

Université de Montréal

Contribution du cortex prémoteur à la locomotion entravée chez le chat

Par

Nicolas Fortier Lebel

Département de Neurosciences, Faculté de Médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (PhD)  
en Neurosciences

Mars 2023

© Nicolas Fortier Lebel, 2023

*Cette thèse intitulée*

**Contribution du cortex prémoteur à la locomotion entravée chez le chat**

*Présentée par*

**Nicolas Fortier Lebel**

*A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes*

**Paul Cisek**

Président-rapporteur

**Trevor Drew**

Directeur de recherche

**Dorothy Barthélemy**

Membre du jury

**Stephen H. Scott**

Examineur externe

## Résumé

La locomotion est une composante fondamentale de la vie animale : elle permet l'accès continu aux ressources nécessaires à la survie ainsi que l'évitement de périls variés. Les milieux naturels comme anthropiques regorgent toutefois d'obstacles s'élevant contre notre progression. Pour l'humain et les autres mammifères terrestres naviguant principalement par la vision, le franchissement efficace de ces obstacles repose critiqueusement sur la capacité de modifier proactivement le positionnement et la trajectoire des pas en fonction des informations visuelles extraites durant leur approche.

Au niveau du système nerveux, cette capacité implique un processus complexe où le traitement des signaux visuels reflétant les paramètres de l'obstacle spécifie un cours d'action sécurisant son franchissement, lequel est ultimement exécuté par des altérations précises à l'activité musculaire. Des études approfondies chez le chat, l'un des modèles animaux les plus développés et investigués vis-à-vis du contrôle locomoteur, ont présentement impliqué deux structures corticales dans ce processus. Le cortex pariétal postérieur contribuerait ainsi à déterminer la position relative de l'obstacle et le cortex moteur primaire serait central à l'exécution des modifications de la démarche. Cependant, notre compréhension du substrat neural impliqué dans la transformation sensorimotrice joignant ces deux étapes est extrêmement limitée. Plusieurs lignes d'évidences, particulièrement dérivées de travaux chez le primate investiguant le contrôle des mouvements volontaires du bras, pointent cependant vers une contribution potentiellement majeure du cortex prémoteur à cette fonction.

Cette thèse entreprend de déterminer directement la contribution prémotrice aux modifications de la démarche. Deux études rapportent ainsi l'activité de neurones individuels enregistrés dans deux larges subdivisions du cortex prémoteur, les aires 6 et 4, chez le chat éveillé accomplissant librement une tâche de négociation d'obstacles sur tapis roulant. Ces études font état de changements d'activité distincts d'une subdivision à l'autre et corrélés à des aspects spécifiques de la tâche, incluant des changements préparatoires liés à l'approche finale de l'obstacle et d'autres liés à une ou plusieurs étapes des ajustements locomoteurs séquentiels entourant sa négociation. Une troisième étude investigue par microstimulation intracorticale la capacité des différentes subdivisions prémotrices du chat à modifier la démarche. Cette étude expose une variété de réponses électromyographiques complexes

s'intégrant en phase avec la marche, où plusieurs subdivisions présentent des signatures distinctes d'effets multi-membres contrastant avec l'influence focale du cortex moteur primaire. Chacune de ces trois études est finalement complétée d'investigations par traçage rétrograde de connexions anatomiques décisives à l'interprétation fonctionnelle des subdivisions investiguées.

Ensemble, ces travaux soutiennent et précisent une contribution centrale du cortex prémoteur aux modifications de la démarche sous guidage visuel. D'une part, ils rapportent pour la première fois que l'activité neuronale de multiples subdivisions du cortex prémoteur reflète différentes étapes de la planification locomotrice stipulant les altérations à entreprendre à l'approche d'un obstacle et durant son franchissement. D'autre part, ils révèlent complémentaiement que l'activation de ces subdivisions a le pouvoir d'influencer profondément la marche. Les données collectées soulignent finalement plusieurs points de comparaison entre les aires prémotrices du chat et du primate, suggérant un degré d'analogie fonctionnelle extensible à la locomotion humaine.

**Mots clés (10) :** cortex prémoteur, contrôle visuomoteur, planification motrice, locomotion, obstacle, chat, électrophysiologie, activité neurale, microstimulation, neuroanatomie

## Abstract

Locomotion is a fundamental component of animal life: it provides continuous access to the resources necessary for survival as well as the means to elude potential perils. However, both natural and built environments teem with obstacles impeding one's progress. For humans and other terrestrial mammals navigating primarily through vision, efficiently negotiating these obstacles critically requires the capacity to proactively adapt the positioning and trajectory of each step on the basis of visual information extracted during their approach.

In the nervous system, this capacity involves a complex process through which the integration of visual signals reflecting the parameters and location of an obstacle specifies a course of action to ensure its negotiation. Extensive studies in the cat, one of the most common models used to study the neural mechanisms involved in the control of locomotion, have currently implicated two cortical structures to this process. The posterior parietal cortex is suggested to contribute to the determination of the obstacle's relative position (with respect to the body) while the primary motor cortex is central to the execution of the gait modifications. However, our comprehension of the neural substrate implicated in the sensorimotor transformation linking these defined stages is extremely limited. Several lines of evidence, predominantly derived from work in the primate investigating the voluntary control of arm movements, nonetheless point towards a potentially major contribution of the premotor cortex to this function.

This thesis sets out to directly determine the premotor contribution to the control of gait modifications. Two studies report the activity of individual neurons recorded in two large subdivisions of premotor cortex, areas 6 and 4, in awake cats freely performing an obstacle negotiation task on treadmill. These studies describe distinct changes in activity across subdivisions that correlate with specific aspects of the task, including preparatory changes related to the final approach of the obstacle and others related to one or more stages of the sequential locomotor adjustments surrounding its negotiation. A third study used intracortical microstimulation to investigate the capacity of different premotor subdivisions of the cat to modify gait. This study reveals a variety of complex electromyographic responses that are integrated into the gait cycle. Moreover, several subdivisions show distinct signatures of multi-limb effects that contrast with the focal influence of the primary motor cortex. Each of these

three studies is finally complemented by retrograde tracing investigations of anatomical connections critical to the functional interpretation of the subdivisions examined.

Together, these studies support and clarify a central contribution of the premotor cortex to the modification of gait under visual guidance. We report for the first time that the neural activity of multiple subdivisions of the premotor cortex reflects different stages of the locomotor plan specifying the gait alterations to perform during the approach and crossing of an obstacle. In addition, we reveal that activation of these subdivisions has the power to profoundly influence walking. The data collected finally highlight several points of comparison between the premotor areas of the cat and the primate, suggesting a degree of functional analogy extensible to human locomotion.

**Keywords (10) :** premotor cortex, visuomotor control, motor planning, locomotion, obstacle, cat, electrophysiology, neural activity, microstimulation, neuroanatomy

## Table des matières

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>7</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>12</b>
<b>ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>13</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>17</b>
<b>PRÉAMBULE</b> .....	<b>21</b>
<b>CHAPITRE 1. LA LOCOMOTION DE BASE</b> .....	<b>23</b>
1.1 MÉCANISMES SPINAUX ET AFFÉRENCES SENSORIELLES .....	23
1.1.1 <i>Circuits intraspinaux : les générateurs centraux de patron</i> .....	23
1.1.2 <i>Contribution des afférences sensorielles</i> .....	27
1.2 MÉCANISMES SUPRASPINAUX DESCENDANTS .....	29
1.2.1 <i>Les noyaux vestibulaires et la voie vestibulospinale</i> .....	29
1.2.2 <i>La formation réticulée et la voie réticulospinale</i> .....	30
1.2.3 <i>Le noyau rouge et la voie rubrospinale</i> .....	32
1.2.4 <i>Le cortex moteur primaire et la voie corticospinale</i> .....	33
1.2.5 <i>Sommaire</i> .....	36
<b>CHAPITRE 2. LE CONTRÔLE VOLONTAIRE DE LA LOCOMOTION</b> .....	<b>37</b>
2.1 ÉCOLOGIE SENSORIELLE, STRATÉGIES ET DÉTERMINANTS DES MODIFICATIONS DE LA DÉMARCHE .....	37
2.1.1 <i>Échantillonnage spatial de l’environnement – le rôle de la vision</i> .....	38
2.1.2 <i>Le contrôle du regard et les demandes informationnelles en terrain complexe</i> ....	42
2.1.3 <i>Déterminants des modifications de la démarche – comment négocier l’obstacle</i> .	45
2.1.4 <i>Sommaire</i> .....	46
2.2 CONTRIBUTIONS CORTICALES AUX MODIFICATIONS DE LA DÉMARCHE SOUS GUIDAGE VISUEL.....	47
2.2.1 <i>Les voies dorsales et ventrales de la vision</i> .....	47
2.2.2 <i>Le cortex moteur primaire</i> .....	50
2.2.3 <i>Le cortex pariétal postérieur</i> .....	55
2.2.4 <i>Sommaire</i> .....	60
<b>CHAPITRE 3. LE CORTEX PRÉMOTEUR</b> .....	<b>63</b>
3.1 ORGANISATION ANATOMIQUE ET FONCTIONNELLE DU CORTEX PRÉMOTEUR CHEZ LE PRIMATE .....	64
3.1.1 <i>Définition et anatomie des aires prémotrices chez le primate</i> .....	64
3.1.2 <i>Survol de la fonction générale du cortex prémoteur</i> .....	68

3.2 CONTRIBUTION DES SUBDIVISIONS DU CORTEX PRÉMOTEUR AUX MOUVEMENTS VOLONTAIRES.....	70
3.2.1 <i>L'aire motrice supplémentaire (SMA)</i> .....	70
3.2.2 <i>L'aire motrice pré-supplémentaire (pre-SMA)</i> .....	74
3.2.3 <i>Le cortex prémoteur dorsal (PMd)</i> .....	77
3.2.4 <i>Le cortex prémoteur ventral (PMv)</i> .....	83
3.2.5 <i>Sommaire</i> .....	87
3.3 LE CORTEX PRÉMOTEUR DU CHAT .....	87
3.3.1 <i>Identification et subdivision du cortex prémoteur du chat</i> .....	89
3.3.2 <i>Connexions anatomiques du cortex prémoteur du chat</i> .....	90
3.3.3 <i>Études fonctionnelles du cortex prémoteur du chat : réponses à la stimulation</i> ....	91
3.3.4 <i>Études fonctionnelles du cortex prémoteur du chat : activité neurale</i> .....	93
3.3.5 <i>Études fonctionnelles du cortex prémoteur du chat : effet de lésions</i> .....	94
3.3.6 <i>Sommaire</i> .....	95
<b>CHAPITRE 4. CONTRIBUTION DU CORTEX PRÉMOTEUR AU CONTRÔLE DE LA LOCOMOTION.....</b>	<b>97</b>
4.1 ÉVIDENCES D'UNE CONTRIBUTION PRÉMOTRICE À LA MARCHE CHEZ LE PRIMATE.....	97
4.2 ÉVIDENCES CHEZ L'HUMAIN.....	98
4.3 CONCLUSION .....	100
<b>CHAPITRE 5. SURVOL FINAL, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES.....</b>	<b>101</b>
<b>CHAPITRE 6. PREMOTOR CORTEX PROVIDES A SUBSTRATE FOR THE TEMPORAL TRANSFORMATION OF INFORMATION DURING THE PLANNING OF GAIT MODIFICATIONS .....</b>	<b>107</b>
ABSTRACT.....	109
INTRODUCTION.....	110
MATERIALS AND METHODS .....	114
<i>Training and surgery</i> .....	114
<i>Protocol</i> .....	115
<i>Data analysis</i> .....	116
<i>Histology</i> .....	120
<i>Anatomical experiments</i> .....	120
RESULTS.....	123
<i>Database</i> .....	123
<i>General characteristics</i> .....	124
<i>Activity during voluntary gait modifications</i> .....	125
<i>Comparison with cells in the PPC and M1</i> .....	134
<i>Cortico-cortical connections</i> .....	137
DISCUSSION.....	139
<i>Areas 6iffu and 4δr as part of a feline premotor cortex</i> .....	139
<i>A premotor network responsible for planning and execution of gait modifications</i> .....	140
<i>Premotor cortex as part of a cortical network: Comparison with the PPC and M1.</i> ...	143



<i>Comparison with the contribution of the PMC to planning activity during reaching movements in primates</i> .....	145
<i>Conclusions</i> .....	147
ACKNOWLEDGEMENTS .....	149
REFERENCE LIST .....	150
FIGURES .....	162
<b>CHAPITRE 7. MICROSTIMULATION OF THE PREMOTOR CORTEX OF THE CAT PRODUCES PHASE-DEPENDENT CHANGES IN LOCOMOTOR ACTIVITY</b> .....	<b>195</b>
ABSTRACT .....	197
INTRODUCTION .....	198
METHODS .....	202
<i>Surgery</i> .....	202
<i>Protocol</i> .....	203
<i>Data analysis</i> .....	204
<i>Histology</i> .....	206
RESULTS .....	209
<i>Database</i> .....	209
<i>Movements evoked by stimulation at rest: threshold responses</i> .....	209
<i>Movements elicited by stimulation at rest: suprathreshold responses</i> .....	212
<i>EMG responses evoked by stimulation at rest: suprathreshold responses</i> .....	214
<i>Stimulation during locomotion</i> .....	215
<i>Corticospinal projections to the lumbosacral cord</i> .....	219
DISCUSSION .....	221
<i>Methodological considerations</i> .....	221
<i>Functional connectivity of different cytoarchitectonic regions at rest</i> .....	222
<i>Contribution to the control of locomotion</i> .....	224
<i>Motor effects may be mediated by multiple pathways</i> .....	226
<i>Comparison with primates</i> .....	228
<i>Conclusions</i> .....	229
ACKNOWLEDGEMENTS .....	230
REFERENCE LIST .....	231
FIGURES .....	239
<b>CHAPITRE 8. A SECONDARY MOTOR AREA CONTRIBUTING TO INTERLIMB COORDINATION DURING VISUALLY GUIDED LOCOMOTION IN THE CAT</b> .....	<b>265</b>
ABSTRACT .....	267
INTRODUCTION .....	268
METHODS .....	272
<i>Task and training</i> .....	272
<i>Surgery</i> .....	272
<i>Protocol</i> .....	273

<i>Analysis</i> .....	274
<i>Histology</i> .....	277
<i>Anatomical Experiments</i> .....	278
<i>Note on colors</i> .....	280
RESULTS.....	281
<i>Database and localization</i> .....	281
<i>Baseline activity of cells in area 4δc during unobstructed locomotion</i> .....	281
<i>Discharge characteristics of cells in area 4δc during the gait modifications</i> .....	282
<i>Activity of cells in the contralateral lead condition</i> .....	282
<i>Spatial Organization</i> .....	284
<i>Activity of cells during the ipsilateral lead condition</i> .....	286
<i>Population Activity</i> .....	288
<i>Comparison of population discharge activity from different subregions of area 4</i> .....	289
<i>Cortical projections to area 4δc</i> .....	292
<i>Corticocortical projections from area 4γ</i> .....	294
DISCUSSION.....	297
<i>Contribution of area 4δc to the regulation of interlimb coordination</i> .....	297
<i>A unified role for interlimb coordination in areas 4δc and 4δr</i> .....	299
<i>Area 4δ as part of the cortical network controlling locomotion</i> .....	300
<i>Comparison to the primate</i> .....	301
<i>Conclusions</i> .....	305
ACKNOWLEDGEMENTS.....	306
REFERENCE LIST.....	307
FIGURES.....	316
<b>CHAPITRE 9. RÔLE DU CORTEX PRÉMOTEUR DU CHAT DANS LA LOCOMOTION</b> .....	<b>337</b>
9.1 INFLUENCE DU CORTEX PRÉMOTEUR SUR LA MARCHÉ.....	337
9.1.1 <i>En quoi l'influence locomotrice du PMC est-elle fonctionnellement distinctive?</i> .....	338
9.1.2 <i>Voies motrices impliquées et fonctions globales potentielles de l'influence du PMC</i> .....	344
9.1.3 <i>Sommaire</i> .....	351
9.1.4 <i>Limitations</i> .....	351
9.2 RÔLE DU CORTEX PRÉMOTEUR DANS LA TRANSFORMATION VISUOMOTRICE.....	353
9.2.1 <i>Rôle des décharges préparatoires du PMC à distance de l'obstacle</i> .....	354
9.2.2 <i>Sélection de l'ordre de franchissement et intégration du statut locomoteur</i> .....	360
9.2.3 <i>Sommaire</i> .....	365
9.2.4 <i>Limitations et considérations pour le reste du PMC du chat</i> .....	366
<b>CHAPITRE 10. CONVERGENCE ÉVOLUTIVE DU CORTEX PRÉMOTEUR</b> .....	<b>371</b>
10.1 BIOLOGIE COMPARÉE DU CHAT ET DU PRIMATE.....	371
10.1.1 <i>Phylogénie du chat et du primate et perspectives éthologiques</i> .....	374
10.1.2 <i>Limitations</i> .....	379

10.2 NEUROÉTHOLOGIE COMPARATIVE DU CORTEX PRÉMOTEUR DU PRIMATE ET DU CHAT	380
10.2.1 <i>Homologie ancestrale du contrôle des mouvements volontaires</i>	380
10.2.2 <i>Genèse et développement des aires prémotrices du primate</i>	382
10.2.3 <i>Comparaison directe du cortex prémoteur du chat et du primate</i>	384
10.2.4 <i>Sommaire</i>	390
10.3 PERSPECTIVES CLINIQUES ET TRANSLATIONNELLES	392
10.3.1 <i>Aspects diagnostiques et pathophysiologiques</i>	392
10.3.2 <i>Aspects contributifs à la réadaptation</i>	395
10.3.3 <i>Interfaces cerveau-ordinateur et neuroprothèses locomotrices</i>	397
10.4 CONCLUSION FINALE ET FUTURS TRAVAUX	399
<b>RÉFÉRENCES</b>	<b>405</b>

## Table des figures

Figure 1.1. Genèse et contrôle neural de la locomotion de base.....	26
Figure 2.2. Représentation du flux optique lors de la marche .....	40
Figure 2.3. Départ des voies corticales dorsales et ventrales chez le macaque .....	48
Figure 2.4. Le contrôle supraspinal de la locomotion sous guidage visuel. ....	61
Figure 3.1. Subdivisions du cortex prémoteur du primate.....	65
Figure 3.2. Aspects généraux des principales afférences cortico-corticales et projections descendantes des aires prémotrices du primate .....	67
Figure 3.3. Exemple d'une tâche d'atteinte directionnelle avec délai instruit.....	69
Figure 3.4. Anatomie du sillon péricrucié du chat.....	88
Figures 6.1 – 6.17 (Article #1).....	162
Figures 7.1 – 7.17 (Article #2).....	239
Figures 8.1 – 8.11 (Article #3).....	316
Figure 9.1. Distribution des réponses EMG élicitées durant la marche dans quatre muscles flexeurs représentatifs des membres à leur maximum de phase-dépendance, calculé par moyenne mobile sur trois groupes (~ 30% du cycle).....	343
Figure 9.2. Principaux accès descendant des différentes subdivisions du cortex péricrucié	350
Figure 9.3. Proposition des étapes majeures de transformation sensorimotrice s'opérant dans le cortex frontopariétal du chat .....	369
Figure 10.1. Arbres phylogéniques représentant l'origine et l'évolution des espèces extantes des Primates et Carnivores.....	374
Figure 10.2. Organisation des aires motrices du primate et du chat .....	385

## Liste des tableaux

Tableau 5.1. Tracer injections into area 6iffu .....	160
Tableau 5.2. Classification of task-related neurons in areas 6iffu and 4δr.....	161
Tableau 6.1. Abbreviations for cytoarchitectonic areas and anatomical structures.....	208
Tableau 6.2. Number of sites stimulated at rest and during locomotion .....	209
Tableau 6.3. Frequency of responses in the four limbs to ICMS during locomotion in different cytoarchitectonic areas .....	219
Tableau 7.1. Cell Database .....	281
Tableau 7.2. Significantly modified cells in area 4δc (N=84) .....	283
Tableau 7.3. Receptive Fields.....	286
Tableau 7.4. Comparison of discharge patterns in subdivisions of area 4 during coLead ...	291
Tableau 7.5. Labelled cells in different parts of the cerebral cortex following injections into 4δc.....	293

## Abréviations

### *Abréviations générales et techniques*

AF488	Alexa-Fluor 488 (traceur fluorescent)
BOLD	[signal] dépendant du niveau d'oxygène sanguin ( <i>blood oxygenation level dependent [imaging]</i> )
cm	centimètre
co-	controlatéral
EEG	électroencéphalographie
EMG	électromyographie
FB	Fast Blue (traceur fluorescent)
FL	membre antérieur ( <i>forelimb</i> )
(f)MRI	imagerie [fonctionnelle] par résonance magnétique ( <i>[functional] magnetic resonance imaging</i> )
fNRIS	spectroscopie fonctionnelle en proche infrarouge ( <i>functional near-infrared spectroscopy</i> )
HL	membre postérieur ( <i>hindlimb</i> )
i-	ipsilatéral
ICMS	microstimulation intracorticale ( <i>intracortical microstimulation</i> )
IFL/IHL	membre antérieur/postérieur gauche ( <i>left forelimb/hindlimb</i> )
m	mètre
min	minute
ms	milliseconde
rFL/rHL	membre antérieur/postérieur droit ( <i>right forelimb/hindlimb</i> )
[r]TMS	stimulation magnétique transcrânienne [répétitive] ( <i>[repetitive] transcranial magnetic stimulation</i> )
SPECT	tomographie par émission monophotonique ( <i>single-photon emission computerized tomography</i> )
TR	Texas Red (traceur fluorescent)
TTC	temps avant le contact (time to contact)
μl	microlitre

## *Structures du système nerveux*

4fu	subdivision 4-in fundo de l'aire cytoarchitectonique 4 du chat
4sfu	subdivision 4-suprafundum de l'aire cytoarchitectonique 4 du chat
4 $\gamma$	subdivision 4-gamma de l'aire cytoarchitectonique 4 du chat
4 $\gamma$ FL	représentation du membre antérieur de l'aire 4 $\gamma$
4 $\gamma$ HL	représentation du membre postérieur de l'aire 4 $\gamma$
4 $\delta$	subdivision 4-delta de l'aire cytoarchitectonique 4 du chat
6a $\alpha$	subdivision 6a-alpha de l'aire cytoarchitectonique 6 du chat
6a $\beta$	subdivision 6a-beta de l'aire cytoarchitectonique 6 du chat
6a $\gamma$	subdivision 6a-gamma de l'aire cytoarchitectonique 6 du chat
6iffu	subdivision 6-infra fundum de l'aire cytoarchitectonique 6 du chat
AIP	aire intrapariétale antérieure ( <i>anterior intraparietal area</i> )
ANS	sillon ansate
ARC	sillon arcuate
-c	division caudale
co-	controlatéral
COR	sillon coronal
CPG	générateur central de patrons ( <i>central pattern generator</i> )
CRU	sillon cruciate
CS	sillon central ( <i>central sulcus</i> )
CST	voie corticospinale ( <i>corticospinal tract</i> )
dIPFC	cortex préfrontal dorsolatéral
dmPFC	cortex préfrontal dorsomédian
F(1,2,3,...)	aire, ou 'champ', multiarchitectonique (1,2,3..) du cortex frontal du primate
FEF	champ oculaire frontal (frontal eye field)
IPL	lobule pariétal inférieur (inferior parietal lobule)
IPS	sillon intrapariétal (intraparietal sulcus)
LAT	latéral (ou sillon latéral)
LIP	aire intrapariétale latérale ( <i>lateral intraparietal area</i> )
M1	cortex moteur primaire ( <i>primary motor cortex</i> )
MIP	aire intrapariétale médiane ( <i>medial intraparietal area</i> )

Mrf	formation réticulée médullaire ( <i>medullary reticular formation</i> )
MST	aire temporale médiane supérieure ( <i>medial superior temporal area</i> )
MT	aire temporale médiane ( <i>medial temporal area</i> )
NRGc	noyau reticularis gigantocellularis
NRMc	noyau reticularis magnocellularis
NRPc	noyau reticularis pontis caudalis de la PMRF
NRPo	noyau reticularis pontis oralis de la PMRF
PFC	cortex préfrontal ( <i>prefrontal cortex</i> )
PMC	cortex prémoteur ( <i>premotor cortex</i> )
PMd	cortex prémoteur dorsal ( <i>dorsal premotor cortex</i> )
PMLS	région postéromédiane de l'aire suprasylvienne latérale ( <i>posteromedial lateral suprasylvian area</i> )
PMRF	formation réticulée pontomédullaire ( <i>pontomedullary reticular formation</i> )
PMv	cortex prémoteur ventral ( <i>ventral premotor cortex</i> )
PPC	cortex pariétal postérieur ( <i>posterior parietal cortex</i> )
Pre-SMA	aire motrice pré-supplémentaire ( <i>presupplementary motor area</i> )
Prf	formation réticulée pontique ( <i>pontine reticular formation</i> )
PRS	sillon présylvien
ROS	rostral
-r	division rostrale
S1	cortex somatosensoriel primaire
SEF	champ oculaire supplémentaire ( <i>supplementary eye field</i> )
SMA	aire motrice supplémentaire ( <i>supplementary motor area</i> )
SPL	sillon splénial du chat ou lobule pariétal supérieur ( <i>superior parietal lobule</i> ) du primate, selon le contexte
SS	sillon suprasylvien
VIP	aire intrapariétale ventrale ( <i>ventral intraparietal area</i> )





## Remerciements

J'aimerais tout d'abord exprimer ma profonde gratitude à Trevor Drew, en sa précieuse qualité de mentor, pour m'avoir partagé sa rigueur scientifique, son érudition, et pour avoir été un modèle d'experimentaliste aguerri. Je lui dois cette unique expérience d'avoir pu explorer les circonvolutions du cortex cérébral du bout des doigts « *in awake, unrestrained and freely-behaving conditions* » et d'en pêcher, un après l'autre, des neurones aux décharges limpides et singulières. Je remercie également Trevor pour sa patience et son ouverture au travers des multiples projets et tangentes qui ont captivé mon intérêt tout au long de ces années formatives.

Je tiens ensuite à remercier Toshi Nakajima, mon proche collaborateur, pour son optimisme, son amitié, et pour m'avoir traité en tant que pair dès mon premier jour au laboratoire. Sa générosité de temps et d'énergie à entretenir mes interrogations inopinées et l'expression graduellement confiante de mes idées ont accéléré mon cheminement scientifique. Je remercie également France Lebel et Natacha de Sylva pour leur aide technique inestimable tout au long de notre programme de recherche, ainsi que Nabiha Yahiaoui et Yannick Mullié pour leur camaraderie et le partage de nos succès et peines. Je suis, pour ces mêmes raisons, reconnaissant envers mes collègues des laboratoires voisins ainsi que du département.

Je souhaite remercier Numa Dancause et Paul Cisek pour leur parrainage agréable et avisé, ainsi que Marina Martinez et Marco Bonizzato pour l'opportunité précoce d'appliquer mes acquis à des causes translationnelles, et leur confiance valorisante durant ces collaborations.

Plus personnellement, j'étends mes remerciements à mon petit frère, Olivier, un autre explorateur des mystères du cerveau, pour son écoute, son intérêt et la vivacité de nos discussions. Je remercie aussi ma partenaire, Aurélie, pour sa présence infaillible et son appui patient et perceptif durant l'écriture de chaque page de cette thèse. J'aimerais finalement remercier mes parents, Alain et Dominique, pour la constance de leurs encouragements et leur soutien en fruits et légumes. Être étudiant de première génération apporte son lot de défis, mais je vois dans la chance de porter ce statut le reflet de vos accomplissements face à d'immenses obstacles, et de votre don si précieux de l'amour des connaissances.

Mes derniers remerciements vont aux animaux ayant pris part aux études rapportées dans cette thèse. Je les remercie pour leurs efforts quotidiens, leur affection, et leur ultime contribution à la science et ses espoirs.



**- Partie I -**  
**Introduction**



## **Préambule**

La question centrale de cette thèse concerne la contribution du cortex prémoteur au contrôle de l'enjambement d'obstacles durant la marche, un sujet largement inexploré. De façon à articuler notre approche expérimentale, la présente introduction se doit de couvrir alternativement la littérature propre à la locomotion et celle liée au contrôle isolé des mouvements volontaires, où l'on situe plus confortablement les différents rôles du cortex prémoteur. Cette introduction suit néanmoins un ordre constructif.

Débutant par une explication des mécanismes neurophysiologiques responsables de générer et de stabiliser l'expression simple de la marche, nous nous transporterons rapidement aux situations naturelles où cette expression doit être modifiée proactivement. En faisant principalement référence à l'enjambement d'obstacles, nous détaillerons alors l'importance de la vision dans la spécification des ajustements locomoteurs sous-tendant leur négociation fluide. Passant aux mécanismes neurophysiologiques de ce processus, nous détaillerons l'implication critique du cortex frontopariétal à l'intégration des informations visuelles concernant l'obstacle et à l'exécution des modifications locomotrices. Nous noterons toutefois une sérieuse lacune dans notre compréhension des mécanismes liant ces deux aspects, soit comment ces modifications sont spécifiées à partir des informations concernant l'obstacle. Notre introduction quittera à ce point le contexte locomoteur pour se tourner vers la riche littérature issue du primate décrivant une participation essentielle du cortex prémoteur à la spécification d'autres mouvements volontaires guidés par la vision. Nous retournerons finalement à la locomotion pour contextualiser la poignée d'évidences pointant directement vers une contribution prémotrice aux modifications de la démarche, terminant par l'élaboration de nos objectifs et hypothèses.



# Chapitre 1. La locomotion de base

La locomotion de base peut être considérée comme l'expression automatique et réactivement flexible de la marche en l'absence d'altérations volontaires. Elle résulte de la collaboration étroite de circuits intraspinaux générant un patron locomoteur donné, des afférences sensorielles cutanées et proprioceptives adaptant ce patron aux variations du sol, ainsi que de structures supraspinales sculptant le pas et maintenant posture et équilibre par le biais des voies descendantes. Largement tributaire d'études pionnières chez le chat, ce premier chapitre détaille la contribution de chacun de ces éléments à l'expression de la marche.

## 1.1 Mécanismes spinaux et afférences sensorielles

### 1.1.1 Circuits intraspinaux : les générateurs centraux de patron

La formation du patron locomoteur chez le mammifère terrestre débute au niveau spinal. Un historique très bref de cette découverte progressive (voir autrement les comptes-rendus détaillés de Clarac, 2008; Guertin, 2009) débute par les travaux de Sherrington (1910a, b) observant que la capacité du chat à générer un patron alternatif de flexion et d'extension des membres survit à une transection spinale complète. Rapidement, Graham Brown (1911) démontre que cette capacité est intrinsèque aux circuits spinaux puisque ce patron persiste suite à l'interruption concomitante des informations sensorielles périphériques par section des racines dorsales, isolant entièrement la moelle. Il développe alors la théorie des demi-centres, selon laquelle l'inhibition réciproque de circuits spinaux contrôlant respectivement les muscles fléchisseurs et extenseurs des membres serait à l'origine de la marche. Ce modèle est plus tard repris par le groupe de Lundberg (Jankowska et al., 1967a, b), qui révèle l'existence de tels circuits lors d'enregistrements cellulaires chez le chat spinalisé en locomotion fictive (technique où l'animal est paralysé et son patron locomoteur enregistré au niveau des nerfs moteurs). Lundberg (1969) reformule alors l'idée originale de Graham Brown en proposant que la moelle produit un patron rythmique initialement rudimentaire dont les nuances menant à la locomotion de base sont introduites par la contribution des afférences périphériques.

C'est finalement des travaux de Grillner et collègues que nous parvient la conception actuellement répandue des capacités locomotrices de la moelle épinière. Contestant l'aspect rudimentaire du patron spinal, ils démontrent que la moelle est en réalité capable de générer plusieurs des nuances du patron locomoteur de base, incluant l'activation temporellement concise et ordonnée des différents segments des membres (Grillner & Zangger, 1975, 1979; Grillner, 1981). Nommant les circuits intraspinaux responsables « générateurs centraux de patron » (central pattern generators, CPG), Grillner (1975, 1981) théorise que par un réseau élaboré d'interconnexions excitatrices et inhibitrices, ces derniers donneraient naissance à l'expression détaillée des différents patrons locomoteurs naturels: marche avant et arrière, amble, trot, galop et autres combinaisons. L'existence des CPGs locomoteurs a depuis été démonstrativement confirmée via des préparations réduites, non seulement chez le chat, mais chez une variété d'espèces le long de l'arbre phylogénique des vertébrés (Kiehn, 2006; Grillner & El Manira, 2020). Chez l'humain, pour lequel les approches sont plus limitées, les évidences actuelles pointent aussi vers leur existence (Minassian et al., 2017).

Bien que l'identification exacte du substrat et des interconnexions formant les CPGs demeure sous investigation (Kiehn, 2006; Rybak et al., 2015; Grillner & Kozlov, 2021), une conceptualisation influente pour les tétrapodes, initialement suggérée par Grillner (1981), est illustrée à la Figure 1.1. Cette dernière propose qu'un CPG produit et coordonne l'articulation rythmique de chaque membre, prenant alors une organisation modulaire formée d'unités respectivement responsables de l'extension ou de la flexion d'une seule articulation. La séparation d'un CPG par membre est supportée par plusieurs études, notamment chez le chat intact et spinal (Forssberg et al., 1980; Frigon et al., 2013) montrant qu'un membre peut en effet moduler son rythme et patron indépendamment du membre controlatéral (la source, périphérique, de cette adaptation est décrite à la prochaine section). En ce qui concerne toutefois l'organisation modulaire intra-membre des CPGs, les avis diffèrent sur son implémentation exacte. La proposition de Grillner implique que les projections de chaque module à la musculature en cibleraient les éléments contribuant à une unique action autour d'une articulation donnée. Cette dernière conceptualisation trouve quelques évidences physiologiques chez la tortue (Stein, 2008, 2018). Toutefois, chez le mammifère, de multiples études expérimentales et de modélisation entourant la marche chez le chat (Krouchev et al., 2006; Drew et al., 2008b; Desrochers et al., 2019) comme l'humain (Ivanenko et al., 2004;



Dominici et al., 2011) suggèrent plutôt que l'organisation de ces modules pourrait être plus complexe et multi-articulaire. Ces travaux dérivent plus directement de l'idée que le système nerveux produirait les mouvements en combinant un nombre limité de synergies musculaires, lesquelles sont définies par l'activation concomitante et pondérée de multiples muscles aux interrelations fonctionnelles variées (d'Avella et al., 2003; Bizzi et al., 2008). Bien que la définition précise de ces synergies diffère dans la littérature (voir Krouchev & Drew, 2013), leur trait fonctionnel commun est qu'en modifiant la magnitude et la phase d'activité de chaque synergie, un large spectre de patrons de mouvements peut être produit (Tresch & Jarc, 2009).

