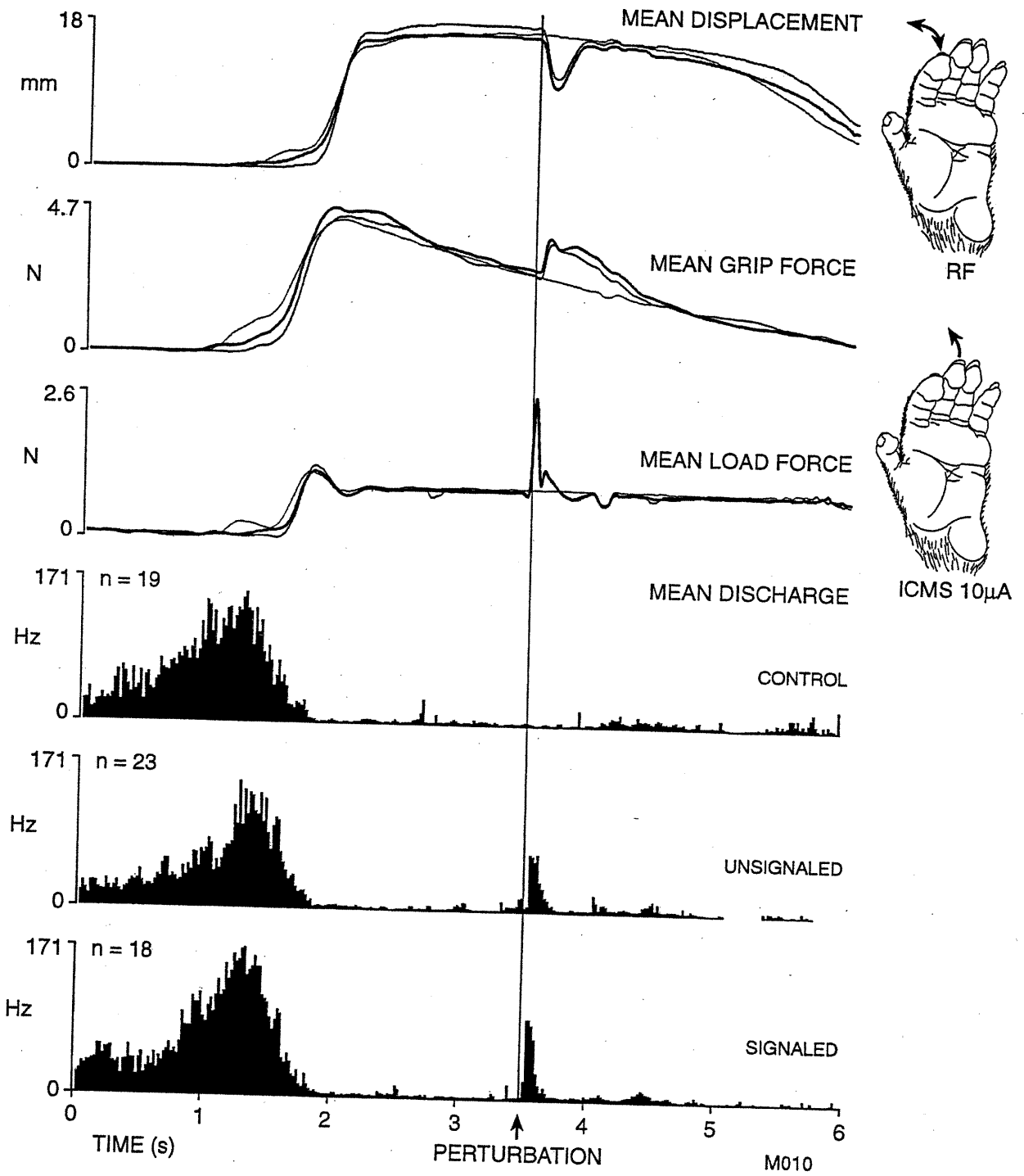
Monkey 3

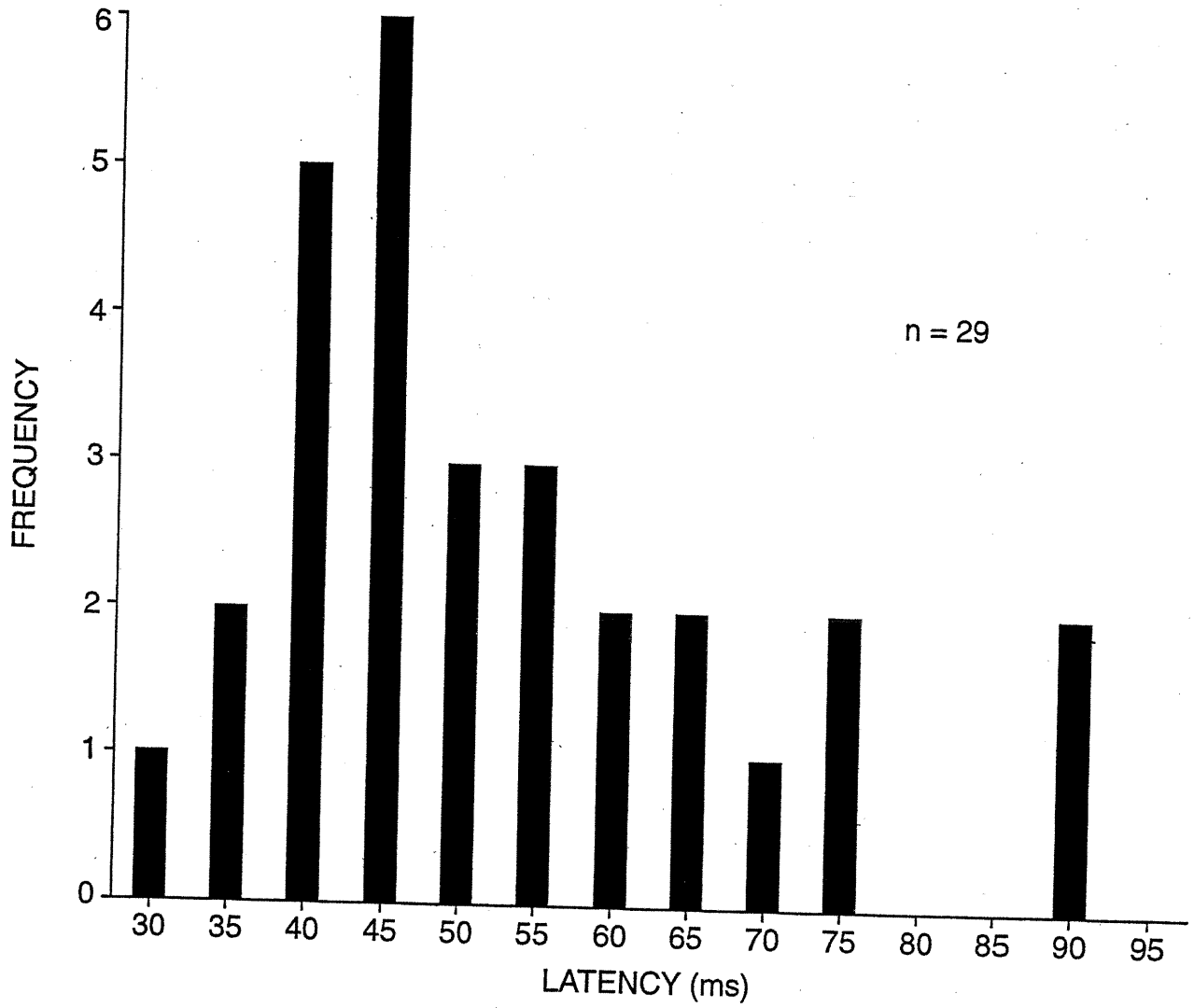




M018







**The effects of muscimol inactivation of small regions of motor and somatosensory cortex on independent finger movements and force control in the precision grip.**

Thomas Brochier, Marie-Josée Boudreau, Michel Paré and Allan M. Smith

Publié dans *Experimental Brain Research*

Vol. 128: 31-40, 1999

## SUMMARY

This study investigated the effects of inactivating small regions of the primary somatosensory (SI) and motor cortex (MI) on the control of finger forces in a precision grip. A monkey was trained to grasp and lift a computer-controlled object between the thumb and index finger and to hold it stationary within a narrow position window for 2 s. The grip force applied perpendicular to the object surface, the lifting or load force applied tangentially in the vertical direction and the vertical displacement were sampled at 100 Hz. Also, the ability of the monkey to extract small pieces of food from narrow wells of a Klüver board was analyzed from video-tape. Preliminary single unit recordings and microstimulation studies were used to map the extent of the thumb and index finger representation within SI and MI. Two local injections of  $1\mu\text{l}$  each ( $5\mu\text{g}/\mu\text{l}$ ) of the GABA<sub>A</sub> agonist muscimol were used to inactivate the thumb and index region of either the pre or post-central gyrus. The precision grip was affected differently by muscimol injection into either SI or MI.

MI injections produced a deficit in the monkey's ability to perform independent finger movements and a general weakness in the finger muscles. Whole hand grasping movements were inappropriately performed in an attempt to grasp either the instrumented object or morsels of food. Although the effect seemed strongest on intrinsic hand muscles, a clear deficit in digit extension was also noted. As a result, the monkey was unable to lift and maintain the object within the position window for the required 2 s, and over time, the grip force decreased progressively until the animal stopped working.

Following SI injections, the most obvious effect was a loss of finger coordination. In

grasping, the placement of the fingers on the object was often abnormal and the monkey seemed unable to control the application of prehensile and lifting forces. However, the detailed analysis of forces revealed that a substantial increase in the grip force occurred well before any deficit in the coordination of finger movements was noted. This observation suggests that cutaneous feedback to SI is essential for the fine control of grip forces.

## INTRODUCTION

In the execution of prehensile movements, the fingers are generally accurately abducted and extended to match the size of the object (Jeannerod, 1984 ; 1986). Studies of the motor behavior of patients with complete somatosensory loss have demonstrated the critical role played by proprioceptive and cutaneous feedback in controlling prehensile movements (Fleury et al, 1995; Rothwell et al, 1982 ; Sanes et al, 1985; Teasdale et al, 1993). Patients with severe or total sensory loss have significant deficits in fine manipulation such as fastening a button or picking up small objects. Similar deficits have also been reported in a patient with a lesion of SI (Jeannerod et al, 1984) suggesting that this cortical area may contribute to the control of precision handling by conveying cutaneous feedback to the more anterior motor areas. In agreement with this hypothesis, Hikosaka et al. (1985) reported that following reversible inactivation of SI by muscimol injections, monkeys display significant deficits in manual dexterity.

Dexterous hand movements and precision grasping also involve the fine control of the forces required to grip and lift target objects (Westling and Johansson, 1984). Cutaneous feedback is essential for these force adjustments since local anesthesia of the tip of the thumb and index finger causes severe deficits in the ability of human subjects to adapt their grip force to the surface friction of a grasped object (Johansson and Westling, 1984). Several lines of evidence suggest that the coordination of grasping and lifting forces are mediated by afferent information processed within SI and MI. The triggered prehensile responses induced either by slips on the skin or electrical stimulation of digital nerves occur within 50 to 100 ms which is compatible with supra-spinal processing of sensory information (Johansson and Westling, 1984). Also, single unit recordings studies in

behaving monkeys reveal that the neural activity within SI and MI is closely related to changes in the surface friction of objects during precision lifting and holding (Picard and Smith, 1992 a ; b ; Salimi et al, 1999a ; b; c). The same cells which respond to object texture and surface friction also respond to force-pulse perturbations at a latency of about 40 ms. In addition, S1 and MI neurons with similar cutaneous receptive fields present some other striking similarities in their discharge patterns during grasping and lifting movements as well. Together, these observations suggest a close relationship between the two cortical areas in controlling the precision grip. However, to date there has been little direct evidence that these cortical areas are essential to the fine control of the grip and load forces.

The present study was designed to evaluate to what extent SI and MI are involved in the precise regulatory control of hand musculature. The ability of a monkey to perform a precision grip task using haptic cues was analyzed following reversible inactivation of either SI or MI by local injection of the GABA<sub>A</sub> agonist muscimol. The task used a computer-controlled, instrumented object to assess the forces applied by a monkey during grasping and lifting. In addition, a qualitative analysis of the deficits in controlling independent finger movements under visual guidance was performed to facilitate a comparison with the study by Hikosaka et al (1985).

## **MATERIALS AND METHODS**

A single female monkey (*macaca fascicularis*) weighting 2.8 Kg was used in the present study. Prior to the muscimol injections, this monkey was the subject of extensive cortical single-unit recording which provided a detailed map of area of the thumb and index

finger representation. However, only data related to the effects of muscimol injections are reported here.

### **Motor tasks**

The monkey was seated in a primate chair with the head immobilized for single cell recording and the arm and forearm restrained by a support at the elbow and wrist allowing the hand to move freely at the wrist. The hand and manipulandum were positioned beyond the monkey's visual field and a head restraint device prevented the monkey from looking at its hand. The animal was trained to use a precision grip to grasp a metal tab attached to the armature of a linear motor between the thumb and index finger. The task requirement was to correctly lift the object into a vertical position window of 12-25 mm signaled by a 1 kHz tone and to hold it stationary for 2 s to obtain a fruit juice reward. Once the monkey had released the object at the end of each trial, an intertrial interval of 1.5 s was imposed before a subsequent trial could be initiated. The metal tab in contact with the fingers was covered with very coarse sandpaper (Grit size 40) which provided a high friction surface on the skin. The linear motor generated a downward force of 0.6 N to simulate an object weighting approximately 60 gr. The computer-controlled object measured both the grip and lifting forces and vertical position. Trials were recorded if the monkey succeeded in raising the object within the position window even though it failed to maintain the position for the requisite duration (i.e. error trials).

In order to assess the monkey's performance in more natural grasping behaviors as described in previous studies (Hikosaka et al, 1985 ; Matsumura et al, 1991 ; Schieber and Poliakov, 1998), we also included a second task which consisted of a modified Klüver



board (Lawrence and Kuypers, 1968). In this task, the animal had to use a precision grip to extract small pieces (3-8 mm cubes) of food from a series of narrow recessed wells (24 mm diameter, 12 mm deep). Since the monkey's whole hand could not penetrate the food wells, the animal was obliged to use only two fingers for grasping. The monkey was permitted to use only one hand to retrieve the food. This task tested the monkey's performance under both visual and non-visual control conditions.

### **Surgery and experimental procedures**

After completion of the training period, a craniotomy was performed and a 18 mm circular recording stainless-steel chamber was implanted stereotaxically over the thumb and index region of SI and MI contralateral to the trained hand. As mentioned above prior to the inactivation experiments, extensive recording of single cell receptive fields and responses to intracortical microstimulation (0.2 ms pulses, 300 Hz, 100 ms train duration, maximum 30  $\mu$ A) were used to map the area of thumb and index finger representation in SI and MI. The coordinates of these areas were used as targets for the muscimol injections.

### **Inactivation experiments**

Muscimol was injected with a 5 $\mu$ l Hamilton syringe connected by a polyethylene tubing to a canula system mounted on the X-Y micropositioner previously used for single unit recordings (Trent Wells, 3-0435). The injection system included a robust external steel canula (diameter 25 gauge) with a beveled tip used to penetrate the dura mater (Figure 1). A smaller inner canula (31 gauge) inserted in the external canula carried an insulated stainless steel microwire (50  $\mu$ m) which was used for cell recording and microstimulation. Once the external canula had penetrated the cortex, it was immobilized and a screwdrive manipulator

advanced the internal canula and the stainless steel filament independently from the external canula. Cortical inactivations were achieved with two 1.0  $\mu\text{l}$  injections of the GABA<sub>A</sub> agonist, muscimol (5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ ), into the thumb and index regions of either the pre- or postcentral gyrus. The injection sites were located 1.0 mm apart in the mediolateral plane. The hand movements both in the experimental grasping task and in the food grasping task, were recorded with a video-camera (60 frames/s). For both tasks, control data were obtained from  $\approx$  35 trials performed both prior to each injection and on the day following the injection.

### **Histological processing**

At the end of the experiment, 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 sucrose (20%, 4°C) for 24 hours for cryoprotection before freezing (-80°C). Frozen sections (40 $\mu\text{m}$  thick) were cut in a plane perpendicular to the central and intraparietal sulci. The sections were stained with cresyl violet and were used for reconstructing the investigated regions.

## **RESULTS**

Overall 7 injections were attempted. Of these, five were successful (2 in MI, 3 in SI). Of the other two injections which did not show any significant behavioral effects, one was located too deep in the white matter whereas the other one was a single injection in SI.

### **Histology**

The cresyl violet section depicted in Figure 2 shows three sites of injection within

the finger representation of the sensorimotor cortex. In MI the injections were concentrated deep in the anterior wall of the central sulcus. Injections in SI were located in the posterior wall of the central sulcus in area 3b and also more caudally in area 2. Receptive field examination revealed that the more medial tracks were within the digit 2 to 5 representation whereas the lateral tracks were localized in the thumb area.

### **Behavioral data**

The monkey was trained for several months on the grasp, lift and hold task before the inactivation studies began, and therefore the grasping and lifting movements were highly over-trained and stereotyped. Between trials, the hand remained motionless above the display without touching the lifting tab for the duration of the 1.5 s intertrial interval (Figure 3, A1). Grasping began as the monkey moved the hand toward the metal tab and simultaneously opened the thumb and index finger (Figure 3, A2). As soon as the fingers contacted the grasping surface, they were accurately positioned in opposition on both sides of the metal tab allowing rapid and precise lifting movements into the position window (Figure 3, A3-5). This grasping and lifting sequence was affected differently by muscimol injection into either SI or MI.

### *MI injections*

MI injections initially produced an inability to maintain the object within the position window for 2s to obtain a reward. During this early period, there was no obvious disturbances in the finger movements used to grasp and lift the object. Between 15 to 30 minutes after the double injection, all attempts to maintain grasping for 2s failed and the monkey rapidly stopped working even if rewards were given for any attempts to perform

the task. At this stage, the hand and fingers were not paralyzed but a significant weakness in grip strength was noted. For example, the monkey couldn't apply enough force to grasp a food morsel gently held between the thumb and index finger by the experimenter. The motor deficit was restricted to the most distal segments of the hand. Even in the final trials recorded in the experimental task, the monkey could still accurately move the hand from the intertrial position above the display (Figure 3, B1) to the object surface (Figure 3, B2). However it seemed that the fingers couldn't extend sufficiently for an accurate adjustment of the grasp aperture and there was no evidence of independent finger movements. Instead all the fingers moved altogether in whole hand grasping. This loss of the precision grip often resulted in aberrant positions of the fingers on the grip surfaces and the object was frequently released before lifting was completed (Figure 3, B3-5). In other failed trials, the monkey seemed unable to apply sufficient grip and load forces to lift and hold the object within the position window. Finally in the food grasping task, the monkey was unable to oppose the thumb and index finger to enter the food well even when the movement was executed under visual control.