Une autre notion que soulève immédiatement notre discussion des CPGs (tout particulièrement du concept de synergies musculaires) et qui forme un point de transition propice à la prochaine section est l'aspect fonctionnel de la modification du patron locomoteur que génèrent les CPGs. Nous verrons en effet au travers de cette thèse qu'un problème central à résoudre par le système nerveux dans le contexte locomoteur est l'intégration appropriée des altérations nécessaires au patron de marche. Ce problème en est fondamentalement un de contrôle sous deux aspects. D'une façon générale, c'est un problème de degré de liberté (Bernstein, 1967) : avec la redondance articulaire élevée des muscles animant chaque membre, il existe une multiplicité de façons de produire le patron locomoteur de base (ce à quoi répondent les synergies discutées), mais aussi de produire une altération donnée à ce patron. Un second aspect, cette fois restrictif, est que cette altération doit être fluidement et efficacement intégrée au patron locomoteur, entre autres de façon à ne pas interférer avec ce dernier. L'organisation de la circuiterie spinale en CPGs résout ces deux aspects en rendant possible l'altération du patron locomoteur par la périphérie ou les voies descendantes via leur interaction avec ses différents modules. Ce mécanisme a été explicitement supporté par l'investigation des synergies musculaires spinales (Markin et al., 2012; Krouchev & Drew, 2013; Desrochers et al., 2019). Une telle organisation est illustrée conceptuellement à la Figure 1.1C au niveau de l'influence descendante du cortex moteur, dont la fonction principale dans la modification des pas est discutée au Chapitre 2.

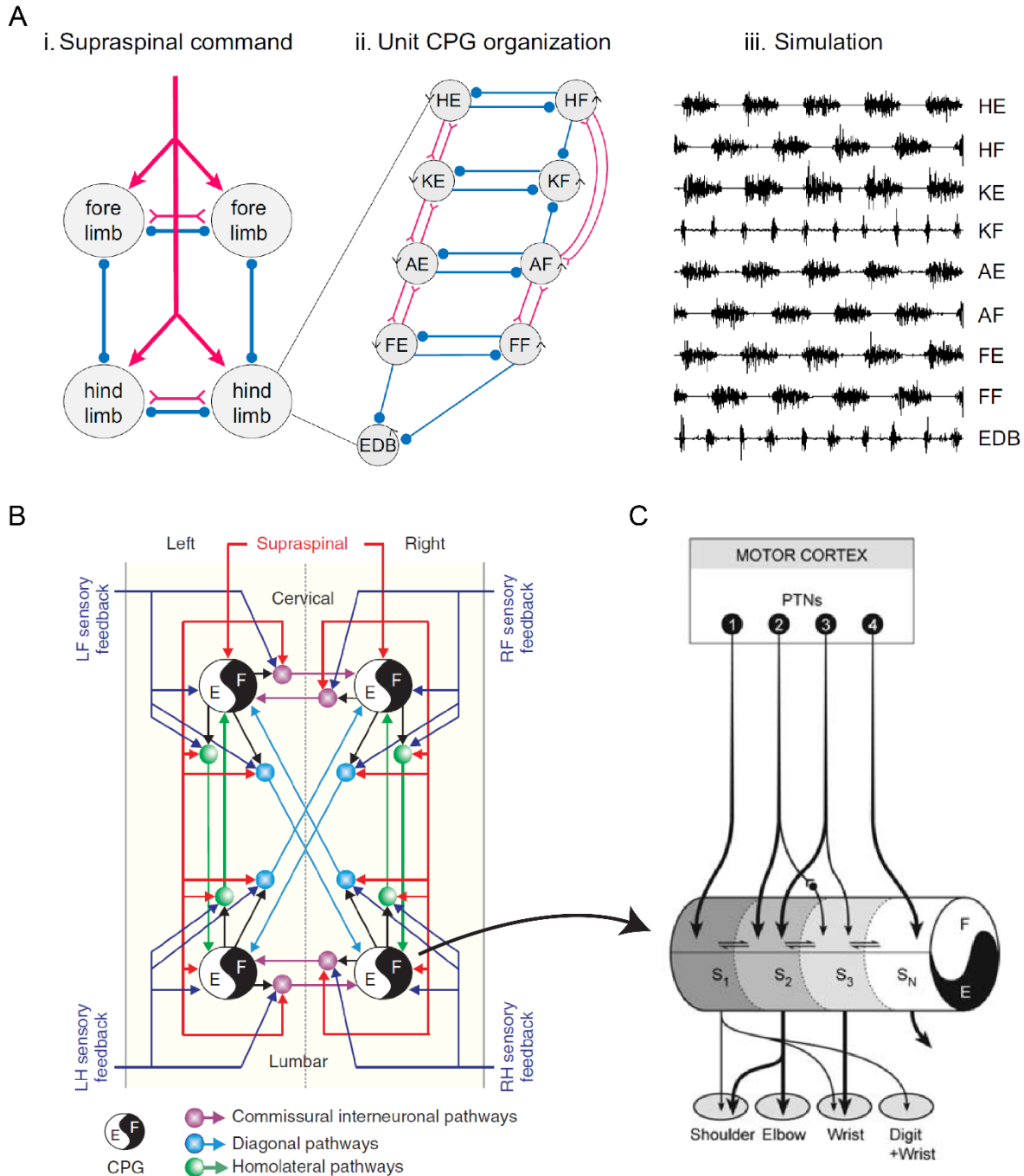


Figure 1.1. Genèse et contrôle neural de la locomotion de base. A. Modèle des générateurs centraux de patrons proposé par Grillner (1981) où l'interconnexion de CPGs contrôlant l'activité de chaque membre (i) – lesquels contrôlent eux-mêmes de façon modulaire chaque articulation (ii) – produit l'activité rythmique des flexeurs et extenseurs sous-tendant la marche (iii ; tiré de Grillner et Kozlov 2021). B. Une représentation plus détaillée de la circuiterie spinale locomotrice en A(i), où les connexions intraspinales des CPGs et l'influence des afférences périphérique sont aussi illustrées (tiré de Frigon et al. 2022) C. Structure fonctionnelle alternative des CPGs, où différents modules contrôleraient une synergie

musculaire spécifique agissant sur de multiples articulations. L'influence supraspinale (spécifiquement, ici, du cortex moteur primaire) agirait via ces synergies pour sculpter le patron locomoteur spinal (tiré de Drew et al., 2008b). Abréviations (par ordre de lecture) : H-, hanche ; K-, knee/genou ; A-, ankle/cheville ; F-, foot/pied ; E, muscles extenseurs ; F, muscles flexeurs ; EDB, extensor digitorum brevis, un muscle distal au patron distinct ; LF à RH, left forelimb/patte avant gauche à right hindlimb/patte arrière droite ; PTNs, pyramidal tract neurons, des neurones individuels de la CST ; S-, synergie musculaire (1,2,3...n). Voir publications originales pour plus de détails.

### *1.1.2 Contribution des afférences sensorielles*

Complémentaires à la capacité de la moelle épinière à produire un patron locomoteur de façon autonome, les afférences sensorielles périphériques proprioceptives et cutanées jouent un rôle important dans l'adaptation de ce patron aux réalités du terrain (Rossignol et al., 2006). En effet, bien qu'un patron locomoteur puisse être généré de novo par la moelle, ce dernier doit nécessairement s'adapter à son interaction avec le sol.

D'abord, les afférences proprioceptives exercent une vaste influence sur plusieurs aspects de la locomotion de base. Elles peuvent d'une part moduler le rythme locomoteur, comme démontré en locomotion fictive par le mouvement passif des membres et la stimulation des afférences proprioceptives (Andersson & Grillner, 1983; Conway et al., 1987; Pearson & Rossignol, 1991; Pearson et al., 1992). Parallèlement, le retour proprioceptif module aussi le patron locomoteur, particulièrement au moment de transition entre les phases de balancement et d'appui. En effet, cette transition est profondément influencée par les afférences proprioceptives à la circuiterie spinale, notamment l'étirement des muscles flexeurs au niveau de la hanche (Grillner & Rossignol, 1978; voir aussi Hiebert et al., 1996). De façon similaire, chez le chat décérébré ainsi qu'en locomotion fictive, la stimulation électrique des afférences proprioceptives des muscles extenseurs durant la phase de flexion y met abruptement fin, initiant une extension précoce. À l'inverse, la même stimulation durant l'extension (Conway et al., 1987; Hiebert et al., 1996) ainsi que le retour proprioceptif du lestage de la patte (Duysens & Pearson, 1980) prolongent cette phase, retardant la flexion suivante.

Une autre contribution importante des afférences proprioceptives au maintien de l'homéostasie locomotrice est l'ajustement réactif aux perturbations externes, par exemple la

perte soudaine d'un appui au sol. En effet, le stimulus proprioceptif conséquent au délestage inattendu d'une patte lors de la marche (comme le sol se dérochant au moment de s'y appuyer) entraîne immédiatement une phase correctrice de balancement, tant chez le chat intact (Gorassini et al., 1994) que spinal (Hiebert et al., 1994). Cette réaction est inversement absente si une stimulation des afférences masque ce retour proprioceptif (Hiebert et al., 1995).

Parallèlement à la proprioception, les afférences cutanées fournissent un retour important d'information tactile vis-à-vis du contact au sol. Tout comme les afférences proprioceptives, le lestage de la patte que rapportent les afférences cutanées plantaires module les transitions entre l'appui et le balancement, où la stimulation des afférences qui innervent la face plantaire de la patte initie précocement ou prolonge la phase d'appui durant la marche chez le chat décérébré (Duysens, 1977) ainsi qu'en locomotion fictive (Guertin et al., 1995; Schomburg et al., 1998). Chez le chat, la privation des afférences cutanées expose des effets transitoires dans la locomotion de base (baisse de stabilité latérale, marche plus prudente) ainsi qu'une altération permanente du patron d'activité musculaire, suggérant compensation (Bouyer & Rossignol, 2003a). L'importance fonctionnelle immédiate de ces afférences dans la modulation de l'activité spinale est toutefois plus clairement mise au jour lorsque l'animal est spinalisé. Sans possibilité de contrôle descendant compensateur, l'absence d'afférences cutanées mène en effet à des déficits sévères et permanents, incluant dans la dorsiflexion de la patte distale, le placement plantaire du pas et le support du poids de l'animal (Bouyer & Rossignol, 2003b).

Finalement, tout comme les afférences proprioceptives, les afférences cutanées contribuent aussi à l'ajustement réactif aux perturbations externes. Plusieurs expériences de stimulation tactile des pattes durant la marche exposent en effet le déclenchement de réactions correctives fluidement intégrées au cycle locomoteur (Forssberg et al., 1975, 1977; Prochazka et al., 1978; Wand et al., 1980; Drew & Rossignol, 1987). Lors du balancement, ces stimulations induisent ainsi le retrait immédiat de la patte et l'évitement de l'obstacle apparent. Appliquées durant la phase d'appui, elles initient plutôt un balancement précoce. Comme cette modulation phase-dépendante est aussi retrouvée chez le chat spinalisé (Forssberg et al., 1975, 1977) ainsi qu'en locomotion fictive (Andersson et al., 1978; LaBella et al., 1992; Quevedo et

al., 2005), ces résultats impliquent que l'information issue des afférences cutanées est directement traitée et intégrée au cycle locomoteur par les circuits spinaux.

En somme, les afférences proprioceptives et cutanées sont toutes deux impliquées dans le contrôle de la locomotion de base en supplémentant les circuits spinaux d'informations pertinentes aux réalités du sol. Les afférences proprioceptives jouent un rôle majeur dans l'adaptation du rythme et du patron locomoteur de l'animal par rapport au sol ainsi qu'à la correction réactive du pas lors d'une perte soudaine de support. En parallèle, le retour cutané associé au contact du sol et au lestage de la patte contribue à moduler les transitions entourant la phase d'appui ainsi qu'à potentialiser certains aspects cinématiques du balancement. On note finalement leur contribution aux réponses réflexes suivant des perturbations tactiles inattendues.

## **1.2 Mécanismes supraspinaux descendants**

Bien que la moelle épinière et ses afférences sensorielles permettent conjointement l'expression de la marche chez l'animal, plusieurs aspects de la locomotion de base, notamment l'équilibre et le contrôle postural, engagent des processus supraspinaux dont les commandes motrices résultantes descendent à la moelle. Quatre structures aux fortes projections descendantes sont particulièrement impliquées dans ce contrôle. Elles incluent les noyaux vestibulaires, la formation réticulée pontomédullaire et le noyau rouge, toutes situées dans le tronc cérébral, ainsi que le cortex moteur primaire. Ces structures seront brièvement décrites avec une emphase sur l'influence de leurs voies descendantes respectives.

### *1.2.1 Les noyaux vestibulaires et la voie vestibulospinale*

Le système vestibulaire contribue à la maintenance d'une posture antigravitaire ainsi que de l'équilibre (Takakusaki, 2017). Ses projections descendantes à la moelle ventrale ont pour origine les noyaux latéral (ou de Deiters) et médian du tronc cérébral, formant respectivement les voies vestibulospinales latérale et médiane. Bien que la voie médiane projette bilatéralement à la moelle tandis que la voie latérale ne descend qu'ipsilatéralement,

la circuiterie interneuronale que ces projections contactent décusse elle-même localement, de façon à ce que l'influence de ces deux voies sur la musculature est bilatérale. Seule la voie latérale projette toutefois aux membres postérieurs (inférieurs, chez l'humain).

C'est principalement la voie latérale qui contribue au tonus antigravitaire du corps durant la marche. En effet, la lésion du noyau de Deiters chez le chat décérébré provoque une perte de tonus des muscles extenseurs tandis que sa stimulation durant la locomotion produit une activité accrue spécifique aux muscles extenseurs durant la phase d'appui (Orlovsky, 1972c; Yu & Eidelberg, 1981). La destruction de la voie vestibulospinale par lésion de la moelle épinière ventrale et ventrolatérale (affectant aussi variablement la voie réticulospinale) cause similairement une perte de tonus des extenseurs et des déficits de stabilité latérale durant la marche (Brustein & Rossignol, 1998). Parallèlement, l'enregistrement des cellules vestibulospinales du noyau latéral montre qu'elles s'activent durant la phase d'extension des pattes antérieures et postérieures contro- et ipsilatérales (Orlovsky, 1972b; Matsuyama & Drew, 2000a; voir aussi Marlinsky, 1992). L'activité de ces cellules augmente de même lorsque la posture antigravitaire est modifiée via un tapis roulant inclinable, tout en maintenant le même rythme de décharge (Matsuyama & Drew, 2000b). En somme, ces évidences indiquent que la voie vestibulospinale contribue à l'ajustement et au maintien de la posture antigravitaire lors de la marche en modulant positivement l'activité des muscles extenseurs.

### *1.2.2 La formation réticulée et la voie réticulospinale*

La formation réticulée du tronc cérébral se divise anatomiquement en trois sections : mésencéphalique, pontique et médullaire. C'est sa composante pontomédullaire (pontomedullary reticular formation; PMRF) qui donne naissance à la voie réticulospinale, dont les deux composantes descendent ipsi- (pontique) et bilatéralement (médullaire) tout le long de la moelle ventrale (Peterson et al., 1975; Matsuyama et al., 1988; 1997; 1999).

Un premier aspect critique de la PMRF est qu'elle est la principale cible descendante de la région locomotrice mésencéphalique (mesencephalic locomotor region, MLR), laquelle commande une grande part des états constitutifs de la marche – son initiation, son arrêt, le passage d'un patron locomoteur à un autre et le changement de direction – intimés par les

structures supraspinales (pour revue, voir Ryczko 2022, Leiras et al. 2022). Cette médiation réticulospinale, initialement avancée sur des bases électrophysiologiques chez le chat (Shik et al., 1966; Orlovskii, 1970; Garcia-Rill et al., 1983; Noga et al., 2003) a été disséquée en profond détail chez la lamproie (Dubuc et al., 2008; Kozlov et al., 2014; Gratsch et al., 2019; Lacroix-Ouellette & Dubuc, 2023). Elle commence similairement à l'être chez le mammifère grâce aux outils génétiques disponibles chez la souris (Bretzner & Brownstone, 2013; Capelli et al., 2017; Lemieux & Bretzner, 2019).

Outre cette contribution directe au contrôle élémentaire de la marche, la PMRF joue aussi un rôle adaptatif important aux réalités du terrain. En effet, cette structure est aussi la cible de fortes projections vestibulaires et corticales ainsi qu'ascendantes spinoréticulaires informant sur les afférences cutanées et proprioceptives (Peterson & Fempel, 1971; Peterson & Abzug, 1975; Maunz et al., 1978; Drew et al., 1996a; Matsuyama & Drew, 1997; Rho et al., 1997). Ces connexions prêtent ainsi à la PMRF un rôle général dans le contrôle réactif et anticipatoire de la posture durant la marche.

Dans le contexte locomoteur, une lésion ou une suppression neurochimique de la PMRF (Mori 1987; Luccarini et al. 1990a,b, Gorska et al 1995) ainsi que de sa voie réticulospinale (Gorska et al 1993, Brustein et Rossignol 1998) conduisent chez le chat à des déficits dans le contrôle de la posture. Ces derniers incluent un affaiblissement du support extenseur ainsi qu'une détérioration de la coordination inter-membre corrélée avec le transfert de support entre les pattes avant et arrière. Ces résultats sont corroborés par les effets de microstimulation : stimuler les noyaux pontiques au repos produit une modulation (positive ou négative en fonction du site et de l'amplitude de stimulation) du tonus postural allant même jusqu'à éliciter des changements de pose (debout, assis, couché; Mori, 1987; Takakusaki et al., 2016). Ces effets pontiques sur le tonus postural sont également puissants durant la marche, où ils peuvent arrêter la locomotion (Mori, 1987). La stimulation au repos de la région médullaire produit quant à elle des réponses opposées des membres controlatéraux, avec flexion d'un membre et extension de l'autre. Durant la marche, cette stimulation médullaire évoque similairement diverses combinaisons de réponses dans les muscles fléchisseurs et extenseurs, impliquant les quatre membres et intégrées au cycle locomoteur (Orlovsky, 1972c; Drew & Rossignol, 1984, 1990b, a; Degtyarenko et al., 1993). En parallèle à ces effets, l'enregistrement

unitaire de cellules réticulospinales pontiques et médullaires montre une modulation d'activité en phase avec celle des fléchisseurs et extenseurs des quatre membres durant la locomotion simple (Orlovsky, 1970; Shimamura & Kogure, 1983; Drew et al., 1986).

L'activité neuronale de la PMRF semble finalement signaler les ajustements posturaux réactifs à une perturbation (Stapley & Drew, 2009) ou anticipatoires à une modification volontaire de la démarche (Prentice & Drew, 2001). Cet aspect anticipatoire en particulier représente une fonction importante de la PMRF. En effet, les modifications de la démarche (et les mouvements volontaires en général) demandent d'être couplées à des ajustements posturaux majeurs pour être correctement réalisées (Horak 2006). Or, il a spécifiquement été suggéré que la PMRF serait responsable d'enclencher les ajustements posturaux entourant les modifications de la démarche via la réception des commandes motrices issues du cortex moteur (voir plus bas), lesquelles transigeraient par des projections corticoréticulaires dédiées et collatérales (Kably & Drew, 1998a, b; pour revue voir Drew et al., 2004; Matsuyama et al., 2004). En cohérence avec cette fonction, lors de tâches impliquant de telles modifications, les neurones réticulospinaux sont effectivement actifs aux différents moments où des ajustements posturaux sont nécessaires, plusieurs déchargeant par exemple au passage de chaque membre au-dessus d'un obstacle (Prentice & Drew, 2001).

En résumé, la formation réticulée possède une influence complexe et nuancée sur les circuits spinaux. Elle est en mesure d'initier, d'arrêter ou de faire dévier la direction de la marche, ainsi que de transitionner entre ses modes. Elle semble aussi responsable de produire les ajustements posturaux et le mouvement coordonné des membres qu'appellent les perturbations issues des irrégularités du terrain et l'anticipation des mouvements volontaires modifiant la démarche.

### *1.2.3 Le noyau rouge et la voie rubrospinale*

Une troisième structure majeure du tronc cérébral projetant à la moelle est le noyau rouge. Divisé en régions parvo- et magnocellulaire, c'est de ce dernier qu'origine la voie rubrospinale, laquelle décusse immédiatement pour innerver les segments spinaux contrôlant les membres controlatéraux. Réduite chez les grands primates et comparativement vestigiale



chez l'humain adulte, où elle se limite d'ailleurs à innerver la moelle cervicale et thoracique (Nathan & Smith, 1982; Yang et al., 2011), la voie rubrospinale du chat (tout comme la région magnocellulaire) est comparativement large et descend jusqu'à la moelle lombaire (Nyberg-Hansen & Brodal, 1964; voir Keifer & Houk, 1994 pour revue).

Chez le chat, la lésion aiguë du noyau rouge ne cause que des effets mineurs sur la locomotion de base, notamment une hypermétrie d'extension durant la phase de balancement (Ingram & Ranson, 1932). Bien que cette structure n'y soit pas essentielle, des enregistrements d'activité unitaire et des études de stimulation suggèrent néanmoins une contribution non négligeable à l'activité des muscles flexeurs durant la marche. D'une part, chez le chat décérébré, on observe que l'activité des neurones rubrospinaux est en effet modulée de façon rythmique, principalement avec l'activité des muscles flexeurs durant la phase de balancement du membre controlatéral (Orlovsky, 1972a). Cette contribution se reflète également par la microstimulation du noyau rouge durant la marche, où une facilitation des fléchisseurs controlatéraux est observée (Orlovsky, 1972c; Degtyarenko et al., 1993; Rho et al., 1999). Ces résultats suggèrent essentiellement une contribution du noyau rouge à l'affinement de l'activité des muscles flexeurs durant la locomotion de base. Il est toutefois probable que, comme pour le cortex moteur primaire (voir ci-bas et au Chapitre 2), sa contribution à la marche soit plus importante lors des situations où la locomotion doit être modifiée (Lavoie & Drew, 2002). Notons d'ailleurs que le noyau rouge a plus généralement été associé à la régulation de l'activité musculaire lors des mouvements volontaires (Massion, 1988; Houk, 1991).

#### *1.2.4 Le cortex moteur primaire et la voie corticospinale*

Le cortex moteur primaire (M1) est une région du cortex frontal projetant directement à la moelle épinière par la voie corticospinale (CST), laquelle influence essentiellement toute la musculature squelettique controlatérale. Largement connu pour générer les mouvements volontaires (Porter & Lemon, 1993), M1 fut a priori uniquement associé au contrôle volontaire de la locomotion (voir Chapitre 2). Deux facteurs en particulier appuyaient cette optique initiale. D'abord, les chats décérébrés (chez lesquels la plupart des premières études sur la locomotion ont été réalisées) sont capables d'une locomotion de base très similaire à l'animal intact (Grillner & Zangger, 1975; Shik & Orlovsky, 1976). Ensuite, la lésion du cortex moteur

primaire, de la CST ou des pyramides médullaires (par où cette dernière transige avant de décusser) ne produit que des changements mineurs et transitoires à la locomotion de base tout en empêchant l'animal d'adapter sa marche à la négociation de situations locomotrices plus difficiles (Liddell & Phillips, 1944; Eidelberg & Yu, 1981).

Bien que le cortex moteur primaire du chat s'avère facultatif à la locomotion de base, il semble néanmoins participer activement à certains de ses aspects. On doit d'abord cette perspective aux premiers enregistrements de neurones individuels dans cette aire chez le chat éveillé durant la marche. Ces études ont en effet permis d'apprécier au sein de M1 une activité rythmique synchrone au cycle locomoteur du membre controlatéral, où la plupart des cellules déchargent durant sa phase de balancement (Armstrong & Drew, 1984a, b; Beloozerova & Sirota, 1988). Il a été suggéré que cette activité, fréquemment retrouvée dans les neurones corticospinaux, pourrait contribuer au contrôle de chaque pas même en conditions non obstruées (Armstrong, 1988; Drew et al., 1996b). Elle pourrait ainsi affiner certains éléments distaux du patron locomoteur de base ou réguler la transition entre les phases d'appui et de balancement (Armstrong & Drew, 1984a). En support à une telle contribution basale sont les évidences suggérant que l'influence des structures supraspinales est nécessaire pour atteindre la pleine expression des synergies musculaires générées dans la moelle épinière (Desrochers et al., 2019). De plus, la circuiterie spinale est certainement sensible à l'influence descendante de M1 durant la locomotion de base, puisque sa microstimulation intracorticale (intracortical microstimulation, ICMS) influence le patron et la synchronisation du cycle de marche (Armstrong & Drew, 1985; Rho et al., 1999; Bretzner & Drew, 2005).

En comparaison du chat, cette contribution active de M1 à la production de chaque pas prend une tout autre ampleur chez l'humain. En effet, là où son aspect facultatif s'est révélé commun à plusieurs autres mammifères, incluant la souris (Asante et al., 2010; Ueno & Yamashita, 2011), le rat (Muir & Whishaw, 1999) et le singe (Courtine et al., 2005), M1 est comparativement critique à notre propre locomotion. Une lésion sévère de la CST humaine cause en effet une incapacité totale et prolongée de marcher de même qu'à des déficits profonds et durables advenant le retour de la marche (Nathan, 1994). Cette différence inter-espèces n'indique toutefois pas un rôle fondamentalement distinct du cortex moteur humain à la locomotion. Plutôt, il a été suggéré qu'elle dériverait d'une excitabilité spinale plus fortement

dépendante de la CST, un aspect potentiellement lié au développement de la locomotion bipède, dont les défis biomécaniques demanderaient un contrôle supraspinal accru (Nielsen, 2003). Notons par ailleurs qu'en termes qualitatifs, les déficits corrélés avec une diminution de transmission corticospinale humaine (p.ex. le pied tombant, ou foot drop; Barthelemy et al., 2010; 2013) reflètent plus sévèrement les effets mineurs identifiés chez le chat et le singe après lésion de la CST (Eidelberg & Yu, 1981; Courtine et al., 2005). En parallèle, un autre contributeur aux déficits plus importants rencontrés chez l'humain pourrait être la réduction des capacités compensatrices des autres voies descendantes, lesquelles sont comparativement moins denses que chez le chat et le primate non-humain (Nathan et al., 1996). Supportant ce point, la lésion concomitante de la CST et de la voie rubrospinale du chat – lesquelles pourraient s'inter-compenser – aggrave et perpétue les déficits mineurs suivant une lésion restreinte à la CST (Jiang & Drew, 1996).

Outre les déficits associés à son atteinte, différentes approches non-invasives d'enregistrement, d'imagerie et de stimulation chez l'humain pointent aussi vers une participation de M1 compatible avec le chat durant la locomotion de base (pour revue, voir Barthelemy et al., 2011). Notamment, des études de tomographie par émission monophotonique (SPECT; Fukuyama et al., 1997), de spectroscopie fonctionnelle en proche infrarouge (fNIRS; Miyai et al., 2001) et d'électroencéphalographie (EEG; Gwin et al., 2011; Petersen et al., 2012; Bulea et al., 2015) montrent chacune une augmentation d'activité dans M1 lors de la marche simple. En particulier, certaines études par EEG suggèrent que cette activité varie en phase avec la marche (Gwin et al., 2011; c.f. Roeder et al., 2018), et l'analyse de sa cohérence avec l'activité électromyographique (EMG) des jambes supporte sa participation directe à l'activité locomotrice (Petersen et al., 2012). Cette relation causale est finalement supportée par des études interventionnelles. En effet, l'inhibition de M1 par stimulation magnétique transcrânienne (TMS) réduit l'activité EMG des jambes durant la marche (Petersen et al., 2001), indiquant que l'influence phasique de M1 est un élément constitutif de la locomotion de base.

### *1.2.5 Sommaire*

En somme, l'information issue des voies descendantes contribue fortement à plusieurs aspects de la locomotion. En particulier, l'information vestibulaire et posturale issue des noyaux vestibulaires et de la formation réticulée et transmise par les voies vestibulo- et réticulospinales, permet chez l'animal de marcher sur un terrain simple grâce au contrôle de l'équilibre et de la posture. Les signaux rythmiques issus du cortex moteur primaire et des noyaux rouges et transmis par les voies cortico- et rubrospinales contribuent quant à eux à certains éléments fins de la locomotion de base chez l'animal, principalement en modulant l'activité des muscles flexeurs.

## **Chapitre 2. Le contrôle volontaire de la locomotion**

Malgré le raffinement des mécanismes automatiques générant et stabilisant la marche, l'environnement terrestre regorge d'entraves et d'irrégularités nécessitant régulièrement que notre démarche soit volontairement modifiée pour les surmonter. L'enjambée d'un ruisseau ou d'une large racine, l'élévation du pied à la rencontre d'une marche, voire le placement précis de chaque pas sur l'unique pont de fortune traversant une périlleuse crevasse sont autant d'exemples où la locomotion de base ne suffit manifestement pas à garantir notre progression. Plutôt, ils soulignent cet aspect crucial de notre capacité ambulatoire qu'est l'adaptation proactive de notre démarche au contexte environnemental. Nous verrons maintenant que cette adaptabilité implique un processus sensorimoteur complexe où la lecture des aspects pertinents de l'environnement au vu de notre statut locomoteur mène à la sélection d'actions discrètes harmonieusement intégrées à la locomotion de base.

### **2.1 Écologie sensorielle, stratégies et déterminants des modifications de la démarche**

Prenons l'exemple – central à la présente thèse – du franchissement d'obstacles. Imaginons ainsi un terrain plat d'où s'élèverait, à quelque distance sur notre chemin, un obstacle de taille suffisante à nécessiter son enjambement. Même dans cette situation aseptisée, la négociation fluide de l'obstacle implique plusieurs étapes décisives (Figure 2.1). Tout d'abord, ce dernier doit être localisé par rapport au corps et ses attributs, notamment sa forme et sa taille, évalués. Utilisant cette information, des altérations doivent ensuite être appliquées à la marche afin de le rencontrer dans une position propice à le franchir. Finalement, la trajectoire des membres lors du franchissement doit être finement contrôlée en tenant compte des dimensions de l'obstacle afin de l'éviter. Les prochaines pages détailleront comment ces étapes générales sont semblablement entreprises par l'animal et l'humain.

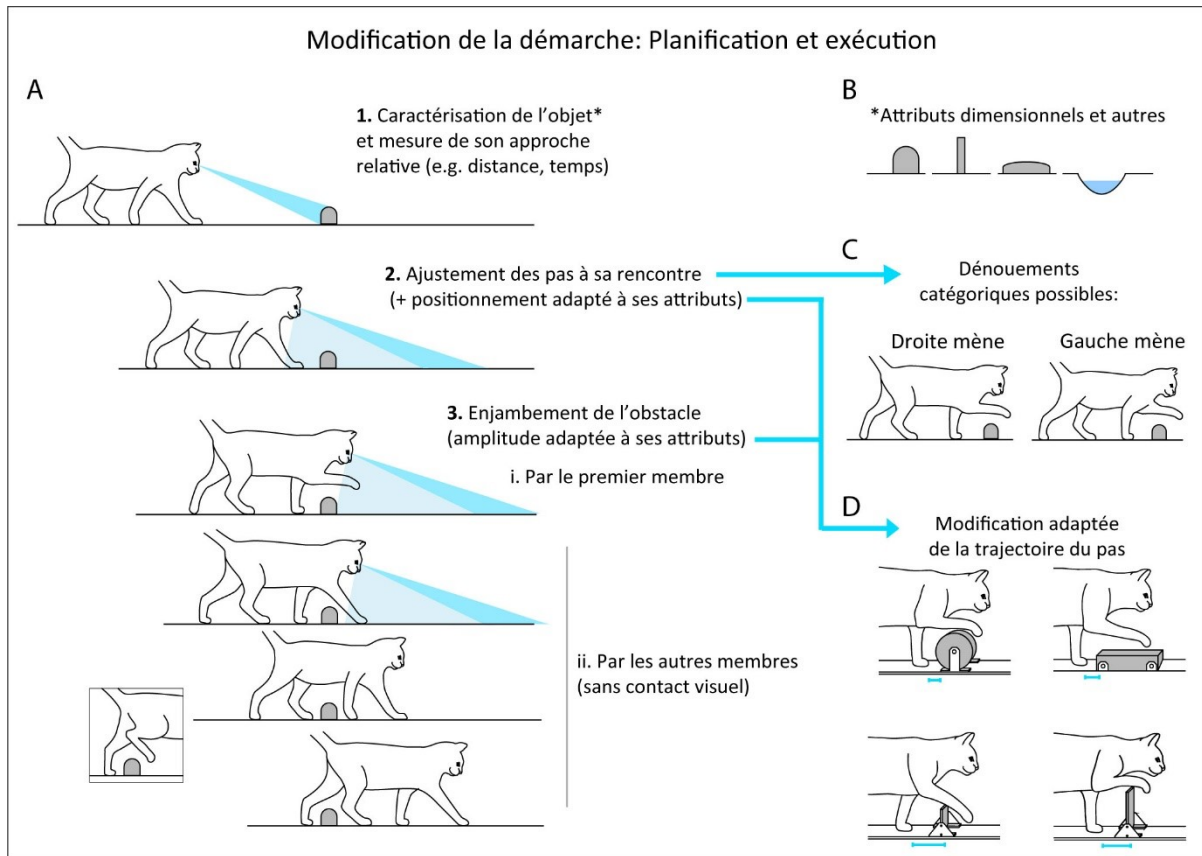


Figure 2.1. Principales étapes et contraintes de planification et d'exécution des modifications de la démarche face à un obstacle. A. La négociation d'un obstacle commence par l'extraction visuelle de son approche et de ses caractéristiques pertinentes (voir B pour exemples). En intégrant ces informations au statut locomoteur, le positionnement final du corps permettant son enjambement est déterminé et exécuté par le placement contrôlé des derniers pas au-devant de l'obstacle. Ce positionnement scelle généralement l'ordre de passage des membres (C). Sur la base des caractéristiques de l'obstacle et de sa position relative finale (D), une modification à la trajectoire du membre est réalisée pour l'enjamber sécuritairement (Ai). Par la suite, l'obstacle n'est plus visible. Le passage des autres membres doit alors compter sur une internalisation de la position relative de l'obstacle couplée à ses dimensions (Aii).

### 2.1.1 Échantillonnage spatial de l'environnement – le rôle de la vision

Chez la plupart des mammifères (notamment Primates et Carnivores), l'évaluation à distance de l'environnement tangible repose essentiellement sur la vision (Dusenbery, 1992; Veilleux & Kirk, 2014). Durant la marche, l'information visuelle prend différentes formes déterminées séquentiellement par la géométrie optique et les mécanismes de traitement du

système visuel, puis par le contrôle du regard, lequel prend avantage des capacités de ce système et s'adapte aux demandes informationnelles de la situation.

Traitant d'abord des informations extractibles de l'environnement visible, force est de constater la multiplicité des processus s'opérant dans le système visuel exposé à une scène naturelle typique (Zeki, 2002). Dans notre contexte, l'information accessible vis-à-vis de l'obstacle peut heureusement être simplifiée à deux composantes parallèles. L'une est descriptive de l'obstacle : elle permet d'en extraire les indices symboliques et gnosiques (p.ex. une pierre vaseuse) et des attributs interactifs qui en résultent (sa surface sera probablement glissante). Cette composante débute principalement à la vision centrale, où l'objet d'intérêt subit notre acuité visuelle maximale (Stewart et al., 2020). S'ensuivent toutefois de multiples processus de traitement visuel faisant intervenir un haut niveau d'intégration cognitive et expérientielle où le signal optique initial n'est finalement que très indirectement corrélé à l'adoption d'une stratégie donnée (Kravitz et al., 2013). Par contraste, une seconde composante visuelle à considérer est de nature spatiotemporelle : elle détermine la relation spatiale entre les éléments de l'environnement, leurs dimensions et leurs mouvements relatifs. Cette composante engage tout le champ visuel (Gibson, 1950, 1958; Bardy et al., 1999; Vater et al., 2022) où l'information sur l'obstacle qu'en extraient ses mécanismes est inhéremment cruciale à sa négociation et directement actionnable par le système moteur. Nous verrons plus loin que ces deux processus sont anatomiquement et fonctionnellement ségrégués au niveau du système nerveux. Pour les fins de cette thèse et au vu de son importance plus immédiate au contrôle de la marche, nous nous intéresserons toutefois principalement à cette seconde composante spatiotemporelle.

Dans le contexte dynamique de la locomotion, l'un des mécanismes d'extraction des informations spatiales les plus influents de la littérature est le flux optique, initialement décrit par J.J. Gibson (1950, 1958). Gibson indique en effet que nos déplacements créent un mouvement relatif de chaque point de la scène visuelle sur la rétine où l'ensemble des vecteurs exprimant le déplacement de ces points forme un flux couvrant l'entièreté du champ visuel central et périphérique. Ce sont alors les changements des « textures » lumineuses de ce flux qui informent sur les objets présents sur le chemin, rapportant dynamiquement notre progression relative (Fig. 2.2). De nombreuses évidences indiquent que le flux optique est

effectivement l'un des signaux fondamentaux guidant la navigation animale. Sur la base d'études comportementales, son usage a notamment été rapporté de l'insecte volant (Srinivasan et al., 2000; Baird et al., 2005) au poisson (Sibeaux et al., 2022), à l'oiseau (Bhagavatula et al., 2011) et au primate (Peltier et al., 2020). De même, plusieurs études psychophysiques supportent l'exploitation de ce phénomène dans la locomotion humaine (Warren & Hannon, 1990; Warren et al., 2001; Matthis et al., 2022).

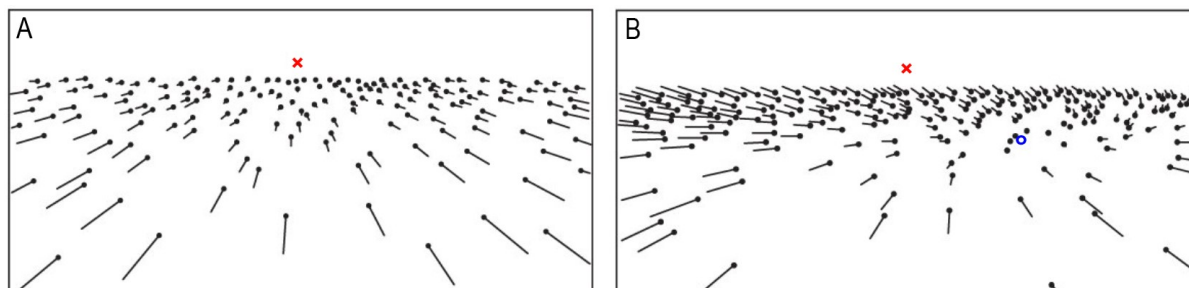


Figure 2.2. Représentation du flux optique lors de la marche. Chaque point du terrain migre sur la rétine à mesure que l'observateur progresse vers 'x', produisant un flux dont le focus d'expansion est centré sur le regard. En A., l'œil fixe l'horizon dans sa direction de marche. En B., il fixe un élément du terrain ('o'), un peu à droite. Modifié de Warren et Hannon (1990).

Un signal particulièrement critique à l'évitement d'obstacles que génère le flux optique durant la locomotion est l'expansion de l'image rétinienne des objets durant leur approche, laquelle peut être utilisée pour prédire leur rencontre. Plus exactement, Lee (1976) a proposé que l'inverse du taux relatif d'expansion de l'image sur la rétine, une computation simple directement accessible du flux optique qu'il dénomma tau, donnerait accès au temps avant le contact avec cet objet (*time to contact*, TTC). Différentes études observationnelles ont ensuite montré que le déclenchement d'actions animales et humaines dépendant décisivement du TTC corrèle en effet bien avec tau : par exemple, l'atterrissage des pigeons (Lee et al., 1993), le plongeon des Fous de Bassan (Lee & Reddish, 1981) et le saut en longueur chez les athlètes (Lee et al., 1977). Des études expérimentales isolant plus spécifiquement la contribution de tau vis-à-vis des autres informations spatiotemporelles accessibles ont par la suite supporté son utilisation dans la détermination du TTC (Sun et al., 1992; Regan & Hamstra, 1993; Shankar & Ellard, 2000).



Tau est détaillé ici puisque sa mesure du TTC est particulièrement adaptée au contexte de l'enjambement d'obstacles. Ce contexte remplit effectivement les conditions majeures à la validité de l'équation, incluant une vitesse d'approche relativement stable et des objets de forme fixe (Tresilian, 1999). Plusieurs évidences suggèrent aussi que le flux optique et tau sont explicitement représentés dans le système nerveux. On note d'abord une riche littérature expérimentale chez l'oiseau (principalement le pigeon) décrivant le substrat responsable du traitement du flux optique (Wylie, 2013) ainsi que de neurones individuels reflétant la computation de tau (Wang & Frost, 1992; Sun & Frost, 1998; Rind & Simmons, 1999). Ensuite, des enregistrements unicellulaires chez le primate révèlent un encodage explicite du flux optique et de tau (Duffy & Wurtz, 1991b, a; Graziano et al., 1994; Merchant et al., 2001). L'imagerie fonctionnelle chez l'humain (Kovács et al., 2008; Wall & Smith, 2008; Uesaki & Ashida, 2015) et le primate (Pitzalis et al., 2021) corroborent de même l'utilisation explicite du flux optique par le système nerveux.

Tout de même, plusieurs études ultérieures ont révélé que tau n'est qu'une des sources d'information accessibles au système nerveux dans l'évaluation spatiale et temporelle de l'obstacle, incluant dans le calcul du TTC (Tresilian, 1999). Les évidences actuelles laissent en effet entendre que d'autres mécanismes visuels contribuent fortement et de façon complémentaire au flux optique et à tau. Une mention évidente est la vision stéréoscopique, hautement développée chez les primates et les carnivores comme le chat (Ptito et al., 1991; Cumming & DeAngelis, 2001; Welchman, 2016; cf. Nityananda & Read, 2017), laquelle influencerait et complèterait d'ailleurs le traitement du flux optique et du TTC (Gray & Regan, 1998; Warren & Rushton, 2009; López-Moliner et al., 2013; Cormack et al., 2017). D'autres sources non-visuelles semblent également contribuer à désambiguïser le flux optique sous certaines conditions, notamment le système vestibulaire (Duffy, 1998; MacNeilage et al., 2012).

Finalement, là où le flux optique rapporte la mouvance relative de la scène pour l'entièreté du champ visuel (incluant toute l'étendue de la vision périphérique), et là où tau et le TTC semblent aussi calculables à la périphérie (Stoffregen & Riccio, 1990; Li & Laurent, 2001), des évidences suggèrent que la qualité de ces déterminations diminue avec l'excentricité rétinienne (Warren & Kurtz, 1992; Regan & Vincent, 1995; Cutting et al., 1997; Turano et al.,

2005). De plus, d'autres sources visuelles contribuant à ces processus sont maximale­ment informatives dans la région parafovéale, notamment la stéréopsie (Wardle et al., 2012). S'ajoutant la nécessité parallèle de déterminer à temps les attributs non-spatiotemporels du terrain (l'identité de l'objet, touchée au début de cette section), ces contraintes privilégient la vision centrale pour l'évaluation du chemin et des obstacles qui s'y trouvent. Nous verrons tout de suite que le contrôle du regard durant la marche est adapté à cette stratégie.

### *2.1.2 Le contrôle du regard et les demandes informationnelles en terrain complexe*

Chez l'humain comme chez le chat, les ajustements locomoteurs liés à un élément du terrain, que soit une cible au sol ou un obstacle, sont anticipatoires. Sans altération préalable des pas, il est en effet probable que la phase du cycle de marche au moment de sa rencontre rende la modification de la démarche inutilement complexe, énergivore, ou dangereuse. Plusieurs études chez l'humain (Lee et al., 1982; Laurent & Thomson, 1988; Chen et al., 1994; Gerin-Lajoie et al., 2005) et le chat (Marigold & Drew, 2011; Chu et al., 2017) montrent que ces ajustements débutent de 2 à 3 pas avant la rencontre d'une cible ou d'un obstacle. Cela implique qu'à cette distance, la vision commence déjà à être utilisée dans l'adaptation locomotrice. Ayant précédemment détaillé la forme que prennent les informations visuelles durant la marche, nous verrons comment le contrôle du regard dirige leur extraction anticipée.

Le comportement visuel principal par lequel les informations visuelles sont glanées de l'environnement est la fixation consécutive des éléments du terrain, généralement de 2 à 3 pas devant soi. Cela est vrai pour l'humain (Patla & Vickers, 1997, 2003; Marigold & Patla, 2007; Matthis et al., 2018) comme pour le chat (Wilkinson & Sherk, 2005; Rivers et al., 2014). Ces fixations donnent autant accès à l'observation fovéale des attributs du terrain qu'à l'information spatiotemporelle de toute la scène dérivée du flux optique (Marigold & Patla, 2007; Matthis et al., 2022). Clarifions ici que dans le contexte locomoteur, ces fixations d'un point immobile, mais en mouvance relative par rapport à soi, impliquent une poursuite visuelle et prennent donc un sens distinct de fixations en contexte statique. Au niveau oculomoteur, le regard typique lors de la marche est ainsi formé de poursuites descendantes entrecoupées de saccades ascendantes vers la prochaine cible visuelle. Notre usage présent du terme 'fixations' fait ainsi référence à ces poursuites ancrant l'œil sur un site du terrain.

Cette réalité amène d'ailleurs à réinterpréter un concept influent de la littérature, la *travel fixation*, où le regard a initialement été proposé prendre la forme d'une fixation véritablement statique, remontant passivement le chemin à la même vitesse qu'il est entamé (Patla & Vickers, 1997; Fowler & Sherk, 2003). Plusieurs évidences, notamment au vu des différents réflexes supplantant le contrôle volontaire du regard (Land & Tatler, 2009), suggèrent toutefois que ce phénomène n'apparaît pas réellement durant la marche (Matthis et al., 2022) ou d'autres formes de locomotion (Wilkie & Wann, 2003). D'autres études récentes tentant de mesurer la fréquence de son usage rapportent d'ailleurs sa rareté, voire son absence totale durant la marche sous différentes conditions (Marigold & Patla, 2007; Rivers et al., 2014). Les mentions dans certaines références de ce chapitre appelant à la *travel fixation* sont donc à interpréter plus globalement comme le maintien situationnel du regard à une distance relativement constante devant soi via l'alternance de courtes fixations et saccades.

À cette distance de 2-3 pas, les fixations ont pour cible les sites d'interaction futurs sur le chemin, incluant des obstacles ou l'emplacement des prochains pas, tant chez l'humain (Marigold & Patla, 2007; Matthis et al., 2018) que le chat (Wilkinson & Sherk, 2005; Rivers et al., 2014; Zubair et al., 2019). Différentes évidences confirment que c'est approximativement durant cette fovéation que l'information visuelle du terrain est extraite et traitée pour planifier les ajustements locomoteurs. D'abord, les chats sont en mesure de naviguer un couloir avec obstacles le plus souvent de 2 à 3 pas après avoir été soudainement plongés dans l'obscurité, soit au moment où la vision centrale cible l'obstacle (Wilkinson & Sherk, 2005; voir aussi Marigold & Drew, 2011). Quant aux humains, ils sont similairement capables d'enjamber un obstacle distant 2 à 4 pas après être entrés dans l'obscurité suivant une période d'observation initiale (Mohagheghi et al., 2004; Kunimune & Okada, 2017).

Bien que la fixation anticipée d'un obstacle suffise à sa négociation, un autre processus y contribue néanmoins significativement: le guidage visuel en direct. En effet, les mêmes études d'obstruction visuelle décrites plus tôt rapportent chez l'humain que l'absence d'observation périphérique inférieure se traduit par une augmentation marquée de la variabilité dans le positionnement des pas vis-à-vis de l'obstacle et dans la hauteur du pas lors de son franchissement (Patla, 1998; Mohagheghi et al., 2004; voir Marigold, 2008 pour revue). Chez le chat, l'obstruction visuelle un pas avant la rencontre de l'obstacle cause aussi une plus

grande variabilité dans le positionnement de ces pas (Marigold & Drew, 2011). L'emploi de la vision périphérique pour aviser les ajustements réactifs de la marche est aussi démontré chez l'humain par sa capacité à enjamber un obstacle surprise apparaissant soudainement dans son champ visuel inférieur, tâche qu'il réalise naturellement sans abaisser son regard (Marigold et al., 2007). Ces données indiquent une contribution importante de la vision périphérique au guidage en temps réel des modifications de la démarche.

Finalement, l'expression générale de ce comportement visuel s'adapte au contexte locomoteur. En effet, comme l'indiquent déjà les expériences d'obstruction visuelle, la fixation continue du terrain n'est que rarement nécessaire pour en extraire les informations suffisantes à sa négociation. Un exemple probant est celui de sujets prenant contrôle de leurs périodes d'observation (cela à l'aide de lunettes électriquement opacifiantes) durant la traversée de terrains inconnus contenant différents assortiments d'obstacle. On remarque alors qu'ils ne sollicitent qu'un accès visuel totalisant moins de 50% de la durée d'approche (Patla et al., 1996). Le degré de cette intermittence reste toutefois dépendant des demandes situationnelles. En milieu naturel, on observe ainsi chez l'humain que la marche dans un sentier rocailleux ou le pierrier d'une crique asséchée attire près de 95% du regard au sol (Matthis et al., 2018). Là où la distance des fixations est relativement constante aux 2-3 pas mentionnés, ce sont en effet la durée et la fréquence de ces fixations qui corrélerent avec la complexité du terrain. Des covariants positifs plus précis sont la nécessité de placer précisément le pied (Hollands & Marple-Horvat, 1996) ainsi que la magnitude des risques physiques associés à l'erreur du placement (Patla et al., 1996). On retrouve ces résultats chez le chat où, dans les situations demandant le placement précis de chaque pas (telles que la marche sur les barreaux d'une échelle horizontale ou dans un couloir encombré de galets), des fixations prolongées et successives des barreaux ou des prochaines zones de placement des pas prédominent (Rivers et al., 2014).

En bref, retournant à notre exemple d'un obstacle unique, l'extraction de l'information spatiotemporelle et descriptive concernant l'obstacle est typiquement réalisée via sa fixation dans les derniers pas de son approche. Sa localisation exacte relative au pas est ensuite suivie puis utilisée en direct via la vision périphérique inférieure.

### 2.1.3 Déterminants des modifications de la démarche – comment négocier l'obstacle

Le but de l'intégration visuelle tout juste décrite est de déterminer les altérations locomotrices à exécuter (Figure 2.1). Comme mentionné, les premières altérations des pas ont pour but de positionner optimalement le corps vis-à-vis de l'obstacle de façon à le négocier fluidement.

Puisque les altérations des pas déterminent à terme le membre effectuant le franchissement initial, il en émerge à rebours une sélection précoce de l'ordre des membres (Figure 2.1). Plusieurs facteurs influencent cette sélection. Entre autres, une estimation de la modification de la démarche la moins coûteuse énergétiquement est fréquemment mise en jeu (Morales et al., 2007; Donelan et al., 2009; Barton et al., 2017; voir aussi Cos et al., 2011). Le chat, par exemple, ajusterait préférentiellement la longueur de ses pas de façon à produire le changement le moins significatif au patron temporel de sa marche (Chu et al., 2017). Par conséquent, la précision des derniers pas devient graduellement plus importante à l'enjambement optimal de l'obstacle. On remarque de façon cohérente que la déviation standard des derniers pas avant la modification majeure de la démarche diminue avec le nombre de pas restant avant cette dernière, chez le chat (Marigold & Drew, 2011) comme l'humain (Lee et al., 1982; Patla & Greig, 2006). Le positionnement du dernier pas (*plant limb*) vis-à-vis de l'obstacle, en particulier, est critique à sa négociation, puisqu'il détermine une part majeure de la cinématique de l'enjambement. Outre les considérations énergétiques et de précision, le placement des pas peut aussi exprimer une partialité pour la réalisation d'une étape de l'action avec un membre donné, voire être influencé par d'autres processus décisionnels liés à certains objectifs (par exemple, chez l'animal, l'importance accrue de la stabilité dans la traque silencieuse d'une proie).

Une fois déterminée par le positionnement du corps à l'atteinte de l'obstacle, la modification de la trajectoire du premier membre lors de son franchissement (*lead limb*) doit permettre d'éviter toute collision. Patla et collègues (1996) montrent chez l'humain qu'avec l'enjambement d'obstacles de différentes tailles covarient plusieurs paramètres cinématiques des membres assurant son passage. On retrouve aussi une adaptation de la trajectoire de la patte chez le chat enjambant des obstacles de formes et tailles différentes, de même reflétée dans les modifications d'activité musculaire requises pour chacun (Drew, 1988; Drew et al., 2008a).

Chez l'humain, ces altérations cinématiques sont définies par la création d'une marge de sécurité raisonnable autour de l'obstacle (Patla et al., 1996), laquelle s'affine avec l'expérience suivant les considérations énergétiques dont nous avons discuté (un exemple notoire est l'infime marge de sécurité entre les extrémités du pied et les marches d'un escalier chez l'humain expérimenté (Telonio et al., 2013).

Un dernier élément à discuter concernant les modifications de la démarche est le cas de l'enjambement de l'obstacle par le (ou les) membre suivant le *lead limb*. Tant pour la marche bipède de l'humain que celle quadrupède du chat, le contact visuel avec l'obstacle est en effet perdu dès le passage du premier membre. La négociation par les membres subséquents s'exerce donc sans possibilité de guidage visuel direct. Cet aspect est possiblement mitigé chez l'humain, où la jambe arrière suit rapidement la première. Par contre, pour le chat, le passage de la deuxième patte antérieure et des pattes postérieures suit un patron plus développé et nécessairement plus long (Figure 2.1A) où le positionnement des pattes postérieures au-devant de l'obstacle s'entremêle à sa négociation par la seconde patte antérieure. Cette absence définitive de contact visuel après le passage du premier membre implique une prédiction étendue de la position relative de l'obstacle, maintenue en mémoire avec ses attributs (hauteur, profondeur) jusqu'au passage du second membre. Chez l'humain, cette mémorisation de l'obstacle est évidemment importante lorsqu'une pause intervient avant la complétion du franchissement. Aussi l'est-elle pour la locomotion quadrupède où le passage des membres postérieurs survient plusieurs pas après la perte du contact visuel. La capacité du chat à réaliser correctement l'enjambement d'un obstacle avec les pattes arrière en tenant compte de sa position et de ses dimensions même après plusieurs minutes de chevauchement statique (McVea & Pearson, 2006) démontre d'ailleurs la robustesse de cette mémorisation. De plus, puisque chez le chat, la position relative de l'obstacle vis-à-vis du corps change à chacun des multiples pas formant sa traversée, cela présuppose la mise à jour continue de cette relation spatiale mémorisée en fonction de la progression de l'animal.

#### 2.1.4 Sommaire

En somme, la locomotion obstruée demande de déterminer la distance et les aspects dimensionnels de l'obstacle à partir d'information visuelle recueillie lors de l'approche;

demande de sélectionner les altérations de la marche permettant de le rencontrer et de le franchir optimalement; et demande finalement d'exécuter ces altérations de l'approche et (critiquement) du franchissement. Ces altérations sont alors raffinées en direct par la vision périphérique inférieure jusqu'au passage du premier membre, puis uniquement guidées par la mémoire de l'obstacle.

## **2.2 Contributions corticales aux modifications de la démarche sous guidage visuel**

La vision est donc essentielle à notre capacité de négocier efficacement les adversités de l'environnement naturel. La séquence complexe d'événements décrite précédemment pour l'enjambement d'obstacles nécessite toutefois la transformation par le système nerveux de ces informations visuelles en réponses motrices. Comment donc y parvient-il? Nous nous intéresserons spécifiquement à situer les corrélats neuraux de ces aspects au niveau cortical et nous concentrerons plus concrètement sur l'aspect transformatif de leur acheminement jusqu'au système moteur.

### *2.2.1 Les voies dorsales et ventrales de la vision*

Nous avons émis à l'introduction de ce chapitre une distinction entre deux types d'informations pouvant être glanées visuellement de l'environnement : l'aspect spatial mesurant et localisant dynamiquement ses éléments, et l'aspect plus identitaire de leur caractérisation. Cette distinction trouve un fondement concret au niveau du système nerveux. En effet, rassemblant les évidences issues de multiples études, Ungerleider et Mishkin (1982), ont proposé que le système visuel cortical du primate et de l'humain est organisé en deux voies (ou *streams*) de traitement parallèles partant du cortex visuel primaire. Ségréguées l'une de l'autre, une voie occipito-pariétale « dorsale » spécifierait la localisation spatiale des éléments de la scène visuelle tandis qu'une voie occipito-temporale « ventrale » spécifierait leur identité (Kravitz 2013). Cette théorie influente subit un important développement avec Milner et Goodale (1995), principalement sur la base d'études observationnelles chez deux personnes ayant subi des lésions différentielles de ces voies (Goodale & Milner, 1992; Goodale et al., 1994). Ces auteurs attribuent alors à la voie dorsale un rôle dans le contrôle visuel des actions

(p.ex. atteindre et saisir des objets de formes et orientations variées placés à différents endroits) et spécifient le rôle de la voie ventrale à l'identification perceptuelle des objets (les reconnaître et pouvoir décrire leurs attributs et présentation).

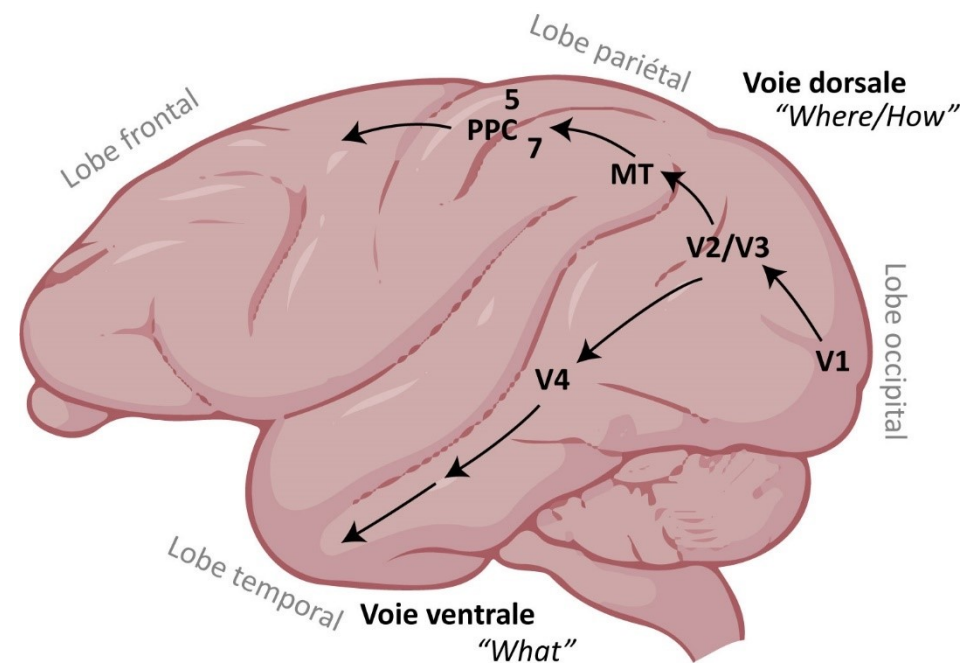


Figure 2.3. Départ des voies corticales dorsales et ventrales chez le macaque. L'information visuelle transige au travers des premières aires visuelles occipitales avant de se séparer, où la voie dorsale atteint (entre autres) l'aire V5 (MT/MST) avant de projeter au cortex pariétal postérieur (aires 5 et 7, identifiées à la surface, ainsi qu'à l'intérieur du sillon intrapariétal qui les sépare), lequel projetera ensuite aux aires motrices frontales (non identifiées ici; voir Figure 3.1).

Comme nous en avons discuté au début du chapitre, ce sont principalement les informations spatiotemporelles – ainsi donc issues de la voie dorsale – qui sont le plus directement impliquées dans la planification et l'exécution des modifications volontaires de la démarche. La dichotomie soulevée entre les voies ventrales et dorsales semble d'ailleurs aussi bien s'appliquer à la marche. En effet, la patiente (DF) de l'étude initiale de Goodale et Milner, dont la voie ventrale est endommagée, montre une incapacité à décrire ou autrement estimer



en élevant sa jambe la hauteur d'obstacles de différentes tailles sur son chemin. Elle reste toutefois totalement capable de les enjamber avec une cinématique et marge de sécurité similaire (Patla & Goodale, 1996) suggérant effectivement que c'est la voie dorsale qui serait impliquée dans la modification visuellement guidée de ses pas.

Naturellement, il va au-delà des ambitions de cette introduction de rapporter dans toute leur complexité les processus de traitement de l'information visuelle au niveau des aires occipitales menant à la voie dorsale. Suffira pour nos besoins de comprendre que suivant son arrivée au cortex visuel primaire (V1, aussi appelé le cortex strié), l'information visuelle traverse les premières aires extrastriées, V2 et V3, qui, différenciellement interconnectées, contribuent à en extraire certains patrons de base (orientation, fréquence spatiale) nécessaires à l'intégration des signaux spatiotemporels qui intéressaient les sections précédentes (Lyon & Connolly, 2012; Perry & Fallah, 2014). C'est environ à ce moment que les voies dorsales et ventrales se scindent (Figure 2.3), où les projections de ces aires visuelles à l'aire médio-temporale (MT ou V5) composent le début de la voie dorsale (tandis que leurs projections à V4 initient la voie ventrale, qui migrera rapidement au lobe temporal). Ces informations sont ensuite projetées à l'aire V6 et au cortex pariétal postérieur (PPC), lequel communique ensuite avec le cortex frontal (incluant à terme M1) pour produire les mouvements sous guidage visuel (Rizzolatti & Matelli, 2003).

L'aire MT en particulier est intéressante, d'abord plus généralement parce qu'elle représente l'un de ces sites du système visuel intégrant explicitement le flux optique que nous avons mentionné lors de son introduction (Duffy & Wurtz, 1995, 1997; Duffy, 2000; Orban, 2008). Ensuite, parce que les neurones de sa division supérieure (MST) encodent le mouvement relatif d'objets (Logan & Duffy, 2006) ainsi que leur poursuite visuelle (Ilg & Thier, 2003). Ils permettraient de même au niveau populationnel de décoder la direction du focus d'expansion durant ces poursuites (Page & Duffy, 1999). Ces aspects correspondent au comportement de fixation des aspects pertinents du terrain décrit dans la section précédente. Cette activité de MT/MST semble de même intégrer ces aspects avec la disparité binoculaire (Czuba et al., 2014), consolidant son rôle apparent dans la localisation tridimensionnelle d'objets en mouvement relatif par rapport à soi.

Bien que l'étude de ces voies ait été particulièrement développée chez le primate et l'humain, des évidences supportent également l'existence de voies dorsale et ventrale dans le système visuel des carnivores, tels que le chat et le furet (Payne, 1993; Lomber et al., 1996a, b; Manger et al., 2002). Le cortex visuel du chat est par ailleurs remarquablement semblable à celui du primate (pour revue, voir Lyon, 2007), où ses propres analogues des aires V1 à V3 projettent à un analogue fonctionnel de la région MT sous la forme de l'aire PMLS (posteromedial lateral suprasylvian area; Payne, 1993; Dreher et al., 1996; Hilgetag & Grant, 2000; Brosseau-Lachaine et al., 2001; Grant & Hilgetag, 2005; Bussièrès & Casanova, 2017). Des évidences plus spécifiques d'une contribution de la PMLS à l'intégration du flux optique pour guider la marche suivent d'ailleurs de la lésion bilatérale de l'aire suprasylvienne latérale (contenant la PMLS), laquelle montre une détérioration significative du placement précis des pas lors de la marche en terrain encombré (Sherk & Fowler, 2002). Cette région projette ensuite au cortex pariétal postérieur (Symonds & Rosenquist, 1984; Olson & Lawler, 1987; Avendaño et al., 1988) qui, nous le verrons sous peu, communique avec le cortex moteur du chat, complétant la voie dorsale.

C'est principalement dans la composante pariéto-frontale de la voie dorsale que sont réalisés les processus de planification et d'exécution des mouvements volontaire guidés par les informations visuelles que nous venons de décrire. En ce qui concerne les modifications de la démarche, deux régions corticales critiques à ce système ont actuellement été identifiées et caractérisées durant la marche: le cortex pariétal postérieur et le cortex moteur primaire. Comme il sera détaillé, les évidences disponibles suggèrent que ces régions contribuent respectivement à la localisation des obstacles sur le chemin et à l'exécution des modifications de la démarche. Bâtissant toutefois sur notre description au premier chapitre des contributions supraspinales à la locomotion de base, décrivons d'abord comment le cortex moteur primaire exerce le contrôle de sa modification volontaire.

### *2.2.2 Le cortex moteur primaire*

Le cortex moteur primaire (M1) est classiquement considéré comme la structure principale par laquelle le contrôle volontaire des mouvements est accompli (Roland, 1984; Cheney, 1985; Scott, 2004; Kalaska, 2009). Cette aire du cortex frontal est en effet à l'origine

de projections directes à la moelle épinière via la voie corticospinale, possédant ainsi un accès privilégié à la musculature squelettique du corps (Porter & Lemon, 1993). Cet accès s'exprime à sa surface sous la forme d'une carte motrice facilement excitable dont la stimulation par diverses méthodes produit des mouvements clairs, circonscrits, et reproductibles du système musculosquelettique, observables de la souris à l'humain (Krubitzer & Seelke, 2012a). Par l'activation orchestrée des cellules constituant cette organisation, éminemment démontré chez le primate exécutant diverses actions avec le bras (Evarts, 1968; Georgopoulos et al., 1982; Kakei et al., 1999), M1 produit ainsi les mouvements volontaires des membres; mouvements qu'une insulte à l'aire ou à sa voie corticospinale affecte sévèrement (Travis, 1955; Lawrence & Kuypers, 1968; Nathan, 1994; Kubota, 1996).

La contribution du cortex moteur aux modifications volontaires de la démarche est tout aussi importante. En ce qui a trait aux études animales, une première évidence issue du chat réside dans son incapacité à contrôler le placement de ses pas sur les barreaux d'une échelle horizontale à la suite d'une lésion pyramidale (Liddell & Phillips, 1944). Similaires sont les effets d'une lésion directe de M1 ou de la voie corticospinale au niveau thoraco-lombaire: bien qu'elles n'engendrent à terme que de faibles déficits en locomotion de base, elles conduisent patemment à l'incapacité d'enjamber proactivement des obstacles (Drew et al., 1996b; Drew et al., 2002; Friel et al., 2007) ou à placer les pas de façon précise sur les barres d'une échelle horizontale (Armstrong, 1986; Beloozerova & Sirota, 1988, 1993b; Friel et al., 2007).

Nos connaissances les plus pointues des mécanismes neurophysiologiques s'opérant dans le cortex moteur primaire et qui sous-tendent ce contrôle volontaire de la démarche proviennent aussi largement de travaux chez le chat. En effet, trois laboratoires ont indépendamment étudié l'activité de neurones individuels de l'aire dans différentes tâches locomotrices. Ces tâches nécessitaient soit le placement précis des pattes sur les barreaux étroits d'une échelle horizontale (Beloozerova & Sirota, 1988; Amos et al., 1990; Beloozerova & Sirota, 1993a), ou l'enjambement de barrières ou d'obstacles (Drew, 1988, 1993; Widajewicz et al., 1994). Toutes menaient à une forte augmentation de l'activité rythmique de ces neurones (incluant notamment ceux projetant à la moelle épinière) laquelle était associée temporellement avec les modifications de la démarche, et donc cohérente avec un rôle de l'aire dans le contrôle de ces modifications.

Les travaux de Drew en particulier ont analysé plus en profondeur la relation liant ces variations d'activités neuronales et l'activité musculaire produisant les altérations locomotrices. Grâce à l'enregistrement électromyographique (EMG) simultané des muscles squelettiques majeurs impliqués dans la marche, ses études d'enjambement d'obstacles ont ainsi montré que les cellules pyramidales du cortex moteur primaire varient leur fréquence de décharge en proche corrélation avec les changements d'activité des muscles impliqués dans le passage de la patte controlatérale au-dessus de l'obstacle (Drew, 1993; Widajewicz et al., 1994; Drew et al., 2002). Cette relation temporelle stricte avec l'activité musculaire et l'absence de changements notables d'activité précédant l'enjambement de l'obstacle indiquent aussi que le cortex moteur contribue principalement à l'exécution des modifications de la démarche plutôt qu'aux processus de transformation visuomotrice qui les déterminent.

Ces résultats ont poussé à des études subséquentes ciblant l'activité de différents groupes de muscles fonctionnellement synergiques durant les modifications de la démarche, lesquelles suggèrent que c'est par l'activation combinée de ces groupes que le cortex moteur dirigerait la trajectoire du membre (Figure 1.1C; Krouchev & Drew, 2013). En ce qui concerne l'intégration de telles commandes à la marche, il a été proposé que l'influence des cellules corticospinales sur les groupes musculaires synergétiques s'exercerait via un réseau d'interneurones spinaux impliquant les CPGs responsables d'établir le patron locomoteur (Drew, 1991b; Krouchev & Drew, 2013; revu par Drew & Marigold, 2015). De cette organisation émergerait ainsi la fluidité des altérations volontaires intimées au patron locomoteur.

Cette interprétation est supportée par une autre évidence du rôle de M1 dans le contrôle de la marche, cette fois issue de la microstimulation intracorticale. Une courte stimulation de l'aire (~33 millisecondes) mène en effet à des changements phase-dépendants dans l'amplitude de l'activité musculaire tandis que de plus longs trains (prolongés à 200 ms) modifient aussi la durée des phases du cycle de marche (Armstrong & Drew, 1985; Rho et al., 1999; Bretzner & Drew, 2005). Ces longs trains d'ICMS exposent d'ailleurs l'influence dominante de l'aire sur le cycle locomoteur où la stimulation dans la représentation du membre controlatéral durant sa phase d'appui induit un balancement précoce, réinitialisant entièrement le cycle (Rho et al.,

1999). Ensemble, ces résultats confirment la capacité de l'aire à altérer la structure du patron locomoteur tel que nécessaire lors de l'enjambement d'obstacles.