### *SI injections*

Profound deficits in the precision grip were also noted following SI injections but they were readily distinguishable from the MI induced deficits. The first visible effect of SI inactivation was the monkey's inability to coordinate the finger movements in order to position the thumb and index finger for accurate grasping. This effect appeared between 15 to 45 minutes following the second injection and it was not observed when only a single injection was given. This deficit was certainly not related to motor weakness since the monkey could still actively move its hand and fingers over the object. Many rapid wiping

and stroking movements were performed over and about the metal tab, but these exploratory movements rarely led to actual grasping. Also, the muscle strength appeared to be unaffected. If sufficiently rewarded and motivated in the task, the monkey could be kept working even when all the trials failed because of inaccurate finger placement. On some occasions, the object was tossed up and down with force and apparent irritation. Also, the monkey clearly had enough force to push the experimenter's hand away when it prevented the monkey from grasping the object.

One strategy used by the monkey to compensate for these deficits was to keep the hand as near as possible to the grasping surface during the intertrial interval (Figure 3, C1) which facilitated bringing the hand toward the metal tab for grasping (Figure 3, C2). At first, this strategy led to accurate positioning of the fingers on the grasping surfaces but the lifting movement rapidly deteriorated (Figure 3, C3-5). It seemed that the grip and lifting forces were misapplied and midirected in grasping and lifting the object. Therefore, despite the fact that the object was covered with sandpaper which provided a high friction surface, the fingers still slipped over the surface and as a result, the object was either lost before lifting or rapidly dropped during the holding phase.

Deficits in the precision grip were similarly observed in food grasping behavior. When visual feedback was prevented, the monkey failed to introduce the thumb and index finger simultaneously into the food well except by chance and in which case, the monkey seemed unable to feel and locate the food. This grasping behavior was somewhat improved under visual control. Although awkward, the monkey could use the thumb and index finger to perform a precision grip and was able to bring food to the mouth. To compensate for

movement inaccuracies, the digits 3, 4 and 5 were often recruited to stabilize the food morsels in the hand.

### **Force control during precision grasping and lifting**

Both before inactivation and after recovery, the monkey grasped and lifted the object using a stereotyped pattern of grip and load force. This pattern remained almost unchanged from trial to trial and was similar to the pattern described in previous papers (Dugas and Smith, 1992 ; Salimi et al, 1999a). Briefly, when the fingers contacted the object surface, the grip force started to increase rapidly and a parallel increase in load force was initiated between 70 to 120 ms after grip onset (Figure 4, control traces). Once the load force was sufficient to overcome object mass, the object moved toward the position window. During this dynamic lifting phase the load force varied in proportion to the object acceleration and deceleration but it remained at an unchanging level during the static holding phase. Following a transient peak, the grip force was adjusted to the friction and simulated weight of the object and it remained nearly constant throughout stationary holding. Depending on the recording session, the object position was either held stationary (Figure 4b) or was gradually lowered throughout the holding phase (Figure 4a).

### *MI injections*

During the first 5 to 10 minutes following the double injections, the pattern of the grip and load forces used to lift the object remained almost unaffected (Figure 4a). There did not appear to be any significant changes in the absolute level of grip force used to hold the object stationary (Figure 5) among the fast successful trials. In fact, the only perceptible effect was a slight decrease in the height of the held position (Figure 4a). After 10 to 15

minutes however, performance deteriorated rapidly and it appeared that the monkey was unable to maintain a grip for 2s even when the thumb and index finger were correctly placed on the metal tab. This inability to perform the task was undoubtedly due to a progressive weakness in the hand and finger muscles. Indeed, the average peak grip force calculated over the 15 last failed trials was lower compared to the peak grip force measured on the successful trials before injection (Figure 6). Although this effect was not statistically significant it reflected a reliable tendency observed on 2 separate MI inactivations. Moreover, it is likely that if the monkey had attempted lifting using an insufficient grip force, it would have been unable to lift and maintain the object within the vertical position window. Such a reduction in grip force seemed to occur after 30 minutes toward the end of the recording session just before the monkey eventually stopped working.

#### *SI injections*

In contrast to MI injection, after SI injection the monkey kept working with no apparent difficulty for about 15 minutes. The finger movements were accurately coordinated and the object was maintained within the position window for the 2 s holding period. However, the quantitative data analysis revealed persistent increases in the forces used during the task. The grip force was increased both during the dynamic lifting phase and during the static holding period compared to the control trials recorded just before injection (see Figure 4b). As illustrated in Figure 5, the increase in peak grip force was very gradual over the last 50 successful trials and the force went from an average value of 0.75 N to more than 1.1 N. This effect was observed consistently in 3 separate muscimol inactivations of SI. Despite these adjustments in grip force, the grasping and lifting sequence became less coordinated and errors became increasingly frequent. On the last

error trials before the end of the recording session, the peak grip force was higher than in the control situation (Figure 6). However, the grip force was not maintained during the static phase presumably because of the absence of sensory feedback and the object was systematically released before the required 2s had elapsed.

Another consequence of SI inactivation was the increased variability in the rate of application of grip force during the dynamic lifting phase. In general, this effect was particularly obvious at the end of the session when the sensory deficit induced by the muscimol injection was maximal. When the fingers contacted the object surface, the grip force was increased irregularly and in a multiple step-like fashion. Instead of the single sharp peak observed in the control trials, one or two intermediate peaks were recorded before the object entered the position window (Figure 7). Also, the monkey increased the number of palpating movements and small probing pressures on the object probably to compensate for the loss of cutaneous feedback during the intertrial interval. On some occasions, the fingers were accurately positioned and this strategy led to an actual lifting movement.

## DISCUSSION

This study shows that the reversible inactivation of the finger representation of SI or MI of the monkey produced two types of deficits. The first involved the control of prehensile movements, or the ability to accurately position the thumb and index finger prior to grasping and lifting the object. This type of deficit was obvious in a variety of grasping behaviors and was summarized in a qualitative description. The second type of deficit was related to the adjustment of the grasping and lifting forces once the fingers had contacted



the object surface. This type of deficit was not systematically associated with movement clumsiness and it would have gone unnoticed if no suitable device had been available to measure the changes in the horizontal grip force and the vertical load force during grasping and lifting. No such deficits were observed following a single injection in SI suggesting that the monkey could compensate for a partial inactivation affecting only one finger. No single injection was attempted in MI. The effects observed following double injections in either area SI or MI were readily distinguishable from each other.

### **The effects of MI inactivation**

Overall, the main effect of inactivating the thumb and index representation area of MI in our monkey was the inability to perform independent finger movements in association with a general muscular weakness in the hand. This effect is illustrated by the monkey's inability to accurately position the thumb and index fingers on both sides of the object (Fig. 3, B3-B5) even though the haptic feedback was thought to be spared by the MI cortical inactivation. These results were very similar to the deficits caused by bilateral pyramidal lesions (Lawrence and Kuypers, 1968) or by MI excision (Passingham et al, 1983). Lawrence and Kuypers (1968) observed the motor behavior of 41 monkeys following lesion of the pyramidal tract and stated that "*individual finger movements never returned, even after recovery periods of up to eleven months. In addition, all the movements were slower and fatigued more rapidly than in the normal animals*". The whole hand grasping used by our monkey to perform the experimental task after MI injection resembled these observations and agrees with similar descriptions of the loss of independent finger movements after reversal muscimol inactivations of the motor cortical hand area (Schieber and Poliakov 1998). Together these studies add further support to the suggestion that the

corticomotoneuronal fibers play a special role in the performance of individual finger movements. There is a general agreement that the direct corticomotoneuronal projection originating from MI terminates on the motoneurons of intrinsic hand muscles contralaterally and play an important role in precision handling (Lawrence and Hopkins, 1976 ; Muir and Lemon, 1983). Furthermore, Lemon and colleagues (1986 ; 1990) have suggested that the corticomotoneuronal cells related to finger movements are mostly located in the posterior part of MI i.e., within the anterior wall of the precentral gyrus in a region known to receive a strong cutaneous input (Strick and Preston, 1982 ; Picard and Smith, 1992a). In the present study, the muscimol injections were restricted to this cortical area and as yet, no injections has been performed in the more anterior superficial convexity of the precentral gyrus. It is doubtful however, that more rostral injections would have produced more pronounced deficits.

Also, in agreement with the study of Kubota (1996) on the effect of MI with muscimol, we observed that the injection-induced deficits were more pronounced on finger extension than flexion. Although the monkey could separate the thumb and index finger to a certain extent after injection (Figure 4, B2), this may have reflected a relaxation of the flexor muscles rather than an true extension and finger abduction. Whereas several muscles control finger flexion, a single muscle is involved with finger extension (i.e. the extensor digitorum communis). In a study of the monosynaptic excitatory effects of MI neurons on spinal motoneurons, Clough et al. (1968) observed that the cortical monosynaptic excitatory post-synaptic potentials (CM EPSPs) were larger on the motoneurons innervating intrinsic hand muscles and on the motoneurons of extensor digitorum communis. Therefore, it is likely that inactivation of the corticomotoneuronal pathways would primarily affect the

ability of the monkey to perform independent finger movements and whole hand-finger extension.

It is worth noting that the muscimol induced deficits observed in our study were very similar to those reported by Schieber and Poliakov (1998) but differed to a certain extent from the effects described by Matsumura et al (1991) and Kubota (1996). In the present study as well as in the study of Schieber and Poliakov (1998), sustained deficits of precision grip were still observed as late as 1 or 2 hours after cortical inactivation. In contrast Matsumura et al (1991), who described a marked deficit of precision grasping between 10 and 30 minutes after injection, stated that this deficit reversed rapidly and decayed within 60 minutes post-injection. This difference might be explained by the fact that Matsumura et al (1991) injected low doses of muscimol ( $2\mu\text{g}$ ) to inactivate cortical activity in comparison with the 5 to  $10\mu\text{g}$  doses injected by Schieber and Poliakov (1998) and the 2 doses of  $5\mu\text{g}$  used in the present study. A complementary explanation could be that in our study, the injections sites were precisely located in the thumb and index finger representation of the deep motor cortex whereas Matsumura et al (1991) injected in a more generally defined hand area in the precentral sulcus. On the other hand, the muscimol induced deficits appeared less profound in our study than in Kubota's (1996) report. As shown on Figure 4 (B1-B5) our monkey could still perform whole hand and crude prehensile movements which did not appear to be the case in Kubota's (1996) observation. Again, this discrepancy might be related to the fact that we injected 2 doses of  $5\mu\text{g}$  of muscimol in the awake monkey whereas Kubota injected more concentrated doses of muscimol ( $30\mu\text{g}/\mu\text{l}$ ) in anesthetized monkeys and reported the behavioral effects in the animal recovering from anesthesia. Overall, these comparisons strongly suggest a tight

relationship between the volume of muscimol used to inactivate cortical activity and the strength and duration of the corresponding behavioral deficits.

Finally in agreement with previous studies (Schieber and Poliakov, 1998; Mastumura et al, 1991), our observations confirm that muscular weakness is one of the main consequence of MI inactivation. In addition, our study provides quantitative evidence of the effect of muscular weakness on grip force. Following injection, the monkey continued working as long as he could produce enough force to grasp and lift the object. At the end of the recording session, the grip force diminished rapidly and combined with the loss of independent finger movements caused a significant deficit in task performance.

#### **The effects of SI inactivation**

The most obvious effect of inactivating the hand representation in SI was a loss of manual coordination during object grasping. In line with the observations of Hikosaka et al (1985), our monkey was unable to accurately oppose the tips of the thumb and index finger in an attempt to grasp small food morsels in recessed wells. In addition, cutaneous sensation from the fingers seemed strongly impaired since the monkey appeared unable to feel the contact between the skin and the food even when contact occurred by chance. The performance was somewhat improved under visual control demonstrating the ability of the monkey to execute some crude independent finger movements when other sources of feedback were available. These deficits in the control of prehensile movements induced by muscimol injection are similar to deficits observed in man or monkey following lesions of the somatosensory pathways either at the cortical level (Peele, 1944; Kruger and Porter, 1958; Jeannerod et al, 1984), or at the level of the dorsal column nuclei (Gilman and

Denny-brown, 1966 ; Eidelberg et al, 1976 ; Leonard et al, 1992 ; Glendinning et al, 1992) or following peripheral deafferentation (Fleury et al, 1993; Rothwell et al, 1982 ; Sanes et al, 1985; Teasdale et al, 1995). Together these studies emphasize the importance of somatosensory afferents to SI for the execution of coordinated finger movements.

The progressive increases in the grip forces after muscimol inactivation of SI represents the original contribution contained in the present study. It has been proposed that the detection of slips on the skin is a critical factor in maintaining a secure precision grip (Westling and Johansson, 1987). Therefore, it is likely that increasing the grip force was a strategy used by the monkey to restore a more secure grasp as soon as the sensitivity to slips was diminished by muscimol inactivation. Interestingly, the increase in grip force was observed during successful trials even before any clumsiness in the prehensile movements could be detected. This observation further supports the idea that the sensorimotor control of grip force is closely dependent on cutaneous feedback to SI and that compensatory strategies are required for even a moderate level of SI inactivation. Furthermore, in agreement with the hypothesis that the detection of slips is cortically mediated we have recorded a group of cells with a special sensitivity to slips on the skin within SI of awake monkeys (Salimi et al, 1999c). The inactivation of these cortical cells would reduce the ability of the monkey to produce rapid responses to slips.

Johansson and Westling (1984) found that human subjects in whom the skin of the finger tips had been subjected to local anesthesia increased the force building time. The muscimol inactivation of SI appeared to have a similar effect. This effect was only observed when the cortical inactivation was more pronounced shortly before the monkey refused to

make further lift and hold movements. We suggest that the long and irregular increases in grip force before lifting was due to a probing strategy used by the monkey in an attempt to improve cutaneous feedback. Also, in order to compensate for the loss of cutaneous feedback, the monkey increased the number of palpating movements and small exploratory pressures on the object during the intertrial interval. In general, such exploratory strategies are associated with the need for additional feedback either because some physical features of the object such as weight or surface friction has been unexpectedly altered (Westling et Johansson, 1984) or because the cutaneous acuity is diminished.

### **Acknowledgments**

We wish to thank Dr. Trevor Drew for supplying the design of the injection canula and extensively advising us on its construction and use. We are also grateful to Dr. Yoshiaki Iwamura for his advice and encouragement throughout. The technical contributions of Mr. G. Richard, Mr. J. Jodoin, Mr. G. Messier, Mrs. L. Lessard, Mr. C. Gauthier and Mr. D. Cyr were indispensable to the conduct of this study. This research was supported by the Medical Research Council of Canada grant to the research group in the neurological sciences at the Université de Montréal. Dr. Thomas-Brochier was supported by a postdoctoral fellowship from the FCAR Centre de recherche sur le système nerveux central of the Université de Montréal.

## REFERENCES

- Clough JFM, Kernell D, Phillips CG (1968) The distribution of monosynaptic excitation from the pyramidal tract and from primary spindle afferents to motoneurons of the baboon's hand and forearm. *J Physiol (Lond)* 198:145-166
- Dugas C, Smith AM (1992) Responses of cerebellar Purkinje cells to slip of a hand-held object. *J Neurophysiol* 67:483-495
- Eidelberg E, Woolf B, Kreinick CJ, Davis F (1976) Role of the dorsal funiculi in movement control. *Brain Res* 114:427-438
- Fleury M, Bard C, Teasdale N, Paillard J, Cole J, Lajoie Y, Lamarre Y (1995) Weight judgment - The discrimination capacity of a deafferented subject. *Brain* 118:1149-1156
- Gilman S, Denny-Brown D (1966) Disorders of movement and behavior following dorsal column lesions. *Brain* 89:397-418
- Glendinning DS, Cooper BY, Vierck CJr, Leonard CM (1992) Altered precision grasping in stump-tail macaques after fasciculus cuneatus lesions. *Somatosens Mot Res* 9:61-73
- Hikosaka O, Tanaka M, Sakamoto M, Iwamura Y (1985) Deficits in manipulative behaviors induced by local injections of muscimol in the first somatosensory cortex of the conscious monkey. *Brain Res* 325:375-380
- Jeannerod M (1984) The timing of natural prehension movements. *J Mot Behav* 16:235-254
- Jeannerod M (1986) The formation of finger grip during prehension. A cortically mediated visuomotor pattern. *Behav Brain Res* 19:99-116
- Jeannerod M, Michel F, Prablanc C (1984) The control of hand movements in a case of hemianaesthesia following a parietal lesion. *Brain* 107:899-920
- Johansson RS, Westling G (1984) 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
- Kubota K (1996) Motor cortical muscimol injection disrupts forelimb movement in freely moving monkeys. *NeuroReport* 7:2379-2384
- Kruger L, Porter P (1958) A behavioral study of functions of Rolandic cortex in the monkey. *J Comp Neurol* 109:439-469
- Lawrence DG, Kuypers HGJM (1968) The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain* 91:1-14



- Lawrence DG, Hopkins DA (1976) The development of motor control in the rhesus monkey: Evidence concerning the role of corticomotoneuronal connections. *Brain* 99:235-254
- Lemon RN, Mantel GWH, Muir RB (1986) Corticospinal facilitation of hand muscles during voluntary movement in the conscious monkey. *J Physiol (London)* 381:497-527
- Lemon RN, Mantel GWH, Rea PA (1990) Recording and identification of single motor units in the free-to-move primate hand. *Exp Brain Res* 81:95-106
- Leonard CM, Glendinning DS, Wilfong T, Cooper BY, Vierck CJ Jr (1992) Alterations of natural hand movements after interruption of fasciculus cuneatus in the macaque. *Somatosens Mot Res* 9: 75-89
- Matsumura M, Sawaguchi T, Oishi T, Ueki K, Kubota K (1991) Behavioral deficits induced by local injection of bicuculline and muscimol into the primate motor and premotor cortex. *J Neurophysiol* 65:1542-1553
- Muir RB, Lemon RN (1983) Corticospinal neurons with a special role in precision grip. *Brain Res* 261:312-316
- Passingham RE, Perry VH, Wilkinson F (1983) The long-term effects of removal of sensorimotor cortex in infant and adult rhesus monkeys. *Brain* 106:675-705
- Peele TL (1944) Acute and chronic parietal lobe ablations in monkeys. *J Neurophysiol* 7:269-286
- Picard N, Smith AM (1992a) Primary motor cortical responses to perturbations of prehension in the monkey. *J Neurophysiol* 68:1882-1894
- Picard N, Smith AM (1992b) Primary motor cortical activity related to the weight and texture of grasped objects in the monkey. *J Neurophysiol* 68:1867-1881
- Rothwell JC, Traub MM, Day BL, Obeso JA, Thomas PK, Marsden CD (1982) Manual motor performance in a deafferented man. *Brain* 105:515-542
- Salimi I, Brochier T, Smith AM (1999) 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
- Salimi I, Brochier T, Smith AM (1999) 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

- Salimi I, Brochier T, Smith AM (1999) 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
- Sanes JN, Mauritz KH, Dalakas MC, Everts EV (1985) Motor control in humans with large-fiber sensory neuropathy. *Human Neurobiol* 4:101-114
- Schieber MH, Poliakov AV (1998) Partial inactivation of the primary motor cortex hand area : Effects on individuated finger movements. *J Neurosci* 18:9038-9054
- Strick PL, Preston JB (1982) Two representations of the hand in area 4 of a primate. II. Somatosensory input organization. *J Neurophysiol* 48:150-159
- Teasdale N, Forget R, Bard C, Paillard J, Fleury M, Lamarre Y (1993) The role of proprioceptive information for the production of isometric forces and for handwriting tasks. *Acta Psychologica* 82:179-191
- Westling G, Johansson RS (1984) Factors influencing the force control during precision grip. *Exp Brain Res* 53:277-284
- Westling G, Johansson RS (1987) Responses in glabrous skin mechanoreceptors during precision grip in humans. *Exp Brain Res* 66:128-140

## LEGENDS

Figure 1

The canula system used for muscimol injection. At left the injection system is shown with the microwire and the inner canula within the external canula prior to penetration of the dura matter. In the middle the injection system is illustrated after dura penetration. The external canula is fixed and both the inner canula and the microwire are advanced within the cortex. The moving parts are shaded gray. A, Hamilton syringe (5 $\mu$ l); B, polyethylene tube; C, external canula; D, inner canula; E, stainless steel microwire; F, screw drive manipulator; G, microwire connector; H, system armature allowing fixation of the canula onto the X-Y micropositioner.