Au-delà du modèle félin, plusieurs de ces découvertes ont très récemment été répliquées chez le rongeur et le primate. L'enregistrement chez le rat de populations cellulaires dans M1 durant des tâches locomotrices variées montre ainsi que l'activité neuronale change substantiellement lors de tâches demandant une activité musculaire accrue ou le placement précis des pas, telles que la montée d'un escalier ou la traversée d'une échelle horizontale (DiGiovanna et al., 2016). En outre, la stimulation du cortex moteur du rat influence aussi fortement la cinématique de la marche (Bonizzato & Martinez, 2021), et sa lésion chez la souris mène à des déficits sévères dans l'enjambement d'obstacles (Asante et al., 2010; Warren et al., 2021). En ce qui concerne le primate, bien que plusieurs groupes aient montré que la phase et la cinématique des membres postérieurs durant la locomotion de base soient extractibles de l'activité populationnelle de M1 (Fitzsimmons et al., 2009; Schwarz et al., 2014; Capogrosso et al., 2016), seules de récentes études ont commencé à décrire l'activité de ces populations lors de modifications volontaires de la démarche (Xing et al., 2019; 2022). En enregistrant la représentation des membres postérieurs de M1 chez le macaque en locomotion quadrupède sur tapis roulant avec obstacle, les auteurs montrent ainsi que la cinématique locomotrice du membre postérieur controlatéral peut être décodée de l'aire durant son enjambement.

En ce qui a trait aux études de lésion spécifique de la CST ou du cortex moteur, aucune chez le primate ne semble avoir évalué en détail les capacités de l'animal durant la locomotion entravée ou nécessitant le placement précis des pas. Néanmoins, là où la locomotion de base est peu affectée, la motricité volontaire du membre postérieur controlatéral est sévèrement atteinte suivant une lésion unilatérale de la CST (Courtine et al., 2005), présageant une déficience dans le contrôle volontaire nécessaire aux modifications de la démarche. Sur ce point, la corrélation positive entre la réorganisation corticospinale et l'amélioration de la marche suite à une lésion spinale sévère est indicative de sa capacité à influencer constructivement le patron locomoteur (Rosenzweig et al., 2010; Friedli et al., 2015).

Portant maintenant notre regard sur l'humain, il apparaît qu'en comparaison de l'animal, les mécanismes neurophysiologiques sous-tendant le contrôle volontaire de la démarche n'ont pas été clarifiés avec autant de précision. D'un point de vue clinique, la nature

hautement variable et extensive des atteintes impliquant le cortex ou la moelle épinière rendent au départ difficile l'évaluation des déficits spécifiques à une lésion de M1 ou de la CST sur cette fonction (Barthelemy & Nielsen, 2010; Barthelemy et al., 2011). Une contribution importante de ces structures est toutefois évidente. Comme nous l'avons vu au premier chapitre, la CST semble déjà fortement impliquée dans le contrôle de la locomotion de base (Barthelemy et al., 2011; Petersen et al., 2012). De plus, la capacité de modifier la démarche en réponse à des contraintes spatiotemporelles telles que l'enjambement d'un obstacle ou la montée d'une marche est affectée chez les personnes hémiplegiques suite à un accident vasculaire-cérébral (AVC) cortical (Den Otter et al., 2005; Hosl et al., 2019; voir aussi Said et al., 1999, 2001, 2005). Dans cette condition, les déficits incluent d'ailleurs des collisions et une marge de sécurité plus faible vis-à-vis du placement des pas ou du jeu vertical (*clearance*) séparant le pied de l'obstacle (Hosl et al., 2019; voir aussi Said et al., 1999, 2001, 2005).

En ce qui concerne l'évaluation fonctionnelle de M1 durant la marche, plusieurs approches non-invasives d'enregistrement, d'imagerie et de stimulation récapitulent les résultats majeurs obtenus chez l'animal, suggérant au plus fort des évidences actuelles une contribution fondamentalement similaire au contrôle de la marche. Ainsi, outre les évidences présentées au Chapitre 1, des analyses de cohérence entre l'activité EEG et EMG (Spedden et al., 2019) ainsi qu'inter- et intramusculaire (Jensen et al., 2018; Spedden et al., 2019) durant la marche avec et sans guidage visuel suggèrent une influence corticospinale aux modifications volontaires des démarches. De même, l'application de la TMS sur l'aire démontre une influence phase-dépendante de la voie corticospinale sur l'activité de muscles flexeurs et extenseurs de la jambe (Schubert et al., 1997; cf. Capaday et al., 1999; Petersen et al., 2001), laquelle semble conditionnée par la nécessité de guider visuellement les pas (Schubert et al., 1999). Finalement, l'effet différentiel de la TMS sur le cortex moteur primaire au cours d'une tâche d'adaptation à différents champs de force durant la marche (Barthelemy et al., 2012), et la perte de cette adaptation suivant l'application de TMS répétitive (rTMS) inactivant fonctionnellement l'aire (Choi et al., 2015) démontrent pratiquement sa capacité à modifier l'activité locomotrice selon les conditions.

Ensemble, ces évidences pointent vers un rôle central du cortex moteur primaire dans la production des modifications de la démarche chez l'animal comme l'humain, où son activité,

transmise via la voie corticospinale aux réseaux d'interneurones produisant le patron locomoteur, signalerait précisément les modifications à intégrer à l'activité musculaire pour produire la trajectoire désirée des membres durant une modification volontaire de la marche.

### *2.2.3 Le cortex pariétal postérieur*

Au début de ce chapitre, nous avons discuté de l'importance prépondérante de l'information visuelle dans l'ajustement proactif de la démarche face à un obstacle. Là où le cortex moteur primaire commande l'exécution de ces ajustements, leur détermination débute par la localisation de l'obstacle et sa mise en relation dynamique vis-à-vis du corps. Une question supplémentaire concerne donc les structures responsables de traiter l'information visuelle en signaux actionnables par le système moteur. Plusieurs lignes d'évidences suggèrent que le cortex pariétal postérieur (PPC) est fortement impliqué dans ce processus.

Tout d'abord, cette fonction concorde avec les relations anatomiques du PPC : tributaire de denses projections issues de multiples aires visuelles, il projette ensuite densément au cortex frontal (prémoteur et moteur primaire) chez l'humain (Rolls et al., 2022a, b) et le primate (Strick & Kim, 1978; Johnson et al., 1993; Ghosh & Gattera, 1995; Matelli & Luppino, 2001). En ce qui a trait aux évidences fonctionnelles, les processus neuraux derrière le traitement par le PPC des informations visuelles nécessaires au guidage des actions ont principalement été investigués chez le primate. Ces derniers ont confirmé une contribution des aires cytoarchitectoniques 5 et 7 (que partagent le primate et l'humain; Brodmann, 1909; Hyvarinen, 1982) à l'intégration des informations visuospatiales et somatiques dans le contexte des mouvements d'atteinte (Mountcastle et al., 1975; Lynch et al., 1977; Kalaska et al., 1983; Kalaska, 1996). Certains auteurs ont ensuite plus explicitement suggéré que l'activité préparatoire des cellules individuelles du PPC impliquées dans ces tâches encode la position des cibles et de l'effecteur dans un cadre de référence centré sur l'œil (Buneo & Andersen, 2006), suggérant qu'il s'y opère une mise en relation d'informations spatiales multimodales en coordonnées communes guidant le mouvement. Un traitement similaire a aussi été rapporté pour les mouvements tridimensionnels (Hadjidimitrakis et al., 2012). Il est toutefois à noter que plusieurs cadres de référence semblent coexister et évoluer dans le PPC durant le déroulement temporel d'actions motrices (Hadjidimitrakis et al., 2022).

En même temps d'encoder la relation spatiale entre un effecteur et sa cible, plusieurs études suggèrent que l'activité cellulaire du PPC corrèle avec l'intention d'effectuer ces mouvements volontaires d'atteinte, une autre évidence qu'elle participe activement à les diriger (Snyder et al., 1997, 2000; Andersen & Buneo, 2002; Quiroga et al., 2006). Soutenant cette interprétation, notons que la lésion du PPC est connue depuis longtemps pour causer l'ataxie optique chez l'humain : un trouble caractérisé par l'incapacité d'atteindre un objet spécifiquement sous guidage visuel sans déficit causatif de la vision ou de la production du mouvement, indiquant que le trouble réside dans la liaison de ces aspects (Bálint, 1909; Perenin & Vighetto, 1988; pour revue, voir Andersen et al., 2014). De même, l'inactivation réversible du PPC du primate cause des symptômes comparables à l'ataxie optique (Hwang et al., 2012).

D'autres évidences semblent finalement impliquer la région dans la mémoire de travail visuelle, laquelle contribuerait au guidage des mouvements vers des cibles mémorisées (Murata et al., 1996; Snyder et al., 1997). Des études fonctionnelles et post-lésions chez l'humain corroborent cette fonction en montrant respectivement une amélioration de la mémoire spatiale durant la stimulation non-invasive du PPC (Wang et al., 2019), et des déficits dans l'atteinte de cibles mémorisées chez les personnes atteintes d'ataxie optique (particulièrement après l'intercalation d'une saccade changeant la position de la cible relativement au regard; Khan et al., 2005a, b).

En ce qui concerne la locomotion, nos connaissances sur la contribution du PPC sont encore une fois largement le fruit d'études chez le chat. Avant toutefois de les aborder, notons d'abord les similarités anatomiques et fonctionnelles entre le PPC du primate et du chat. Ainsi, comme pour le primate, le cortex pariétal postérieur du chat est divisé en aires cytoarchitectoniques 5 et 7 (Hassler & Muhs-Clement, 1964; Avendano et al., 1985). Le PPC du chat est aussi caractérisé par de fortes afférences issues des aires visuelles (Symonds & Rosenquist, 1984; Avendano et al., 1988) et montre des projections denses au cortex frontal (Yumiya & Ghez, 1984; Ghosh, 1997d, a; Andujar & Drew, 2007). Relativement aux évidences fonctionnelles en conditions stationnaires, Fabre et Buser (1981) montrent chez le chat qu'une lésion pariétale impliquant les aires 5 et 7 provoque de grands déficits dans l'atteinte d'une cible mobile avec la patte. Comme chez le primate, ces déficits sont donc aussi cohérents avec un rôle du PPC dans la localisation visuospatiale des objets (et, pertinemment



dans le contexte dynamique de la marche). Une autre étude de lésion des aires 5 et 7 par Batuev et al. (1983) dans une tâche de collimation de cibles sous la pression d'un levier suggère similairement des déficits dans le contrôle visuomoteur.

Retournant à la marche, il est à noter que le contexte locomoteur implique des aspects de traitement visuospatial distincts de ceux décrits plus haut dans les tâches plus statiques d'atteintes chez le primate. Notamment, le flux optique issu de notre progression dans l'espace et l'activité sensorimotrice rythmique de nos membres durant la marche suggèrent que tout en respectant les mêmes concepts généraux de transformation visuospatiale, la locomotion pourrait faire apparaître des aspects fonctionnels du PPC non-observés chez le primate. Commencant à répondre à cette question, la première étude ciblant véritablement le PPC durant la marche fut conduite par Beloozerova et Sirota (2003), qui enregistrèrent des neurones individuels dans l'aire 5 durant la marche sur terrain plat, sur échelle horizontale, et durant la traversée de petites barrières ou d'un couloir étroit. Ils y découvrirent une activité rythmique synchronisée à la marche, mais s'accroissant dans les conditions requérant des informations visuelles. Ces derniers suggèrent, très globalement, qu'une intégration de ces informations avec le rythme locomoteur prenait place dans l'aire 5.

Lajoie et Drew (2007) exposèrent ensuite un rôle plus précis du PPC dans la négociation d'obstacles durant la marche, montrant que la lésion de l'aire 5 cause un placement inapproprié des pattes à leur approche ainsi qu'une fréquence accrue de collisions. Dans ces expériences, ni la détection de l'obstacle par l'animal (rapportée par sa persistance à tenter de l'enjamber via une stratégie générale appropriée) ni sa capacité à modifier la trajectoire de sa patte n'étaient atteintes. Ce déficit suggère donc un problème dans l'estimation de la position de l'obstacle vis-à-vis du corps analogue aux problèmes de transformation des informations spatiales en commandes motrices sous-tendant l'ataxie optique discutée précédemment.

Les résultats d'enregistrement neuronaux durant la locomotion entravée concordent avec cette suggestion. En effet, Andujar et al. (2010) ont par la suite trouvé dans l'aspect latéral de l'aire 5 une population de cellules dont l'activité augmente graduellement de 2 à 3 pas avant l'enjambement de l'obstacle. Or, pour la plupart de ces cellules, le décours temporel de cette activité est corrélé avec l'enjambement par la première patte, indépendamment de si elle est contra- ou ipsilatérale au site d'enregistrement. L'aspect symétrique, précoce et soutenu de

cette activité, du plus qu'elle n'émerge que bien après l'apparition de l'obstacle dans le champ visuel et plutôt au moment où le chat débute ses ajustements locomoteurs, suggère qu'elle est reliée à l'aspect visuospatial des processus de planification déclenchés à l'approche finale de l'obstacle. Cette possibilité concorde avec la notion que l'intégration des informations visuospatiales concernant un obstacle ne commence en général que de 2 à 3 pas avant sa rencontre. La décharge de plusieurs de ces cellules perdure d'ailleurs lors de l'interruption de la vision durant l'approche (Marigold & Drew, 2011). Cela confirme que leur activité n'est pas seulement sensible à l'approche visuelle de l'obstacle, mais qu'elle l'internalise en un signal continu, un aspect aussi essentiel au guidage visuomoteur en conditions de vision intermittente.

Plus récemment, et faisant cette fois usage d'un tapis roulant où les obstacles peuvent progresser à une vitesse différente de l'animal, Marigold et Drew (2017) ont pu confirmer que l'activité de différentes populations de cellules dans cette aire encode robustement la distance et le temps avant le contact de l'obstacle par rapport au corps. Comme nous l'avons vu dans la section 2.1, de telles métriques représentent des signaux fondamentaux au positionnement des pas et au déclenchement opportun de l'enjambement de l'obstacle. En cohérence avec l'effet de lésions, ces résultats supportent donc fortement un rôle du PPC dans le suivi de la relation spatiale entre l'obstacle et le corps durant la marche, lequel reflète les premières étapes de la transformation visuomotrice nécessaire à son enjambement (Figure 2.1).

Finalement, le rôle du PPC dans la détermination spatiale de l'obstacle s'étend au-delà du franchissement par le premier membre. Nous avons en effet vu au début du chapitre que la capacité du chat à enjamber un obstacle avec les pattes arrière après perte du contact visuel indique une trace mnésique de la position et des dimensions de l'obstacle durant son transit entre les pattes (McVea & Pearson, 2006). Or, plusieurs études ont successivement démontré que le PPC est central à cette mémorisation. D'abord, sa lésion montre des déficits dans l'enjambement de l'obstacle avec les pattes arrière, cela même lorsque les pattes antérieures le négocient correctement (Lajoie et al. 2007). Ensuite, plusieurs cellules du PPC déchargent en relation avec le franchissement de l'obstacle par les pattes arrières, la majorité desquelles déchargent durant son chevauchement, soit entre le passage des membres avant et arrière, ou entre les deux pattes arrières (Lajoie et al. 2010). Cette activité semble donc signaler la présence de l'obstacle à un moment où son enjambement est nécessaire. De plus, étant

fréquemment liée au côté du corps négociant l'obstacle en premier, elle semble mettre cette position en relation avec le statut locomoteur de façon symétrique, indiquant un rôle général dans la coordination inter-membre au-dessus de l'obstacle et non pas au contrôle d'un membre en particulier. Lors d'un chevauchement prolongé, les neurones du PPC montrent d'ailleurs une activité soutenue jusqu'à complétion de l'enjambement par les pattes postérieures, supportant l'interprétation que cette activité signale la présence mémorisée de l'obstacle plutôt que son enjambement (Lajoie et al., 2010; Wong et al., 2018a; 2018b). Des études de lésion confirment que ces cellules forment (au moins en partie) le substrat de cette trace mnésique. La lésion permanente du PPC (McVea et al., 2009), comme son inactivation réversible (Wong & Lomber, 2017; Wong et al., 2018a; Wong & Lomber, 2019) effacent en effet toute modification de la démarche par les pattes arrière après quelques secondes de chevauchement.

Chez l'humain, l'état des évidences propres aux modifications de la démarche est plus limité. Mentionnons néanmoins que de telles notions peuvent être ressuscitées du siècle passé. Évaluant des blessés durant la Première Guerre mondiale, Holmes et Horrax (1919, cf. Holmes, 1918) rapportent en effet les déficits particuliers de soldats ayant survécu à une lésion par balle du cortex pariétal postérieur. Retrouvant les symptômes typiques d'ataxie optique sous la forme de défaillances dans la perception rapportée de la distance absolue d'objets vis-à-vis du corps, de leur taille et de leur position relative, les auteurs rapportent aussi avec grand détail les difficultés extrêmes des sujets dans l'évitement d'obstacles durant la marche. Ils confirment que leurs collisions involontaires n'étaient pas directement dues à une affectation du champ visuel ou du patron de marche, mais suggèrent plutôt une perception et une mémorisation incorrecte de la position relative des objets. Plus récemment, des études de cas pédiatriques ont rapporté des déficits locomoteurs similaires lors de lésions péri- et postnatales du PPC, incluant l'estimation erronée de la distance d'une marche et de fréquentes collisions en terrains encombrés (Gillen & Dutton, 2003; Drummond & Dutton, 2007).

En termes d'études fonctionnelles ciblant les modifications de la démarche, plusieurs suggèrent aussi une contribution du PPC cohérente avec celle du chat. Yokoyama et al. (2021) montrent ainsi une différence fréquentielle d'activité EEG dans le cortex pariéto-occipital entre la locomotion de base et le placement précis des pas sur des cibles projetées sur tapis roulant. D'autres rapportent une activité précoce du cortex pariétal à l'approche d'un obstacle lors de

la marche sur tapis roulant (Nordin et al., 2019) ou le long d'un corridor (Mustile et al., 2021). Finalement, Spedden et al. (2022) en mesurant la cohérence cortico-corticale entre le PPC et le cortex frontal lors d'une tâche de placement du pied sur une cible, rapportent un effet du guidage visuel sur cette cohérence durant la phase préparatoire.

Mises ensemble, ces études cadrent le rôle du PPC dans la localisation continue de l'obstacle vis-à-vis du corps sur la base d'informations visuelles collectées durant son approche. L'aire ne semble toutefois pas contribuer aux autres processus nécessaires entre la détermination des caractéristiques spatiotemporelles de l'obstacle et l'exécution coordonnée de son franchissement. Notamment, l'activité du PPC ne semble pas encoder les altérations à appliquer à la marche pour rencontrer optimalement l'obstacle ni encoder de façon préparatoire les trajectoires de balancement requises pour l'enjamber. La question se pose donc de savoir quelles structures seraient responsables de ces fonctions.

#### *2.2.4 Sommaire*

Plusieurs structures corticales contribuent donc au contrôle de la marche. En particulier, l'intégration d'informations visuelles pertinentes à la négociation d'un obstacle dans les aires visuelles extrastriées, puis l'implication directe du PPC à cette tâche sont hautement indicatives d'une participation de la voie dorsale au guidage visuel des modifications de la démarche. En cohérence, à l'autre bout de la voie dorsale, le cortex moteur primaire du lobe frontal est clairement impliqué dans l'exécution de ces modifications par le biais de ses projections descendantes. Plusieurs autres structures hors de cette voie ont été impliquées dans d'autres aspects du contrôle de la marche ou de comportements qui y sont associés, incluant la navigation au sens large. Certaines sont identifiées à la Figure 2.4. Tel que souligné dans le prochain chapitre, celle qui nous intéressera à présent est une structure connue hors du contexte de la marche pour sa position fonctionnelle critique entre le PPC et M1 : le cortex prémoteur.

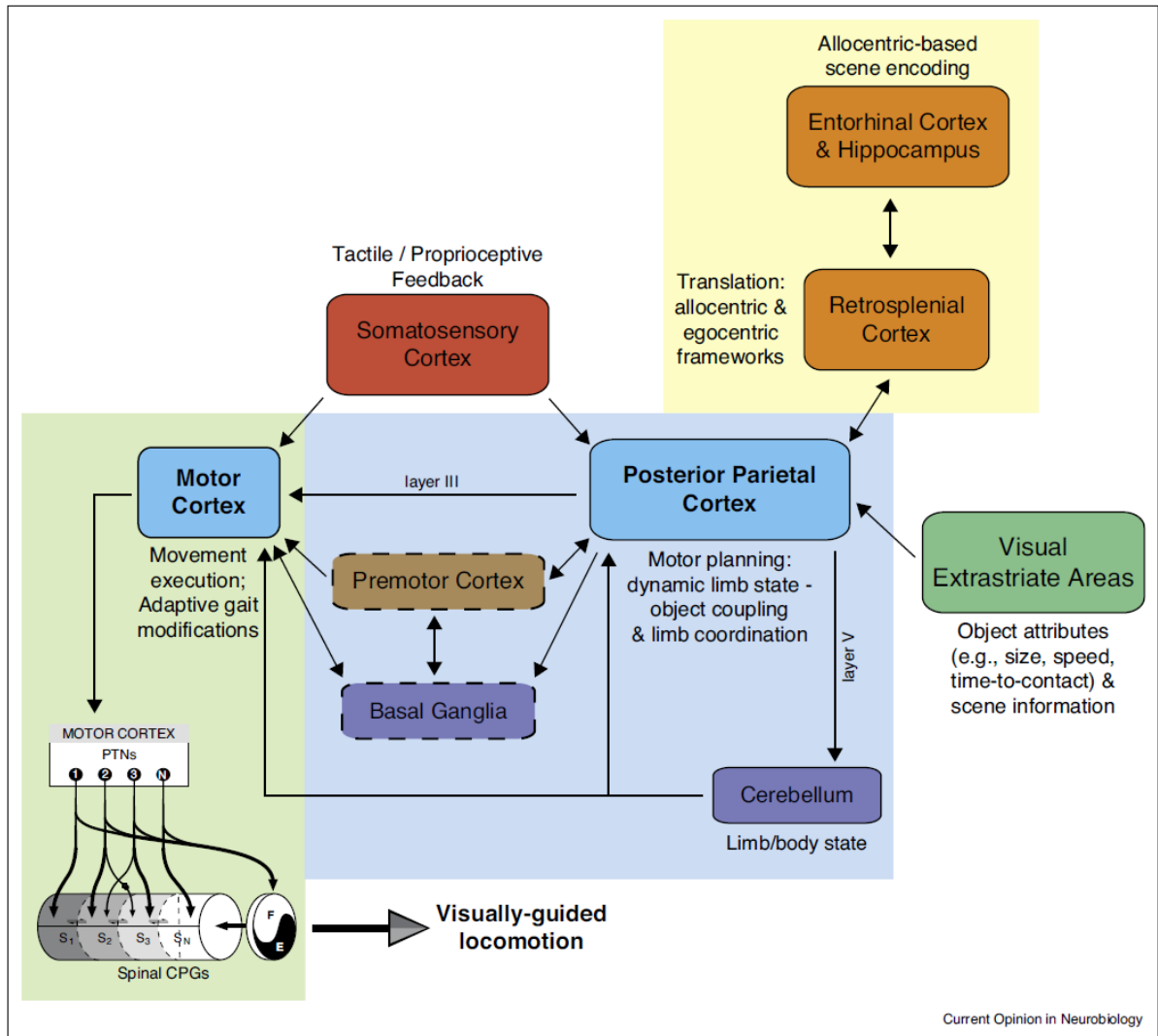


Figure 2.4. Le contrôle supraspinal de la locomotion sous guidage visuel. Représentation schématique des principales structures corticales et sous-corticales connues antérieurement à cette thèse pour être impliquées dans la planification et l'exécution des modifications de la démarche. Nous nous sommes principalement intéressés à celles impliquées dans la voie corticale dorsale, responsable de la transformation d'informations visuospatiales en actes moteurs. La contribution potentielle du cortex prémoteur à cette transformation est à ce moment largement indéterminée (contour pointillé). Comparer à la fin de cette thèse avec la Figure 9.3 de la discussion. Tiré de Drew et Marigold (2015).



## Chapitre 3. Le cortex prémoteur

Nous avons jusqu'à maintenant vu comment deux structures corticales, le cortex pariétal postérieur et le cortex moteur primaire, contribuent à des étapes distinctes de la locomotion sous guidage visuel. Le PPC signale les attributs spatiotemporels d'obstacles sur le chemin tandis que le cortex moteur primaire produit les modifications volontaires du patron locomoteur nécessaires à son franchissement. Entre ces deux étapes doivent néanmoins intervenir différents processus sensorimoteurs pour permettre de spécifier une stratégie de négociation adaptée sur la base des attributs de l'obstacle (Figure 2.1). Comment donc le système nerveux transforme-t-il ces derniers en commandes motrices adéquates?

Antérieurement aux travaux entrepris dans cette thèse, aucune étude ne s'est penchée sur les détails fonctionnels de cette étape charnière de la locomotion sous guidage visuel. Une contribution majeure du cortex prémoteur est toutefois supportée par plusieurs lignes d'évidences – d'une part directes, mais mécaniquement superficielles chez l'humain; de l'autre fonctionnellement précises, mais fragmentaires et indirectes chez l'animal.

Avant de les aborder, ces évidences doivent être contextualisées au regard des fonctions attribuées au cortex prémoteur dans la motricité en général. C'est le point principal du présent chapitre. En effet, notre compréhension fonctionnelle du cortex prémoteur est principalement dérivée d'un large corpus de recherche chez le primate ciblant le contrôle des mouvements volontaires dans des tâches stationnaires isolées – typiquement l'atteinte de cibles (*reach*) avec le bras et la préhension (*grasp*) d'objets. Ces travaux ont révélé un rôle essentiel des différentes subdivisions prémotrices dans la planification et l'exécution de telles actions. La majeure partie de ce chapitre détaillera donc les caractéristiques et fonctions attribuées à cette région hétérogène du cortex frontal dans le contexte plus large et vastement plus interrogé de la praxie non-locomotrice. S'ensuivra un compte-rendu des connaissances actuelles et beaucoup plus limitées entourant le cortex prémoteur du chat, aussi dans une optique motrice générale. C'est sur ce canevas que se dessineront, dans le prochain (et dernier) chapitre de l'introduction, les évidences d'une contribution prémotrice au contrôle de la marche.

### **3.1 Organisation anatomique et fonctionnelle du cortex prémoteur chez le primate**

#### *3.1.1 Définition et anatomie des aires prémotrices chez le primate*

La nomenclature du cortex prémoteur et de ses subdivisions est complexe et singulièrement polysémique. Il importe de la définir explicitement pour nos besoins.

Un historique succinct de l'identification du cortex prémoteur (premotor cortex, PMC) débute à la suggestion par Campbell (1905) que la région agrulaire du cortex frontal, cytoarchitectoniquement identifiable par l'absence d'une lamina IV notable, et à l'époque déjà associée à la motricité volontaire (Fritsch & Hitzig, 1870; Ferrier, 1876), présenterait une organisation hiérarchique. Campbell a ainsi proposé qu'un cortex « prémoteur » rostral au cortex moteur primaire, serait impliqué dans les plus hauts processus volitionnels du contrôle moteur. Cette première identification a été talonnée par une rafale d'investigations architectoniques du cortex cérébral, notamment par Brodmann (1909), Vogt et Vogt (1919) et Von Economo et Koskinas (1925). Ces derniers se sont aussi généralement entendus sur une bissection du cortex agrulaire, aujourd'hui communément rapportée suivant Brodmann sous la forme des aires 4 et 6, représentant respectivement le cortex moteur primaire et prémoteur. Chez le primate et l'humain, c'est ainsi l'aire 6 de Brodmann qui intéresse ce chapitre, où la mention du cortex prémoteur lui fera référence. Bien que d'autres aires motrices secondaires aient depuis été découvertes autour du cortex agrulaire (incluant notamment les aires motrices cingulaires), et que la définition d'« aires prémotrices » ait été adaptée par certains de façon à les inclure (Dum & Strick, 2002), l'aire 6 forme certainement la région la plus étudiée en ce sens. Aux côtés de l'aire 4, elle présente de même le plus d'évidences cohésives pour une implication rapprochée dans la génération des mouvements volontaires des membres (Wise, 1985; Rizzolatti et al., 2014).



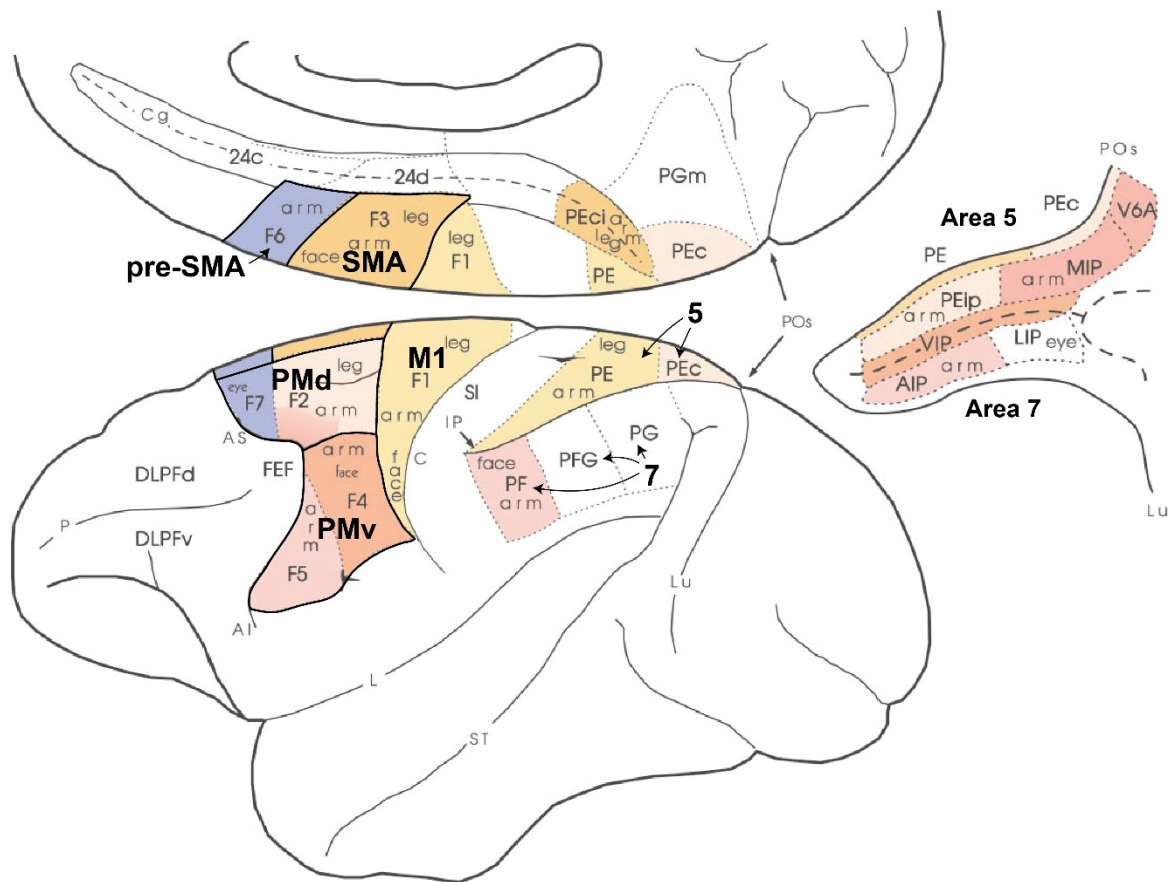


Figure 3.1. Subdivisions du cortex prémoteur du primate. Ici est représentée la surface corticale du singe rhésus, principal modèle animal utilisé dans l'étude neurophysiologique du cortex prémoteur. Rostral au cortex moteur primaire (M1), quatre grandes divisions de l'aire 6 ont été délimitées : SMA, pre-SMA, PMd et PMv. À l'intérieur de chaque aire est rapportée sa somatotopie générale ainsi que sa nomenclature alternative (F1-F7), laquelle subdivise PMd et PMv tel que rapporté dans le texte. Quelques sillons (abrégés dans la figure) sont importants au texte : AS, sillon arqué; C, sillon central (divise le cortex frontal et pariétal à la frontière M1/S1); IP, sillon intrapariétal (divise les aires 5 et 7 du PPC). Les aires 5 et 7 à la surface ainsi que leurs subdivisions se cachant dans le sillon IP (ouvert à droite) sont aussi présentées au vu de leur contribution différentielle aux fonctions des aires prémotrices. Leur nomenclature suit Pandya et Seltzer (1982). À noter : la répartition exacte de ces subdivisions intrapariétales aux aires 5 et 7 sera généralement évitée dans le texte (voir les incertitudes frontalières soulevées par Seelke et al., 2012). Cette figure est modifiée de Rizzolatti et Luppino (2001).

Dans son ensemble, l'aire 6 est cytoarchitectoniquement définie par la présence d'une large couche III, l'absence d'une couche IV notable ainsi qu'une couche V définie, mais plus modeste que celle du cortex moteur primaire et dépourvue ou presque de cellules pyramidales géantes. Cette définition générale est consistante au travers des espèces de primates, incluant l'humain (Brodmann, 1909). Toutefois, une accumulation de travaux s'étendant de sa découverte jusqu'à aujourd'hui montre qu'à l'intérieur de cette large région cytoarchitectonique existent des variations supplémentaires dans l'épaisseur, la composition cellulaire et la myéoarchitecture de ses six couches corticales (voir p.ex. Barbas & Pandya, 1987). Ces variations se superposent à des différences régionales dans les connexions corticales et sous-corticales de l'aire, dans l'effet de sa stimulation, et particulièrement vis-à-vis des caractéristiques de son activité cellulaire durant des tâches motrices simples et complexes. Sur la base agrégée de ces différences, il est aujourd'hui généralement reconnu que l'aire 6 du primate se divise en quatre principales régions diversement impliquées dans le contrôle des membres (Figure 3.1). Deux de ces régions sont latérales : le cortex prémoteur dorsal (PMd) et ventral (PMv), et sont davantage subdivisibles rostro-caudalement. Les deux autres sont médiales : l'aire motrice supplémentaire (SMA) et pré-supplémentaire (pre-SMA). L'aire 6 est complétée par une région plus rostrale, le champ oculaire supplémentaire, ou SEF, majoritairement concerné par l'aspect exécutif des mouvements oculaires (Schlag & Schlag-Rey, 1987; Stuphorn, 2015).

Ces subdivisions sont retrouvées sous une autre nomenclature (les champs, ou *fields*, F2 à F7) suivant une série d'études par le groupe de Rizzolatti dont le résultat fut un parcellement indépendant, mais très similaire du cortex agrulaire frontal (Matelli et al., 1985; Matelli et al., 1989; Belmalih et al., 2007). F1 représentant le cortex moteur primaire, les subdivisions prémotrices comptent alors F2 (la portion caudale de PMd : PMdc), F3 (SMA), F4 et F5 (PMVc et PMVr), F6 (pre-SMA) et, finalement, F7 (la portion rostrale de PMd : PMdr, partiellement occupé par la SEF; (Luppino et al., 2003).

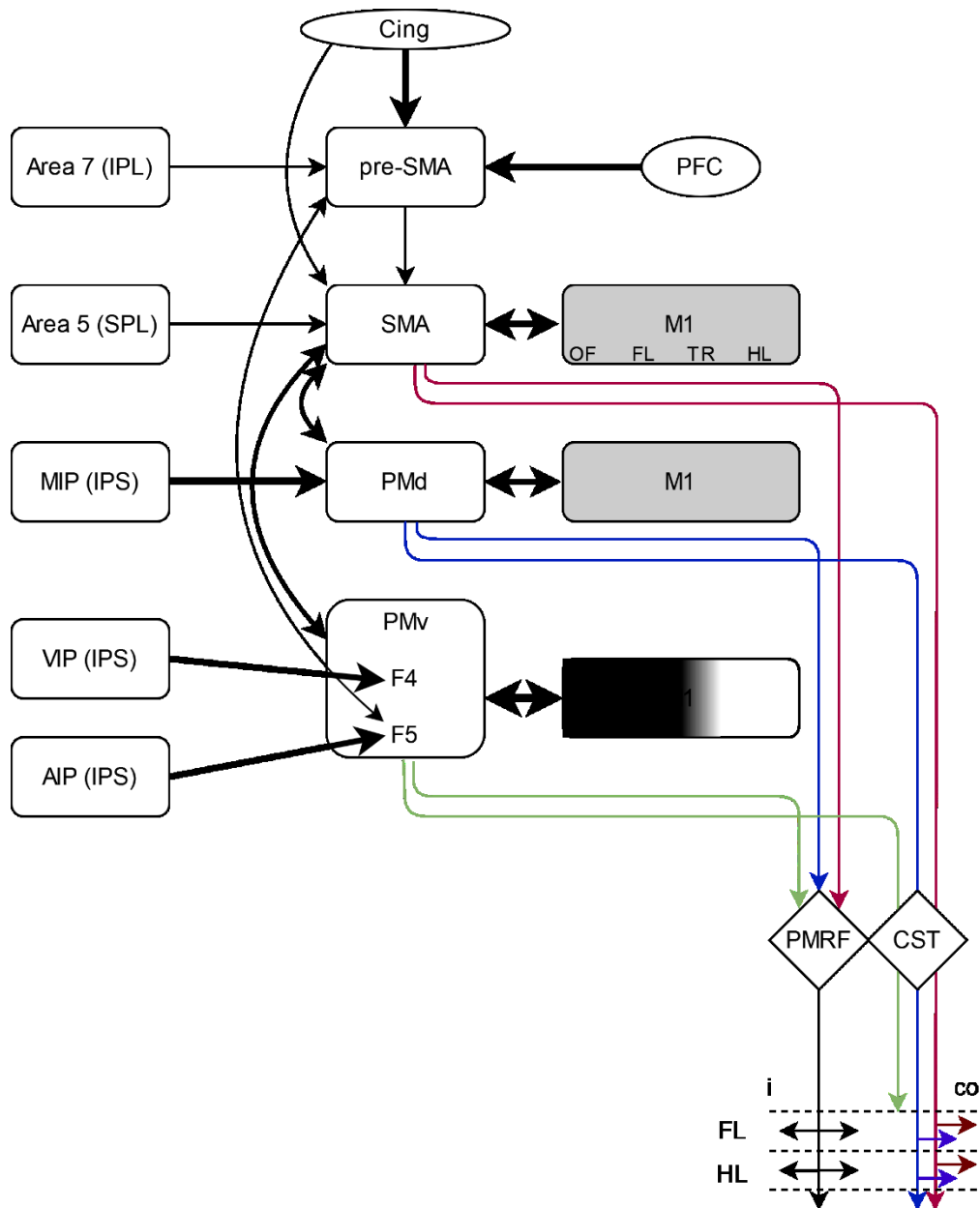


Figure 3.2. Aspects généraux des principales afférences cortico-corticales et projections descendantes des aires prémotrices du primate. Chaque aire est caractérisée par sa combinaison spécifique de connexions. Les projections des subdivisions prémotrices à la somatotopie de M1 sont aussi représentées. Par souci de clarté, l'aspect largement bilatéral des connexions corticales que présente chaque subdivision prémotrice n'est pas illustré. Pour les mêmes raisons, les interconnexions et projections descendantes des structures autres que le PMC (p.ex. M1) ne sont pas illustrées. Abréviations : IPL lobule pariétal inférieur; SPL, lobule pariétal supérieur; IPS, sillon intrapariétal (voir Figure 3.1); OF/FL/TR/HL; somatotopie orofaciale, des membres antérieurs, du tronc et des membres postérieurs, respectivement; i/co, musculature ipsi- et controlatérale.

### *3.1.2 Survol de la fonction générale du cortex prémoteur*

Tel qu'il sera détaillé dans la prochaine section, chaque subdivision de l'aire 6 exerce un rôle particulier dans la motricité, lequel est reflété par la distinction de ses connexions et de ses caractéristiques fonctionnelles.

Vues dans leur ensemble, ces dernières sont toutefois déjà informatives sur la fonction globale du cortex prémoteur au sein de la voie dorsale (Figure 3.2). D'abord, l'aire 6 reçoit de l'information visuo- et somatospatiale via des afférences issues du cortex pariétal postérieur (Wise et al., 1997; Tanne-Gariepy et al., 2002). Elle reçoit de même des projections issues du cortex préfrontal, impliqué dans l'aspect cognitif et exécutif du comportement (Luppino et al., 2003). En parallèle, l'aire est partie intégrante de circuits sous-corticaux impliquant le cervelet et les ganglions de la base, connus pour l'apprentissage, la modulation et la sélection d'actions (non-illustrées, voir toutefois Akkal et al., 2007; Bostan et al., 2013). Finalement, le cortex prémoteur est directement impliqué dans la genèse et la régulation des mouvements volontaires, puisqu'il projette au cortex moteur primaire et à la moelle épinière par la voie corticospinale (Dum & Strick, 1991, 2005; He et al., 1993, 1995; Dea et al., 2016). Il possède également un accès descendant supplémentaire via ses denses projections à la formation réticulée pontomédullaire. Chez le primate, ces projections surpassent d'ailleurs en nombre celles issues du cortex moteur primaire (Keizer & Kuypers, 1989; Fregosi et al., 2017).

Au niveau fonctionnel, les afférences anatomiques du cortex prémoteur aboutissent à une caractéristique principale commune à ses subdivisions : la présence de changements précoces dans l'activité de ses cellules lors de tâches motrices. Dans l'ensemble, là où les changements d'activité du cortex moteur primaire s'amorcent largement avec le début du mouvement, ceux du cortex prémoteur apparaissent en effet caractéristiquement en relation avec la délivrance ou l'assimilation opportune d'informations nécessaires à la réalisation de la tâche. Cette activité est expérimentalement mise au jour à l'aide de tâches à délai instruit, lesquelles isolent temporellement l'instruction de l'action à entreprendre du signal autorisant son exécution (Figure 3.3). Régionalement distribués, ces changements d'activité préparatoire présentent des spécificités diverses, disséquées au travers de conditions soigneusement élaborées. Par exemple, nous verrons que certaines populations neuronales prémotrices ne déchargent qu'à l'instruction d'exercer une séquence spécifique d'actions; d'autres, à celle

d'un mouvement directionnel précis. Certaines sont indifférentes du membre à utiliser et d'autres encore sont inébranlables sur l'usage d'un membre spécifique (ou de plusieurs simultanément!). Sans énumérer précocement tous les aspects intéressants de cette structure, ces exemples servent à illustrer que l'activité préparatoire du cortex prémoteur traite de façon distribuée les différentes sources d'information guidant nos actions.

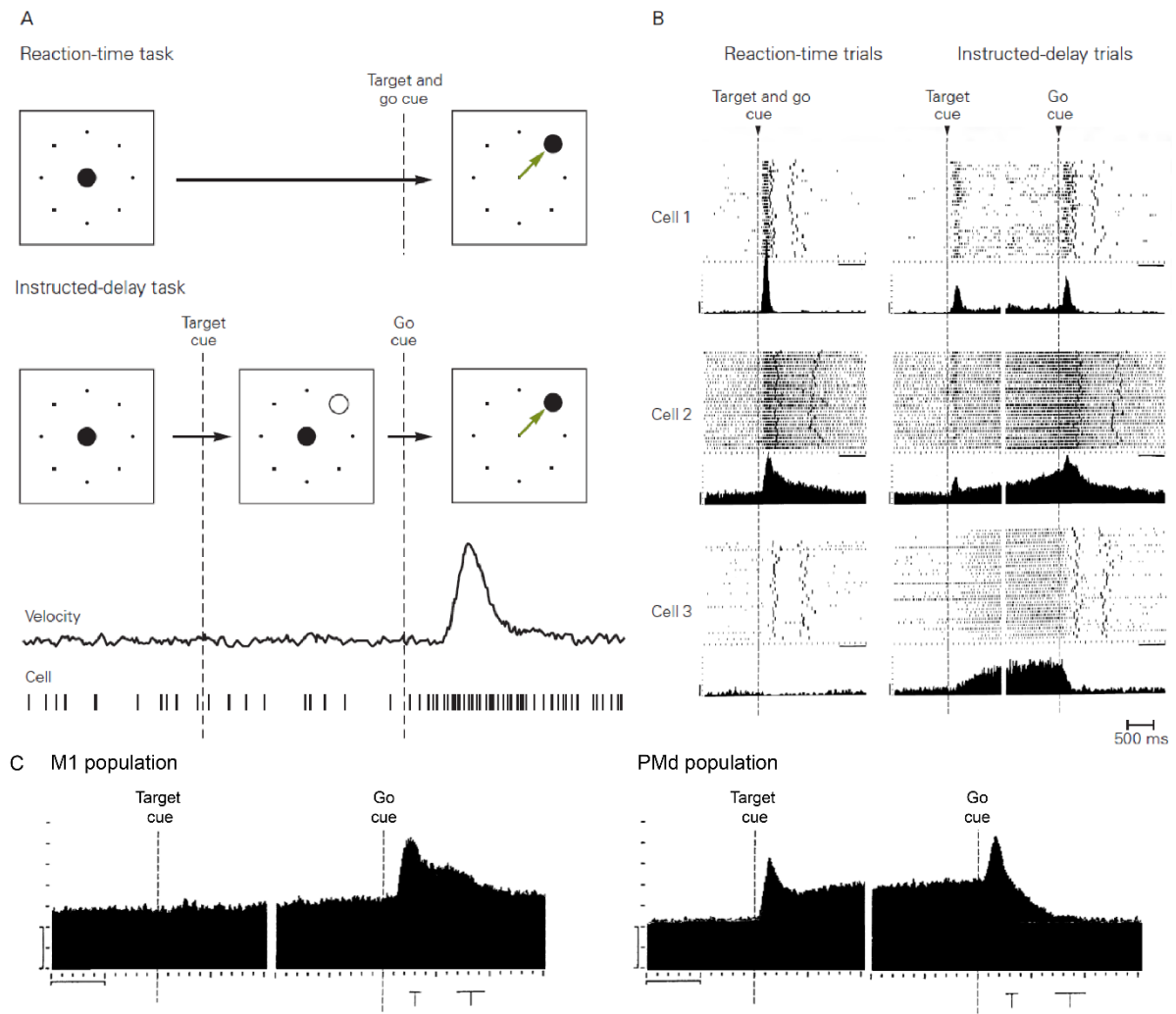


Figure 3.3. Exemple d'une tâche d'atteinte directionnelle avec délai instruit. Ici, un primate doit atteindre une cible donnée sur le plan horizontal. A. En comparaison d'une tâche réalisée sur la base du temps de réaction, l'ajout d'un délai entre l'instruction de la cible et l'autorisation d'agir (rapportée ici par la vélocité de la main) permet d'étudier l'activité neurale durant la préparation du mouvement en isolation claire de celle associée à son exécution. B. Trois cellules du cortex prémoteur. L'insertion d'un délai révèle leur activité préparatoire. C. Somme de l'activité de populations cellulaires dans la portion caudale de M1 et dans le cortex prémoteur dorsal (PMd) où ce dernier montre une forte activation préparatoire en comparaison de M1. Adapté de Crammond et Kalaska (2000).

### 3.2 Contribution des subdivisions du cortex prémoteur aux mouvements volontaires

Cette section rapporte en détail les caractéristiques anatomiques et fonctionnelles associées aux différentes subdivisions du cortex prémoteur du primate. La raison est simple: là où l'objectif principal de cette thèse est de déterminer la contribution des différentes aires du cortex prémoteur du chat au contrôle de la locomotion sous guidage visuel, une hypothèse guidant notre approche est que, tout comme le PPC et M1, ces dernières présenteront des fonctions similaires à celles retrouvées chez le primate. Par conséquent, décrire ici l'étendue des connaissances vis-à-vis du primate est une étape nécessaire avant d'élaborer sur les fonctions attendues pour la locomotion du chat. Plus tard seront aussi comparées les fonctions relatives ressortant du chat et du primate, permettant d'évaluer de degré d'analogie qui s'en dégage et ses conséquences, principalement pour la locomotion humaine.

L'ordre de présentation des subdivisions est arbitrairement médiolatéral, débutant parasagittalement par la région abutant le cortex moteur primaire puis progressant jusqu'aux limites rostro-ventrales de l'aire 6.

#### 3.2.1 L'aire motrice supplémentaire (SMA)

L'aire motrice supplémentaire du primate est située à l'extrémité dorsomédiane de l'aire 6, immédiatement rostrale à la représentation de la jambe du cortex moteur primaire (Figure 3.1). En termes de connexions, cette aire est d'abord caractérisée par de fortes afférences issues du cortex moteur primaire et prémoteur latéral (PMv et PMd) ainsi que par des afférences issues du cortex cingulaire et du PPC (principalement l'aire 5; Luppino et al., 1993; Fang et al., 2005). Quant à ses cibles corticales, SMA présente de fortes projections aux aires prémotrices latérales et projette également aux représentations des membres antérieurs et postérieurs de M1 (Muakkassa & Strick, 1979; Ghosh & Gattera, 1995; Hatanaka et al., 2001; Dum & Strick, 2005; Stepniewska et al., 2006; Hamadjida et al., 2016). SMA se distingue aussi par une très forte interconnexion interhémisphérique, projetant densément à son homologue contralatéral (McGuire et al., 1991; Rouiller et al., 1994; Liu et al., 2002).

Un autre aspect anatomique particulièrement important de SMA est qu'elle projette substantiellement à la moelle épinière (Macpherson et al., 1982; Hutchins et al., 1988; Dum &

Strick, 1991; He et al., 1995; Dum & Strick, 1996). Ses projections descendantes chez le primate et l'humain semblent en effet compter pour près de 10 à 20% de la voie corticospinale (Dum & Strick, 1991; Galea & Darian-Smith, 1994; Cheney et al., 2004; Seo & Jang, 2013), représentant une source majeure (voire la source principale : Galea & Darian-Smith, 1994; Seo & Jang, 2013) d'efférences spinales parmi les subdivisions de l'aire 6. D'entre ces dernières, les terminaisons spinales de SMA sont aussi les plus semblables à M1 : chez le macaque, plusieurs s'étendent jusqu'à la lamina IX de la moelle épinière ventrale où certaines forment des connexions monosynaptiques avec les motoneurones alpha (Maier et al., 2002), une caractéristique autrement propre à M1 et principalement associée au contrôle fractionnel de la musculature distale (Lemon, 2019). Cette influence de SMA reste toutefois vraisemblablement distincte de M1 puisque la densité et l'influence de ces connexions directes sur l'activité motoneuronale est plus modeste et nuancée. Cela suggère que leur fonction va plutôt de concert avec les connexions prédominantes de SMA sur la circuiterie interneuronale de la zone intermédiaire spinale (Dum & Strick, 2002; Lemon et al., 2002; Maier et al., 2002; Boudrias et al., 2006; Boudrias et al., 2010). Finalement, SMA projette aussi fortement à la PMRF ipsi- et contralatérale (Keizer & Kuypers, 1989; Fregosi et al., 2017; Darling et al., 2018)

En parallèle à ces efférences, SMA présente une organisation somatotopique complète dont la stimulation électrique produit des mouvements controlatéraux clairs à basse intensité de courant. Caudo-rostralement, l'aire élicite ainsi des mouvements des membres postérieurs, antérieurs, puis de la musculature orofaciale (Woolsey et al., 1952; Macpherson et al., 1982; Mitz & Wise, 1987; Luppino et al., 1991; Wu et al., 2000). Comparée à M1, cette somatotopie est toutefois moins ségréguée et les effets d'un locus donné sur un membre sont généralement plus complexes. L'utilisation de longs trains de stimulation (prolongés sur 500 ms) dans SMA évoque d'ailleurs des comportements complexes ressemblant au saut et à l'escalade, suggérant une contribution bilatérale à la coordination simultanée et séquentielle des membres (Graziano, 2006).

En ce qui a trait à l'activité de SMA durant les tâches d'atteinte, elle présente, comme les autres aires prémotrices, une haute proportion de cellules déchargeant durant la période de délai suivant l'apparition d'instructions et précédant le signal d'exécution (Tanji, 1994). Elle s'en distingue toutefois en étant particulièrement sensible à l'assemblage d'actions complexes,

incluant la réalisation de tâches bimanuelles et la production de mouvements séquentiels. En effet, lors de tâches unimanuelles simples, les neurones de SMA semblent principalement s'activer avant l'exécution de mouvements du membre controlatéral (Fujii et al., 2002). Toutefois, lors de tâches bimanuelles où une action peut être réalisée avec le membre ipsilatéral ou controlatéral, plusieurs études rapportent la présence de populations cellulaires distinctes déchargeant spécifiquement à l'instruction d'utiliser un membre ou l'autre (Tanji et al., 1988; Hoshi & Tanji, 2004a; Nakajima et al., 2013). Cette spécificité semble d'ailleurs influencée par l'aspect bilatéral de la tâche. En effet, plusieurs cellules ne déchargent qu'à l'instruction d'utiliser simultanément les deux membres; d'autres encore ne déchargent qu'à l'usage exclusif d'un seul membre (Tanji et al., 1988). Cette mosaïque d'activités suggère une contribution de SMA au recrutement du ou des membres nécessaires à l'exécution de tâches bimanuelles et uni-manuelles et en présence d'options bilatérales. La lésion unilatérale de SMA chez le primate supporte cette interprétation, montrant des déficits bilatéraux transitoires dans le contrôle des membres ainsi que des déficits plus sévères et persistants dans la coordination bimanuelle, où les membres tendent alors au mimétisme plutôt qu'à se partager la tâche (Brinkman, 1984).

D'autres études ont parallèlement cerné une sélectivité de SMA à la production de séquences de mouvements. En effet, lors de tâches motrices séquentielles (par exemple, tourner, pousser, puis tirer un levier), les neurones de SMA déchargent spécifiquement en relation avec certaines séquences d'actions et sont sensibles à l'ordre relationnel des étapes formant cette séquence (Tanji & Shima, 1994; Shima & Tanji, 2000). Parallèlement, certains neurones sont sélectifs à la position ordinale du mouvement dans la séquence (par exemple, le 2<sup>e</sup> mouvement), indépendamment de sa composition (Clower & Alexander, 1998; Shima & Tanji, 2000; Lee & Quessy, 2003). D'autres encore encodent le nombre de mouvements restants durant son exécution (Sohn & Lee, 2007).

Plus récemment, une investigation par Nakajima et al. (2013) de la structure que prend l'encodage neuronal des séquences de mouvements suggère que le membre à utiliser et l'action à entreprendre avec ce dernier sont déterminés en modules séparés plutôt que via une mosaïque de cellules spécifiques à tous les aspects de la séquence. Supportant les données précédentes, l'analyse par Nakajima et collègues de l'activité des cellules de SMA montre ici aussi un



encodage prédominant des membres à utiliser le long de la séquence. La seconde plus large population de cellules encode quant à elle l'action à réaliser dans un cadre de référence interne lié au membre (p.ex pronation ou supination). Ensemble, ces encodages modulaires sont théoriquement suffisants pour décrire la séquence complète d'actions à entreprendre. Finalement, la contribution de SMA à la production de séquences de mouvement a aussi été confirmée par inactivation réversible au muscimol. Suite à une injection bilatérale dans l'aire, la capacité de singes entraînés à produire des séquences mémorisées était en effet profondément atteinte, cela sans toutefois empêcher la production séparée des mouvements individuels qui la composaient (Shima & Tanji, 1998a).

Une question centrale par rapport à ces évidences fonctionnelles concerne la position qu'occupe l'activité de SMA le long du processus de planification motrice. Est-elle, par exemple, impliquée aux premières étapes de l'interprétation des actions à réaliser ou est-elle plutôt responsable de les accomplir? Plusieurs évidences suggèrent ici que l'implication de SMA est plus avancée le long du continuum de planification motrice. D'abord, les champs récepteurs des cellules de SMA, plutôt que d'être visuels, sont presque exclusivement somatosensoriels et leurs décharges préparatoires durant les tâches à délai instruit arrivent généralement tard avant l'exécution du mouvement (Matsuzaka et al., 1992). Elles ne semblent donc pas directement responsables de décoder les instructions de la tâche, disponibles antérieurement. Plutôt, SMA semble impliquée dans l'initiation au moment opportun des mouvements formant l'action coordonnée. D'autres évidences bornent toutefois le rôle terminal de SMA à cet aspect d'initiation coordonnée, puisque son activité ne semble pas bien corrélée avec les paramètres temporels de l'activité musculaire (Tanji & Kurata, 1982). Une évaluation récente de perturbation par microstimulation intracorticale supporte cette interprétation, montrant que la perturbation de SMA durant la préparation d'un mouvement d'atteinte affecte le temps de réaction avant son exécution de façon cohérente avec un rôle spécifique dans son initiation, indépendamment de variables contextuelles et cela sans en influencer la cinématique (Zimnik et al., 2019).

Dans leur ensemble, ces données confirment donc un rôle de SMA dans l'initiation et la coordination de mouvements complexes, incluant les actions impliquant plusieurs membres ou la production d'une séquence temporelle de mouvements.

### 3.2.2 L'aire motrice pré-supplémentaire (*pre-SMA*)

Initialement vue comme une prolongation rostrale de SMA, plusieurs études dans les dernières décennies ont fait état de distinctions majeures au niveau de la connectivité et des propriétés fonctionnelles de *pre-SMA* (Matsuzaka et al., 1992; Luppino et al., 1993; Picard & Strick, 2001). Contrairement à SMA, l'aire motrice pré-supplémentaire ne reçoit ainsi que très peu d'afférences du cortex sensorimoteur ou de l'aire 5 du PPC (elle en reçoit toutefois plus substantiellement de l'aire 7). Ces différences s'étendent au cortex frontal, où ses connexions avec les aires prémotrices sont plus maigres, se limitant principalement à leurs portions rostrales (Luppino et al., 1993; Dum & Strick, 2005). Plutôt, *pre-SMA* se distingue par ses fortes afférences issues du cortex préfrontal et du cortex cingulaire antérieur (Luppino et al., 1993; Lu et al., 1994; Wang et al., 2005). Un autre trait distinctif de *pre-SMA* est son influence motrice limitée vis-à-vis des autres subdivisions discutées dans ce chapitre. Elle ne projette en effet que maigrement à la moelle épinière et pratiquement pas au cortex moteur primaire (Luppino et al., 1993, 1994; Dum & Strick, 2005). Cette aire est d'ailleurs comparablement peu excitable, ne produisant que rarement des mouvements sous stimulation (généralement du bras), et n'y parvient alors qu'à de hautes intensités de courant (Luppino et al., 1991).

Le cortex préfrontal étant connu pour jouer un rôle important dans le contrôle cognitif (à savoir l'orchestration du comportement vers un but proche ou éloigné; Miller, 2000; Miller et al., 2002; Friedman & Robbins, 2022), ces observations anatomiques couplées à l'absence d'une influence motrice directe suggèrent pour *pre-SMA* un rôle plus précoce dans le contrôle des mouvements. Diverses études d'enregistrement supportent cette interprétation. *Pre-SMA* décharge en effet lors de tâches motrices chez le primate, mais ces décharges débutent généralement bien en avance de celles observées dans SMA et diminuent caractéristiquement à l'exécution du mouvement (Rizzolatti et al., 1990; Hoshi & Tanji, 2004a).

Plus précisément, lors de tâches où un mouvement est instruit en deux étapes interchangeables indiquant la cible et le bras à utiliser, les cellules de *pre-SMA* s'activent fréquemment en rampe jusqu'à la présentation des premières instructions. Déjà, puisque cette activation précédant toute instruction est aussi indépendante de l'ordre dans lequel les informations membre-cible sont présentées, cela suggère qu'elle reflète des processus anticipatoires liés plus globalement à la réalisation de la tâche (Hoshi & Tanji, 2004a). À

mesure que les instructions sont délivrées, on observe toutefois l'apparition d'une large population de cellules principalement sélectives à la cible à atteindre (gauche ou droite). Pour plusieurs cellules, cette activité semble néanmoins modulée par l'instruction du membre à utiliser, indiquant un encodage combinatoire de la cible et du membre. À l'inverse, une sélectivité exclusive au membre est rarement observée.

Ce type d'activité est retrouvé sous une forme plus complexe dans les tâches de séquences d'action, où une participation de pre-SMA aux apparences complémentaires à SMA a été observée (Clower & Alexander, 1998; Shima & Tanji, 2000; Nakajima et al., 2009). En effet, l'activité de pre-SMA est aussi singulièrement sensible aux conditions de tâches séquentielles. Toutefois, là où SMA semblait discriminer les membres à utiliser dans la réalisation d'une séquence, pre-SMA semble ici principalement intéressée par la suite d'actions à effectuer (p.ex. pronation puis supination d'une poignée), étant majoritairement indifférente à l'effecteur utilisé (Fujii et al., 2002; Nakajima et al., 2013). Bien que pre-SMA présente aussi une seconde population sensible spécifiquement à l'usage d'un membre (donnant l'impression initiale que la proportion des deux modules encodant la séquence n'est qu'inversée entre les deux aires) leurs décours temporels d'activation diffèrent encore largement vis-à-vis des instructions concernant l'action. Cela supporte un rôle distinct pour cette population majoritaire de pre-SMA dans la planification précoce des séquences d'actions, indépendamment de l'effecteur.

Cette activité mène à se questionner, comme pour SMA, sur la fonction exacte de cet encodage dans la planification motrice. Manifestement, un certain niveau d'intégration visuospatiale semble être reflété par pre-SMA. D'abord, ses cellules présentent principalement des champs récepteurs visuels, répondant comparativement rarement aux stimuli somatosensoriels (Matsuzaka et al., 1992). Ensuite, nous venons de voir que l'aire est sensible à la position d'une cible dans certaines conditions. Plus encore, l'activité préparatoire de plusieurs cellules apparaît aussi sensible à la position, droite ou gauche, d'indices instructeurs, indépendamment de leur contenu (Hoshi & Tanji, 2004a). Toutefois, à quel point cette sélectivité binaire sur l'axe horizontal a réellement pour fonction d'encoder la position spatiale de la cible est incertain. On note d'ailleurs que d'autres travaux ayant relevé une sensibilité

visuelle de pre-SMA lors de l'atteinte d'objets réels à manipuler rapportent qu'elle ne semble pas discriminer leur position (Rizzolatti et al., 1990).

Retournant à l'activité de pre-SMA lors de la tâche séquentielle, il apparaît en fait qu'elle ne discrimine généralement pas la latéralité d'une action instruite, répondant identiquement à l'instruction d'exercer une supination sur une poignée à gauche comme à droite avec les membres respectifs (Nakajima et al., 2013). Cet aspect semble donc plutôt refléter un encodage de la relation conditionnelle liant l'instruction à l'action à effectuer. Une autre étude chez l'humain a d'ailleurs rapporté que pre-SMA répondait aussi conditionnellement à des signaux auditifs instruisant des mouvements du doigt (Kurata et al., 2000), menant certains à suggérer un rôle global de pre-SMA dans la liaison condition-réponse (Picard & Strick, 2001). Nous verrons toutefois dans quelques pages que cette possible fonction est plus fortement associée au cortex prémoteur dorsal.

Une fonction alternative (ou peut-être parallèle) de pre-SMA, cohérente avec les éléments présentés jusqu'à maintenant, ne serait pas dans le guidage spatial ou la liaison condition-réponse, mais dans la sélection globale des actions à entreprendre, particulièrement dans un contexte de compétition. Expérimentalement, cette fonction s'observe le plus clairement au travers de tâches ciblant l'inhibition et le changement d'actions (Nachev et al., 2007; Obeso et al., 2013). Par exemple, l'excitation et l'inhibition par rTMS de pre-SMA montrent respectivement un effet positif et négatif sur la performance de sujets devant s'abstenir *in extremis* d'exercer un mouvement. Cet effet est supporté anatomiquement par des changements de connectivité fonctionnelle entre pre-SMA et les ganglions de la base, lesquels seraient responsables d'exécuter cette inhibition (Watanabe et al., 2015). D'autres études chez l'humain (Jha et al., 2015, voir aussi Criaud & Boulinguez, 2013) ont semblablement corrélié l'activation de la pre-SMA avec l'inhibition d'action dans des tâches similaires. De plus, l'activation de l'aire semble aussi corrélée avec la performance face aux interférences lors de tâches contenant des indices conflictuels (Nachev et al., 2005), supportant encore une fois une contribution de l'aire à la sélection d'actions appropriées par l'inhibition de plans compétitifs jugés incorrects.

Présentant aussi une facette inhibitrice, passer d'une action à l'autre implique de sélectionner un plan moteur au détriment d'un automatisme ou d'une autre action volontaire

planifiée ou en cours. Ici aussi, des enregistrements lors de mouvements du bras chez le primate montrent que près du tiers des cellules de pre-SMA sont significativement plus actives lorsque l'animal passe soudainement d'une action à l'autre, une corrélation maintenue lorsque la décision est erronée (Matsuzaka & Tanji, 1996). Des résultats similaires sont obtenus lorsque la tâche implique des saccades (Isoda & Hikosaka, 2007), soulignant l'aspect global, effecteur-indépendant, de la sélection d'action par pre-SMA.

Ainsi, l'activité préparatoire de pre-SMA lors des mouvements d'atteinte directionnels refléterait un processus de sélection du mouvement adéquat, inhibant la préparation et le déclenchement d'autres actions compétitrices. La diminution d'activité de pre-SMA au moment du déclenchement du mouvement pourrait signaler la fin de l'inhibition des autres opportunités motrices caduques ou le relâchement pour exécution de l'action sélectionnée (Nachev et al., 2007; Nachev et al., 2008). Dans le contexte de séquences mémorisées, une sélection temporelle de différentes actions devenues simultanément pertinentes par un même indice contextuel est aussi importante. L'activité observée dans pre-SMA contrôlerait donc le changement coordonné des différents mouvements compétitionnant pour exécution. Une telle fonction a récemment été suggérée par Nakajima et al. (2022), lesquels ont aussi observé que pre-SMA discrimine les changements d'actions dans leur tâche séquentielle.

Dans leur ensemble, les études rapportées ici suggèrent un rôle précoce de pre-SMA dans le contrôle plus cognitif de la planification motrice. Une fonction particulièrement consistante au travers des tâches auxquelles participe l'aire serait notamment la sélection d'actions appropriées au contexte et l'inhibition de plans d'action compétitifs. Ce rôle est clairement exprimé dans les tâches où l'orchestration de séquences de mouvements est nécessaire, mais aussi lorsqu'un changement du comportement moteur est attendu, comme lors de la période de délai précédant le déclenchement d'un mouvement volontaire spécifique.

### 3.2.3 *Le cortex prémoteur dorsal (PMd)*

Le cortex prémoteur dorsal est une division latérale de l'aire 6, bordée caudalement par M1 et médialement par SMA (Figure 3.1). PMd étant subdivisible en une large région caudale (PMDc, ou F2) et une petite région rostrale (PMDr, F7), c'est essentiellement à cette portion caudale qu'est attribuée une contribution dans la motricité des membres (Rizzolatti et al. 2014).

À l'opposé, outre son rôle dans le contrôle oculomoteur via la SEF et des évidences d'une participation à l'apprentissage moteur, l'état des connaissances sur les fonctions de PMDr (parfois appelé 'pre-PMd' ; Picard & Strick, 2001) au niveau du contrôle des membres est actuellement minimal (Rizzolatti et al., 2014). En discutant des caractéristiques anatomiques et fonctionnelles de PMd, nous nous intéresserons donc majoritairement à la vaste étendue du cortex prémoteur dorsal que couvre PMDc.

Débutant par ses relations anatomiques, le cortex prémoteur dorsal est singulièrement défini par ses fortes afférences visuospatiales et somatosensorielles issues du cortex pariétal postérieur (Johnson et al., 1993; Tanne et al., 1995; Johnson et al., 1996; Tanne-Gariepy et al., 2002). En particulier, les connections que partage PMd avec l'aire intrapariétale médiale (MIP) enfouie à l'intérieur du sillon séparant les aires pariétales 5 et 7 (voir Figure 3.1) sont révélatrices: MIP encode en effet la localisation de cibles à atteindre dans le champ visuel (Batista et al., 1999; Batista & Andersen, 2001; voir Andersen & Cui, 2009 pour revue). En termes de connexions frontales, PMd est densément interconnecté avec le cortex moteur primaire (Muakkassa & Strick, 1979; Stepniewska et al., 1993; Dum & Strick, 2005; Stepniewska et al., 2006; Dea et al., 2016; Hamadjida et al., 2016). L'aire communique aussi bilatéralement avec PMv (Kurata, 1991; Dancause et al., 2006b) et SMA (Luppino et al., 1993). Finalement, tout comme la SMA, PMd projette très fortement à la moelle épinière cervicale et lombaire via la CST, où ses terminaisons s'arrêtent toutefois à la zone intermédiaire de la moelle (He et al., 1993; Cheney et al., 2004). L'aire projette aussi bilatéralement à la PMRF (Keizer & Kuypers, 1989; Fregosi et al., 2017).

Comme le suggèrent ses connexions frontales et descendantes, PMd est capable de générer et d'influencer les mouvements. Sous microstimulation caudomédiane à rostrolatérale, on y trouve en effet une représentation somatotopique du corps partant des jambes, au tronc puis aux membres supérieurs proximaux jusqu'à distaux. Une représentation de la face et des yeux est aussi observé à la frontière rostrolatérale de l'aire (Godschalk et al., 1995; Preuss et al., 1996; Fogassi et al., 1999; Raos et al., 2003). En termes d'excitabilité, PMd présente un seuil relativement élevé vis-à-vis de M1 et des subdivisions prémotrices autres que pre-SMA (Cheney et al., 2004), quoique des seuils plus comparables ont été rapportés pour la portion caudale de sa somatotopie (Fogassi et al., 1999).