Figure 2

Parasagittal section through the index representation of SI and MI. The section is stained with cresyl violet. Black arrows indicate 3 obvious sites of injection within area 4 (left arrow), area 3b (central arrow) and area 2 (right arrow). CS, central sulcus; IPS, intraparietal sulcus.

Figure 3

Grasping and lifting sequence performed by the monkey in the experimental situation before (left column) or after muscimol injection within SI or MI (right and central columns respectively). Temporal sequence from top to bottom. See text for details.

Figure 4

From top to bottom, mean object displacement, mean grip force, mean grip force

rate and mean load force averaged over 30 control trials before injection (thin lines) and the 30 last successful trials after injection (thick line). MI injection, left part ; SI injection (area 2), right part. All the trials have been synchronized on the peak grip force. The dip in the load force at 4s is an artifact due to the reward at the end of the holding period.

Figure 5

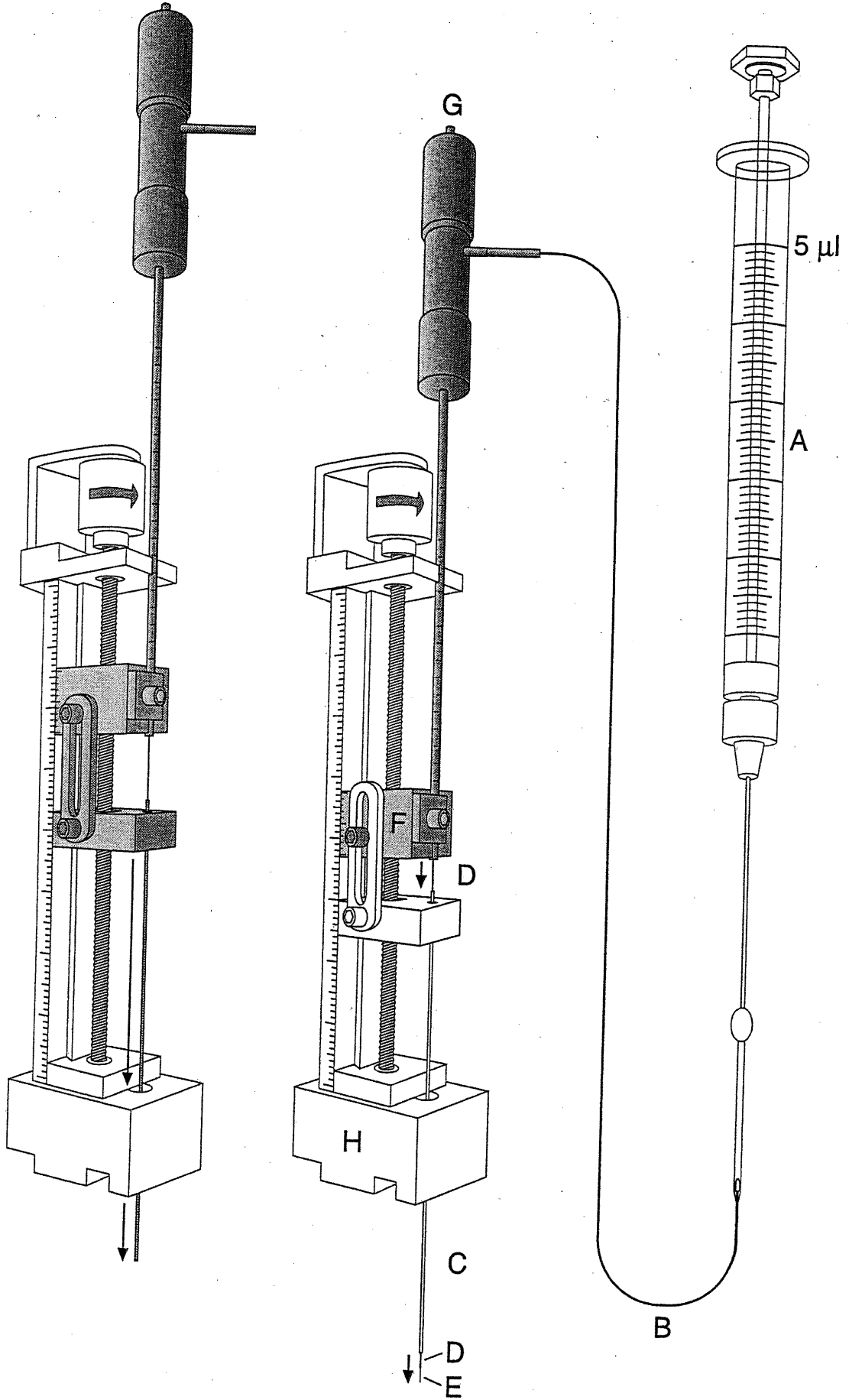
Variations in the static grip force following muscimol injection within MI and SI. The data are presented in a chronological order from the 50<sup>th</sup> trial (left) to the last successful trial (right) recorded before the monkey performed only error trials. Each black dot represents the mean static grip force averaged over the 2 MI injections (upper graphic) or the 3 SI injections (lower graphic). The thick line indicates the regression line for these average values of static grip force. The dotted lines indicate the regression lines calculated for each separate injection (the individual values of static grip force measured for each separate injection are not shown on the graphic). Note that a progressive increase in static grip force was consistently observed over the 3 SI injections but not after MI injections.

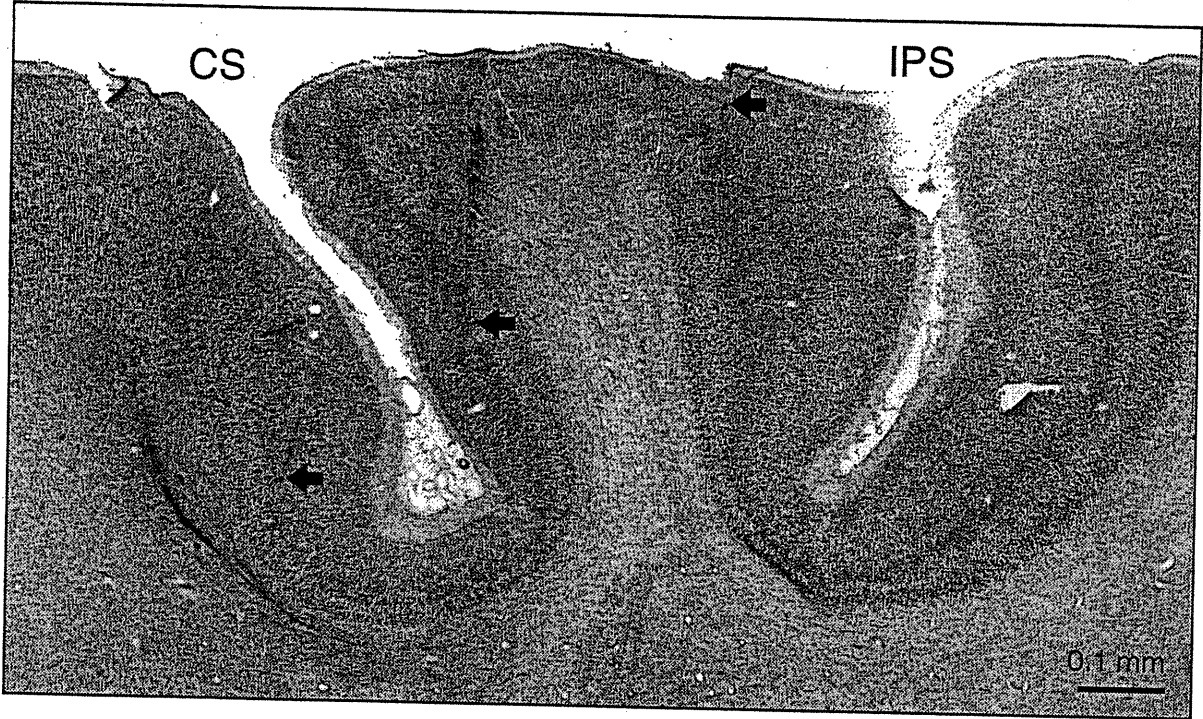
Figure 6

Mean peak grip force measured over 15 control trials and the 15 last error trials for each separate muscimol injection. \* indicate a significant difference between control and post-injection values (Student T-test,  $p < 0.05$ ). Although the initial level of grip force changed from day to day, the effects of muscimol injection were consistent over SI and MI inactivations.

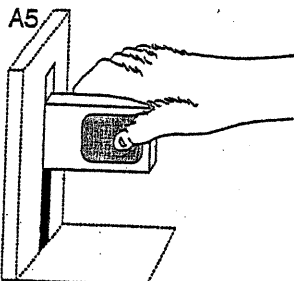
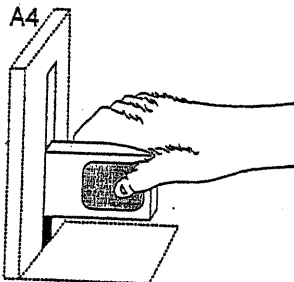
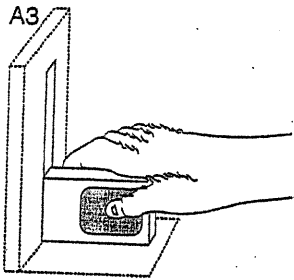
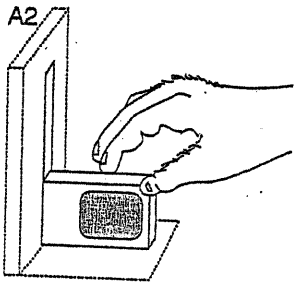
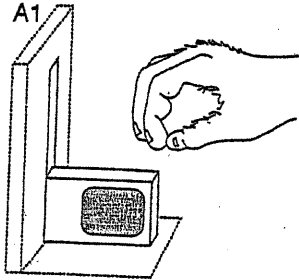
**Figure 7**

Pattern of grip force variation observed after muscimol injection in SI. All the trials are error trials recorded just before the monkey stopped working. The synchronization is on the tone, i.e when the object entered the vertical position window. A comparison with Figure 4 shows that the increase in grip force is longer and more irregular than in the control trials and that a constant level of grip force could not be maintained during the holding period.

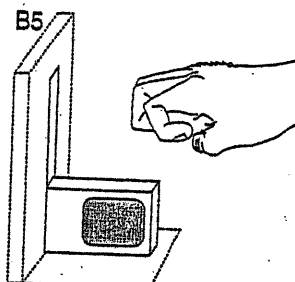
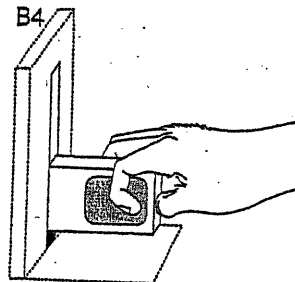
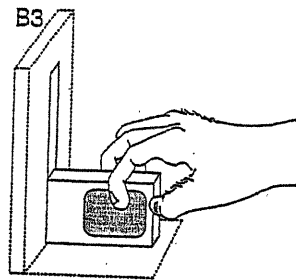
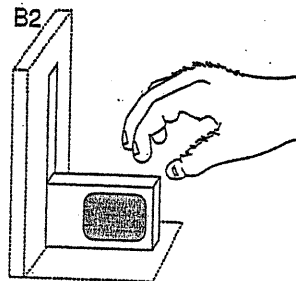
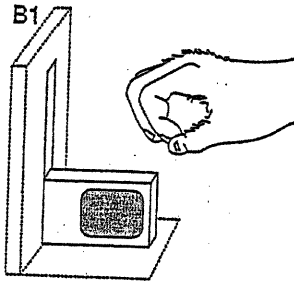




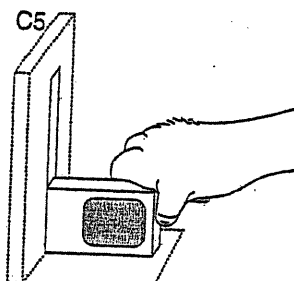
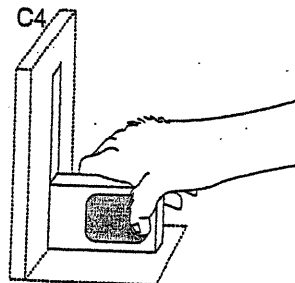
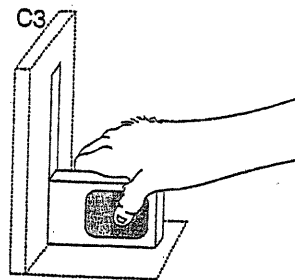
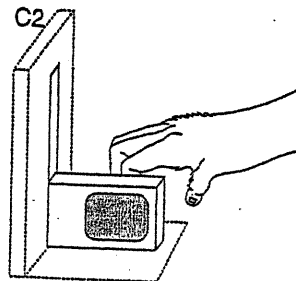
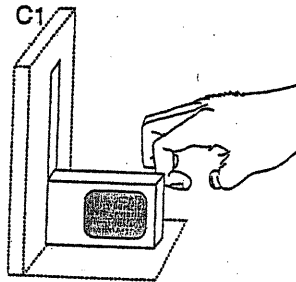
**CONTROL**