Une première fonction importante attribuée à PMd est dans l'intégration des informations sensorielles pour diriger l'action. Ainsi, dans l'une des premières et influentes études de Wise et collègues, Weinrich et Wise (1982) rapportent la présence dans PMd de cellules répondant sélectivement aux conditions régissant une tâche d'atteinte spatiale. Les auteurs exposent alors différentes classes de cellules actives tant en relation avec les signaux instructeurs que le déclenchement du mouvement. Parmi ces dernières, plusieurs montrent une activité soutenue durant l'intervalle séparant les deux instructions, laquelle signale la direction future du mouvement. De plus, bien que les cellules de l'aire soient sensibles aux stimuli visuels (voir aussi Fogassi et al., 1999), leur activité est spécifiquement liée à l'aspect instructif du signal plutôt qu'à une excitation purement sensorielle. En effet, de nombreuses cellules montrent la même activation et préférence directionnelle indépendamment de la modalité du signal instructeur (un voyant lumineux ou un son). Similairement, d'autres études montrent que cette activité est significativement plus faible pour un même signal si ce dernier n'est pas informatif (di Pellegrino & Wise, 1993). Ces études suggèrent donc que PMd contribue à déterminer la réponse adéquate aux instructions en encodant le mouvement d'atteinte approprié à exécuter pour chaque stimulus conditionnel aux modalités variées.

Cette contribution de PMd à la sélection de la réponse appropriée s'étend d'ailleurs à d'autres conditions que l'exécution d'un acte donné. Un aspect important est qu'elle discrimine aussi l'effecteur par lequel l'exécuter. En effet, durant la période de délai précédant l'atteinte vers une cible, différentes populations de cellules de PMd refléteraient l'instruction d'utiliser le bras contro- ou ipsilatéral (Hoshi & Tanji, 2000, 2002; Kurata, 2010). Plus encore, cette discrimination conditionnelle de l'effecteur s'étendrait à toute la représentation somatique de l'aire, où des populations neuronales somatiquement ségréguées encoderaient l'usage futur de la main ou du pied (Kurata, 1989). Finalement, d'autres évidences montrent que cet encodage concomitant dans PMd de la cible à atteindre et de l'effecteur à utiliser n'est pas le fruit de populations indépendantes travaillant en parallèle, mais plutôt celui d'une activité multiplexée. En effet, lors d'une tâche où des stimuli conditionnels arbitraires informaient sur la position de la cible et sur le bras à employer pour l'atteindre, Hoshi et Tanji (2000) ont observé qu'une grande proportion de cellules de PMd montraient une préférence pour la combinaison adéquate de ces éléments, représentant ainsi l'acte dans son ensemble. Ces résultats suggèrent donc un

rôle de PMd dans la sélection du mouvement, action et effecteur compris, en fonction d'indices conditionnels divers.

Des expériences de lésion supportent aussi ce rôle. En effet, la résection du cortex prémoteur latéral (incluant PMv à divers degrés, mais englobant systématiquement PMd) mène à l'incapacité d'exécuter une action appropriée sur la base de stimuli arbitraires (p.ex. tourner ou tirer une poignée en fonction d'un indice de couleur; Halsband & Passingham, 1982; Passingham, 1985, 1989). De façon similaire, une étude d'inactivation au muscimol ciblant spécifiquement PMd lors d'une tâche d'atteinte unidimensionnelle par flexion ou extension du poignet cause des erreurs catégoriques dans la direction du mouvement (Kurata & Hoffman, 1994). Ce déficit est d'ailleurs observé tant lorsque le signal instruisant la cible est visuospatial (un voyant lumineux sous la cible) que lorsqu'il est non-spatial et entièrement arbitraire (la couleur d'un voyant central). En ce qui concerne la discrimination du membre par PMd, ici aussi son inactivation au muscimol mène à des erreurs dans la sélection du bras (Kurata, 2010). Ensemble, ces études suggèrent donc un rôle spécifique de PMd dans la détermination des actions à entreprendre sur la base de stimuli externes, où varient tant les types d'actions à entreprendre (i.e. acte, direction, effecteur) que les conditions les invoquant (indices visuospatiaux, arbitraires visuels ou auditifs).

Une seconde fonction majeure de PMd, sensiblement différente, est le contrôle visuospatial des mouvements d'atteinte. Comme plusieurs des tâches précédentes le rapportent, l'activité de PMd encode la direction du mouvement avant son exécution. Plusieurs évidences suggèrent toutefois que cette activité directionnelle n'indique pas seulement la sélection catégorique de cette direction, mais qu'elle est utilisée pour planifier et guider les mouvements d'atteinte dans l'espace continu (Riehle & Requin, 1989; di Pellegrino & Wise, 1993; Kurata, 1993; Johnson et al., 1996). D'abord, lors de tâches où un mouvement est réalisé vers l'une de 8 cibles distribuées excentriquement, di Pellegrino et Wise (1993) ainsi que Crammond et Kalaska (1996, 2000; voir aussi Cisek et al., 2003) ont montré que la préférence directionnelle des cellules de PMd semble suivre un gradient angulaire. Ce type d'encodage, visible tant durant la période préparatoire que durant l'exécution du mouvement expose donc une sensibilité spatiale supérieure à celle rapportée par les tâches impliquant deux cibles spatialement opposées. De surcroît, en considérant collectivement le gradient directionnel de



chaque cellule (représenté comme une sommation de fonctions cosinus pondérées), l'activité populationnelle obtenue peut alors encoder de façon préparatoire l'ensemble des directions futures du mouvement d'atteinte. Finalement, d'autres études suggèrent que PMd encode certains autres éléments spatiaux de la tâche, tels que l'amplitude d'un mouvement directionnel ou, vu autrement, la distance de la cible (Messier & Kalaska, 2000).

Ces observations ont démarré une multitude d'investigations sur la nature exacte de l'information spatiale qu'encode l'aire, lesquelles ont clarifié que PMd est moins directement concerné par l'articulation intrinsèque du membre, mais reflète plutôt la relation visuospatiale liant la cible au mouvement requis. D'abord, la préférence directionnelle de la cible est fortement influencée par l'orientation du regard, et donc de sa position sur la rétine (Boussaoud, 1995). Ensuite, Shen et Alexander (1997) montrent que les cellules de PMd maintiennent leur préférence directionnelle pour l'orientation visuelle lors d'une tâche où le couplage entre le mouvement réel du bras vers une cible et le retour visuel du mouvement est pivoté de 90°. Similairement, la majorité des cellules de PMd maintiennent leur décharge préférentielle vers la direction visuospatiale d'une cible indépendamment du bras produisant le mouvement d'atteinte, cela bien que la direction du mouvement en référence à l'épaule (tout comme le patron d'activation musculaire) soit largement différente pour chaque bras (Cisek et al., 2003). Ces résultats suggèrent que PMd encode la position de la cible dans le champ visuel plutôt que la direction du mouvement. Finalement, en cartographiant les gradients de responsivité des cellules de PMd dans une tâche d'atteinte avec le bras où varient sa position de départ, celle de la cible ainsi que le point de fixation, Pesaran et al. (2006) ont plus explicitement suggéré que cet encodage mettrait en relation la position de la cible vis-à-vis de la main dans un cadre de référence rétinien, contribuant de cette façon au guidage spatial du membre vers la cible.

Une dernière notion d'importance concerne le rôle de PMd dans la préparation des mouvements lorsque plusieurs options sont activement considérées, où l'aire semble alors intégrer parallèlement les informations conditionnelles indiquant chaque option. En effet, lors d'une tâche d'atteinte directionnelle où deux cibles potentielles sont offertes, les deux populations de cellules dont la direction préférentielle coïncide avec ces options s'activent simultanément (Cisek & Kalaska, 2002, 2005). Ce n'est que lorsque l'instruction d'atteindre l'une de ces cibles est confirmée que l'activité cesse dans la population reflétant l'autre

direction. Cette observation indique que l'activité simultanée observée dans PMd durant la période où subsistent deux cibles d'atteinte potentielles reflète une préparation concomitante de deux plans d'action. Cette activité refléterait aussi le processus de sélection de la cible (ou son résultat) puisqu'elle prédit les erreurs de l'animal (Cisek & Kalaska, 2005).

Dans les tâches conditionnelles présentées jusqu'à maintenant, les stimuli instructifs sont assumés être immédiatement compréhensibles et sans équivoque. En réalité, toutefois, les évidences sensorielles transmettant ces instructions sont cependant lacunaires, bruitées et sujettes à conflits vis-à-vis d'évidences alternatives (Findling & Wyart, 2021). Un modèle influent tenant compte de cette réalité est que le substrat neuronal responsable de décider, par exemple, entre deux actions potentielles engage différentes populations cellulaires compétitionnant jusqu'à ce que l'une atteigne un seuil de certitude (p.ex Carpenter & Williams, 1995; voir aussi Cisek et al., 2009). Vues sous ce paradigme, les tâches discutées précédemment bombardent promptement le sujet d'évidences limpides. Qu'en est-il toutefois des situations où l'action adéquate demande une délibération plus graduelle ou incertaine? Ici aussi, PMd semble impliqué dans la détermination de la réponse appropriée. Lors de tâches d'atteinte où l'information sur la cible correcte s'accumule graduellement et où l'animal peut agir à tout moment, on observe que l'activité populationnelle de PMd reflète l'accumulation des évidences pour et contre chaque mouvement. Non seulement cette activité prédit-elle, comme pour les autres expériences décrites jusqu'à maintenant, la décision finale de l'animal, elle signale même le moment précis – l'atteinte du seuil – où l'animal s'engage à produire le mouvement (Thura & Cisek, 2014). La perturbation de PMd par microstimulation influence par ailleurs la durée de ce processus décisionnel sans toutefois affecter l'initiation du mouvement (Thura & Cisek, 2020), départageant donc cette dernière fonction que nous avons associée à la région médiale de l'aire 6. Cette brève incursion dans le domaine de la prise de décision est pertinente car elle suggère un mécanisme par lequel le PMC produit les réponses appropriées à des conditions claires et étend ce rôle aux délibérations libres entourant le choix de nos mouvements face aux conditions complexes et ambiguës de l'environnement naturel.

En somme, les études présentées pointent le plus largement vers une propriété essentielle de de PMd dans intégration de la signification motrice des informations sensorielles. D'une part, cette fonction s'exprime via son rôle dans la sélection de l'action appropriée à une

condition donnée en associant cette action aux stimuli arbitraires qui l'appellent. De l'autre, elle s'exprime via sa contribution au guidage visuospatial des mouvements en préparant le mouvement approprié sur la base de la position relative de l'effecteur et de la cible dans le champ visuel. Dans les situations permettant de cerner un nombre restreint d'actions possibles auxquelles prêter attention, l'activité de PMd reflète l'intégration des évidences favorisant chacune d'entre elles. L'aire est ensuite en mesure d'influencer la production de ces actes moteurs par ses projections à M1 ainsi que descendantes, chacune couvrant tous les membres.

#### 3.2.4 Le cortex prémoteur ventral (PMv)

Le cortex prémoteur ventral forme la seconde subdivision latérale majeure du cortex prémoteur. Il est séparé du cortex prémoteur dorsal par l'extension postérieure (ou *spur*) du genu du sillon arqué (Figure 3.1). PMv peut être subdivisé en deux régions: PMVc (sa portion caudale, correspondant au champ F4) et PMVr (plus rostrale, correspondant à F5). Ces subdivisions contribuent toutes deux à la motricité des membres supérieurs, mais semblent différer dans leur fonction exacte. Elles seront donc traitées individuellement après une introduction générale de l'aire.

Dans son ensemble, PMv est caractérisé par une dense interconnexion avec la représentation du membre supérieur de M1, où bien qu'elle concerne toute son étendue proximo-distale, cette interconnexion a particulièrement été détaillée au niveau de la main (Dum & Strick, 2005; Dancause et al., 2006a; 2006b; Dea et al., 2016; Hamadjida et al., 2016). PMv communique de même fortement avec SMA et reçoit des projections du cortex somatosensoriel primaire et secondaire ainsi que de régions du PPC intégrant des informations visuelles et somatiques (précisées plus bas; Ghosh & Gattera, 1995; Tanne-Gariepy et al., 2002; Dum & Strick, 2005). Ces patrons de connexions cortico-corticales font de PMv une région particulièrement adaptée au guidage sensoriel des membres supérieurs. En congruence, la stimulation de l'aire révèle une large représentation à bas seuil des membres antérieurs et de la musculature orofaciale, sans représentation des membres postérieurs (Gentilucci et al., 1988; Rizzolatti et al., 1988; Preuss et al., 1996; voir aussi Dancause et al., 2008). Là où ses réponses orofaciales semblent résider plus caudalement, PMv présente aussi une somatotopie caudo-rostrale du bras évoluant de mouvements proximaux vers une représentation étendue de la main.

Comme le suggèrent ces aspects, un rôle fonctionnel majeur de PMv semble être dans le guidage spatial des membres supérieurs (Kurata & Tanji, 1986). Toutefois, contrairement à la sensibilité à la fois conditionnelle et visuospatiale de PMd lors de tâches d'atteinte, l'activité de PMv apparaît plus spécifiquement sensible aux informations visuospatiales (Hoshi & Tanji, 2004b, 2006; Yamagata et al., 2009). L'inactivation au muscimol de PMv lors d'une tâche de mouvement directionnel du poignet mène d'ailleurs à des déficits dans l'amplitude et la vitesse du mouvement vers la cible, mais à peu d'erreurs conditionnelles (Kurata & Hoffman, 1994; Kurata, 2010). Tel que mentionné, chacune des subdivisions de PMv semble toutefois impliquée dans des aspects distincts de ce contrôle spatial.

D'abord, PMVc (F4) semble jouer un rôle central dans l'encodage de l'espace péripersonnel (c.-à-d. la relation spatiale entre le corps et les objets dans l'environnement immédiat) et la conduite d'actions localisées dans cet espace. D'une part, en termes d'afférences pariétales, PMVc est la cible préférentielle de projections issues du cortex intrapariétal ventral (VIP), une aire associative multimodale sensible à la localisation visuelle et somatosensorielle du corps et d'objets dans l'espace péripersonnel (Grefkes & Fink, 2005). Ensuite, une majorité de neurones dans PMVc répondent tant aux stimuli somatosensoriels que visuels (Fogassi et al., 1996). Ils présentent d'ailleurs caractéristiquement des champs récepteurs visuels dont le cadre de référence semble être une zone précise de sensibilité tactile sur le corps, de telle façon que le champ récepteur de ces cellules correspond à un emplacement visuospatial constant vis-à-vis du segment corporel (p.ex. la face dorsale de l'avant-bras). Ces neurones sont de plus particulièrement sensibles à l'approche d'un objet dans cet espace péripersonnel, indiquant une contribution à la détermination dynamique de la relation spatiale entre effecteur et objet (Graziano et al., 1997). Finalement, les neurones de PMVc déchargent avec les mouvements d'atteinte (Gentilucci et al., 1988), suggérant un rôle dans la planification et le suivi des interactions impliquant les membres supérieurs dans l'espace péripersonnel. L'ablation ou l'inactivation plus générale de PMv supporte ce rôle, montrant des déficits dans l'attention et la génération de mouvements dans l'espace péripersonnel controlatéral (Rizzolatti et al., 1983; Schieber, 2000).

Une dernière fonction pertinente de PMVc, plus spécifiquement d'une portion frontalière à PMd appelée la zone polysensorielle (PZ; voir Graziano & Cooke, 2006b pour

revue), est cohérente avec la sensibilité de l'aire aux interactions dans l'espace péripersonnel. En effet, à l'opposé de protocoles usuels d'ICMS présentant pour l'aire une représentation normale de la portion supérieure du corps controlatéral, sa microstimulation prolongée sur 500 millisecondes dévoile spectaculairement un lot de mouvements défensifs divers. Ces mouvements semblent caractéristiquement impliquer des réponses de protection ou d'évitement liées à la position référée du locus de stimulation corticale, incluant par exemple des esquives et le blocage d'une attaque imaginaire avec le bras (Graziano et al., 2002; Cooke & Graziano, 2003, 2004a). Graziano et Cooke (2006b) ont suggéré que cette région (travaillant de pair avec la région pariétale VIP; voir aussi les expériences de Stepniewska et al., 2005) aurait pour rôle le maintien d'une marge de sécurité autour du corps et la coordination des actions dans le but de le défendre d'atteintes physiques externes. La désinhibition et l'inactivation réversibles de la PZ semblent d'ailleurs confirmer ce rôle en montrant respectivement une surexpression et une réduction des réactions défensives élicitées par un stimulus réel sous la forme de bouffées d'air (Cooke & Graziano, 2004b).

À l'opposé de PMVc, la subdivision PMVr (F5) est spécifiquement impliquée dans un autre rôle largement associé au cortex prémoteur ventral : la manipulation d'objets. En effet, d'abord au niveau anatomique, PMVr reçoit des projections plus spécifiques du cortex intrapariétal antérieur (AIP), une aire sensible aux caractéristiques spatiales et dimensionnelles d'objets et connue pour participer au contrôle de la préhension (Sakata et al., 1995; Binkofski et al., 1998; Murata et al., 2000; Grefkes & Fink, 2005). Ensuite, au niveau fonctionnel, Rizzolatti et al. (1988) ont observé dans F5 différentes populations de neurones dont l'activité corrèle avec certaines actions spécifiques des membres supérieurs distaux. Ces actions incluent prendre un objet avec la main, le tenir statiquement ainsi que le porter vers la bouche.

Une contribution plus profonde au contrôle de la préhension se dégage aussi de ces données puisque l'activité dans PMVr de neurones actifs durant le mouvement montre une spécificité au type de préhension (p.ex. avec précision du bout des doigts ou en prise par toute la main; Rizzolatti et al., 1988; Murata et al., 1997; Raos et al., 2006). Une évidence parallèle de cette contribution est d'ailleurs que plusieurs neurones de PMVr répondent spécifiquement à la présentation de certains objets tridimensionnels (Murata et al., 1997) où cette spécificité est conséquente au type de préhension nécessaire pour l'obtenir (Raos et al., 2006). De surcroît,

l'inactivation réversible de l'aire mène à des déficits dramatiques dans l'articulation anticipatoire de la main précédant son contact avec l'objet (ou *preshaping*), laquelle est alors largement inappropriée pour sa préhension. Suivant le contact, des changements graduels dans la conformation de la main vers une stratégie préhensile valide (semblablement secondaires à un retour tactile) indiquent que ces déficits sont spécifiquement liés à la planification de la préhension, et non à des problèmes dans la motricité de base de la musculature manuelle (Fogassi et al., 2001). Ensemble, ces données sont donc fortement indicatives d'un encodage dans PMVr de l'action préhensile à entreprendre.

PMVr a aussi fait l'objet d'une investigation des réponses comportementales élicitées par ICMS prolongée, laquelle évoque des mouvements de la main vers la bouche, impliquant systématiquement une posture de préhension et couramment une ouverture de la bouche. Comme pour leur interprétation de la fonction de F4 dans la production de mouvements défensifs (Graziano & Cooke, 2006a), ces observations s'insèrent dans une suggestion plus large que les différentes régions du cortex moteur et prémoteur forment en réalité des cartes comportementales éthologiques (Graziano et al., 2002). Cette région de PMVr aurait donc une fonction spécialisée dans le positionnement d'objets ou de nourriture à la bouche à l'aide des mains.

Il doit finalement être mentionné que PMVr est largement connu pour renfermer une classe particulière de neurones dits 'miroirs', activés tant lorsque le primate réalise une action impliquant un objet que lorsqu'il observe un autre individu réaliser une action similaire. L'activité de ces neurones semble spécifiquement encoder la signification visuelle de l'action, puisqu'ils ne déchargent pas si l'action observée (autrement identique) n'inclut pas l'objet, ou si l'objet seul est présenté (di Pellegrino et al., 1992; Gallese et al., 1996; Rizzolatti et al., 1996). Comme lors du mouvement, certains neurones répondent d'ailleurs strictement à un type précis de posture préhensile (Gallese et al., 1996). Cette particularité a mené Rizzolatti et collègues (1996; 2001) à proposer que l'aire F5 contient un système de neurones miroir dont la fonction serait la compréhension du sens des actions réalisées par d'autres agents, permettant entre autres leur imitation ultérieure. Néanmoins, cette fonction de reconnaissance des actions ne semble plus être propre à PMVr, puisque des neurones miroirs ont depuis été découverts

dans plusieurs régions du système moteur, incluant M1, PMd ainsi que différentes régions du cortex pariétal (pour revues, voir Kilner & Lemon, 2013; Schieber, 2013).

En résumé, PMv semble particulièrement concerné par le traitement de l'information visuospatiale et somesthésique en signaux spécifiant la localisation relative et les caractéristiques d'objets adjacents avec lesquels interagir au moyen des membres supérieurs et de la face. L'aire semble s'être spécialisée en deux sous-régions caudale et rostrale, respectivement responsables de contrôler la relation spatiale entre l'environnement et le corps dans l'espace péripersonnel et responsables de déterminer les stratégies préhensiles permettant d'interagir avec les objets de l'environnement.

### *3.2.5 Sommaire*

Il est maintenant clair que les différentes subdivisions du cortex prémoteur du primate contribuent à des aspects complémentaires de la motricité, chacun instinctivement nécessaire à la production du comportement naturel. Ces aspects incluent d'une part l'intégration des informations sensorielles permettant l'association apprise entre une condition donnée et la production d'une action appropriée (principalement PMd) ainsi que le guidage précis de telles actions dans l'espace (PMd et PMv). Ils incluent de même l'assemblage et l'initiation de ces actions en séquences ordonnées, permettant l'émergence d'actions plus complexes (SMA et pre-SMA), et la capacité de sanctionner le choix, l'inhibition et le changement rapide d'actions lorsque nécessaire (pre-SMA).

## **3.3 Le cortex prémoteur du chat**

Ayant amplement détaillé ici les connaissances entourant le rôle du cortex prémoteur du primate dans la motricité, nous étayerons maintenant celles entourant un rôle similaire du cortex prémoteur du chat. Elles clarifieront d'une part son potentiel de contribuer fortement à la motricité, mais exposeront aussi la nécessité pour cette thèse d'une comparaison détaillée avec les fonctions du cortex prémoteur du primate. En effet, comparé à ce dernier, le cortex prémoteur du chat a fait l'objet d'études fonctionnelles beaucoup plus limitées.

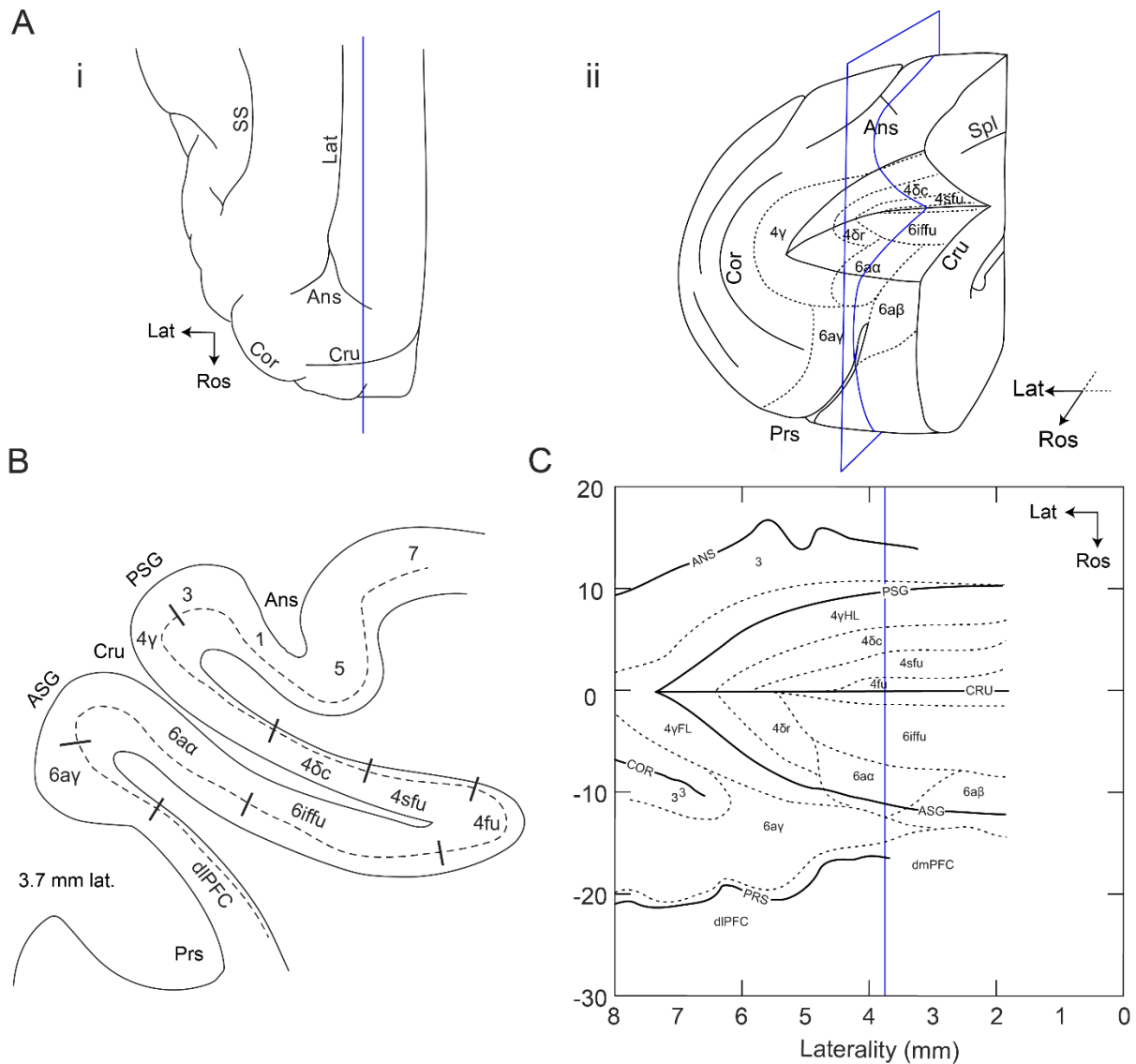


Figure 3.4. Anatomie du sillon péricrucié du chat. A. Vue dorsale (i) et frontale (ii) du cortex péricrucié du chat, avec le sillon ouvert à droite. La majorité du cortex agrulaire du chat est enfouie dans ce sillon. En B, une coupe sagittale (latéralité rapportée en bleu en A et C), montre la localisation relative des différentes subdivisions. En C, une carte aplatie de toute la surface exposée et enfouie de la région péricruciée est présentée. L'axe vertical, lequel suit sagittalement les circonvolutions du cortex, est aligné sur le fundus du sillon Cruciate (0 mm).

L'aire a néanmoins été relativement bien caractérisée au niveau anatomique et quelques études de stimulation témoignent de son influence motrice. Outre ces dernières, et à défaut d'avoir investigué son activité durant le contrôle des membres, l'état des connaissances sur ses



fonctions générales et sur celles, potentiellement plus spécifiques, de ses subdivisions est extrêmement limité. Rassemblées ici, ces données supportent néanmoins une capacité de l'aire à exercer un rôle majeur dans le contrôle (et possiblement la planification) des mouvements.

### *3.3.1 Identification et subdivision du cortex prémoteur du chat*

Chez le chat, une première question à soulever concerne l'identification de la région correspondant au cortex prémoteur défini et décrit précédemment chez le primate. Comme le cortex agrulaire du primate, celui du chat a aussi été fractionné cytoarchitectoniquement. On y trouve certainement une aire 6 définie sous les mêmes critères. En effet dans leur étude classique, Hassler et Muhs-Clement (1964) identifièrent les aires 4 et 6 dans la région péricruciale du cortex frontal et divisèrent l'aire 6 en trois régions, les aires 6 $\alpha$ , 6 $\beta$  et 6iffu. Ils scindèrent toutefois aussi l'aire 4 en multiples régions, les aires 4 $\gamma$ , 4 $\delta$ , 4sfu et 4fu. Ici, à l'inverse du primate et de l'humain où l'aire 4 dans son ensemble est ordinairement associée au cortex moteur primaire, les évidences suggèrent que celui du chat réside exclusivement dans la large subdivision 4 $\gamma$  de l'aire 4 (Avendano et al., 1992). Il a plutôt été proposé que les autres subdivisions de l'aire 4 soient considérées comme aires motrices secondaires candidates, aux côtés des subdivisions de l'aire 6 (Avendano et al., 1992; Ghosh, 1997c).

Plus récemment, Avendano et al. (1992) ont étendu rostralement l'aire 6 $\alpha$  et restreint l'aire 6 $\beta$  à sa partie la plus médiale, renommant sa portion rostro-latérale, qui parcourt la banquette dorsale du sillon présylvien, l'aire 6 $\alpha\gamma$ . Ghosh (1997a, b), cette fois sur la base de différences dans leurs projections anatomiques, a ensuite séparé l'aire 4 $\delta$  en une région caudale (4 $\delta$ c) et rostrale (4 $\delta$ r), divisées par le fundus du sillon cruciate. Tel que mentionné, toutes ces subdivisions sont retrouvées dans la région péricruciale du cortex frontal du chat (Figure 3.4). En son centre, le sillon cruciate, profond de près d'un centimètre, s'étend quasi-horizontalement de la fissure longitudinale (avec laquelle il forme une croix, d'où son nom) jusqu'à environ 8 mm latéralement. Présentant une surface interne d'environ 120 mm<sup>2</sup> (Delgado & Livingston, 1955), ce vaste sillon renferme la majorité du cortex agrulaire, incluant toutes les subdivisions motrices secondaires de l'aire 4 (4 $\delta$ r, 4 $\delta$ c, 4sfu et 4fu), l'aire 6iffu ainsi qu'une part significative de l'aire 4 $\gamma$  et des aires 6 $\alpha$  et 6 $\beta$ . Seule l'aire 6 $\alpha\gamma$ , singulièrement rostrale, y échappe complètement.

### 3.3.2 *Connexions anatomiques du cortex prémoteur du chat*

Comme chez le primate, les connexions anatomiques générales du cortex prémoteur du chat supportent une capacité fonctionnelle importante vis-à-vis de la motricité. D'abord, en termes de projections, cette région possède un accès direct au cortex moteur primaire. En effet, toutes les subdivisions de l'aire 6 et de l'aire 4 projettent à l'aire 4 $\gamma$ , quoique l'intensité de ces projections varie largement d'une région à l'autre : les aires 6 $\alpha\gamma$ , 4 $\delta r$ , 4 $\delta c$  y projettent ainsi fortement, 6 $\alpha\alpha$  et 4sfu, plus modérément, tandis que les aires 4fu, 6 $\alpha\beta$  et 6iffu ne présentent que de très faibles projections (Ghosh, 1997a). Ensuite, plusieurs des subdivisions prémotrices présentent des afférences corticospinales significatives, notamment les aires considérées excitables par Ghosh (1997c) : les aires 4 $\delta c$  et 4 $\delta r$  projettent ainsi densément à la moelle cervicale et lombaire, tandis que les aires 6 $\alpha\alpha$  et 6 $\alpha\gamma$  projettent uniquement à la moelle cervicale (6 $\alpha\gamma$  plus fortement que 6 $\alpha\alpha$ ). Plus rares sont les projections corticospinales émanant des autres subdivisions (Armand, 1982; Ghosh, 1997c; voir toutefois Catsman-Berrevoets et Kuypers, 1981; Keizer et Kuypers, 1984, qui rapportent de plus denses projections). Finalement, une autre voie motrice dont dispose le cortex prémoteur du chat est la voie cortico-réticulospinale, accessible via ses projections à la formation réticulée pontomédullaire du tronc cérébral. En effet, les aires 4 et 6, et tout particulièrement les subdivisions 6 $\alpha\alpha$ , 6 $\alpha\beta$  et 6 $\alpha\gamma$ , projettent fortement à la PMRF (Keizer & Kuypers, 1984; He & Wu, 1985; Matsuyama & Drew, 1997; Rho et al., 1997; Kably & Drew, 1998a).

Outre ses projections descendantes, les afférences corticales et sous-corticales au cortex prémoteur du chat sont aussi informatives sur sa contribution à la motricité, notamment dans l'intégration d'information sensorielle et contextuelles, étayée précédemment pour le cortex prémoteur du primate. Ainsi, les principales afférences corticales aux subdivisions prémotrices du chat incluent le cortex préfrontal, le cortex pariétal postérieur (aires 5 et 7), des régions visuelles extrastriées ainsi que du cortex cingulaire, le cortex moteur primaire ainsi que le cortex somatosensoriel (Olson & Jeffers, 1987; Ghosh, 1997d, a). La densité de ces afférences est toutefois fortement variable d'une subdivision à l'autre. Par exemple, l'influence du cortex préfrontal et de l'aire 7 semble être préférentiellement tournée vers les aires 6iffu, 6 $\alpha\alpha$  et 6 $\alpha\beta$ , tandis que le cortex moteur primaire, somatosensoriel et l'aire 5 projettent principalement aux aires 6 $\alpha\gamma$ , 4 $\delta c$  et 4 $\delta r$  (Ghosh, 1997a, d).

L'on notera aussi que les connexions que partage le cortex prémoteur du chat avec ces structures intégratives sont en réalité largement bidirectionnelles. En particulier, les travaux d'Olson et collègues ont montré que l'aire 6 du chat projette au cortex cingulaire antérieur et postérieur (Musil & Olson, 1988; Olson & Musil, 1992), projette à une région de l'aire 7 comparable au lobule pariétal inférieur du primate (Olson et Lawler 1987) et projette finalement à la portion dorsale du cortex préfrontal (Musil et Olson 1988). Ces aspects suggèrent donc un rapport étroit entre l'influence rétroactive du PMC félin sur le traitement visuel et contextuel dont il est tributaire, et ses fonctions motrices putatives.

Un autre aspect anatomique d'importance concerne le fort degré d'interconnexion entre les subdivisions prémotrices, où chacune est la cible de plusieurs autres subdivisions. Par exemple, bien que l'aire 6 $\gamma$  ne soit pas une cible majeure d'afférences préfrontales, elle reçoit des projections importantes des aires 6 $\beta$  et 6 $\alpha$ , qui en sont des cibles directes. De même, les aires 4 $\beta$ , 6 $\beta$  et 6 $\beta$ , qui projettent peu au cortex moteur primaire, projettent toutefois substantiellement aux divisions de l'aire 4 $\delta$ , source importante de projections à l'aire 4 $\gamma$  et à la moelle épinière. Sans fonction clairement imputable à ce point de l'introduction, ces fortes interconnexions offrent néanmoins une multiplicité de chemins par lesquels chacune de ces subdivisions peut exercer un rôle distinct dans le contrôle de la motricité.

### *3.3.3 Études fonctionnelles du cortex prémoteur du chat : réponses à la stimulation*

À l'inverse du primate, le cortex prémoteur du chat n'a été la cible directe que d'une poignée d'études fonctionnelles. En effet, bien que les premières expériences de stimulation électrique ciblant la surface du cortex péricrucial du chat datent de plus d'un siècle (Ferrier, 1886; Stout, 1917), il fallut attendre Delgado et Livingston (1955) pour l'exploration, chez l'animal anesthésié, de toute l'étendue du cortex agrulaire dissimulé à l'intérieur des sillons cruciaux et présylvien. Faisant usage d'intensités de stimulation considérables au vu des standards d'aujourd'hui, cette exploration du « cortex moteur » du chat – à ce moment encore une région histologiquement indifférenciée – révéla néanmoins la présence d'une représentation motrice robuste au sein de ces régions enfouies maintenant attribuée au cortex prémoteur.