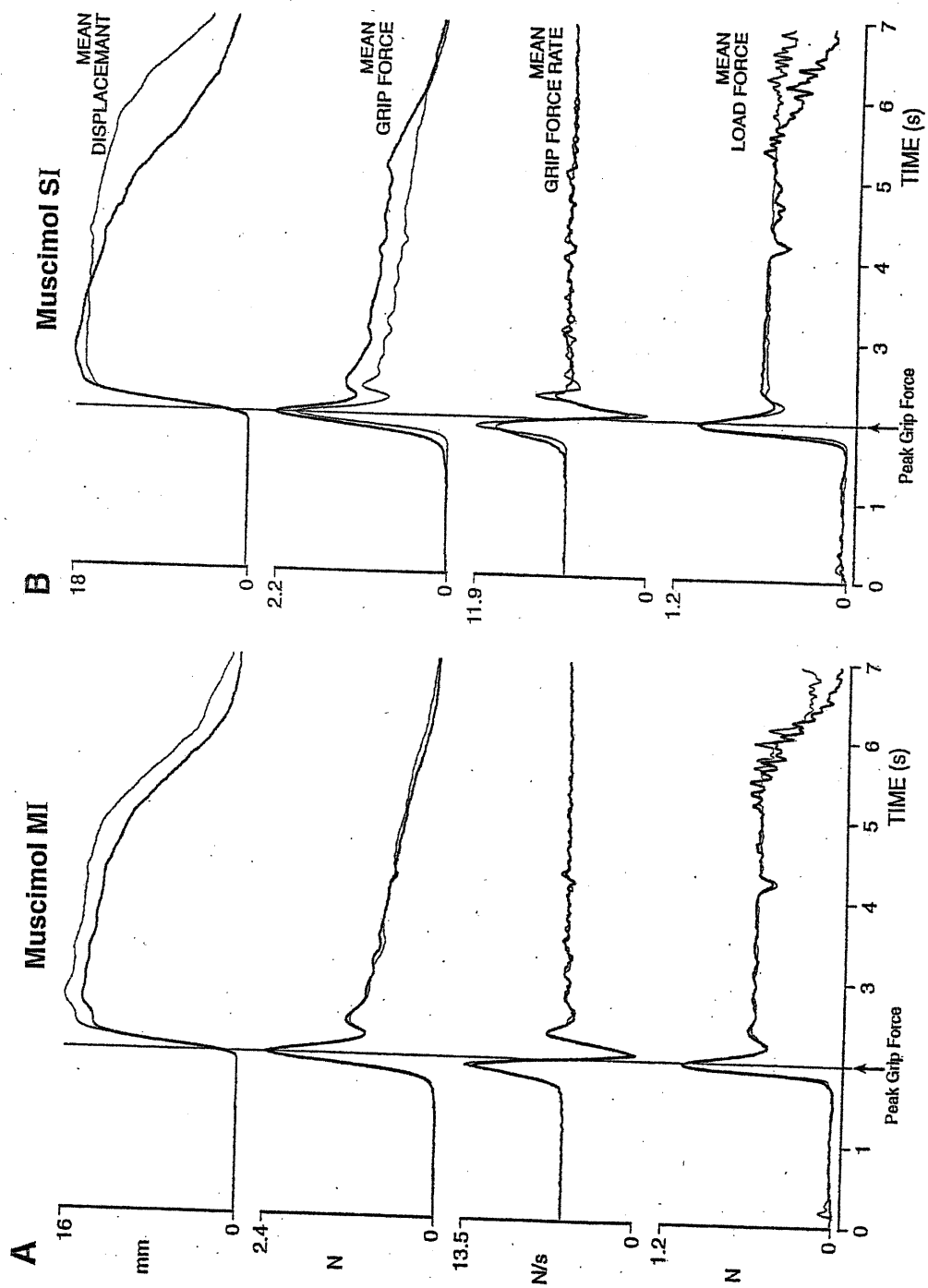
**MUSCIMOL MI**



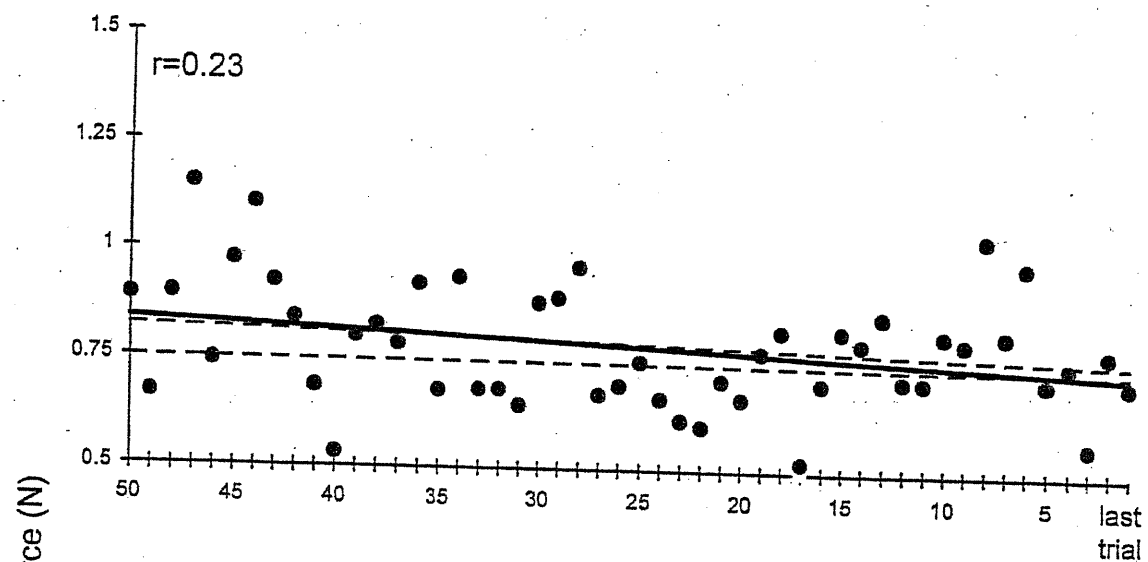
**MUSCIMOL SI**



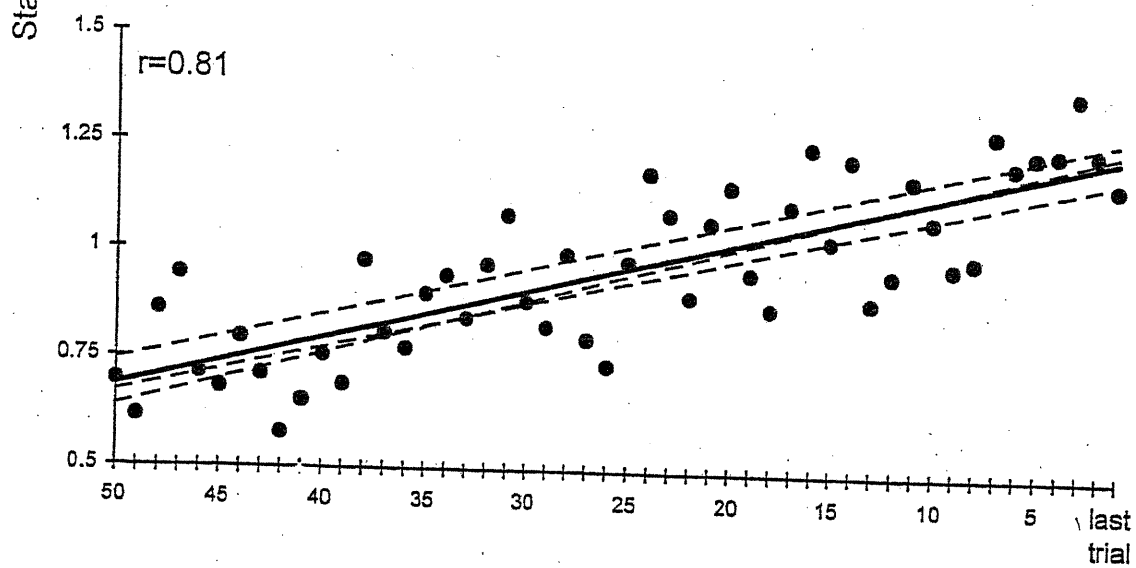




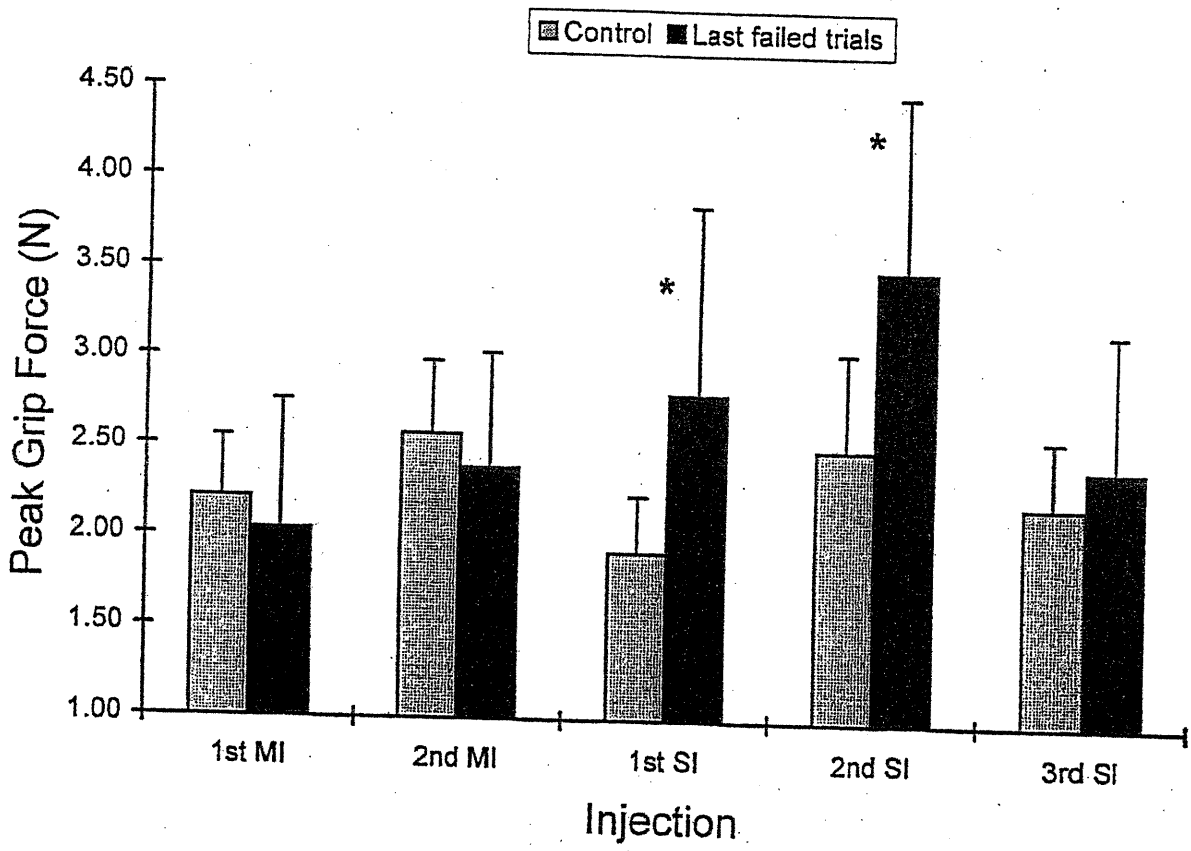
## INJECTION MI

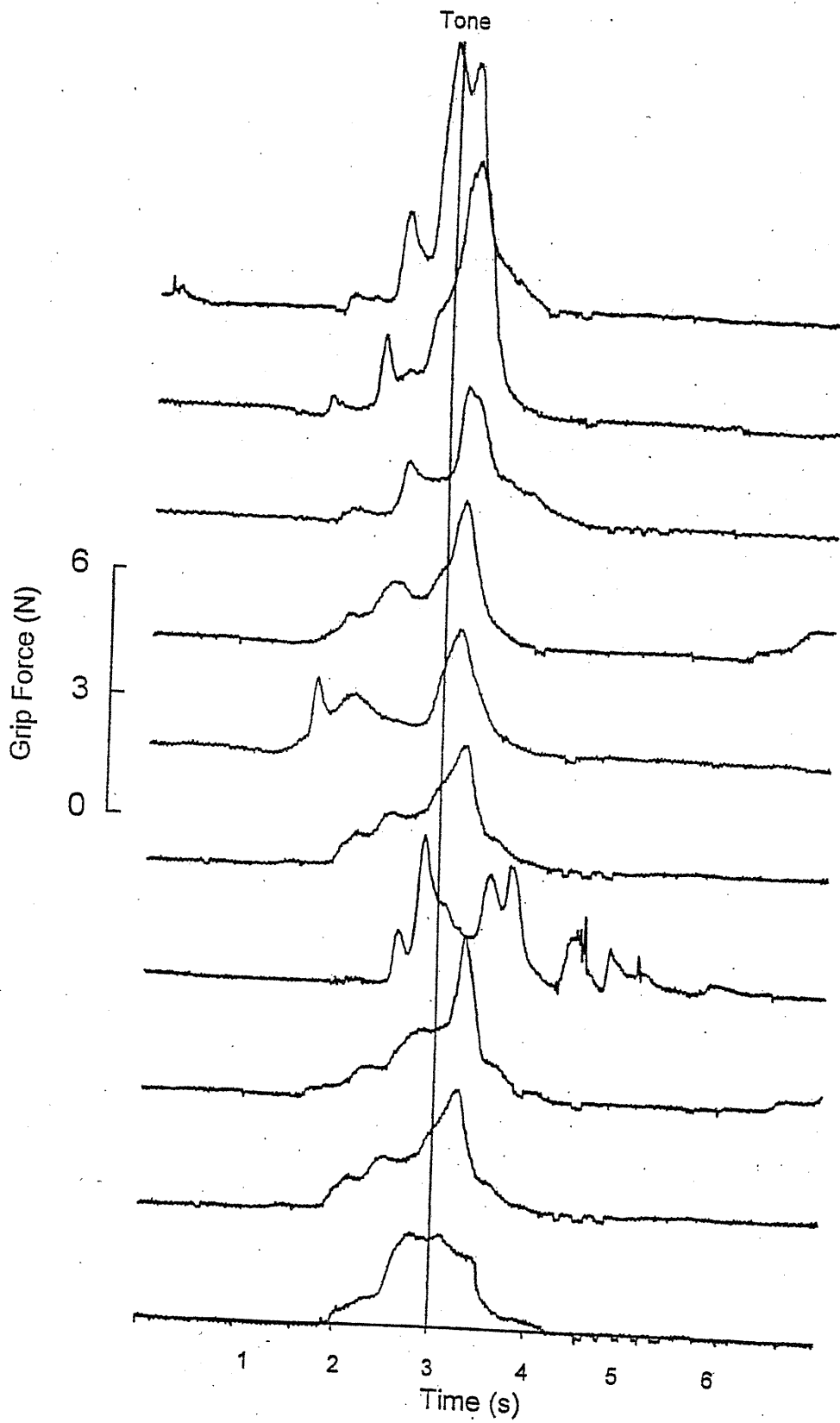


## INJECTION SI



# last successful trials





**DISCUSSION**

La présente étude s'est intéressée à l'identification des caractéristiques propres aux aires corticales PMv, PMd et MI, portion rostrale, dans le contrôle sensorimoteur de la pince de précision. Les enregistrements électrophysiologiques constituent le mode d'approche privilégié pour déterminer la contribution respective de ces aires corticales au contrôle de l'action dans l'adaptation aux perturbations, spécifiquement dans la génération et la régulation de la force de pince à l'aide du pouce et de l'index.

Dans les 2 premières études proposées, nos résultats font tout d'abord ressortir plusieurs caractéristiques fonctionnelles communes aux trois régions explorées. Ces trois régions présentent majoritairement un patron d'activité cellulaire phasique, des afférences somesthésiques d'origine proprioceptive et une activité neuronale de pré-saisie. Quelques aspects seulement semblent les différencier les unes des autres. L'activité neuronale de pré-saisie est plus précoce dans les deux aires prémotrices et surtout plus fréquente dans l'aire prémotrice dorsale. De plus, aucune distinction n'est apparue dans l'activité post-perturbation à l'exception des réponses neuronales légèrement plus tardives dans le cortex PM comparativement au cortex MI. Par contre, aucune de ces 3 aires ne semble être impliquée dans les mécanismes d'anticipation de la perturbation. Finalement, l'exploration systématique du cortex PM nous a permis d'identifier une population neuronale activée par des stimuli visuels et somatiques dans sa partie ventrale.

La troisième étude adresse les conséquences d'une inactivation corticale réversible de l'aire MI et somatosensorielle primaire dans le contrôle de la musculature de la main. Seuls les effets observés dans le cortex MI révélant une faiblesse musculaire générale et une incapacité d'exécuter des mouvements indépendants des doigts seront discutés.

La présente section sera donc consacrée d'abord aux évidences anatomiques et physiologiques qui confirment l'implication des aires PMv, PMd et MI, dans la pince de précision. Ensuite les similitudes et les différences entre ces trois aires corticales ainsi que les propriétés visuelles des cellules du cortex PMv seront discutées. Enfin les conséquences d'une inactivation réversible du cortex MI seront présentées.

### **L'implication des aires prémotrice et motrice primaire dans la pince de précision**

Notre étude nous a permis d'identifier différents échantillons de neurones localisés dans le cortex PMv, PMd et dans la portion rostrale du cortex MI dont l'activité était clairement reliée à la pince de précision entre le pouce et l'index. La localisation des sites d'enregistrement a été déterminée à partir de marques de coagulation et de marques d'encre appliquées sur la surface du cortex en fin d'expérimentation. Les marques de coagulation ont été réalisées afin de délimiter les limites rostro-caudales des régions corticales explorées. De plus, l'analyse histologique nous a permis d'établir la limite entre l'aire 4 et l'aire 6 sur la base de critères cytoarchitectoniques (Sessle & Wiesendanger, 1982). Ces résultats anatomiques et électrophysiologiques confirment donc l'implication des cortex PMv et PMd ainsi que de la portion rostrale du cortex MI dans le contrôle de la musculature distale, particulièrement dans la pince de précision.

Les réponses aux microstimulations ont également témoigné de la présence d'une représentation distale dans le cortex MI, portion rostrale. Cependant, elles n'ont pas été manifestes pour les neurones du cortex PM. En effet, contrairement au cortex MI où la majorité des microstimulations appliquées à un courant de faible intensité (seuil moyen de 12  $\mu$ A) évoquent des mouvements de la partie corporelle correspondante, moins de 12% des

sites stimulés dans le cortex PMv et PMd ont évoqué des mouvements bien que ces régions soient reconnues pour projeter directement aux segments cervicaux de la moelle épinière (Barbas & Pandya, 1987; Dum & Strick, 1991b; Godschalk et al., 1984; He et al., 1993; Matelli et al., 1986; Muakkassa & Strick, 1979). L'absence de réponse aux microstimulations dans notre étude fut également un critère de distinction entre les cortex MI et PM. Différentes études rapportent cependant des réponses de la musculature distale lors des microstimulations appliquées dans les zones ventrale et dorsale du cortex PM à des seuils  $\leq 30 \mu\text{A}$  (Fogassi et al., 1999; Hepp-Reymond et al., 1994, 1999) ou encore  $\leq 60 \mu\text{A}$  (Godschalk et al., 1995). Puisque nous avons testé des courants allant jusqu'à  $100 \mu\text{A}$  sans toutefois avoir de réponse, nous croyons que le manque de réponse aux microstimulations dans notre étude est davantage dû à la localisation et à la profondeur des sites d'enregistrements. Selon Hepp-Reymond et ses collègues (1994), des réponses aux microstimulations sont plus certaines dans la portion rostrale du cortex PMv, précisément dans la banque du sillon arcué. Il est toutefois important de préciser que l'application de microstimulations dans notre étude n'était pas systématique. Ainsi, un échantillon restreint des neurones étudiés dans le cortex prémoteur fut investigué à l'aide de microstimulations. Ces dernières ayant essentiellement été utilisées pour identifier les cellules enregistrées, une fois que celles-ci avaient été testées dans la tâche de préhension et pour les propriétés visuelles.

### **Similitudes et différences entre les cortex PMv, PMd et MI**

La comparaison des patrons d'activation cellulaire ainsi que du délai d'activation de ces cellules durant la réalisation de la tâche a fait ressortir certaines similitudes entre les cortex PMv, PMd et MI.



### *Afférences périphériques*

D'abord, la totalité de l'échantillon de cellules du cortex MI et la majorité des cellules des cortex PMv (65%) et PMd (66%) de cette étude recevaient des afférences somesthésiques d'origine proprioceptive provenant des muscles extrinsèques et intrinsèques de la main. D'autres auteurs dont les groupes de Fogassi (Fogassi et al., 1999) et de Hepp-Reymond (Hepp-Reymond et al., 1994, 1999), ont rapporté des observations similaires pour le cortex prémoteur dorsal et ventral comme l'ont fait Strick et Preston (1982a) pour la portion rostrale de l'aire 4. À l'inverse, Picard et Smith (1992a, 1992b) ont rapporté une plus grande proportion de neurones recevant des afférences d'origine cutanée dans la zone caudale du cortex moteur primaire. Nos résultats combinés avec ceux de Picard et Smith (1992a, 1992b) démontrent l'existence d'un gradient rostro-caudal dans la sous-modalité afférente tel que suggéré par Strick et Preston (1982a, 1982b). L'absence de CR cutanés dans la portion rostrale du cortex moteur primaire supporte l'hypothèse d'une ségrégation des afférences périphériques cutanées et proprioceptives au niveau de la représentation de la main dans cette région corticale.

### *Patron d'activation cellulaire*

Le patron d'activation cellulaire dominant des échantillons de cellules enregistrées était similaire pour les trois régions étudiées. La majorité des cellules dont l'activité était reliée à la tâche ont présenté un patron d'activation phasique pour lequel les cellules étaient davantage actives pendant la phase dynamique (saisie-levée) que pendant la phase statique (maintien). Ce même patron d'activation a également dominé dans certaines autres études, notamment dans la partie caudale du cortex MI (Picard et Smith, 1992a) et dans l'aire motrice supplémentaire (Cadoret et Smith, 1997). Notons que nos résultats pourraient

provenir d'un biais d'échantillonnage puisque nous avons spécifiquement recherché des neurones actifs durant la pince.

### *Activité pré-saisie*

La présence d'une activité neuronale de pré-saisie constitue une autre propriété commune aux trois régions corticales explorées. En effet, un nombre relativement élevé de neurones dans les cortex PMv, PMd et MI a démontré une modulation de leur activité avant le contact des doigts avec la pastille. Les neurones du cortex PMv et PMd présentent un début d'activité pré-saisie similaire de l'ordre de 551 ms et 561 ms respectivement. Les distributions des temps d'activation dans ces deux régions suggèrent qu'elles s'activent au même moment pendant la tâche de préhension. Ce résultat est cohérent si l'on considère les évidences de projections anatomiques directes et indépendantes vers les segments cervicaux de la moelle épinière (He et al., 1993; Dum & Strick, 1991a, 1991b). Le cortex MI présente aussi une activité neuronale de pré-saisie, mais celle-ci, de l'ordre de 284 ms en moyenne, est plus tardive comparativement à celle des cortex PMv et PMd. Ces résultats suggèrent que le cortex MI soit davantage impliqué dans l'exécution motrice. D'autant plus que parmi ces neurones du cortex MI, une très faible proportion (9.7%) a démontré une modulation de son activité avant même que la main de l'animal n'amorce un mouvement d'atteinte vers l'objet pour le saisir. À l'inverse, une plus faible proportion de neurones dans les cortex PMv (21%) et PMd (20.5%) a démontré une activité pré-saisie tardive moins de 300 ms avant la saisie. Ces résultats suggèrent ainsi une plus grande implication de ces dernières régions dans la préparation plutôt que dans l'exécution motrice. Néanmoins, pour tous les cas où les cortex PMv, PMd et MI ont présenté une activité pré-saisie tardive, il nous est impossible de savoir si cette modulation de l'activité est reliée à l'ouverture ou à la

fermeture de la main lors du mouvement de saisie.

La différence majeure entre les régions PMv, PMd et MI est la proportion supérieure des neurones qui présentent une activité pré-saisie dans le cortex PMd. En effet, 83% des neurones du cortex PMd présentent une activité pré-saisie alors que 49,7% des neurones du cortex PMv et 52,7% des neurones du cortex MI démontrent une activité pré-saisie. Ces résultats supposent, encore une fois, une plus grande implication du cortex PMd dans la préparation motrice. Kurata (1989, 1993) a également noté que la proportion des cellules qui présentent une activité avant le début du mouvement était plus grande dans le cortex PMd que dans le cortex PMv. D'autres auteurs, dont Crammond et Kalaska (1996), dans une tâche de pointage visuel, ont rapporté que les cellules du cortex PMd sont largement activées durant le délai entre le signal instructeur et l'initialisation du mouvement. Il est important de noter que la tâche utilisée dans notre étude est initialisée de manière volontaire par l'animal et qu'elle ne comporte pas de signal sensoriel associé à une consigne spécifique. Or, dans la plupart des études s'intéressant à l'activité cellulaire du cortex PMd, des signaux visuels sont utilisés afin d'indiquer à l'animal le mouvement à réaliser ou encore à quel moment précis il doit exécuter le mouvement (Kurata 1989, 1993; Kurata & Wise, 1988a, 1988b; Weinrich et al., 1984).

Enfin, la différence marquée dans les proportions de neurones présentant une activité de pré-saisie du cortex PMd par rapport aux cortex PMv et MI, partie rostrale, indique certainement une plus grande influence du cortex PMd dans les mécanismes préparatoires pour la réalisation des mouvements volontaires. Cependant, l'existence de ce type de neurones en proportion élevée dans le cortex PMv, qui en plus répondent avec une

latence similaire au cortex PMd, supporte la participation de cette région aux mécanismes préparatoires de la pince de précision de la présente étude. De plus, la présence dispersée de ce type de neurones à travers plusieurs régions corticales favorise possiblement la mise en place de mécanismes compensatoires lors de lésions afin de permettre la réalisation de l'action.

#### *Relation entre l'activité cellulaire et la force de saisie*

Par ailleurs, nos résultats montrent une absence de corrélation entre le niveau de force de saisie et la fréquence de décharge de l'échantillon des neurones testés avec des poids variés dans le cortex PMv et PMd ainsi qu'une faible corrélation pour ceux du cortex MI. Cette indifférence des neurones aux changements de force a été observée tant lors des variations du poids de l'objet que lors de l'augmentation de la force de pince en préparation pour les essais perturbés dans les conditions avec et sans signal visuel. Or une relation étroite entre l'activité neuronale de MI et la force musculaire dans différentes tâches incluant la pince de précision a été démontrée par plusieurs groupes de chercheurs (Cheney & Fetz, 1980; Evarts, 1968, 1969; Hepp-Reymond et al., 1978, 1989; Picard & Smith, 1992a, 1992b; Smith et al., 1975; Wannier et al., 1991). D'ailleurs, Evarts et ses collaborateurs (1983) ainsi que Fromm (1983) ont démontré que près de 70% des neurones du cortex moteur, qui projettent dans la voie pyramidale et qui sont actifs durant le maintien d'une force isométrique du poignet, présentent une corrélation positive avec la force exercée. Cheney et Fetz (1980) ont notamment rapporté une corrélation positive entre la décharge moyenne des neurones CM identifiés à l'aide de la technique du STA et la force d'une contraction isométrique au niveau des muscles du poignet. Les résultats de différentes études ont, pour leur part, démontré que la majorité des cellules corticospinales et

corticomotoneuronales semble être concentrée dans la région caudale de l'aire 4 (Kuypers, 1960; Lemon et al., 1986; Porter, 1985). Ceci pourrait expliquer en partie la disparité avec nos résultats puisque les cellules enregistrées dans notre étude étaient situées dans la portion rostrale du cortex MI. De plus, nous ne pouvons affirmer avec certitude que l'échantillon de cellules enregistrées dans notre étude sont des cellules corticomotoneuronales car les projections axonales n'ont pas été identifiées.

D'autre part, Picard et Smith (1992a) rapportent davantage de corrélation entre la décharge cellulaire et la force de pince générée pour les neurones de la portion caudale de l'aire 4 qui ont un champ récepteur (CR) proprioceptif que pour ceux qui ont un CR cutané. Ces auteurs supposent que la régulation de la force de pince en fonction du poids de l'objet pourrait être assumée par les neurones ayant un CR proprioceptif. De même, plusieurs études qui rapportent des relations entre la décharge cellulaire et la force musculaire appliquée, concernaient principalement des neurones avec un CR proprioceptif (Cheney & Fetz, 1980; Fromm, 1983; Hepp-Reymond et al., 1989; Wannier et al., 1991). Il est d'autant plus étonnant que nous n'ayons pas obtenu de corrélation significative entre la décharge neuronale et la force musculaire développée puisque la totalité des cellules du cortex MI et la majorité des cellules du cortex PMv et PMd que nous avons enregistrées et qui ont été testées pour les champs récepteurs, présentaient un champ récepteur proprioceptif. Cependant, il nous faut admettre que l'échantillon de neurones testés avec des poids variés était très restreint et, de ce fait, possiblement non représentatif de l'ensemble des neurones des régions explorées. C'est d'ailleurs probablement ce qui explique en majeure partie l'absence de corrélation entre la force de saisie et l'activité des neurones testés.

Par ailleurs, 33% des cellules du cortex MI testées pour différents niveaux de force isométrique ont démontré une modulation de leur activité en relation avec la variation de la force exercée. Cette modulation était toutefois inversement proportionnelle à la force de pince appliquée. L'existence d'un nombre relativement grand de neurones présentant une diminution du taux de décharge en fonction de l'augmentation de la force exercée a été rapportée antérieurement dans le cortex MI (Hepp-Reymond & Diener, 1983; Picard & Smith, 1992a; Wannier et al., 1991). Encore aujourd'hui, il semble que la fonction précise de ces neurones ne soit pas connue et la question à savoir, si cette diminution de l'activité correspond à une diminution de l'activité afférente ou à une commande centrale réduisant l'action efférente, demeure ouverte. Néanmoins, nos résultats suggèrent que ces cellules puissent démontrer un taux de décharge optimal pour une plage de force limitée et une fois cette plage surpassée, ces cellules deviendraient moins sensibles et leur taux de décharge diminuerait. Ce type de cellules pourrait alors jouer un rôle dans la régulation précise de la force requise dans la pince de précision.

Plus récemment, Hepp-Reymond et ses collègues (Hepp-Reymond et al., 1994, 1999) ont décrit une population de neurones dans le cortex PMv et PMd qui présentait un taux de décharge corrélé avec la gradation de la force isométrique exercée entre le pouce et l'index. Cependant, dans ce dernier cas, les niveaux de force et les méthodes utilisées pour induire une augmentation de la force étaient différents de ceux utilisés dans la présente étude. Notre paradigme mettait en jeu une tâche motrice pure (saisir, soulever et maintenir un objet) dans laquelle des objets de poids différent étaient testés par bloc de 30 à 35 essais. Le poids de l'objet ne variait pas à l'intérieur d'un même essai à l'exception des essais pour lesquels une perturbation était appliquée. Lors de ces essais perturbés le poids de l'objet

était augmenté sur une période de 100 ms seulement pour ensuite revenir au poids initial. Les poids soulevés variaient entre 1.0 et 3.5 N et la durée d'un essai était fixe. De plus, dans notre étude, mise à part la force de pince minimale requise pour soulever l'objet, l'animal était libre d'exercer le niveau de force de son choix. Ainsi, pour le soulèvement du même objet, la force exercée pouvait grandement varier d'un essai à l'autre. L'important était plutôt de maintenir l'objet à l'intérieur d'une fenêtre spatiale prédéterminée. Or la force de pince appliquée était souvent plus grande que nécessaire de toute façon, ce qui n'amenait peut-être pas suffisamment de variations de cette force pour justifier une modulation de l'activité neuronale même si les variations de poids étaient importantes. À l'inverse, le paradigme utilisé par le groupe de Hepp-Reymond impliquait une tâche visuomotrice requérant l'application de forces isométriques, chacune étant suivie par une période de maintien du niveau de force atteint. Les forces étaient appliquées par palier (en rampe) et deux à trois niveaux de force étaient présentés au hasard. Or, pour un même essai l'animal devait atteindre deux à trois niveaux de force différents, lesquels variaient entre 0.1 et 1.2 N. Un écran vidéo placé devant l'animal indiquait la force réelle appliquée ainsi que le niveau de force à atteindre. Dans les études de Hepp-Reymond (Hepp-Reymond et al., 1994, 1999), la pince statique utilisée imposait à l'animal de maintenir des niveaux de force précis, mais la tâche ne comportait pas le soulèvement de l'objet. Il est possible que le protocole utilisé par l'équipe de Hepp-Reymond ait favorisé l'expression de la commande motrice centrale reliée à la force dans des conditions nécessitant une participation plus importante des afférences sensorielles. L'implication des afférences sensorielles dans notre étude était probablement moins importante compte tenu de la latitude dont l'animal disposait dans la force à générer. Enfin, bien que ces deux tâches fassent appel à la pince de

précision, elles nécessitent un apprentissage totalement différent et les paramètres à respecter sont également très différents. Ces différences pourraient aussi expliquer en partie pourquoi nous n'avons pas obtenu de corrélation entre la décharge neuronale des cortex PMv et PMd et le paramètre de force de saisie. Ainsi, si notre paradigme expérimental avait contraint l'animal à générer une plage de force précise nous aurions peut-être observé une corrélation entre ces paramètres.

#### *Activité pré-perturbation*

Les résultats de la présente étude offrent peu d'évidence de l'implication des cortex prémoteur ventral et dorsal ainsi que du cortex moteur primaire dans le processus d'anticipation de la force à générer lorsque des perturbations prévisibles et répétées sont appliquées à l'objet soulevé. Plusieurs études, dont celle de Dugas et Smith (1992), suggèrent que le cervelet soit une des régions où les neurones montrent une décharge cellulaire corrélée avec l'anticipation et la préparation aux perturbations prévisibles. L'absence de réponses anticipatoires ou préparatoires dans la portion rostrale du cortex moteur primaire correspond à ce que Picard et Smith (1992b) avaient déjà observé, i.e., que les neurones de la portion caudale de cette région ne démontrent pas d'activité anticipatoire ou préparatoire à la venue de la perturbation. Toutefois, comme des projections cérébello-thalamo-corticales terminent leur course, entre autres, dans le cortex moteur primaire (Asanuma et al., 1983a, 1983b; Orioli & Strick, 1989; Schell & Strick, 1984) principalement dans la zone rostrale de celui-ci (Holsapple et al., 1991), nous aurions pu observer une activité reliée à l'anticipation des perturbations dans cette région. L'aire motrice supplémentaire et la région motrice cingulaire caudale (Cadoret & Smith, 1997) ne semblent pas intervenir dans cette réponse non plus. Ces résultats peuvent s'expliquer par



l'absence de projections cérébelleuses par la voie cérébello-thalamo-corticale sur ces différentes structures. Cependant, la faible proportion de réponses anticipatoires pour les neurones du cortex prémoteur portions ventrale et dorsale est davantage surprenante considérant notamment que le cortex prémoteur ventral constitue une cible majeure de "l'output" cérébelleux (Matelli et al., 1989; Orioli & Strick, 1989; Schell & Strick, 1984) et que le cortex PM, de manière générale, est largement reconnu pour son implication dans la préparation motrice (Godschalk et al., 1985; Kurata, 1993; Mushiake et al., 1991; Weinrich & Wise, 1982; Weinrich et al., 1984; Wise et al., 1986). Enfin, nos résultats suggèrent que les mécanismes d'anticipation et de préparation aux perturbations soient exclusifs au cortex cérébelleux.

Par ailleurs, il semble que les neurones du cortex PMv et PMd sont plus fortement modulés lors de la performance de séquences motrices basées selon une instruction visuospatiale que lors d'une séquence motrice performée sur la base de la mémorisation (Mushiake et al., 1991). Le contexte dans lequel notre tâche était réalisée faisait appel à la fois à un processus de mémorisation particulièrement lorsque la perturbation était appliquée de manière consécutive sans la présence du signal visuel. Bon nombre d'études neurophysiologiques supporte l'hypothèse que le cortex prémoteur joue un rôle dans la préparation des mouvements guidés ou encore déclenchés à l'aide de signaux sensoriels, lesquels sont habituellement visuels (Boussaoud & Wise, 1993a, 1993b; Godschalk et al., 1985; Halsband & Passingham, 1985; Kurata & Wise, 1988a, 1988b; Okano & Tanji, 1987; Petrides, 1982; Mushiake et al., 1991). Pourtant le signal visuel utilisé dans notre étude n'a pas influencé l'activité cellulaire ni des portions ventrale et dorsale du cortex prémoteur, ni de la portion rostrale du cortex moteur primaire. Il s'est donc avéré un indicateur peu utile

pour l'anticipation des perturbations. D'ailleurs, dans la totalité des cas l'animal ne semble pas avoir tenu compte du signal visuel. Comme l'incidence des essais perturbés était grande, de l'ordre de 75%, l'animal aurait choisi d'ignorer le signal visuel et aurait opté pour une stratégie singulière utilisée à tous les essais. La stratégie privilégiée dans la majorité des cas consistait à soulever l'objet plus près de la limite supérieure de la fenêtre de position et à appliquer une plus grande force de pince dès le début de la phase de maintien statique. En utilisant cette stratégie moins exigeante d'un point de vue cognitif, le singe s'assurait d'un essai réussi et donc d'une récompense, peu importe l'occurrence d'une perturbation. De plus, comme le signal visuel était généré alors que le mouvement était déjà en cours d'exécution et que l'animal n'avait pas à modifier son geste, ce signal était peut-être perçu comme une information supplémentaire facultative, donc non nécessaire à la réussite de la tâche. Or, dans ce cas, l'animal avait le choix d'utiliser ou non ce signal dans la planification de sa réponse. Nos résultats actuels suggèrent que l'animal ait fait appel à un processus de mémorisation interne en préparation à la perturbation que d'avoir pris en considération l'instruction visuelle. Dans ce contexte il se peut que la tâche en soi ou encore ses paramètres n'étaient pas tout à fait adaptés au type de réponse recherché. Certaines modifications dans le paradigme de base auraient peut-être changé la nature des réponses. Par exemple, la réduction du nombre d'essais perturbés aurait peut-être favorisé la création d'une plus grande incertitude ou d'une meilleure association signal-perturbation chez l'animal l'incitant ainsi à utiliser le signal comme un indicateur de la présence de la perturbation. Un délai plus court que 800 ms entre le signal instructeur et la perturbation aurait peut-être aussi favorisé une meilleure association signal-perturbation. De plus, un signal déclenché à chaque essai donnant une instruction spécifique selon la couleur de ce

signal encouragerait peut-être l'animal à utiliser l'instruction donnée par ce signal pour guider sa réponse, particulièrement si la fenêtre spatiale prédéterminée ne permet pas une grande marge de manoeuvre. Par exemple trois signaux lumineux dont un indiquerait la présence d'une perturbation impliquant une augmentation du poids de l'objet, un autre signal indiquerait la présence d'une perturbation impliquant cette fois une diminution du poids de l'objet et le troisième signal indiquerait l'absence de perturbation. L'ajout de ces signaux, présentés selon un mode aléatoire, nécessiterait une plus grande attention de la part de l'animal. Ils permettraient de mieux caractériser d'une part la relation entre l'activité cellulaire et les variations de la force appliquée, d'autre part les mécanismes d'anticipation et de préparation aux perturbations. Selon Boussaoud et Wise (1993a), l'activité anticipatoire pourrait être liée à des processus d'attention et/ou de mémoire spatiales.