Nous devons toutefois leur cartographie détaillée aux études relativement récentes de Ghosh (1997c), aussi chez l'animal anesthésié, qui invoque les subdivisions cytoarchitectoniques discutées précédemment dans une exploration systématique de l'ensemble du cortex péricrucié. Faisant usage de courts trains de microstimulation intracorticale et à l'affût des mouvements évoqués, il note ainsi une représentation des membres antérieurs et postérieurs controlatéraux dans les subdivisions 4δc et 4δr de même qu'une représentation des membres antérieurs et de la face dans les subdivisions 6αα et 6αγ. Pour toutes ces aires, le seuil de stimulation permettant d'évoquer les réponses est significativement plus élevé que pour l'aire 4y, cela à l'exception de l'aire 6αγ, où les réponses faciales sont alors évocables à faibles intensités (voir aussi Iwata et al., 1990). Ghosh note par contre l'absence de réponses dans les autres subdivisions 4sfu, 4fu, 6iffu et 6αβ.

En ce qui concerne la stimulation chez l'animal éveillé, aucune n'a investigué la profondeur des sillons où se trouve la majorité du cortex prémoteur. Des études plus anciennes ciblant la surface accessible du cortex et faisant usage de stimulations prolongées (variant de centaines de millisecondes à quelques secondes), ont toutefois démontré la capacité du cortex prémoteur (identifiable d'après leurs figures et coordonnées) à produire des mouvements complexes et à altérer le comportement naturel (Clark & Ward, 1937; Delgado, 1952b, a). Delgado rapporte entre autres, pour les régions manifestement à l'intérieur de l'aire 6, que certaines stimulations causent des dysmétries durant l'atteinte d'une cible avec la patte controlatérale, tandis que d'autres produisent un arrêt complet et instantané des activités de l'animal sans perte visible de tonus postural. Tel que mentionné, leur localisation exacte est toutefois incertaine. À l'opposé, la seule étude de stimulation identifiant et stimulant spécifiquement les aires 4 et 6 du chat en conditions éveillée (Nieoullon & Rispal-Padel, 1976) s'est aussi limitée à la portion prémotrice accessible à la surface corticale (essentiellement, donc, la partie visible de l'aire 6a sur le gyrus sigmoïde antérieur médial et entourant le sillon présylvien). Bien qu'elle ne distingue pas les subdivisions de l'aire 6, elle confirme néanmoins la présence en cette région d'une représentation des membres antérieurs et de la tête capable de produire, durant l'éveil, des mouvements vigoureux lorsqu'activée par les méthodes de microstimulation intracorticale modernes. Finalement, d'autres travaux à la recherche d'une aire visuelle frontale (*frontal eye field*, FEF) chez le chat ont rapporté la présence de réponses oculomotrices à la stimulation de la banque ventromédiane du sillon cruciate ainsi que dans la

banque latérale du sillon présylvien, toutes deux appartenant à l'aire 6 (Schlag & Schlag-Rey, 1970; Guitton & Mandl, 1974, 1978b).

Mises en commun, la conclusion majeure de toutes ces études est que le cortex prémoteur du chat renferme, comme chez le primate, une mosaïque de représentations motrices diversement excitables. Bien qu'exploratoires, les réponses complexes et robustes élicitées par leur stimulation prolongée durant l'éveil, certaines s'apparentant à des actions naturelles, sont ici indicatives d'un rôle majeur de la région dans le contrôle du comportement moteur.

### *3.3.4 Études fonctionnelles du cortex prémoteur du chat : activité neurale*

Outre les études de stimulation électrique, l'investigation fonctionnelle du cortex prémoteur du chat est extrêmement limitée. Notamment, son activité neuronale durant une tâche motrice impliquant les membres n'a, jusqu'à la présente thèse, jamais été étudiée. À notre connaissance, seules deux séries d'études ont explicitement évalué l'activité du cortex prémoteur. La première, par notre laboratoire (Kably & Drew, 1998b), rapporte la présence de champ récepteurs somatiques impliquant la tête et les membres au niveau des cellules corticoréticulaires de la région 6a. La seconde concerne l'activité et les champs récepteurs de cellules lors de stimulations visuelles sur l'ensemble du cortex péricrucial (Weyand & Gafka, 1998; Weyand et al., 1999; voir aussi Guitton & Mandl, 1978a). Weyand et al. (1999) ont ainsi évalué la sensibilité de multiples neurones du cortex frontal du chat à des stimuli visuels rétino-topiques. Identifiant clairement toutes les subdivisions des aires 4 et 6, les auteurs rapportent spécifiquement l'aire 6 $\alpha$  comme la plus excitable parmi toutes les aires étudiées, suivie par le reste de l'aire 6 ainsi que les aires 4 $\delta$ , 4sfu et 4fu, répondant plus modérément. L'aire 4 $\gamma$ , en comparaison, est peu sensible. Les auteurs notant l'usage d'un anesthésiant connu pour faciliter la responsivité neuronale aux stimuli sensoriels, ces données sont au minimum indicatives d'un accès sériel ou distribué des subdivisions prémotrices à l'information visuelle.

Un autre aspect de la relation entre l'aire 6 et la vision fut testé expérimentalement par Weyand et Gafka (1998), qui enregistrèrent l'activité de la région 6a médiale (6 $\alpha$  et 6 $\beta$ ) durant une tâche oculomotrice impliquant des saccades vers une cible. Cette étude semble d'ailleurs représenter la seule investigation fonctionnelle ciblant l'activité prémotrice durant la

participation active du chat à une tâche. Ils rapportent ainsi dans cette région un grand pourcentage de neurones répondant à des aspect attentionnels ou intentionnels liés à la performance de la tâche, notant par exemple une sensibilité augmentée pour un même stimulus visuel lorsque ce dernier est actionnable (p.ex. représente la cible). Similairement, la plupart des cellules systématiquement testées répondent à une période de fixation même après extinction du signal lumineux l'instruisant. Par ailleurs, environ 30% présentaient une activité anticipatoire, le plus fréquemment liée aux signaux annonçant l'arrivée imminente d'un nouvel essai ou la délivrance d'une récompense. La plupart de ces cellules n'était toutefois pas sensibles à la délivrance de la même récompense en dehors de la tâche, soulignant l'aspect conditionnel de leur activité. En annoté plus dramatique est l'observation, cette fois chez le chat entièrement éveillé, de Pigarev (1984), qui rapporte dans ce qui semble être la portion caudale de l'aire 6α l'existence de neurones répondant à des stimuli visuels comportementalement attractifs tels que la présentation d'un oiseau papillonnant, mais ne répondant pas à une variété de stimuli visuels plus simples.

### *3.3.5 Études fonctionnelles du cortex prémoteur du chat : effet de lésions*

Bien que plusieurs études aient inclu le PMC du chat dans de larges lésions frontales (voir p.ex. Markowitsch & Pritzel, 1976), ces dernières, hautement expansives, ciblaient à ce moment le cortex préfrontal. L'étude la plus proche d'une lésion spécifique du cortex prémoteur du chat serait probablement par Stepień (1974), qui rapporte avoir lésé une région correspondant approximativement à l'aire 6αβ (cf. Kreiner, 1971 pour localisation). Quoique ses lésions s'étendent en partie au cortex préfrontal dorsomédian (dmPFC), l'étude rapporte un déficit intéressant dans une tâche de conditionnement opérant. Dans cette dernière, deux mangeoires équipées de sources sonores sont placées à quelques mètres, gauche et droite, devant l'animal, où chaque signal sonore lui indique de se diriger vers la mangeoire opposée pour obtenir sa récompense. Initialement excellent à la tâche, la lésion semble rendre l'animal incapable d'associer la bonne réponse au stimulus conditionnel, se dirigeant plutôt obstinément vers la source du signal. Ces difficultés persistent après un lent réapprentissage sous la forme de larges détours et changements brusques de direction durant son approche. Quoique plusieurs interprétations fonctionnelles soient possibles, ce type de déficit n'est évidemment pas sans

rappeler l'effet, discuté plus tôt, de certaines lésions du cortex prémoteur du primate compromettant la liaison stimulus-réponse lors de la performance d'actions contextuelles.

### *3.3.6 Sommaire*

En conclusion, les évidences sur la base des études de microstimulation et de connexions anatomiques suggèrent fortement une contribution du cortex prémoteur du chat au contrôle de la motricité. Bien que beaucoup plus précaires, les évidences issues d'enregistrements neuronaux et de lésions durant la performance de tâches oculomotrices et conditionnelles pointent aussi en ce sens. Ensemble, ces évidences soulèvent ainsi plusieurs parallèles généraux entre l'organisation du cortex prémoteur du chat et du primate, amenant à suggérer que le PMC du chat pourrait contribuer à la planification des mouvements de façon similaire au primate. Il importe maintenant d'évaluer les évidences multi-espèce supportant directement la contribution de cette structure au contexte qui nous intéresse principalement: la locomotion sous guidage visuel.





## **Chapitre 4. Contribution du cortex prémoteur au contrôle de la locomotion**

Comme nous l'avons vu dans le dernier chapitre, les études chez le primate sont largement responsables de notre conception des processus variés que le cortex prémoteur incarne vis-à-vis du contrôle des mouvements volontaires. Ces études sont toutefois essentiellement concernées par l'atteinte et la préhension. Par contraste, en ce qui concerne la locomotion, les études fonctionnelles du cortex prémoteur chez l'animal sont rarissimes et aucune n'interroge sa contribution aux modifications de la démarche. C'est plutôt chez l'humain que l'on retrouve la majorité des études rapportant directement une contribution prémotrice à la marche. Néanmoins, leur rareté ainsi que les limitations inhérentes aux méthodes utilisées empêchent de clarifier la nature exacte de sa contribution ou les mécanismes qui la sous-tendent.

Ce dernier chapitre de l'introduction porte ainsi sur ces évidences directes, quoique mécaniquement superficielles, supportant une contribution du cortex prémoteur à la marche. À l'opposé, les analogies fonctionnelles plus précises qu'il est possible d'étayer entre les fonctions des aires prémotrices vues précédemment dans le contrôle des mouvements volontaires et celles manifestement nécessaires au contrôle volontaire de la locomotion feront l'objet d'une exploration approfondie dans la Discussion générale du présent ouvrage.

### **4.1 Évidences d'une contribution prémotrice à la marche chez le primate**

Bien que les études de lésion et d'inactivation du cortex prémoteur abondent chez le primate, aucune ne s'est spécifiquement intéressée à investiguer les déficits observés durant la marche. Brinkman (1984), en observant sommairement le comportement général du macaque, rapporte néanmoins la présence de déficits transitoires dans le contrôle de la jambe controlatérale et de la locomotion suivant l'ablation de SMA impliquant la représentation des pattes postérieures.

L'activité cellulaire du cortex prémoteur durant la marche n'a fait l'objet que d'une seule étude, se limitant à la locomotion de base (Foster et al., 2014). En enregistrant l'activité de populations neuronales dans PMd chez le rhésus pratiquant la marche quadrupède sur tapis

roulant, les auteurs exposent ainsi une activité neuronale rythmique encodant la phase locomotrice. Ils concèdent toutefois que la fonction et l'étendue de l'influence qu'exerce cette activité sur la marche sont, dans leur paradigme, irrésolvables.

## 4.2 Évidences chez l'humain

Tel que mentionné précédemment, à l'inverse du primate, la contribution prémotrice à la locomotion humaine a fait l'objet d'investigations significativement plus poussées.

D'abord, les évidences les plus manifestes de cette contribution ressortent d'études cliniques rapportant l'effet de lésions. Ainsi, il est connu depuis longtemps qu'une résection du cortex prémoteur médian impliquant SMA cause une hypokinésie sévère des membres controlatéraux menant à l'incapacité de générer un pas avec la jambe affectée (Laplane et al., 1977a). Plusieurs suggèrent d'ailleurs qu'aux lésions de SMA est associé un certain type de déficits locomoteurs, soit l'apraxie de la marche (*gait apraxia*), qui se traduit notamment par une difficulté à démarrer et entretenir une marche normale (Della Sala et al., 2002; Liston et al., 2003; Nadeau, 2007). En réciproque, quelques études suggèrent une association entre la lésion du cortex prémoteur latéral et des déficits dans le contrôle des jambes, affectant la mobilité générale (Miyai et al., 1999), et l'adaptation locomotrice aux informations environnementales (Liston et al., 2003; Nadeau, 2007).

À ces observations s'ajoutent plusieurs études de neuroimagerie chez l'humain montrant une activation du cortex prémoteur en relation avec différents aspects de la marche. D'abord, l'aire est certainement active durant la locomotion de base. Des études de spectroscopie en proche infrarouge (NIRS), de SPECT et de tomographie par émission de positrons (PET) montrent en effet une activation du cortex prémoteur médian (Fukuyama et al., 1997; Hanakawa et al., 1999b; Miyai et al., 2001; Suzuki et al., 2008; la Fougere et al., 2010; Kurz et al., 2012) et latéral (Hanakawa et al., 1999b; Suzuki et al., 2008) lors de la marche simple. Ensuite, des études lors de tâches locomotrices plus complexes suggèrent une contribution accrue du cortex prémoteur au contrôle volontaire de la marche. Toujours en neuroimagerie, Koenraadt et al. (2014) rapportent ainsi par NIRS une activation accrue de SMA (et potentiellement du cortex prémoteur dorsal, voir la discussion) lorsque les pas doivent être positionnés précisément sur des cibles au sol, une tâche faisant effectivement appel au

guidage visuel. Ces résultats sont corroborés par des études d'imagerie mentale de la marche impliquant l'observation ou la remémoration de scènes visuelles en fMRI (Iseki et al., 2008; Wang et al., 2008; Wang et al., 2009; Sacheli et al., 2017) et en PET (Malouin et al., 2003) où différents niveaux d'activation de SMA, de pre-SMA, de PMd et de PMv ont été observés. Lorsque cette imagerie inclut la négociation d'obstacles, on note d'ailleurs une activation accrue de PMd (Wang et al., 2009), et de SMA (Malouin et al., 2003). Ces études supportent une contribution à la production réelle de ces actions, puisque l'observation et l'exécution de la marche semblent activer les mêmes régions motrices frontopariétales, incluant SMA et PMd (Dalla Volta et al., 2015, qui font usage d'une tâche de marche en position couchée adaptée à la fMRI).

Ces différentes études de neuroimagerie sont informatives en ce que leur résolution spatiale confirme une participation des différentes subdivisions du cortex prémoteur au contrôle de la marche, incluant son guidage visuel. La résolution temporelle de ces études ne permet toutefois pas d'évaluer cette contribution avec une granularité suffisante pour corrélérer leur activité avec les processus rapides impliqués dans ce contrôle (p. ex. la distance d'un obstacle ou la cinématique des membres). À l'inverse, les études EEG chez l'humain durant la marche présentent une bonne résolution temporelle. Elles sont en revanche limitées par une faible résolution spatiale, ne permettant de corrélérer un paramètre donné de la tâche qu'à des variations macroscopiques dans l'activité du cortex prémoteur. D'autres limitations techniques propres au contexte de la marche, incluant le bruit électrique et les contaminations oscillatoires, compliquent aussi leur interprétation (Castermans et al., 2014; McCrimmon et al., 2018). Ces études EEG confirment cependant qu'une haute corrélation temporelle relie l'activité du cortex prémoteur à différents paramètres de la marche. D'abord, l'activité EEG au niveau du cortex prémoteur est temporellement corrélée au cycle locomoteur (Wagner et al., 2014; Bruijn et al., 2015; Artoni et al., 2017). L'activité prémotrice couplée au cycle locomoteur augmente de plus significativement lorsqu'un environnement virtuel imite la progression visuelle du sujet (Wagner et al., 2014). Ensuite, une très récente étude par Nordin et al. (2019) suggère que le cortex prémoteur latéral et SMA participent à la négociation d'obstacles imprévisibles durant la marche. En effet, l'enregistrement EEG de sujets marchant et courant sur tapis roulant où des obstacles peuvent surgir à courte distance sur leur chemin montre une augmentation significative d'activité émanant de SMA et du cortex prémoteur latéral après l'apparition de

l'obstacle, mais précédant son enjambement. Comme pour toutes les autres études non-invasives décrites dans ce chapitre, la fonction exacte de cette activité macroscopique reste à être déterminée, mais semble refléter une intégration de l'obstacle en approche.

Il est finalement pertinent de mentionner qu'en dehors d'études observationnelles corrélatives, certaines études cliniques interventionnelles apportent aussi des évidences claires d'une implication du PMC à la marche. Notamment, une étude de rTMS visant SMA chez des sujets sains et atteints de la maladie de Parkinson a relevé pour les deux groupes un rôle de l'aire dans l'initiation du pas, plus précisément dans le *timing* des ajustements posturaux l'accompagnant (Jacobs et al., 2009). De même, la rTMS facilitatrice sur l'étendue médiale du cortex prémoteur mènerait à une accélération des pas chez les sujets parkinsoniens en contextes environnementaux où la navigation visuelle ou des modifications locomotrices sont nécessaires (Brugger et al., 2021; voir aussi Kim et al., 2018). Ces résultats sont concordants avec le rôle, décrit précédemment, de cette région prémotrice dans l'orchestration temporelle des mouvements du bras, rôle qui s'étendrait ainsi globalement au contrôle de la marche.

### **4.3 Conclusion**

En somme, les évidences actuelles d'une contribution prémotrice à la locomotion chez l'humain sont fortes, mais fonctionnellement superficielles. Elles l'impliquent néanmoins particulièrement dans le contexte du guidage visuel. Les études chez le primate ciblant l'activité du cortex prémoteur vis-à-vis de ce dernier aspect de la marche sont quant à elles singulièrement absentes de la littérature. Néanmoins, comme nous l'avons vu au Chapitre 3, elles supportent décisivement une contribution critique du cortex prémoteur dans le contexte plus large des mouvements sous guidage visuel. Au vu des parallèles fonctionnels fondamentaux entre ces actions et le guidage visuel des pas, de l'implication égale des structures qui travaillent de concert avec le cortex prémoteur dans les tâches étudiées chez le primate, et au vu de la contribution avérée du cortex prémoteur à la marche humaine, toutes les évidences présentées pointent vers un rôle important de cette structure à la marche.

## Chapitre 5. Survol final, objectifs et hypothèses

Au travers de l'Introduction, nous avons souligné l'importance de la vision dans la détermination des caractéristiques environnementales nécessaires à l'enjambement fluide d'un obstacle. Nous avons montré que son succès implique l'intégration de modifications complexes au patron locomoteur de base menant au positionnement adéquat des pas à l'approche de l'obstacle et aux altérations précises à la trajectoire des membres lors de son franchissement. Les évidences présentées confirment que le cortex pariétal postérieur intègre les informations visuelles en un signal informant dynamiquement sur la position relative de l'obstacle, de son approche à la complétion de l'enjambement, et que le cortex moteur primaire est responsable de communiquer à la moelle épinière les altérations appropriées du patron locomoteur.

Toutefois, et cela malgré leur importance critique, les processus clés transformant ces signaux positionnels en un plan moteur explicite, incluant notamment la résolution de l'ordre de passage optimal des membres au-dessus de l'obstacle ainsi que les modifications adéquates à appliquer à leur positionnement et trajectoire durant sa négociation, restent largement incompris. Le vaste ensemble d'évidences que nous avons rapporté chez le primate réalisant des tâches motrices stationnaires suggère indirectement que le cortex prémoteur pourrait contribuer à des aspects précis de cette contribution. Néanmoins, dû aux défis uniques que présente la locomotion vis-à-vis des mouvements stationnaires sous guidage visuel, l'expression et l'étendue de cette contribution aux modifications de la démarche reste incertaine. Quant aux évidences chez l'humain, tant les déficits locomoteurs associés aux atteintes cliniques du cortex prémoteur que les études non-invasives relevant son activation durant les modifications de la démarche (réelles ou imaginées), supportent, quoiqu'imprécisément, une contribution importante de l'aire à cette fonction. L'évaluation précise de cette contribution forme la question de recherche centrale de cette thèse.

Notre **hypothèse générale** est que les différentes subdivisions du cortex prémoteur sont impliquées dans la détermination et la communication au cortex moteur primaire de multiples aspects des modifications de la démarche nécessaires à l'enjambement de l'obstacle sur la base, entre autres, des informations visuelles issues du cortex pariétal postérieur.

Pour y parvenir, nous faisons usage du chat, modèle classique particulièrement adapté aux tâches locomotrices par la facilité de son entraînement et la stabilité de sa locomotion sur des périodes prolongées. Il se prête de même favorablement à la réalisation d'enregistrement de cellules unitaires en conditions libres. De plus, le chat présente un cortex structurellement similaire à celui du primate, particulièrement au vu des aires visuelles formant sa voie dorsale ainsi que de la différenciation avancée de son aire 6 et des interconnexions caractéristiques qu'elle partage avec le reste du système sensorimoteur. À l'opposé du primate, le cortex prémoteur du chat a toutefois fait l'objet de peu d'études, particulièrement d'un point de vue fonctionnel. L'aire étant subdivisée cytoarchitectoniquement en multiples sous-régions, une problématique spécifique à cette thèse réside en leur évaluation individuelle de façon à déterminer l'apport de chacune au contrôle de la locomotion. Nous devons ainsi identifier si l'activité cellulaire, le patron de connexions anatomiques, ainsi que les réponses motrices à la stimulation divergent entre ces sous-régions, puis évaluer la contribution de chaque unité fonctionnelle aux différents paramètres de la planification et de l'exécution des modifications de la démarche. Pour répondre à ces questions, nous avons entrepris un ambitieux programme visant à déterminer sous de multiples angles l'identité fonctionnelle de chaque subdivision du cortex prémoteur dans le contexte de la locomotion. Les études présentées aux chapitres 6, 7 et 8 représentent la portion actuellement publiée de cette entreprise. Les objectifs et hypothèses spécifiques guidant ces chapitres sont les suivants :

**Objectif 1.** Notre première étude (Chapitre 6) a pour objectif d'examiner la relation entre l'activité neuronale de deux subdivisions du cortex prémoteur du chat, les aires 6iffu et 4δr, et la planification ainsi que l'exécution des modifications volontaires de la démarche. Ces subdivisions contiguës reposant dans la banque ventrale profonde du sillon cruciate ont initialement été sélectionnées pour investigation à la suite d'une exploration préliminaire y montrant une activité anticipatoire aux modifications de la démarche (Nakajima et al., 2015). Dans la poursuite de notre objectif, nous avons réalisé des enregistrement de neurones individuels dans chacune de ces aires durant la marche libre sur tapis roulant avec obstacles.

Nous souhaitons ici évaluer l'*hypothèse spécifique* que les subdivisions des aires 6iffu et 4δr participent, via l'intégration de multiples facteurs tels que le statut locomoteur, à la transformation de signaux rapportant la position dynamique d'un obstacle en paramètres

stipulant les modifications de la démarche nécessaires à son franchissement. Nous nous attendons à ce que ces subdivisions renferment des populations neuronales fonctionnellement distinctes où l'activité de chacune corrèle avec un rôle spécifique dans la réalisation de la tâche.

**Objectif 2.** L'objectif de notre seconde étude (Chapitre 7) est d'évaluer la capacité des différentes subdivisions du cortex prémoteur à influencer l'activité musculaire durant la marche, puis de spécifier leurs caractéristiques individuelles. Pour ce faire, nous avons appliqué de courts trains de microstimulation intracorticale dans chacune de ces subdivisions prémotrices durant les différentes phases de la locomotion, évaluant la variation de leur impact immédiat sur l'activité électromyographique de différents muscles flexeurs et extenseurs des quatre membres.

Nous testons l'*hypothèse spécifique* que le cortex prémoteur est en mesure d'influencer le niveau d'activité musculaire durant la marche et que les commandes motrices issues de cette région sont constructivement intégrées au cycle de marche. Cette hypothèse repose sur les multiples accès anatomiques du cortex prémoteur au contrôle des membres via ses projections au cortex moteur primaire, à la moelle épinière et à la formation réticulée. Toutefois, à l'inverse de 4 $\gamma$ , dont la stimulation durant la locomotion produit principalement des réponses localisées dans une articulation du membre controlatéral, nous nous attendons à ce que le cortex prémoteur présente un contrôle plus complexe et organisé de l'activité musculaire durant la marche, en accord avec les effets de stimulation rapportés chez le primate. Nous nous attendons de même à ce que ses subdivisions diffèrent dans le type et l'intensité des réponses produites par la stimulation, sous-tendant des différences au niveau de leur connectivité fonctionnelle.

**Objectif 3.** Notre dernière étude (Chapitre 8) a pour objectif d'évaluer la relation entre l'activité neuronale de l'aire 4 $\delta$ c et la planification ainsi que l'exécution des modifications volontaires de la démarche. L'aire 4 $\delta$ c représente la plus large subdivision prémotrice de la banque caudale du sillon cruciate. Les résultats obtenus aux deux études précédentes, notamment les effets de stimulation à bas seuils impliquant les membres antérieurs et postérieurs, suggèrent que les deux subdivisions de l'aire 4 $\delta$  pourraient contribuer au contrôle de multiples membres. Poursuivant cet objectif, nous avons réalisé des enregistrements de neurones individuels dans l'aire 4 $\delta$ c durant la marche sur tapis roulant entravé obstacles et étendu notre analyse de l'aire 4 $\delta$ r à des fins comparatives.

Notre *hypothèse spécifique* pour cette étude est que l'aire 4 $\delta$  dans son ensemble contribuerait à la coordination des membres antérieurs et postérieurs durant les séquences de modifications de la démarche précédant et entourant l'enjambement d'un obstacle. Nous nous attendons ainsi à y trouver différentes populations de cellules déchargeant en relation avec l'ordre de passage des membres au-dessus de l'obstacle, possiblement durant l'approche finale spécifiant cet ordre, ou à différentes étapes du franchissement par les membres antérieurs et postérieurs.

**Objectif 4.** Conjointement, ces trois études nous permettront finalement d'évaluer un aspect important de notre hypothèse générale qu'est l'analogie fonctionnelle entre les propriétés du cortex prémoteur du primate et du chat dans le contrôle des mouvements.

Cette analogie s'appuie d'abord sur la similarité des problèmes à résoudre lors de la planification visuellement guidée des mouvements volontaires et des modifications de la démarche. Tenant ensuite compte des parallèles anatomiques et de réponses à la stimulation abordés dans l'introduction, notre *hypothèse spécifique* est que chacune des subdivisions du cortex prémoteur du chat exerce un rôle dans la locomotion fonctionnellement comparable à celui qu'une (ou plusieurs) des aires prémotrices du primate exerce lors de tâches statiques. Cet objectif fait l'objet de discussions partielles aux Chapitres 6, 7, et 8. Leur apport additionnel d'informations justifie toutefois un traitement plus élaboré à la seconde partie de la Discussion générale (Chapitre 10).



**- Partie II -**

**Études**



## **Chapitre 6. Premotor cortex provides a substrate for the temporal transformation of information during the planning of gait modifications**

Toshi Nakajima, Nicolas Fortier-Lebel & Trevor Drew

Publié dans *Cerebral Cortex*. 2019 Dec; 29(12): 4982–5008

(accessible en ligne : 2019 Mar 16)

DOI: [10.1093/cercor/bhz039](https://doi.org/10.1093/cercor/bhz039)

Premotor cortex provides a substrate for the temporal transformation of information during  
the planning of gait modifications

by

Toshi Nakajima<sup>1</sup>, Nicolas Fortier-Lebel<sup>2,3</sup> and Trevor Drew<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>The Research Center for Brain Function and Medical Engineering  
Asahikawa Medical University 2-1, 1-1,  
Midorigaoka-Higashi,  
Asahikawa 078-8510,  
Japan  
Tel: +81-166-68-2884

<sup>2</sup>Département de Neurosciences,  
<sup>3</sup>Groupe de recherche sur le système nerveux central (GRSNC),  
Université de Montréal,  
Pavillon Paul-G. Desmarais,  
C.P. 6128, Succursale Centre-ville,  
Montréal, Québec, H3C 3J7  
Canada

Running Title: Activity in premotor cortex during locomotion

Correspondence: Dr. Trevor Drew<sup>2</sup>  
Tel: (514) 343 7061  
Email: [trevor.drew@umontreal.ca](mailto:trevor.drew@umontreal.ca)

Major Subject Area: Neuroscience

Total figures: 17  
Text figures: 15  
Supplementary Figures: 3  
Black and white figures: 2  
Color figures: 15  
Tables: 2  
Abstract: 148 words

## **Abstract**

We tested the hypothesis that the premotor cortex (PMC) in the cat contributes to the planning and execution of visually-guided gait modifications. We analyzed single unit activity from 136 cells localized within layer V of cytoarchitectonic areas 6iffu and that part of 4 $\delta$  within the ventral bank of the cruciate sulcus while cats walked on a treadmill and stepped over an obstacle that advanced towards them. We found a rich variety of discharge patterns, ranging from limb-independent cells that discharged several steps in front of the obstacle to step-related cells that discharged either during steps over the obstacle or in the steps leading up to that step. We propose that this population of task-related cells within this region of the PMC contributes to the temporal evolution of a planning process that transforms global information of the presence of an obstacle into the precise spatio-temporal limb adjustment required to negotiate that obstacle.

Keywords: locomotion, cat, visually-guided gait modification, single neuron recording, voluntary movement

## Introduction

The ability to make anticipatory modifications of gait based on visual information is essential to our capacity to walk on uneven or cluttered terrain. While the timing and pattern of the basic, rhythmic, coordinated locomotor pattern largely depends on spinal neuronal networks (Grillner & Wallen, 1985; Rossignol, 1996), previous studies on cats have shown that the primary motor cortex (MI) is essential for the precise execution of gait modifications (Beloozerova & Sirota, 1993; Drew, 1993; Friel et al., 2007; for review Drew et al., 2008). Subsequent studies have further highlighted the importance of the posterior parietal cortex (PPC) in planning gait modifications based on visual input (Beloozerova & Sirota, 2003; Lajoie & Drew, 2007; McVea et al., 2009; Andujar et al., 2010; Marigold et al., 2011; Drew & Marigold, 2015; Wong et al., 2017) and particularly in determining the relative location of an obstacle with respect to the body (Marigold & Drew, 2017). Indeed, it is probable that impairment of the ability to accurately localize an object leads to the errors in the capacity to successfully negotiate an obstacle that ensue following damage to the PPC (Lajoie & Drew, 2007).

While object localization and the production of the motor activity that results in the step over an obstacle are critical aspects in planning and executing gait modifications, they represent only the starting and finishing stages of a complex planning process (Marigold et al., 2011; Drew & Marigold, 2015). In the task used in this laboratory, in which cats are trained to walk on a treadmill and to step over an obstacle that advances towards them, these include: determining obstacle attributes; selecting which limb will be the first to step over the obstacle; adjusting the gait as the obstacle advances towards the cat so as to allow the other limb to be appropriately placed in front of the obstacle (the plant limb); and adjusting the parameters of the limb trajectory on the basis of the obstacle attributes (size and shape) (Fig. 1A). Some of these processes are probably planned sequentially while others occur in parallel. We propose that each of these processes results from the recruitment of populations of neurons with activity patterns that are generally consistent with those illustrated in Fig. 1C. While neuronal populations contributing to these functions might be distributed within a large network of cortical and subcortical structures, the critical contribution that the premotor cortex (PMC, area

6) makes to planning voluntary movements in primates (see below) makes it a prime candidate for regulating at least some of these planning stages.

In primates, for example, arm movements are impaired by both ablation (Moll & Kuypers, 1977; Brinkman, 1984) and by pharmacological inactivation (Kurata & Hoffman, 1994; Shima & Tanji, 1998; Fogassi et al., 2001) of the PMC, particularly when the movement has to take into account the context of the activity. Complementary studies using single-unit recording (Wise & Mauritz, 1985; Rizzolatti et al., 1990; Crammond & Kalaska, 2000; Hoshi & Tanji, 2000; Shima & Tanji, 2000; Kakei et al., 2001; Cisek & Kalaska, 2005) have further shown correlates between cell discharge and different parts of the planning and execution of discrete voluntary movements, while microstimulation of area 6 has shown that complex movements can be evoked by prolonged trains of stimulation applied to this area (Graziano, 2006). In addition, several regions of the PMC have direct projections to MI (Muakassa & Strick, 1979; Luppino et al., 1993; Tokuno & Tanji, 1993; Dum & Strick, 2002), which would allow them to directly affect motor activity.

Although studies in humans using non-invasive methods (Fukuyama et al., 1997; Hanakawa et al., 1999; Malouin et al., 2003; Shine et al., 2013; Wagner et al., 2014; Sacheli et al., 2018) suggest a similar contribution of higher motor areas to planning locomotion, there are very few studies in animals that examine, at the single cell level, the contribution of non-primary motor areas to locomotion (see, however Foster et al., 2014) and none that have specifically addressed the contribution of the higher motor areas to the planning of gait modifications during locomotion.

In cats, Hassler and Muhs-Clement (Hassler & Muhs-Clement, 1964, see also Ghosh, 1997b) identified several cytoarchitectonic divisions of area 6 (generally assumed to correspond to non-primary, premotor cortex) in the agranular cortex of the frontal portion of the cerebrum, both anterior to and within the cruciate sulcus. These divisions include areas 6a $\alpha$ , 6a $\beta$ , 6a $\gamma$  and 6iffu and are identified on a flattened diagram of the frontal cortex in Fig. 3 (see also Fig. 12). In addition, Hassler and Muhs-Clement also identified several-subdivisions of area 4. In addition to the primary motor cortex (M1, area 4 $\gamma$ ), these include non-primary areas 4 $\delta$ , 4sfu and 4fu (see Fig 3). Some of the subregions in area 6 and non-primary regions of area 4 have direct connections to M1 (Ghosh, 1997a, d; Andujar & Drew, 2007) as well as to the

pontomedullary reticular formation (Berrevoets & Kuypers, 1975; Matsuyama & Drew, 1997; Rho et al., 1997) and some of these regions, including the non-primary motor regions of area 4, have been putatively identified as being analogous to the primate's PMC (Hassler & Muhs-Clement, 1964; Avendaño et al., 1992; Ghosh, 1997d). Although it is tempting to postulate that these divisions are, indeed, analogous to the premotor areas of primates (Ghosh, 1997d; Nakajima et al., 2015) and that they are involved in planning motor activity, as in primates, there have been no systematic studies of the characteristics of cells in cat PMC during voluntary movements, including locomotion. Such studies are essential to determine whether cells in these different cytoarchitectonic regions discharge in a manner consistent with a contribution to planning movement.

In the context of our interest in the neural mechanisms involved in locomotor control, we tested the hypothesis that neurons within sub-divisions of area 6 and the non-primary regions of area 4 (together referred to here in general terms as PMC) contribute to the planning of visually-guided gait modifications. To test this hypothesis, we recorded the activity of single neurons in selected divisions of the PMC of cats performing our behavioral task in which they walk on a treadmill and modify their gait to step over an obstacle that advances toward them (Drew, 1988, 1993; Andujar et al., 2010). The present report focuses on cells located in the deeper portions of the ventral bank of the cruciate sulcus (areas 6<sub>ifu</sub>, 4<sub>fu</sub> and 4<sub>δ</sub>) because we found evidence of cells showing task-related activity prior to the step over the obstacle in this region in a preliminary study (Nakajima et al. 2015). In addition, we compare our results from the current recordings with those from previous recordings in the posterior parietal cortex (PPC) to determine the degree of similarity and difference in the discharge characteristics of neurons in the two areas.