#### *Activité post-perturbation*

Les latences des décharges neuronales post-perturbation suggèrent que les trois régions explorées s'activent au même moment. En effet, les neurones des aires prémotrices ventrale et dorsale et motrice primaire, portion rostrale, présentent des latences équivalentes centrées autour de 50-55 ms. Ces latences sont également équivalentes à celles observées dans les aires motrices médianes soit l'ASM et le cortex cingulaire (Cadoret & Smith, 1997). Cependant si l'on compare ces latences avec celles obtenues dans la portion caudale du cortex MI (Picard & Smith, 1992b) et dans le cervelet (Dugas & Smith, 1992), il semble que l'activité neuronale post-perturbation des aires prémotrices ventrale et dorsale ainsi que celle du cortex MI, portion rostrale, soit plus tardive. La distribution des latences se situe respectivement autour de 35-40 ms et de 40-45 ms dans le cortex moteur caudal et dans le cervelet. Cette différence pourrait être attribuable à un acheminement différent de

l'information périphérique.

### **Propriétés visuelles des cellules du cortex prémoteur ventral**

En plus d'avoir une activité modulée durant le mouvement de préhension, plusieurs cellules du cortex prémoteur ventral ont démontré une modulation de leur activité en réponse à des stimulations visuelles. Nos résultats corroborent ceux d'autres études qui ont rapporté des observations similaires pour les cortex PMv (Fogassi et al., 1996; Gentilucci et al., 1988; Godschalk et al., 1981; Graziano et al., 1994, 1997a, 1997b; Graziano & Gross, 1998; Rizzolatti et al., 1981b) et PMd (Fogassi et al., 1999). Il est reconnu que le PMv reçoit des projections de l'aire 7, des régions intrapariétales antérieures et intrapariétales ventrales (Cavada & Goldman-Rakic, 1989a, 1989b; Matelli et al., 1986). Quant au cortex prémoteur dorsal, il reçoit ses projections principalement de l'aire pariétale 5 (Petrides & Pandya, 1984), des aires intrapariétales médiales, dorsopariétales médiales et de l'aire 7m (Johnson et al., 1993, 1996; Matelli et al., 1995; Shipp & Zeki, 1995; Tanné et al., 1995). Ces différentes régions du cortex pariétal postérieur reçoivent des projections massives des aires oculomotrices et visuelles extrastriées (Caminiti et al., 1996). Il n'est donc pas surprenant de trouver des neurones du cortex PM qui reçoivent des afférences proprioceptives et visuelles convergentes. Des études suggèrent qu'environ 40% des neurones du cortex prémoteur ventral présentent à la fois des CRs somatosensoriels et visuels (Fogassi et al., 1996; Graziano et al., 1994, 1997a, 1997b).

La bimodalité somatique et visuelle soulève néanmoins une ambiguïté quant à la correspondance des CRs. Graziano et ses collègues (1994, 1997a, 1997b) ont rapporté que la plupart des cellules bimodales, cellules visuo-tactiles, ayant des champs récepteurs sur le

visage ou le bras présentent un champ récepteur visuel correspondant qui aurait une localisation spatiale à proximité du champ récepteur tactile. À l'inverse, tous les neurones qui avaient un champ récepteur bimodal soit visuel et somatosensoriel dans la présente étude, présentaient un champ récepteur totalement indépendant l'un de l'autre.

Plusieurs auteurs (Fogassi et al., 1992, 1996; Graziano et al., 1994, 1997a, 1997b) ont suggéré que la localisation de ces CRs est indépendante de la position de l'oeil et que les neurones du PMv encodent l'espace dans un système de coordonnées qui ne serait pas centré sur la rétine mais plutôt centré sur une autre partie corporelle comme par exemple le bras ou la tête. Dans la présente étude, les neurones du PMv présentant des réponses visuelles auraient plutôt encodé la localisation spatiale du stimulus visuel dans un système de coordonnées "rétinocentriques". Cette hypothèse repose sur l'observation des cellules du cortex PMv qui ont démontré une modulation de leur activité uniquement lorsque certaines portions spécifiques de la rétine étaient stimulées. De plus, il nous a été possible d'induire une réponse visuelle claire des neurones reliés à la main quand la main n'était pas sous contrôle visuel. Les résultats de notre étude montrent également une activité fortement modulée des neurones du PMv lors de l'exécution de la tâche de préhension qui était réalisée sans vision de la main ni de l'objet saisi. En fait, toutes ces expériences, incluant la nôtre, présentent quelques ambiguïtés en ce qui concerne l'encodage de l'espace péripersonnel par les neurones du PMv. Nos observations sont davantage qualitatives que quantitatives et notre appareillage expérimental ne nous permettait pas de contrôler la position de l'oeil de manière à délimiter la taille et la forme exacte des CRs visuels. Néanmoins, bien que dans leur étude Graziano et ses collègues (1994, 1997a) contrôlaient la position de l'oeil en imposant la fixation à l'animal, ils n'ont pas complètement

cartographié la portion de la rétine qui était stimulée. Par conséquent, la taille exacte des CRs visuels dans le PMv n'est pas connue. Ainsi, la question demeure ouverte à savoir comment les stimuli visuels sont codés par les neurones dans le cortex PMv. Afin de résoudre ce point, une analyse planimétrique complète des réponses visuelles est impérative pour établir avec précision la taille des CRs visuels dans le cortex PMv.

Les neurones répondant aux stimulations visuelles dans la présente étude étaient aussi activés par des stimuli déplacés à l'extérieur de l'espace péripersonnel de l'animal. Ces neurones ont également démontré une sélectivité directionnelle par rapport aux stimuli présentés. Cette observation correspond à ce qui a été trouvé dans d'autres études qui rapportent des neurones répondant à des stimuli visuels dans le cortex PMv et PMd (Fogassi et al., 1999; Graziano et al., 1997a, 1997b) et dans le cortex MI (Wannier et al., 1989). Aucune cellule présentant des propriétés visuelles n'a été identifiée dans le cortex MI dans la présente étude. Cependant, la caractéristique la plus marquante de ces cellules répondant à des stimulations visuelles était leur sensibilité aux stimuli mobilisés dans certaines portions du champ visuel. Contrairement aux cellules "signal" de Weinrich et Wise (1982), lesquelles répondaient à un stimulus strictement relié au mouvement à produire, les neurones de notre étude qui ont répondu aux stimulations visuelles n'étaient pas associés à un mouvement spécifique. Quand un stimulus visuel était présenté, la réponse visuelle était induite sans que l'animal ait à réaliser un mouvement. Ces propriétés visuelles sont similaires aux propriétés "de présentation d'objet" des neurones du cortex PMd décrit par Fogassi et al. (1999). Dans certains cas, si l'animal avait à saisir le stimulus, les réponses visuelles étaient plus grandes particulièrement quand la main entraînait dans le champ visuel. Ceci supporte l'hypothèse émise par Graziano et Gross (1998) à l'effet que

ces neurones pourraient jouer un rôle dans les mouvements d'atteinte et de saisie réalisés sous guidage visuel. De plus, nous avons observé que ces réponses visuelles étaient plus grandes lorsque l'animal portait une attention spéciale pour certains stimuli (e.g., nourriture) qui lui étaient présentés.

### **Conséquences d'une inactivation corticale réversible du cortex moteur primaire**

D'un point de vue fonctionnel, les expériences d'inactivation temporaire du cortex MI, à l'aide d'injections de muscimol, un agoniste GABA<sub>A</sub>, ont permis de déterminer la contribution de cette aire corticale dans le contrôle précis de la musculature de la main. Les principaux effets d'une inactivation corticale de la représentation du pouce et de l'index du cortex MI furent l'incapacité d'exécuter des mouvements indépendants des doigts et une faiblesse musculaire générale de la musculature de la main. Cet effet s'est caractérisé par l'incapacité pour l'animal de positionner de manière précise le pouce et l'index de chaque côté de l'objet pour le saisir même si les "inputs" somatosensoriels semblent avoir été épargnés par une inactivation restreinte au cortex MI. Ces résultats sont similaires aux déficits causés par une lésion pyramidale bilatérale (Lawrence & Kuypers, 1968a) et par une ablation du cortex MI (Passingham & al., 1983). Lawrence et Kuypers (1968a) ont observé le comportement moteur de 41 singes ayant subi une lésion de la voie pyramidale et ils ont noté que la capacité d'exécuter des mouvements indépendants des doigts n'a jamais été récupérée même après une période de récupération de plus de 11 mois. Ils ont également noté que ces animaux se fatiguaient plus rapidement que les animaux sains (sans lésion) et que leurs mouvements étaient plus lents. Nos résultats corroborent ces observations et sont en accord avec une autre étude qui rapporte la perte de la capacité de réaliser des mouvements indépendants des doigts suite à une inactivation réversible de l'aire de la main

du cortex MI à l'aide d'une injection de muscimol (Schieber & Poliakov, 1998). L'ensemble de ces études supporte l'idée que les fibres corticomotoneuronales jouent un rôle particulier dans la performance des mouvements indépendants des doigts. Il y a un consensus général à l'effet que les projections corticomotoneuronales directes originant du cortex MI se terminent controlatéralement sur les motoneurons des muscles intrinsèques de la main et jouent un rôle important dans la manipulation précise (Lawrence & Hopkins, 1976; Muir & Lemon, 1983). De plus, Lemon et ses collègues (1986, Lemon, 1990) ont suggéré que les cellules corticomotoneuronales reliées aux mouvements des doigts sont davantage localisées dans la partie caudale de l'aire 4 à l'intérieur du mur antérieur du gyrus précentral, une région connue pour ses nombreuses afférences cutanées (Strick & Preston, 1982b; Picard & Smith, 1992a). Dans la présente étude, les injections de muscimol étaient restreintes à la portion caudale de l'aire 4. Aucune injection n'a été réalisée au niveau de la convexité superficielle antérieure du gyrus précentral. Il n'est cependant pas certain que des injections dans la partie rostrale du cortex MI auraient produit des déficits autant prononcés.

Finalement, en accord avec des études antérieures (Matsumura et al., 1991; Schieber & Poliakov, 1998), nos observations confirment que la faiblesse musculaire constitue l'une des conséquences majeures de l'inactivation du cortex MI. De plus, notre étude présente une évidence quantitative de l'effet de la faiblesse musculaire sur la force de pince. Suivant l'injection, l'animal a continué d'exécuter la tâche aussi longtemps qu'il a pu produire la force nécessaire pour saisir et soulever l'objet. À la fin de la session d'enregistrement, la force de pince a diminué rapidement et, combiné avec l'incapacité d'exécuter des mouvements indépendants des doigts, ceci a causé un déficit significatif dans la



performance de la tâche. Ces résultats démontrent à nouveau l'importante contribution du cortex moteur primaire dans les mouvements de préhension en particulier dans la pince de précision.

### **Conclusion**

En général, nos résultats, combinés à ceux d'études antérieures, soulignent que la saisie et le soulèvement d'un objet sollicitent l'activation de plusieurs aires corticales. Ils témoignent aussi que les neurones des cortex PMv, PMd et MI, partie rostrale, actifs dans la tâche de préhension sont peu impliqués dans l'intégration sensorimotrice. D'abord ces neurones démontrent peu de relation avec la force de pince. Notons que cette observation est possiblement le résultat d'un échantillonnage restreint. Or de nouvelles expériences investigant un plus grand nombre de neurones s'imposent. Ensuite la proportion des neurones qui reçoivent des afférences cutanées est très faible. En revanche la prédominance des afférences proprioceptives laisse supposer que les neurones de ces aires corticales aient une plus grande participation dans le contrôle de l'organisation posturale de la main plutôt que dans le guidage tactile des forces de préhension. Enfin, l'absence de champs récepteurs cutanés dans la partie rostrale du cortex MI supporte l'hypothèse d'une ségrégation des afférences cutanées et proprioceptives dans l'aire motrice primaire.

Nos résultats témoignent également que les cortex PMv, PMd et MI, partie rostrale, partagent davantage de propriétés communes que de différences, du moins dans le contrôle de la pince de précision dans le contexte spécifique de notre tâche. Ces régions corticales présentent une majorité de cellules ayant un CR proprioceptif, un patron d'activation neuronal dominant qui est phasique, une activité pré-saisie pour une proportion

relativement élevée de neurones et des réponses pré- et post-perturbation équivalentes. Ces similitudes entre les cortex PMv, PMd et MI peuvent s'expliquer de deux façons. D'abord elles pourraient être dues à une bonne connaissance de la tâche puisque les animaux étaient entraînés et particulièrement au fait que cette tâche était continue (non séquentielle), répétitive et ne présentait aucune contrainte cognitive. Ainsi, notre tâche telle que proposée ne nous a peut-être pas permis de distinguer des particularités fonctionnelles propres aux cortex PMv et PMd. Spécifiquement pour ces régions, la tâche aurait peut-être nécessité des conditions d'exécution plus complexes, telle l'imposition d'une force de pince précise selon un signal donné, exigeant de ce fait une plus grande attention de l'animal pendant l'exécution de la tâche. Les similitudes observées dans notre étude pourraient aussi révéler qu'à travers leurs projections corticospinales, les cortex PMv et PMd agiraient plutôt comme une voie parallèle au cortex MI dans le contrôle de la pince de précision. Ainsi, nos résultats renforcent l'idée antérieurement suggérée par Hepp-Reymond et ses collègues (Hepp-Reymond et al., 1994) à l'effet que le cortex PMv, via ses projections corticospinales, agirait comme une voie parallèle au cortex MI et non pas seulement comme une région gouvernant des aspects complexes des mouvements distaux. Cette hypothèse de Hepp-Reymond et al., (1994) repose sur le fait que plusieurs populations de neurones dans les cortex PMv et MI sont impliquées dans la génération et le contrôle précis des forces fines exercées entre le pouce et l'index.

Par ailleurs, l'activité neuronale de pré-saisie précoce des cortex PMv et PMd supporte l'idée d'un rôle de ces aires dans la préparation motrice. Néanmoins, comme la plupart de ces cellules sont également actives durant la saisie, ces aires joueraient aussi un rôle dans l'exécution motrice. À l'inverse, l'activité de pré-saisie tardive des neurones du

cortex MI ainsi qu'une activité cellulaire inchangée lors des conditions de perturbation comparativement aux conditions contrôle constituent des évidences en faveur d'une participation de cette aire dans l'exécution motrice seulement. De plus, les résultats obtenus dans les cortex PMv et PMd lors des conditions de perturbation ne démontrent pas non plus une implication de ces régions dans le processus de préparation aux perturbations prévisibles et répétées. La seule activité préparatoire observée en relation avec les perturbations fut une augmentation globale de la décharge cellulaire dès la saisie jusqu'à la relâche de l'objet pour quelques neurones des cortex PMd et PMv seulement. Ces résultats supportent l'hypothèse que les aires corticales prémotrices ne seraient pas impliquées dans l'élaboration des modèles internes d'adaptation dans la dynamique main-objet. Les réponses préparatoires à la perturbation semblent être davantage associées à l'activité cérébelleuse où un nombre substantiel de neurones ont montré une augmentation de leur activité avant l'arrivée de la perturbation comparativement à la même période dans la condition contrôle (Dugas & Smith, 1992; Monzée & Smith, 2000). D'autre part, malgré l'abondante littérature indiquant le rôle du cortex PMv et PMd dans la préparation motrice dans des tâches où un signal instructeur déclenche l'exécution du mouvement après un délai, le signal visuel annonçant l'arrivée de la perturbation, dans notre étude, ne s'est pas avéré un indicateur efficace dans la préparation aux perturbations prévisibles. Aucun neurone n'a démontré une modulation de son activité pendant le délai entre le signal visuel et la perturbation. Toutefois, les réponses post-perturbation plus nombreuses démontrent la sensibilité des neurones des cortex PMv, PMd et MI aux glissements de l'objet induits par la perturbation soulignant, de ce fait, l'importance des afférences proprioceptives aux cortex PMv, PMd et MI, portion rostrale, dans la régulation corrective de la force de pince dans les

mouvements de préhension. Tel que proposé par Cole et Abbs (1988) ces ajustements rapides et automatiques de la force de pince aux variations de la force de soulèvement pourraient contribuer de manière importante dans des tâches pour lesquelles la force de soulèvement varie de manière radicale sans qu'elle puisse être prédite, par exemple lors de la manipulation d'outils de précision ou d'objets en relation avec l'environnement.

Enfin, nos résultats les plus saillants sont la bimodalité somatique et visuelle indépendante d'un échantillon de neurones du cortex PMv. En effet, ces neurones en plus d'être modulés dans la tâche de préhension ont aussi démontré une modulation de leur activité en réponse à des stimulations visuelles. Ces résultats, en accord avec ceux de Graziano et Gross (1998), supportent l'hypothèse que ces neurones pourraient jouer un rôle dans les mouvements d'atteinte et de saisie réalisés sous guidage visuel. L'identification de ce type de neurones offre des avenues de recherche prometteuses. Une de ces avenues serait d'étudier comment les stimuli visuels sont codés par les neurones du cortex PMv en réalisant une analyse planimétrique complète des réponses visuelles afin d'établir avec précision la taille des CRs visuels dans le cortex PMv. L'exploration du cortex PMd selon cette procédure serait tout autant intéressante permettant ainsi une comparaison avec le PMv.

## BIBLIOGRAPHIE

- ARMAND, J., EDGLEY, S. A., LEMON, R. N., OLIVIER, E. Protracted postnatal development of corticospinal projections from primary motor cortex to hand motoneurons in the macaque monkey. *Exp. Brain Res.* 101 : 178-182, 1994.
- ARMAND, J., OLIVIER, E., EDGLEY, S. A., LEMON, R. N. Postnatal development of corticospinal projections from motor cortex to the cervical enlargement in the macaque monkey. *J. Neurosci.* 17(1) : 251-266, 1997.
- ASANUMA, C., THACH, W. T., JONES, E. G. Distribution of cerebellar terminations and their relation to other afferent terminations in the ventral lateral thalamic region in the monkey. *Brain Res.* 286 : 237-265, 1983a.
- ASANUMA, C., THACH, W. T., JONES, E. G. Anatomical evidence for segregated focal groupings of efferent cells and their terminal ramifications in the cerebellothalamic pathway of the monkey. *Brain Res.* 286 : 267-297, 1983b.
- ASANUMA, H., ARISSIAN, K. Experiments on functional role of peripheral input to motor cortex during voluntary movements in the monkey. *J. Neurophysiol.* 52: 212-227, 1984.
- ASANUMA, H., ZARZECKI, P., JANKOWSKA, E., HONGO, T., MARCUS, S. Projections of individual pyramidal tract neurons to lumbar motor nuclei of the monkey. *Exp. Brain Res.* 34: 73-89, 1979.
- BARBAS, H., PANDYA, D. N. Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 256 : 211-228, 1987.
- BENNETT, K. M. B., LEMON, R. N. Corticomotoneuronal contribution to the fractionation of muscle activity during precision grip in the monkey. *J. Neurophysiol.* 75 : 1826-1842, 1996.
- BERNHARD, C. G., BOHM, E., PETERSEN, I. Investigations on the organization of the corticospinal system in monkeys (*Macaca mulatta*). *Acta Physiol. Scand.* 29, suppl. 106 : 79-105, 1953.
- BERNSTEIN, N. *The co-ordination and regulation of movements*. Oxford: Pergamon, 1967.
- BOUSSAOU, D., WISE, S. P. Primate frontal cortex : neuronal activity following attentional versus intentional cues. *Exp. Brain Res.* 95 : 15-27, 1993a.
- BOUSSAOU, D., WISE, S. P. Primate frontal cortex : effects of stimulus and movement. *Exp. Brain Res.* 95 : 28-40, 1993b.

- BROCHIER, T, BOUDREAU, M-J, PARE, M, SMITH, A.M. 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.
- BUYS, E. J., LEMON, R. N., MANTEL, G. W. H., MUIR, R. B. Selective facilitation of different hand muscles by single corticospinal neurones in the conscious monkey. *J. Physiol.* 381 : 529-549, 1986.
- CADORET, G., SMITH, A. M. Friction, not texture, dictates grip forces used during object manipulation. *J. Neurophysiol.* 75 : 1963-1969, 1996.
- CADORET, G., SMITH, A. M. Comparison of the neuronal activity in the SMA and the ventral cingulate cortex during prehension in the monkey. *J. Neurophysiol.* 77: 153-166, 1997.
- CAMINITI, R., FERRAINA, S. AND JOHNSON, P. B. The sources of visual information to the primate frontal lobe : A novel role for the superior parietal lobule. *Cereb Cortex* 6: 319-328, 1996.
- CAVADA, C. AND GOLDMAN-RAKIC, P. S. Posterior parietal cortex in rhesus monkey : I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J. Comp. Neurol.* 287 : 393-421, 1989a.
- CAVADA, C. AND GOLDMAN-RAKIC, P. S. Posterior parietal cortex in rhesus monkey : II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J. Comp. Neurol.* 287 : 422-445, 1989b.
- CHAPMAN, C. E., WIESENDANGER, M. Recovery of function following unilateral lesions of the bulbar pyramid in the monkey. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 53: 374-387, 1982.
- CHENEY, P. D. AND FETZ, E. E. Functional classes of primate corticomotoneuronal cells and their relation to active force. *J. Neurophysiol.* 44 : 773-791, 1980.
- CHENEY, P. D., FETZ, E. E. Corticomotoneuronal cells contribute to long-latency stretch reflexes in the rhesus monkey. *J. Physiol.* 349 : 249-272, 1984.
- CLOUGH, J. F. M., KERNELL, D., PHILLIPS, C. G. The distribution of monosynaptic excitation from the pyramidal tract and from primary spindle afferents to motoneurons of the baboon's hand and forearm. *J. Physiol.* 198 : 145-166, 1968.
- COLE, K. J., ABBS, J. H. Grip force adjustments evoked by load force perturbations of a grasped object. *J. Neurophysiol.* 60 : 1513-1522, 1988.

- CRAMMOND, D. J., KALASKA, J. F. Modulation of preparatory neuronal activity in dorsal premotor cortex due to stimulus-response compatibility. *J. Neurophysiol.* 71 :1281-1284, 1994.
- CRAMMOND, D. J., KALASKA, J. F. Differential relation of discharge in primary motor cortex and premotor cortex to movements versus actively maintained postures during a reaching task. *Exp. Brain Res.* 108 : 45-61, 1996.
- DiPELLEGRINO, G., Wise, S. P. Visuospatial versus visuomotor activity in the premotor and prefrontal cortex of a primate. *J. Neurosci.* 13 : 1227-1243, 1993.
- DUGAS, C., SMITH, A. M. Responses of cerebellar Purkinje cells to slip of a hand-held object. *J. Neurophysiol.* 67: 483-495, 1992.
- DUM, R. P., STRICK, P. L. Premotor areas: Nodal points for parallel efferent systems involved in the central control of movement. In *Motor control: Concepts and issues*, edited by D. R. Humphrey and H.-J Freund. Chichester, UK. John Wiley and Sons, p.383-398, 1991a.
- DUM, R. P., STRICK, P. L. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J. Neurosci.* 11 : 667-689, 1991b.
- DUM, R. P., STRICK, P. L. Spinal cord terminations of the medial wall motor areas in macaque monkeys. *J. Neurosci.* 16: 6513-6525, 1996.
- EDIN, B. B., WESTLING, G., JOHANSSON, R. S. Independent control of human fingertip forces at individual digits during precision lifting. *J. Physiol.* 450 : 547-564, 1992.
- EVARTS, E. V. Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movements. *J. Neurophysiol.* 31 : 14-27, 1968.
- EVARTS, E. V. Activity of pyramidal tract neurons during postural fixation. *J. Neurophysiol.* 32 : 375-385, 1969.
- EVARTS, E. V., FROMM, C., KROLLER, J. AND JENNINGS, V. A. Motor cortex control of finely graded forces. *J. Neurophysiol.* 49 : 1199-1215, 1983.
- FETZ, E. E., CHENEY, P. D. Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells. *J. Neurophysiol.* 44 : 751-772, 1980.
- FETZ, E. E., FINOCCHIO, D. V., BAKER, M. A., SOSO, M. J. Sensory and motor responses of precentral cortex cells during comparable passive and active joint movements. *J. Neurophysiol.* 43 : 1070-1089, 1980.

- FLANAGAN, J. R., TRESILIAN, J. R. Grip-load force coupling: A general control strategy for transporting objects. *Journal of Experiment Psychology: Human perception and Performance* 20 : 944-957, 1994.
- FLANAGAN, J. R., TRESILIAN, J. R., WING, A. M. Coupling of grip force and load force during arm movements with grasped objects. *Neurosci. Lett.* 152 : 53-56, 1993.
- FLANAGAN, J. R., WING, A. M. Modulation of grip force with load force during point to point arm movements. *Exp. Brain Res.* 95 : 131-143, 1993.
- FLANAGAN, J. R., WING, A. The stability of precision grip forces during cyclic arm movements with a hand-held load. *Exp. Brain Res.* 105 : 455-464, 1995.
- FLANAGAN, J. R., WING, A., ALLISON, S., SPENCELEY, A. Effects of surface texture on weight perception when lifting objects with a precision grip. *Perception and Psychophysics* 57 : 282-290, 1995.
- FLEURY, M., BARD, C., TEASDALE, N., PAILLARD, J., COLE, J., LAJOIE, Y., LAMARRE, Y. Weight judgment – the discrimination capacity of a deafferented subject. *Brain* 118 : 1149-1156, 1995.
- FOGASSI, L., GALLESE, V., di PELLEGRINO, G., FADIGA, L., GENTILUCCI, M., LUPPINO, G., MATELLI, M., PEDOTTI, A., RIZZOLATTI, G. Space coding by premotor cortex. *Exp. Brain Res.* 89 : 686-690, 1992.
- FOGASSI, L., GALLESE, V., FADIGA, L., LUPPINO, G., MATELLI, M., RIZZOLATTI, G. Coding of peripersonal space in inferior premotor cortex (Area F4). *J. Neurophysiol.* 76 : 141-157, 1996.
- FOGASSI, L., RAOS, V., FRANCHI, G., GALLESE, V., LUPPINO, G., MATELLI, M. Visual responses in the dorsal premotor area F2 of the macaque monkey. *Exp. Brain Res.* 128 : 194-199, 1999.
- FRITZ, N., ILLERT, M., KOLB, F. P., LEMON, R. N., MUIR, R. B., VAN DER BURG, J., WIEDEMANN, E., YAMAGUCHI, T. The corticomotoneuronal input to hand and forearm motoneurons in the anesthetized monkey. *J. Physiol.* 366 : 20P, 1985.
- FROMM, C. Contrasting properties of pyramidal tract neurons located in the precentral or postcentral areas of corticorubral neurons in the behaving monkey. *Adv. Neurol.* 39 : 329-345, 1983.
- GENTILUCCI, M., FOGASSI, L., LUPPINO, G., MATELLI, M., CAMARDA, R., RIZZOLATTI, G. Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. I. Somatotopy and the control of proximal movements. *Exp. Brain res.* 71 : 475-490, 1988.



- GODSCHALK, M., LEMON, R. N., KUYPERS, H. G. J. M., RONDAY, H. K. Cortical afferents and efferents of monkey postarcuate area : an anatomical and electrophysiological study. *Exp. Brain Res.* 56 : 410-424, 1984.
- GODSCHALK, M., LEMON, R. N., KUYPERS, H. G. J. M., VAN DER STEEN, J. The involvement of monkey premotor cortex neurones in preparation of visually cued arm movements. *Behav. Brain Res.* 18 : 143-157, 1985.
- GODSCHALK, M., LEMON, R. N., NIJS, H. G. T., KUYPERS, H. G. J. M. Behaviour of neurons in monkey peri-arcuate and precentral cortex before and during visually guided arm and hand movements. *Exp. Brain Res.* 44 : 113-116, 1981.
- GODSCHALK, M., MITZ, A. R., VANDUIN, B., VANDERBURG, H. Somatotopy of monkey premotor cortex examined with microstimulation. *Neurosci. Res.* 23 : 269-279, 1995.
- GOODWIN, G. M., MCCLOSKEY, D. I., MATTHEWS, P. B. C. The contribution of muscle afferents to kinaesthesia shown by vibration induced illusions of movement and by the effects of paralysing joint afferents. *Brain* 95 : 705-748, 1972.
- GORDON, A. M., FORSSBERG, H., IWASAKI, N. Formation and lateralization of internal representations underlying motor commands during precision grip. *Neuropsychologia* 32 : 555-568, 1994.
- GORDON, A. M., FORSSBERG, H., JOHANSSON, R. S., WESTLING, G. Visual size cues in the programming of manipulative forces during precision grip. *Exp. Brain Res.* 83 : 477-482, 1991a.
- GORDON, A. M., FORSSBERG, H., JOHANSSON, R. S., WESTLING, G. The integration of haptically acquired size information in the programming of precision grip. *Exp. Brain Res.* 83 : 483-488, 1991b.
- GRAZIANO, M. S. A., GROSS, C. G. Spatial maps for the control of movement. *Curr. Opin. Neurobiol.* 8 : 195-201, 1998.
- GRAZIANO, M. S. A., HU, X. T., GROSS, C. G. Coding the locations of objects in the dark. *Science* 277 : 239-241, 1997a.
- GRAZIANO, M. S. A., HU, X. T., GROSS, C. G. Visuospatial properties of ventral premotor cortex. *J. Neurophysiol.* 77 : 2268-2292, 1997b.
- GRAZIANO, M. S. A., YAP, G. S., GROSS, C. G. Coding of visual space by premotor neurons. *Science* 266 : 1054-1057, 1994.
- HALSBAND, U., FREUND, H. J. Premotor cortex and conditional motor learning in man. *Brain.* 113 : 207-222, 1990.

- HALSBAND, U., PASSINGHAM, R. E. The role of premotor and parietal cortex in the direction of action. *Brain Res.* 240 : 368-372, 1982.
- HALSBAND, U., PASSINGHAM, R. E. Premotor cortex and the conditions for movement in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Behav. Brain Res.* 18 : 269-277, 1985.
- HE, S. Q., DUM, R. P., STRICK, P. L. Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe : motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J. Neurosci.* 13 : 952-980, 1993.
- HEPP-REYMOND, M.-C. Functional organization of motor cortex and its participation in voluntary movements. *Comparative Primate Biology* 4 : 501-624, 1988.
- HEPP-REYMOND, M.-C. The pyramidal tract: past, present and perspective. An introduction to the Symposium in honor of Mario Wiesendanger. In *Perspectives of Motor Behavior and Its Neural Basis*, edited by M.-C. Hepp-Reymond and G. Marini. Basel, Karger, pp. 1-18, 1997.
- HEPP-REYMOND, M.-C., DIENER, R. Neural coding of force and of rate of force change in the precentral finger region of the monkey. *Exp. Brain Res.* Suppl. 7 : 315-326, 1983.
- HEPP-REYMOND, M.-C., HUSLER, E. J., MAIER, M. A., QI, H.-X. Force-related neuronal activity in two regions of the primate ventral premotor cortex. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 72 : 571-579, 1994.
- HEPP-REYMOND, M.-C., KIRKPATRICK-TANNER, M., GABERNET, L., QI, H.-X., WEBER, B. Context-dependent force coding in motor and premotor cortical areas. *Exp. Brain Res.* 128 : 123-133, 1999.
- HEPP-REYMOND, M.-C., WIESENDANGER, M. Unilateral pyramidotomy in monkeys : effects on force and speed of a conditioned precision grip. *Brain Res* 36 : 117-131, 1972.
- HEPP-REYMOND, M.-C., TROUCHE, E., WIESENDANGER, M. Effects of unilateral and bilateral pyramidotomy on a conditioned rapid precision grip in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Exp. Brain Res.* 21 : 519-527, 1974.
- HEPP-REYMOND, M.-C., WANNIER, T. M. J., MAIER, M. A. AND RUFENER, E. A. Sensorimotor cortical control of isometric force in the monkey. In : *Progress in Brain Research*, vol. 80, edited by J. H. J. Allum and M. Hulliger. Amsterdam, The Netherlands. Elsevier Science Publishers B. V., p.451-463, 1989.
- HEPP-REYMOND, M.-C., WYSS, U. R., ANNER, R. Neuronal coding of static force in the primate motor cortex. *J. Physiol. (Paris)* 74 : 287-291, 1978.

- HOLSAPPLE, J., PRESTON, J. B., STRICK, P. L. The origin of thalamic inputs to the « hand » representation in the primary motor cortex. *J. Neurosci.* 11 :2644-2654, 1991.
- HUMPHREY, D. R., TANJI, J. What features of voluntary motor control are encoded in the neuronal discharge of different cortical motor areas? In : *Motor Control : Concepts and issues*, edited by D. R. Humphrey and H.-J Freund. Chichester, UK. Wiley, p. 413-443, 1991.
- JEANNEROD, M. The formation of finger grip during prehension. A cortically mediated visuomotor pattern. *Behav. Brain Res.* 19 : 99-116, 1986.
- JEANNEROD, M., MICHEL, F., PRABLANC, C. The control of hand movements in a case of hemianaesthesia following a parietal lesion. *Brain* 107: 899-920, 1984.
- JENNER, J.R., STEPHENS, J. A. Cutaneous reflex responses and their central nervous pathways studied in man. *J. Physiol. (Lond.)* 333 : 405-419, 1982.
- JOHANSSON, R. S. Tactile sensibility of the human hand: Receptive field characteristics of mechanoreceptive units in the glabrous skin area. *J. Physiol. (Lond.)* 281 : 101-123, 1978.
- JOHANSSON, R. S. How is grasping modified by somatosensory input? In : *Motor Control: Concepts and issues*, edited by D. R. Humphrey and H.-J. Freund. Chichester, UK: Wiley, p. 331-355, 1991.
- JOHANSSON, R. S. Sensory control of dexterous manipulation in humans. In : *Hand and Brain. The Neurophysiology and Psychology of Hand Movements*, edited by A. M. Wing, P. Haggard and J. R. Flanagan. San Diego, CA. Academic Press, p. 381-414, 1996.
- JOHANSSON, R. S. Sensory input and control of grip. In: *Sensory guidance of movement*, Wiley, Chichester (Novartis Foundation Symposium 218), p.45-63, 1998.
- JOHANSSON, R. S., VALLBO, A. B. Tactile sensitivity in the human hand: Relative and absolute densities of four types of mechanoreceptive units in glabrous skin. *J. Physiol. (Lond.)* 286 : 283-300, 1979.
- JOHANSSON, R. S., VALLBO, A. B. Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human hand. *TINS* 6 : 27-32, 1983.
- JOHANSSON, R. S., 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.

- JOHANSSON, R. S., WESTLING, G. Influences of cutaneous sensory input on the motor coordination during precision grip manipulation. *Somatosensory Mechanisms*. Von Euler C, Franzen O, Lindblom U, Otteson D, editors. London : Macmillan Press, p. 249-260, 1984b.
- JOHANSSON, R. S., WESTLING, G. Signals in tactile afferents from finger selecting adaptive motor responses during precision grip. *Exp. Brain Res.* 66 : 141-154, 1987.
- JOHANSSON, R. S., WESTLING, G. Coordinated isometric muscle commands adequately and erroneously programmed for the weight during lifting with precision grip. *Exp. Brain Res.* 71 :59-71, 1988a.
- JOHANSSON, R. S., WESTLING, G. Programmed and triggered actions to rapid load changes during precision grip. *Exp. Brain Res.* 71 : 72-86, 1988b.
- JOHNSON, P. B., FERRAINA, S. AND CAMINITI, R. Cortical networks for visual reaching. *Exp. Brain Res.* 97 : 361-365, 1993.
- JOHNSON, P. B., FERRAINA, S., BIANCHI, L. AND CAMINITI, R. Cortical networks for visual reaching : Physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb. Cortex* 6 : 102-119, 1996.
- KALASKA, J. F., CRAMMOND, D. J. Deciding not to go : neuronal correlates of response selection in a go-nogo task in primate premotor and parietal cortex. *Cerebral Cortex.* 5 : 410-428, 1995.
- KILBREATH, S. L., GANDEVIA, S. C. Limited independent flexion of the thumb and fingers in human subjects. *J. Physiol.* 479 : 487-497, 1994.
- KURATA, K. Distribution of neurons with set- and movement-related activity before hand and foot movements in the premotor cortex of rhesus monkeys. *Exp. Brain Res.* 77 : 245-256, 1989.
- KURATA, K. Premotor cortex of monkeys : set- and movement-related activity reflecting amplitude and direction of wrist movements. *J. Neurophysiol.* 69 : 187-200, 1993.
- KURATA, K. Information processing for motor control in primate premotor cortex. *Behav. Brain Res.* 61 :135-142, 1994.
- KURATA, K., HOFFMAN, D. S. Differential effects of muscimol microinjection into dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of monkeys. *J. Neurophysiol.* 71 : 1151-1164, 1994.
- KURATA, K., TANJI, J. Premotor cortex neurons in macaques: Activity before distal and proximal forelimb movements. *J. Neurosci.* 6: 403-411, 1986.

- KURATA, K., WISE, S. P. Premotor cortex of rhesus monkeys : set-related activity during two conditional motor tasks. *Exp. Brain Res.* 69 : 327-343, 1988a.
- KURATA, K., WISE, S. P. Premotor and supplementary motor cortex in rhesus monkeys : neuronal activity during externally- and internally-instructed motor tasks. *Exp. Brain Res.* 72 : 237-248, 1988b.
- KUYPERS, H. G. J. M. Central cortical projections to motor and somatosensory cell groups. (An experimental study in the rhesus monkey). *Brain.* 83 : 161-184, 1960.
- KUYPERS, H. G. J. M. Corticospinal connections: Postnatal development in the rhesus monkey. *Science* 138 : 678-680, 1962.
- KUYPERS, H. G. J. M. Anatomy of descending pathways. In *Handbook of physiology: Sect. I: The nervous system*, edited by V.B. Brooks, Bethesda, MD: American Physiological Society, Vol. 2, Part I, p.597-666, 1981.
- LANDGREN, S., PHILLIPS, C. G., PORTER, R. Minimal synaptic actions to pyramidal impulses on some alpha motoneurons of the baboon's hand and forearm. *J. Physiol.* 161 : 91-111, 1962a.
- LANDGREN, S., PHILLIPS, C. G., PORTER, R. Cortical fields of origin of the monosynaptic pyramidal pathways to some alpha motoneurons of the baboon's hand and forearm. *J. Physiol.* 161 : 112-125, 1962b.
- LAWRENCE, D. G., HOPKINS, D. A. The development of motor control in the rhesus monkey : evidence concerning the role of corticomotoneuronal connections. *Brain* 99 : 235-254, 1976.
- LAWRENCE, D. G., KUYPERS, H. G. J. M. The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain* 91 : 1-14, 1968a.
- LAWRENCE, D. G., KUYPERS, H. G. J. M. 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, 1968b.
- LEMON, R. N. Functional properties of monkey motor cortex neurones receiving afferent input from the hand and fingers. *J. Physiol.* 311 : 497-519, 1981a.
- LEMON, R. N. Variety of functional organization within the monkey motor cortex. *J. Physiol.* 311 : 521-540, 1981b.
- LEMON, R. N. Mapping the output functions of the motor cortex. In: *Signal and sense: Local and global order in perceptual maps*, edited by G. Edelman, E. Gall and W. M. Cowan. Chichester, U.K. John Wiley & Sons, pp. 315-356, 1990.

- LEMON, R. N. Cortical control of the primate hand. *Exp. Physiol.* 78 : 263-301, 1993.
- LEMON, R. N., BENNETT, K. M. B., WERNER, W. The cortico-motor substrate for skilled movements of the primate hand. In: *Tutorials on motor neuroscience*, edited by G.E. Stelmach and J. Requin. Kluwer Academic Publishers, Holland, 62 : 477-495, 1991.
- LEMON, R. N., HANDBY, J. A., PORTER, R. Relationship between the activity of precentral neurones during active and passive movements in conscious monkeys. *Proc. R. Soc. London Ser. B* 194 : 341-373, 1976.
- LEMON, R. N., MANTEL, G. W. H., MUIR, R. B. Corticospinal facilitation of hand muscles during voluntary movement in the conscious monkey. *J. Physiol. (Lond.)* 381 : 497-527, 1986.
- LEMON, R. N., PORTER, R. Afferent input to movement-related precentral neurones in conscious monkey. *Proc. R. Soc. London Ser. B* 194 : 313-339, 1976.
- LUPPINO, G., MURATA, A., GOVONI, P., MATELLI, M. Largely segregated parietofrontal connections linking rostral intraparietal cortex (areas AIP and VIP) and the ventral premotor cortex (areas F5 and F4). *Exp. Brain Res.* 128 : 181-187, 1999.
- MACEFIELD, V. G., HÄGER-ROSS, C., JOHANSSON, R. S. Control of grip force during restraint of an object held between finger and thumb: responses of cutaneous afferents from the digits. *Exp. Brain Res.* 108 : 155-171, 1996.
- MACEFIELD, V. G., JOHANSSON, R. S. 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.
- MACKENZIE, C. L., IBERALL, T. *The grasping hand*. Amsterdam: North-Holland, 1994.
- MAIER, M. A., BENNETT, K. M. B., HEPP-REYMOND, M.-C., LEMON, R. N. Contribution of the monkey corticomotoneuronal system to the control of force in precision grip. *J. Neurophysiol.* 69 : 772-785, 1993.
- MATELLI, M., CAMARDA, R., GLICKSTEIN, M., RIZZOLATTI, G. Afferent and efferent projections of the inferior area 6 in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 251 : 281-298, 1986.
- MATELLI, M., LUPPINO, G., D'AMELIO, M., FATTORI, P. AND GALLETTI, C. Frontal projections of a visual area (V6A) of the superior parietal lobule in macaque monkey. *Soc. Neurosci. Abstr.* 21 : 169.8, 1995.
- MATELLI, M., LUPPINO, G., FOGASSI, L., RIZZOLATTI, G. Thalamic input to inferior area 6 and area 4 in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 280 : 468-488, 1989.

- MATELLI, M., LUPPINO, G., RIZZOLATTI, G. Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of macaque monkey. *Behav. Brain Res.* 18 : 125-137, 1985.
- MATELLI, M., LUPPINO, G., RIZZOLATTI, G. Architecture of superior and mesial area 6 and of the adjacent cingulate cortex. *J. Comp. Neurol.* 311 : 445-462, 1991.
- MATSUMURA, M., SAWAGUCHI, T., OISHI, T., UEKI, K., 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.
- MITZ, A. R., GODSCHALK, M., WISE, S. P. Learning-dependent neuronal activity in the premotor cortex : Activity during the acquisition of conditional motor associations. *J. Neurosci.* 11 : 1855-1872, 1991.
- MONZÉE, J. AND SMITH, A.M. Responses of cerebellar anterior interpositus neurons to predictable perturbations of a hand-held object. *Soc. Neurosci. Abstr.* 256.7, 2000 .
- MUAKKASSA, K. F., STRICK, P. L. Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotopically organized premotor areas. *Brain Res.* 177: 176-182, 1979.
- MUIR, R. B. Small hand muscles in precision grip : a corticospinal prerogative? *Exp. Brain Res.* Suppl. 10 : 155-174, 1985.
- MUIR, R. B., LEMON, R. N. Corticospinal neurons with a special role in precision grip. *Brain Res.* 261 : 312-316, 1983.
- MUSHIAKE, H., INASE, M., TANJI, J. Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J. Neurophysiol.* 66: 705-718, 1991.
- NAPIER, J.R. The prehensile movements of the human hand. *J. of Bone and Joint Surgery, British volume*, 38B : 902-913, 1956.
- NAPIER, J.R. Studies of the hands of living primates. *Proceedings of the Zoological Society of London.* 134 : 647-657, 1960.
- OKANO, K., TANJI, J. Neuronal activities in the primate motor fields of the agranular frontal cortex preceding visually triggered and self-paced movement. *Exp. Brain Res.* 66:155-166, 1987.
- ORIOLI, P. J. AND STRICK, P. L. Cerebellar connections with the motor cortex and the arcuate premotor area : an analysis employing retrograde transneuronal transport of WGA-HRP. *J. Comp. Neurol.* 288 : 612-626, 1989.

- PASSINGHAM, R. E. Cortical mechanisms and cues for action. *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B*, 308 : 101-111, 1985a.
- PASSINGHAM, R. E. Premotor cortex sensory cues and movement. *Behav. Brain Res.* 18 : 175-185, 1985b.
- PASSINGHAM, R. E. Cues for movement in monkeys (*Macaca mulatta*) with lesions in premotor cortex. *Behav. Neurosci.* 100 : 695-703, 1986.
- PASSINGHAM, R. E. Premotor cortex and preparation for movement. *Exp. Brain Res.* 70 : 590-596, 1988.
- PASSINGHAM, R. E. Premotor cortex and the retrieval of movement. *Brain Behav. Evol.* 33 : 189-192, 1989.
- PASSINGHAM, R. E., PERRY, V. H., WILKINSON, F. The long-term effects of removal of sensorimotor cortex in infant and adult rhesus monkeys. *Brain* 106 : 675-705, 1983.
- PETRIDES, M. Motor conditional associative-learning after selective prefrontal lesions in the monkey. *Behav. Brain Res.* 5 : 407-413, 1982.
- PETRIDES, M. The effect of selective lesions to the periarculate cortex on the performance of two nonspatial conditional tasks. *Soc. Neurosci. Abstr.* 11 : 460, 1985.
- PETRIDES, M. Conditional learning and the primate frontal cortex. In *The Frontal lobes revisited*, edited by E. Perecman. IRBN Press, New York, pp. 91-108, 1987.
- PETRIDES, M., PANDYA, D. N. Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 228 : 105-116, 1984.
- PHILLIPS, C. G., PORTER, R. In *Corticospinal neurones: Their role in movement*. London and New York : Academic Press, 1977.
- PICARD, N., SMITH, A. M. Primary motor cortical activity related to the weight and texture of grasped objects in the monkey. *J. Neurophysiol.* 68 : 1867-1881, 1992a.
- PICARD, N., SMITH, A. M. Primary motor cortical responses to perturbations of prehension in the monkey. *J. Neurophysiol.* 68:1882-1894, 1992b.
- PORTER, R. The corticomotoneuronal component of the pyramidal tract : corticomotoneuronal connections and functions in primates. *Brain Res. Rev.* 10 : 1-26, 1985.
- PORTER, R., LEMON, R. In *Corticospinal function and voluntary movement*. Oxford: Clarendon Press, 1993.



- RIZZOLATTI, G., CAMARDA, R., FOGASSI, L., GENTILUCCI, M., LUPPINO, G., MATELLI, M. Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. *Exp. Brain Res.* 71 : 491-507, 1988.
- RIZZOLATTI, G., SCANDOLARA, C., MATELLI, M., GENTILUCCI, M. Afferent properties of periarculate neurons in macaque monkey. I. Somatosensory responses. *Behav. Brain Res.* 2 : 125-146, 1981a.
- RIZZOLATTI, G., SCANDOLARA, C., MATELLI, M., GENTILUCCI, M. Afferent properties of periarculate neurons in macaque monkey. II. Visual responses. *Behav. Brain Res.* 2 : 147-163, 1981b.
- ROMO, R., SCHULTZ, W. Neuronal activity preceding self-initiated or externally timed arm movements in area 6 of monkey cortex. *Exp. Brain Res.* 67: 656-662, 1987.
- ROSÉN, I., ASANUMA, H. Peripheral afferent inputs to the forelimb area of the monkey motor cortex: Input-output relations. *Exp. Brain Res.* 14 : 257-273, 1972.
- ROTHWELL, J. C., TRAUB, M. M., DAY, B. L., OBESO, J. A., THOMAS, P. K., MARSDEN, C. D. Manual motor performance in a deafferented man. *Brain* 105 : 515-542, 1982.
- ROUILLER, E. M. Multiple hand representations in the motor cortical areas. In: *Hand and Brain. The Neurophysiology and psychology of hand movements*, edited by A.M. Wing, P. Haggard and J.R. Flanagan. San Diego, Academic Press, pp. 99-124, 1996.
- ROUILLER, E., YU, X.-H., TEMPINI, A. Effect of inactivation of the hand representation of the primary and supplementary motor cortical areas on precision grip performance in monkeys. In *Perspectives of Motor Behavior and Its Neural Basis*, edited by M.-C. Hepp-Reymond and G. Marini. Basel, Karger, pp. 33-43, 1997.
- SALIMI, I., BROCHIER, T., SMITH, A. M. Neuronal activity in somatosensory cortex of monkeys using a precision grip. III. Responses to altered friction and perturbations. *J. Neurophysiol.* 81 : 845-857, 1999.
- SANES, J. N., MAURITZ, K. H., DALAKAS, M.C., EVARTS, E. V. Motor control in humans with large-fiber sensory neuropathy. *Human Neurobiology.* 4 : 101-114, 1985.
- SCHELL, G. R., STRICK, P. L. The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. *J. Neurosci.* 4 : 539-560, 1984.
- SCHIEBER, M. H. Individual finger movements of rhesus monkeys: A means of quantifying the independence of the digits. *J. Neurophysiol.* 65 : 1381-1391, 1991.
- SCHIEBER, M. H. Muscular production of individuated finger movements: The roles of extrinsic finger muscles. *J. Neurosci.* 15 : 284-297, 1995.

- SCHIEBER, M. H., POLIAKOV, A. V. Partial inactivation of the primary motor cortex hand area : effects on individuated finger movements. *J. Neurosci.* 18 : 9038-9054, 1998.
- SESSLE, B. J. AND WIESENDANGER, M. Structural and functional definition of the motor cortex in the monkey (*Macaca fascicularis*). *J. Physiol. (London)* 323 : 245-265, 1982.
- SHEN, L., ALEXANDER, G. E. Neural correlates of a spatial sensory-to-motor transformation in primary motor cortex. *J. Neurophysiol.* 77 : 1171-1194, 1997a.
- SHEN, L., ALEXANDER, G. E. Preferential representation of instructed target location versus limb trajectory in dorsal premotor area. *J. Neurophysiol.* 77 : 1195-1212, 1997b.
- SHINODA, Y., YOKOTA, J.-I., FUTAMI, T. Divergent projection of individual corticospinal axons to motoneurons of multiple muscles in the monkey. *Neurosci. Lett.* 23 : 7-12, 1981.
- SHINODA, Y., ZARZECKI, P., ASANUMA, H. Spinal branching of pyramidal tract neurons in the monkey. *Exp. Brain Res.* 34 : 59-72, 1979.
- SHIPP, S. AND ZEKI, A. Direct visual input to premotor cortex from superior parietal cortex (areas V6 & V6A) in the macaque monkey. *Eur. J. Neurosci.* 8 : 75 (Suppl.) (Abstr.), 1995.
- SMITH, A. M., HEPP-REYMOND, M.-C., WYSS, U. R. Relation of activity in precentral cortical neurons to force and rate of force change during isometric contractions of finger muscles. *Exp. Brain Res.* 23 : 315-332, 1975.
- SPORNS, O., EDELMAN, G. M. Solving Bernstein's problem : A proposal for the development of coordinated movement by selection. *Child development* 664 : 960-969, 1993.
- STRICK, P. L., PRESTON, J. B. Two representations of the hand in area 4 of a primate. I. Motor output organization. *J. Neurophysiol.* 48 : 139-149, 1982a.
- STRICK, P. L., PRESTON, J. B. Two representations of the hand in area 4 of a primate. II. Somatosensory input organization. *J. Neurophysiol.* 48 : 150-159, 1982b.
- STRICK, P. L., PRESTON, J. B. Input-output organization of the primate motor cortex. *Adv. Neurol.* 39 : 321-327, 1983.
- TANJI, J., OKANO, K., SATO, K. Neuronal activity in cortical motor areas related to ipsilateral, contralateral, and bilateral digit movements of the monkey. *J. Neurophysiol.* 60 : 325-343, 1988.

- TANNE, J., BOUSSAOU, D., BOYER-ZELLER, N. AND ROUILLER, E. M. Direct visual pathways for reaching movements in the macaque monkey. *NeuroReport* 7 : 267-272, 1995.
- TEASDALE, N., FORGET, R., BARD, C., PAILLARD, J., FLEURY, M., LAMARRE, Y. The role of proprioceptive information for the production of isometric forces and for handwriting tasks. *Acta Psychologica* 82 : 179-191, 1993.
- WANNIER, T. M. J., MAIER, M. A. AND HEPP-REYMOND, M.-C. Responses of motor cortex neurons to visual stimulation in the alert monkey. *Neurosci. Lett.* 98 : 63-68, 1989.
- WANNIER, T. M. J., MAIER, M. A., HEPP-REYMOND, M.-C. Contrasting properties of monkey somatosensory and motor cortex neurons activated during the control of force in precision grip. *J. Neurophysiol.* 65 : 572-589, 1991.
- WEINRICH, M., WISE, S. P. The premotor cortex of the monkey. *J. Neurosci.* 2: 1329-1345, 1982.
- WEINRICH, W., WISE, S. P., MAURITZ, K.-H. A neurophysiological study of the premotor cortex in the rhesus monkey. *Brain* 107: 385-414, 1984.
- WESTLING, G., JOHANSSON, R. S. Factors influencing the force control during precision grip. *Exp. Brain Res.* 53 : 277-284, 1984.
- WESTLING, G., JOHANSSON, R. S. Responses in glabrous skin mechanoreceptors during precision grip in humans. *Exp. Brain Res.* 66:128-140, 1987.
- WINSTEIN, C. J., HORAK, F. B., FISHER, B. E. Influence of central set on anticipatory and triggered grip-force adjustments. *Exp. Brain Res.* 130 : 298-308, 2000.
- WISE, S. P. The primate premotor cortex fifty years after Fulton. *Behav. Brain Res.* 18 : 79-88, 1985.
- WISE, S. P., BOUSSAOU, D., JOHNSON, P. B., CAMINITI, R. Premotor and parietal cortex : corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu. Rev. Neurosci.* 20 : 25-42, 1997.
- WISE, S. P., DI PELLEGRINO, G., BOUSSAOU, D. The premotor cortex and nonstandard sensorimotor mapping. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 74 :469-482, 1996.
- WISE, S. P., MAURITZ, K.-H. Set-related neuronal activity in the premotor cortex of rhesus monkeys : effects of changes in motor set. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 223 : 331-354, 1985.

WISE, S. P., ALEXANDER, G. E., ALTMAN, J. S., BROOKS, V. B., FREUND, H.-J., FROMM, C. J. HUMPHREY, D. R., SASAKI, K., STRICK, P. L., TANJI, J., VOGEL, S., WIESENDANGER, M. Group report : what are the specific functions of the different motor areas? In : *Motor Control : Concepts and Issues*, edited by D. R. Humphrey and H.-J. Freund. Chichester, UK. Wiley, p. 463-485, 1991.

WISE, S. P., WEINRICH, M., MAURITZ, K.-H. Movement-related activity in the premotor cortex of rhesus macaques. *Prog. Brain Res.* 64 : 117-131, 1986.