Our results show the presence of several categories of neurons that discharge at different times prior to, and during, the step over the obstacle. We propose that the pattern of discharge in these different categories of neurons represents different aspects of the planning process and the subsequent step over the obstacle, consistent with several of the hypothetical planning steps illustrated in Fig. 1. These include: cells discharging in advance of the step over the obstacle that we propose are implicated in obstacle location and possibly limb selection; as well as other cells discharging in relationship to the placement of the limb contralateral to the



recording site in front of the obstacle in advance of the step over the obstacle by the other limb. We propose that yet other cells contribute to the coordination of the fore- and the hindlimbs as they step, in turn, over the obstacle. We discuss the possibility that the regions in the cat motor cortex from which these cells were recorded are analogous to primate areas pre-SMA (area 6 $\beta$ ) and SMA (area 4 $\delta$ ) and that these regions in the cat perform similar functions to those in the analogous regions of the primate PMC.

## Materials and Methods

### *Training and surgery*

Data were obtained from two male adult cats (P1 and P2, weight 4-5 kg) which were initially trained to walk for periods of ~ 10 min on a treadmill at a speed of  $0.45\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$  and then to step over two obstacles attached equidistantly (spacing 3m) to a second belt moving at the same speed as the treadmill. The cats normally took 12-14 steps between the obstacles which were visible to the cat for 10-12 steps before the step over the obstacle. For cat P1, each obstacle had a 5 cm x 5 cm square cross section. For cat P2, both obstacles had a round cross section with different diameters (5 cm and 10 cm). These obstacles spanned the entire width of the treadmill.

Following training, the cats were prepared for aseptic surgery under general anesthesia. They were premedicated with a mixture of acepromazine maleate (50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), glycopyrrolate (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), and ketamine (11  $\text{mg}/\text{kg}$ ) and were then intubated and anesthetized with isoflurane (2-3 % with oxygen). Fluids, as well as corticosteroids (methylprednisolone, Solu-medrol, 15-30  $\text{mg}/\text{kg}$ ) to prevent cortical edema, were administered through a catheter. Antibiotics (8  $\text{mg}/\text{kg}$ , cefovecin sodium) were injected subcutaneously. Heart rate, body temperature and blood oxygen saturation were continuously monitored. The animals were placed in a stereotaxic frame using a pair of atraumatic ear bars coated with xylocaine; petroleum jelly was applied to the eyes to prevent desiccation of the cornea. A craniotomy was performed over the right hemisphere to expose the pericruciate cortex and the ansate sulcus. A recording chamber (internal dimensions,  $10 \times 15$  mm) was placed over the cranial aperture tilted rostrally at a  $25^\circ$  angle with respect to the stereotaxic horizontal plane and fixed in place with dental acrylic (Drew, 1993). To identify corticofugal neurons in layer V of the cortex, in one cat (P1), two arrays of microwires were stereotaxically implanted into the cerebral peduncle (A 4.0, L 3.0 and A 4.0, L 5.0) by using a harpoon assembly (Palmer, 1978; Drew, 1993). For the other cat (P2), one array was implanted into the cerebral peduncle (A 4.0, L 3.5) and the other one into the pyramidal tract (P 7.0, L 1.2). Pairs of Teflon-coated, braided stainless steel wires were implanted into selected muscles of the forelimbs, hindlimbs, and neck (Drew et al., 1986; Drew, 1993). Analgesics (buprenorphine,  $5\mu\text{g}/\text{kg}$ ) were administered for 3-4 days postoperatively. The cats were allowed to recover for 1-2 weeks before beginning experiments. All surgical

procedures followed the recommendations of the Canadian Council for the Protection of Animals and protocols were approved by the local animal ethics committee.

### *Protocol*

During each experimental session, a custom-made microdrive was attached to the recording chamber and a glass-insulated, tungsten microelectrode (impedance of 0.5-1.5 MOhm) was advanced into the cortex at an angle perpendicular to the recording chamber. We identified cortical layer V by the presence of neurons discharging antidromically in response to stimulation of the microwires implanted in the cerebral peduncle or the pyramidal tract. Neurons that discharged at constant latency to the stimulation and that satisfied the criteria of the collision test (Lipski, 1981) were classified as corticofugal neurons or pyramidal tract neurons (PTNs).

Neuronal activity was recorded for a period of 2-10 min during which the cat walked on the treadmill and stepped over the obstacles. When possible, each neuron was subsequently tested to determine a receptive field. Initially, we explored the entire body, as far as possible, to determine whether cells responded to light touch of the fur or skin. Such cells were classified as cutaneous. When a cutaneous receptive field was not detectable, we passively manipulated the limb to determine if we could activate the neuron in response to proprioceptive input. We also tested each neuron for visual responses by moving an object in front of the cat. We paid particular attention to whether the neuron discharged to a looming stimulus by moving the object toward the cat. At the end of the recording session (1-2 hrs), intracortical microstimulation (ICMS; cathodal current, 11 pulses at 330 Hz, duration 0.2 ms, 5-100  $\mu$ A) was applied through the electrode at the location of the last recorded neuron in layer V. To aid in histological reconstruction, small electrolytic lesions (cathodal current, single pulse at 50  $\mu$ A, duration 10 s) were made in selected penetrations.

Electromyographic (EMG) activity was amplified, filtered (100 - 450 Hz), and then sampled at a frequency of 1 kHz. Unit activity was sampled at 100 kHz. DVD recordings were made of all experiments and synchronized to the EMG and unit data by recording a digital time code on both the DVD and the digitized data file. This allowed us to inspect the recordings off-line to ensure that only periods of stable walking were included for analysis.

## *Data analysis*

### Identification of steps

The data were first displayed on a computer screen and stable sequences of locomotion selected for further analysis. A custom program was used to mark the onset and offset of the locomotor activity of selected muscles as well as to identify selected series of step cycles during the voluntary gait modification. The time of initiation of each step cycle was defined with respect to the onset of the EMG activity of a forelimb flexor muscle, either cleidobrachialis (CIB) or brachialis (Br). For each sequence of locomotion, we identified whether the left limb (contralateral to the recording hemisphere) or the right limb was the first to step over the obstacle. We refer to these as left and right limb lead conditions, as in Marigold and Drew (2017). These correspond, respectively, to lead and trail conditions with respect to the contralateral (left) limb, which we used in previous publications (Drew 1993; Andujar et al. 2010). In addition, we separately identified steps over the smaller and larger of the two obstacles for cat P2. As a reference, we identified the 4<sup>th</sup> step cycle before the lead step as a control step (unobstructed locomotion) as this step occurred before any change in EMG or neuronal discharge activity was observed during the task (see also Andujar et al., 2010 and Drew, 1993).

### Neuronal discrimination and data selection

Neurons were selected for analysis if off-line inspection showed that action potentials were well isolated throughout the recording period and if we recorded  $\geq 4$  steps over each obstacle in both left and right lead conditions. In cat P2, we analyzed only cells that had  $\geq 4$  steps over each of the 2 different obstacles in each condition to allow us to analyze the effect of obstacle size on cell discharge (see below). Requiring 4 steps over each obstacle in cat P2 removed only 9 cells from our final database compared to a criterion in which we accepted 4 steps over either obstacle. Single-unit activity was isolated by using an off-line spike sorter (Plexon, TX). Recorded data were then processed as described in previous publications from our laboratory (Drew, 1993; Lavoie & Drew, 2002; Andujar et al., 2010).

### Normalizing and averaging of EMG and neuronal activity

Neuronal firing activity during each trial was converted into instantaneous frequency (1000/inter-spike interval) and EMG activity was rectified. Data in the individual trials were

then filtered at 25 Hz. Signals in each trial were next aligned and normalized with respect to the onset of activity in the flexor muscle used to synchronize the data. Both EMG and neuronal activity were normalized by resampling the activity into 512 equal bins by using the method described by Udo et al. (1982); binwidth = average cycle duration/512: ~2ms). Data in each bin were then averaged for 3 step cycles before the step over the obstacle and for 1 or 2 step cycles after it, aligned either to the activity of the lBr/lCIB (left, contralateral, limb leads) or the rBr/rCIB (right, ipsilateral, limb leads). Raster plots, synchronized on the onset of activity of a given muscle, were constructed to visualize the temporal relationships between periods of neuronal discharge and the correlated muscle activity. Rasters were always rank-ordered according to the duration of the burst of CIB/Br in the lead step.

#### Determining task-related neuronal activity

The methods used to statistically determine the presence, timing and magnitude of changes in discharge activity related to the step over the obstacle are illustrated in Fig. 2, using as an example a cell recorded from the PPC in a previous study (Fig. 5B from Andujar et al, 2010). The discharge activity of this cell demonstrated a clear increase in activity prior to the step over the obstacle for both the left (Fig. 2A) and right (Fig. 2B) lead conditions (PEHs: gray traces).

Initially, we determined whether a cell was *task-related*. To this end, we averaged the cell discharge over all trials (and for both obstacles in cat P2) and divided each step cycle (onset of activity in Br/CIB of one limb until the next period of activity in the same limb) into its 2 component steps, defined as the onset of CIB/Br activity in one forelimb to the onset of the CIB/Br activity in the other limb. Each step was divided into tenths and we calculated the average cell discharge rate in windows of 0.4 steps (~200ms) with the windows being displaced by 0.1 steps (~50 ms) across the period beginning 6 steps before the lead limb onset and ending 1.8 steps after. The average discharge rates calculated by this method are referred to as moving window averages and are illustrated by the red and green traces in Figs. 2A, B. We then used a two-sample, two-tailed t-test to determine whether mean discharge rates in matched windows during the gait modifications were significantly different from control steps. We defined a cell as 'task-related' if the difference in activity was significant ( $p < 0.05$ ) for at least five consecutive windows (~250 ms) during the gait modification in the left or right lead condition.

The onset of the change in activity was defined as the center of the first significant window. Significant windows in Fig. 2A, B are indicated by the horizontal shaded bars under the PEHs. We considered multiple periods of significant task-related activity that were separated by periods of  $< 5$  non-significant bins as a single period of modified activity.

In cat P2, in which we used two obstacles of different size, we similarly used the two-sample, two tailed t-test to determine whether cell discharge was influenced by the size of the obstacle. In the example illustrated in Fig. 2C, D there was no significant effect of obstacle size on cell discharge.

#### Step-advanced vs step-related cells

In previous publications (Andujar et al., 2010; Marigold & Drew, 2011), we defined cells as step-advanced or step-related depending on whether the earliest change in discharge (with respect to control activity) began, respectively,  $>$  or  $<$  than 200 ms prior to the step over the obstacle. This was designed to distinguish cells that are more likely related to the planning or preparation of the step over the obstacle from those more likely related to the execution of that step. However, such a general distinction does not differentiate between cells that show transient discharge activity related to one or more steps prior to the step over the obstacle from those that show a prolonged discharge that is independent of any particular step. In the present study, we therefore defined all cells that showed transient changes in discharge activity restricted to a single step as step-related, regardless of whether that change occurred during a step before or over the obstacle. This allows us to differentiate cells signaling more global aspects of planning from those involved in the planning and/or execution of specific steps.

#### Condition Selectivity

We next determined if the changes in activity were significantly different in the left and right lead conditions (*condition-selectivity*). As the relative phase of the control activity (activity in the unobstructed locomotion) with respect to the lead limb will be different for the left and right lead conditions for rhythmically active cells (see e.g. Fig. 8A, D-F and Fig. S1), we need to compare the *net activity* in the two conditions (effectively, task-related activity - control activity). To this end, we used a linear regression analysis in which the control and the task-related activity in each condition and for each analysis window (see vertical bar in Fig. 2A) were entered as dummy variables (unobstructed locomotion = 0, task-related activity=1;

Fig. 2E). The difference between the mean activity before and during the step over the obstacle and that during the unobstructed cycles provides an indication of the net activity of the cell (plotted in Fig 2F). Regressions in which the slope was significantly different ( $p < 0.05$  by t-test) were considered to indicate a significant difference in net activity in the two conditions. When the two slopes significantly differed ( $p < 0.05$ ) for at least five consecutive windows, we classified the discharge as condition-selective. The onset of the condition-selective activity was defined as the center of the first significant window. The illustrated cell did not show a significant difference in the slopes in any window. However, for windows in which there was a significant difference, we then compared the absolute net activity in both conditions and assigned condition selectivity according to whether the net activity was greater in the left or right lead condition. Note that the comparison allows for either increases or decreases in activity to result in the greatest change in absolute net activity.

#### Modulation of activity during unobstructed locomotion

We used the Rayleigh test for directionality (Batschelet, 1981; Drew & Doucet, 1991) to determine if cell discharge was modulated (defined as a significant change in activity in a given phase of the step cycle) during the control steps. For those cells with a significant change we also used the circular statistics to calculate a vector ( $r$ ), that provides an indication of dispersion of the cell discharge. The length of this vector can vary between 0, indicating a completely uniform distribution, to a value of 1, indicating that the cell discharged at the same phase of the step cycle in every step. We arbitrarily used a value of  $r$  of  $\leq 0.2$  to define cells that were weakly or strongly modulated during unobstructed locomotion. For example, the cell in Fig.2 showed significant directional activity in the control trials and was therefore modulated, but the value of  $r$  was  $< 0.2$ , representing the very broad pattern of modulation. In contrast, the cell illustrated in Fig.8A had a value of  $r = 0.61$ , reflecting the highly modulated pattern of activity.

#### Alignments used for illustrations

When displaying data from a single condition (left or right lead), we always synchronize to the onset of the activity in the flexor muscle (Br/CIB) of the lead forelimb (e.g. Figs. 2A, B, Fig. S1A,B, and E,F). To compare the cell discharge patterns in the two conditions (left and right lead) we superimpose the activity using one of two methods. For cells that

discharge either tonically, or with little evidence of rhythmicity, we superimpose activity from the left and right lead conditions aligned to the onset of the flexor muscle activity in the lead limb, i.e. aligned to the left Br/CIB in left lead and the right Br/CIB in right lead. This allows one to readily appreciate whether cells discharge with the same relationship to the lead limb, regardless of condition (see Fig. S1C and Fig. 5) or inversely, cells that discharge with different relationships to the lead limb (e.g. Fig. 7). Alignment to the activity in the flexor muscle of the lead limb is also used to examine the condition- selectivity as in Figs. 2, 10, 11. However, in cells that show strong rhythmicity during unobstructed locomotion, superimposing activity aligned to the flexor activity of the lead forelimb makes it difficult to appreciate the step-related activity of the cells (see Fig. S1G). Therefore, in such cells, we aligned activity to the ICIB/lBr for both the lead and trail conditions (Fig. S1H, see e.g. Fig. 8 and Figs. 10D, E).

### *Histology*

At the end of the series of experiments, the cats received the same premedication as for the initial surgery and were then deeply anesthetized with an intravenous injection of pentobarbital sodium (Somnitol, 30mg/kg) and perfused *per cardia* with a formaldehyde solution. The brain was removed and photographed. The rostral part of the cerebral cortex, containing the entire cruciate sulcus, was sectioned in the parasagittal plane (40  $\mu$ m) and stained with cresyl violet. To accurately localize recorded neurons, we calculated the location at which each penetration crossed layer V of both banks of the cruciate sulcus. The anteroposterior coordinate of each recorded neuron was calculated as the linear distance of the cell from the fundus of the cruciate sulcus as measured along the length of the straightened layer V (Jiang & Drew, 1996; Andujar & Drew, 2007). The medio-lateral coordinate of the cell was based on the laterality of the section that included the recorded site. These two coordinates were used to plot the location of each cell on a flattened map of the cortex centered on the fundus of the cruciate sulcus (see Fig. 3). Cytoarchitectonic borders were determined based on the criteria detailed in previous studies (Hassler & Muhs-Clement, 1964; Avendano et al., 1988; Ghosh, 1997b).

### *Anatomical experiments*

Retrograde tracing experiments were performed on 4 cats (weights: 4.6-7.4 kg), different from those used in the electrophysiological experiments. Cats were anaesthetized



using the same procedures as described above and a craniotomy performed to expose the cortical region between the ansate and the cruciate sulci. A glass-insulated tungsten microelectrode (0.5-1.0 M $\Omega$ ) was then inserted into the cortex at coordinates designed to traverse area 6iffu in the ventral bank of the cruciate sulcus at distances from the mid-line that corresponded to those from which cell recordings were made (see Table I). As the electrode was lowered, we recorded neuronal activity to identify the different cell layers that we traversed as well as the cruciate sulcus. When we crossed the cruciate sulcus, we advanced the electrode until relatively large action potentials were recorded, approximately 1.5 mm from the sulcus. We assumed that this marked layer V of area 6iffu and the depth of this layer with respect to the cortical surface was noted. The procedure was then repeated at different rostrocaudal or mediolateral coordinates to provide a profile of the region of cortex of interest. We then introduced a 32-gauge needle attached to a Hamilton syringe at the targeted coordinates and lowered it to the previously-noted depth of layer V of 6iffu. Injections of tracer (either Texas Red, Alexa Fluor or Fast Blue) were then made by using a Harvard Apparatus injector system. After waiting 5 minutes for stabilization, between 0.2 and 0.3  $\mu$ l of tracer were injected at a rate of 0.1  $\mu$ l/min. One to three injections were made at each coordinate (see Table I). In sites, in which multiple injections were made, the injection needle was left in place for 5 mins after each injection. This resulted in labelling across all six cortical layers (see Fig. 12). At the end of each series of injections the needle was left in place for 5 mins before being raised. If multiple injections were made in a cat, the entire process was repeated for the next coordinate.

Following the injections, the cortex was covered with Gelfoam and a thin layer of dental acrylic before closing the skin. Analgesic and antibiotic procedures were as above. After a transport period of 13-21 days, cats were deeply anaesthetized and perfused *per cardia* with a solution of 4% paraformaldehyde in phosphate buffer (4°C, pH 7.4; see Andujar & Drew, 2007 for details). The brains were cryo-protected and blocks containing the parietal and frontal cortices sectioned in the parasagittal plane at a thickness of 40 $\mu$ m. Every third section was mounted for fluorescent analysis and the adjacent section stained with cresyl violet.

Sections mounted for fluorescent microscopy were examined at a magnification of 100X and the location of labelled cells marked using the NeuroLucida system (MBF

Bioscience). We also used the NeuroLucida system to trace the contours of the surface of the brain and layer V, as well as to mark the locations of the fundi and the rostral and caudal boundary of different sulci. These data were used to make flattened maps of the peri-cruciate cortical regions as described previously (see Jiang & Drew, 1996; Andujar & Drew, 2007). In brief, the flattened layer V was divided into 200 $\mu$ m bins and the number of labeled cells in each bin was counted. The relative location of each bin was then calculated with respect to either the fundus of the cruciate sulcus (Cru) or to the most rostral aspect of the splenial sulcus (Spl) in the same way as for the location of the recording site (see above). Cells dorsal and caudal to Cru were assigned positive values, while cells ventral and rostral to Cru were assigned negative values. With respect to Spl, positive values were assigned to cells dorsal and caudal while negative values were assigned to cells that were ventral and caudal.

To plot contour plots we calculated the mean and Standard deviation (SD) of the total number of labelled cells in the region of interest. We then set the maximum value for the number of cells in a bin to this mean+SD. This had the effect of reducing the power of bins in which there were an excessive number of labelled cells (Andujar & Drew, 2007).

## Results

### *Database*

We present data on the characteristics of PMC neurons recorded within the ventral bank of the cruciate sulcus, within areas 6iffu, 4fu, and the adjacent area 4 $\delta$  (Fig 3). Within this region, we recorded 281 neurons (104 in P1 and 177 in P2) from 71 electrode penetrations (25 in P1 and 46 in P2); these neurons formed our initial database. Of these, visual inspection showed that 72/281 cells were clearly unrelated to the task and our off-line analyses revealed that an additional 46/281 cells showed no task-related activity during the steps leading up to, or during, the step over the obstacle. These 118 (72+46)/281 neurons were not treated further. An additional 27 cells were recorded for fewer than 4 steps over each obstacle in each condition and were likewise removed from further quantitative analysis.

The remaining 136 task-related neurons (22 in cat P1 and 114 in cat P2) comprise the final database used in this report. The 22 cells in cat P1 were recorded from 13 penetrations that were all located within area 6iffu. In cat P2, 81/114 cells were recorded from 30 penetrations in area 6iffu and 2 penetrations in area 4fu; 33/114 neurons were recorded from 8 penetrations in adjacent area 4 $\delta$ . Because area 4 $\delta$  is also found in the caudal (dorsal) bank of the cruciate sulcus, we refer to the region that we recorded in the rostral (ventral) bank as 4 $\delta$ r as in the study of Ghosh (Ghosh, 1997b, a). The location of the penetrations from which cells used in this report were recorded is illustrated in Fig. 3.

Of the 136 task-related cells, 48/136 were identified as corticofugal cells by antidromic activation from the stimulating electrodes in the PT or CP while a further 64/136 were recorded near (generally < 200 $\mu$ m) an antidromically activated cell. The other 24/136 cells were classified as being in layer V based on the appearance of larger action potentials ~ 1.5mm after crossing the cruciate sulcus. In terms of areal representation, 31/103 (30.1%) of cells recorded in areas 6iffu and 4fu were identified as corticofugal cells, compared to 17/33 (51.5%) of cells in area 4 $\delta$ r.

As our analysis showed no difference in the characteristics of the cells recorded from the 2 penetrations in area 4fu and those in area 6iffu, area 6iffu in the text that follows also includes 4 cells from area 4fu.

## *General characteristics*

### Activity during unobstructed locomotion: control task

In area 6iffu, most of the neurons recorded (79/103, 76.7%) showed no significant modulation of their discharge activity during unobstructed locomotion. Of the remaining 24/103 modulated cells, only 11 (11/103 = 10.6%) showed a vector ( $r$ ) value of  $r > 0.2$ , which we use as an arbitrary division for a strongly modulated cell. In contrast, most cells in area 4 $\delta$ r, 24/33 (72.7%) were modulated during unobstructed locomotion and 18 of these (18/33 = 54.5%) were strongly modulated.

### Period of task-related activity

Our database of 136 task-related neurons showed a wide range of activity patterns during steps over the obstacle, as illustrated in Fig. 4A, B for the left lead condition. At the most general level, this population appears as a continuum of cells, with some cells modifying their discharge (indicated as either an increase, black bars, or a decrease of activity, gray bars) several steps before the step over the obstacle, while others modified their discharge only later, during the step over the obstacle by the lead forelimb, or even after the passage of the lead forelimb. Other cells (N=15 in cat P2) showed no modification of activity during the left (contralateral limb) lead condition but showed task-related activity during the right lead condition. At a population level, progressively more cells showed task-related activity as the obstacle advanced towards the cat with the greatest percentage of cells being active just before and during the step over the obstacle (Fig. 4C). Note that despite the fact that the obstacle became visible to the cat 10-12 steps before it stepped over the obstacle, all except one cell began to discharge less than 4 steps before the step over the obstacle. Despite the apparent continuity of cell onset times, in the following sections we propose that several different cell populations can be identified, each with well defined characteristics and separate functions. To emphasize the sequential nature of the transfer of information within the premotor cortex, in the sections that follow we identify these different populations, beginning with those that discharged earliest, prior to the step over the obstacle, and continuing through to those that discharged latest, during the passage of the hindlimbs.

### Size selectivity

Out of the population of 114 cells recorded from cat P2 and showing task-related activity in at least one of the two conditions (left and right lead), 10/98 (10.2%) of cells showing task-related activity in the left lead condition showed an effect of obstacle size, as did 14/113 (12%) cells showing task-related activity in the right lead condition; only 2 of these 24 cells showed an effect in both conditions. The effects were mixed in both the left and right lead conditions, with the larger obstacle resulting in an increase in activity in 16/24 cases but a relative decrease in the other 8/24 cases. Changes in activity generally occurred for only a part of the total range of the period of task-related activity.

### *Activity during voluntary gait modifications*

#### Step-advanced cells

The largest division of cells comprised 86/136 neurons that modified their discharge > 200ms prior to the onset of the step over the obstacle by the lead limb and that showed a sustained change in discharge activity (Table II). These step-advanced cells showed periods of task-related activity that endured for > 0.5 step cycle (1 step). In 78/86 (90.7%) cells, discharge activity was tonic (not significantly directional) during unobstructed locomotion.

Within this major division, we identified two populations of cells. In one population, the profile of cell discharge was similar in both the left and right lead condition and cell discharge ended almost at the same time, with a difference of less than one step relative to the onset of the step over the obstacle in the lead limb. These cells were defined as limb-independent (64/86, 74.4%). The other population showed a similar profile of activity during the left and right lead conditions until just before or during the step over the obstacle, whereupon discharge continued until the step over the obstacle only in one condition. These cells were defined as limb-dependent (22/86, 25.6%). Cells of each population were intermingled and found throughout area 6iffu, as well as in area 4δr (Fig. 3A, B).

#### Step-advanced, limb-independent cells

Limb-independent cells were the largest population within the step-advanced division and task-related activity in most cells was similar in the left and right lead conditions (see Fig. 5). Most cells discharged similarly to those illustrated in Fig. 5A-D in that they showed an

increase in activity that began several steps before the step over the obstacle and showed a ramp, or sustained, increase of activity that continued until either the end (e.g. Fig. 5A,B) or the onset (e.g. Fig. 5C,D) of the step over the obstacle. This was the most common pattern of activity with 28/64 cells showing a simple monotonic increase in discharge; a further 12/64 cells showed a simple monotonic decrease that ended at the time of the step over the obstacle or just after it. However, several variations were observed in this population. In particular, a small population of cells discharged either with an initial increase prior to the step over the obstacle and then a reciprocal decrease of activity (N=4, example in Fig. 5D) or with the inverse pattern, a decrease followed by an increase (N=4, see Fig. 9A). Eight (8/64) cells continued to discharge until the passage of the hindlimbs over the obstacle; these cells are treated in a separate section (below). A further 7 cells stopped discharging 1 step prior to the step over the obstacle (Fig. 5E) and a single example stopped discharging 1 step cycle (2 steps) prior to the step over the obstacle (Fig. 5F). Note that tonic activity was observed during unobstructed locomotion (blue traces) in all of these illustrated examples.

Details on the timing of the task-related activity for this step-advanced, limb-independent population of cells are provided in Fig. 6. Fig. 6A illustrates the discharge activity of all 64 limb-independent cells in the left lead condition, rank-ordered either to the time of the earliest onset of cell activity (left panel) or to the end of the initial period of discharge (right panel). In all except one cell, the earliest sustained modification of activity began 3-4 steps (~2 step cycles) prior to the step over the obstacle (Fig. 6A). Fig 6B plots the percentage of cells that were either facilitated (black line) or suppressed (gray line) at different times before and during the step over the obstacle. It shows that in both the left (*top* panel) and right (*bottom* panel) limb lead condition, population activity peaked ~ 1step before the step over the obstacle and then declined following the step over the obstacle.

The temporal relationship between the periods of task-related cell activity during the left and right lead condition, for both the onset and the offset of task-related activity, is illustrated in the scatterplots in Fig 6C, D. For these graphs, onset and offsets of task-related activity were calculated as the time that the burst of activity crossed the 99% interval of confidence of the standard error of the averaged control activity. This provided a greater resolution than provided by the moving window averages.

We first detail the timing relationships of the offset of the task-related activity, as we use this to indicate whether cell discharge is better related to the placement of the paw in front of the obstacle, to the passage of the forelimb over the obstacle or to the passage of the subsequent hindlimb. As would be expected based on the criteria for inclusion in this group, the timing of the offset of the initial period of task-related activity was very similar in both conditions, as indicated by the proximity of the points to the line of equivalence (Fig. 6C). The color of the symbols in the scatterplots identifies groups of cells that are defined by their phase of offset with respect to changes in the periods of EMG activity in different limbs. We define 3 main periods of activity. The major period (green symbols) is defined as occurring between the end of the period of activity in the flexor muscle of the right ipsilateral limb (rClB-1\_off) as it is positioned in front of the obstacle (plant limb) and the onset of activity in the semitendinosus (lSt on) in the lead (homolateral) hindlimb serving to bring the hindlimb over the obstacle. This period therefore encompasses all those cells in which the end of the period of activity occurs just before, during, or just after the passage of the lead forelimb over the obstacle, including cells with properties similar to those of Fig. 5A-C. The red and salmon-colored symbols indicate cells in which activity continued past both the passage of the forelimb and the subsequent onset of activity in the lead hindlimb. Of these, the cells with a red symbol exhibited a simple increase or decrease of activity before the passage of the lead forelimb and continued until the phase indicated by the symbol. In contrast, the salmon-colored symbols indicate cells discharging similarly to those in Fig. 5D with reciprocal activity before and after the passage of the lead forelimb. Cyan symbols indicate cells in which the end of the discharge occurred prior to the positioning of the plant limb. The cell in Fig. 5F is indicated by the blue symbol.

The difference in the time of the offset of the task-related discharge in the left and right lead conditions varied by less than 1 step, as indicated by the inclusion of all points within the two dotted lines as well as by the histogram detailing the difference in the timing in the two conditions (Fig. 6E). As determined by our definition of limb-independent, all cells showed a phase difference of  $< 1$  step (mean =  $0.02 \pm 0.26$ , standard deviation: SD).

While the end of the period of discharge was constrained by the definition for inclusion as a limb-independent cell, there was no such constraint for the time of the onset. However,

the scatterplot and histogram of Figs. 6D, F indicate that the onset of the earliest discharge in most cells also began at a similar phase before the onset of the step over the obstacle in the lead limb in both the left and right lead conditions (mean =  $-0.18 \pm 0.56\text{SD}$ ). As activity in the two limbs is out of phase by 0.5, this dictates that the onset of activity in most cells was independent of the period of EMG activity in the lead limb. This can also be appreciated by inspection of the data in Fig. 5, which shows that the pattern of the task-related activity superimposes while the activity in the left and right flexor muscles alternates. There was, however, a tendency for cells to discharge slightly earlier in the left lead condition (negative values) than in the right lead condition (positive values) (Fig. 6F).

#### Step-advanced, limb-dependent cells

This second, smaller, sub-division (N=22) of the step-advanced cells was defined based on the temporal distinction between the offset of the activity in the left and right lead conditions. This population was more heterogenous in nature. The largest grouping within the population included those cells in which the task-related activity continued until the step over the obstacle in one condition but stopped one step before the step over the obstacle in the other condition. An example is illustrated in Fig. 7A. In the left lead condition (*top panel*), there was an increase in discharge activity that began ~3 steps before the onset of the step over the obstacle and that continued until the onset of the step over the obstacle. In the right lead condition (*middle panel*), the onset of the modification in discharge occurred at a similar time relative to the onset of the step over the obstacle but the cell showed a large increase as the left limb was brought forward and placed (planted) on the ground prior to the step over the obstacle with the right forelimb. Note that in both the left and right lead condition, the offset of cell activity is modified with respect to the activity in the left, contralateral, limb. Three other cells discharged in a qualitatively similar manner and 2 additional cells discharged only with respect to the placement of the left limb in front of the obstacle in the right lead condition. Three other cells showed the reciprocal pattern of activity to that in Fig. 7A, namely one in which cell discharge was related to the placement of the paw of the right, ipsilateral, limb when it was placed in front of the obstacle. An example of this is illustrated in Fig. 7B.

Several other limb-dependent cells showed their major difference in discharge activity just before or during the step over the obstacle. The cell in Fig. 7C, for example, showed a



large increase in activity during the step over the obstacle in the left lead condition (*top panel*) that is missing in the right lead condition (green trace in the *bottom panel*). Such a pattern was observed in 3 other cells, including the example in Fig. 7D. In both examples, but particularly that in Fig. 7D, one can also see a modulation in the cell discharge that occurs during the period of swing of the left (contralateral) limb in both the left and right lead conditions. In the left lead condition, the final burst occurs during the step over the obstacle; in the right lead condition discharge decreases subsequent to the placement of the left limb prior to the step over the obstacle by the right (ipsilateral) lead limb. Other cells showed task-related activity only during the step over the obstacle with the left limb (N=6) or, conversely, only during steps over the obstacle with the right limb (N=3).

As expected, based on their classification as limb-dependent, cells that modified their discharge activity in both conditions tended to have a difference of  $\sim 1$  step between their time of offset in the 2 conditions. As such, in the plot of the time of offset (Fig. 7E, *left*), symbols tend to lie on one of the dotted lines to either side of the line of equivalence, rather than lying on that line as for the limb-independent cells (Fig. 6C). However, the onset of the change in discharge did lie on the line of equivalence (Fig. 7E, *right*) in most, although not all, cells. This suggests that the cells begin to modify their discharge activity at a similar time before the step over the obstacle but that the offset differs depending on whether they step over the obstacle with the left or right limb.

### Step-related cells

The other major division of cells was the step-related cells (N=41/136) that showed changes in activity either immediately before or during the step over the obstacle, or that showed a discrete change in activity in the steps preceding the step over the obstacle (Table II). During unobstructed locomotion some of the step-related cells showed strong, rhythmical, step-by-step modulation of activity (N=22) while others showed either weak rhythmicity or a tonic background (N=19). Qualitatively, there was a clear difference in cells showing a strong rhythmical discharge ( $r > 0.2$ ) and those that were only weakly or not modulated ( $\leq 0.2$ ). These cells were intermingled with each other and with the step-advanced cells (Fig. 3C) although there was a tendency for most strongly-rhythmically active cells to be located within area  $4\delta r$ . Within this population, 32/41 cells modified their discharge activity discretely, either during

the steps prior to and/or during the step over the obstacle by the forelimb. The other 9/41 cells (described later) modified their discharge either between the passage of the forelimbs and the hindlimbs over the obstacle or during the passage over the obstacle by the hindlimbs (Table II). Although rhythmically modulated cells are a minority in this report, it should be noted that only relatively few penetrations were made in the more lateral regions in which these cells predominated and none of the penetrations presented in this manuscript were made in area 4 $\gamma$  (generally considered to correspond to MI) in which rhythmically active cells predominate (Drew, 1993; see Fig. S2).

Figs 8A,B illustrate 2 cells that showed step-related increases in activity during the step over the obstacle with the left, contralateral, forelimb in the left lead condition. As such, these cells show changes in discharge activity that are commonly associated with the activity of cells in area 4 $\gamma$  (Drew 1993). In A, the activity is superimposed on weak modulation during unobstructed locomotion, while in B, the cell was mostly quiet, except during the step over the obstacle. The neuron illustrated in Fig. 8C shows a very different pattern of activity from that illustrated in Figs. 8A,B. During the step over the obstacle in both the left lead (red trace and red arrow, L) and right lead (green trace, green arrow, R) condition the cell did not discharge at all. However, in the right lead condition, the cell discharged in the step before the step over the obstacle when the left, plant, limb was placed in front of the advancing obstacle (cyan arrow, LP) prior to the step over by the right limb. The cell thus had a similar relationship to the plant limb as those illustrated in Figs. 5E and 7A,B. The apparent difference in the time of discharge is caused by the difference in the method of alignment in this figure in which all data are aligned to the onset of activity of the lCIB during the step over the obstacle in both the left and right lead conditions, and not to the CIB of the lead limb, as in Figs. 5 and 7 (see Methods and Fig. S1). As such, in the right lead condition (green trace) the period of activity in the rCIB during the step over the obstacle precedes the activity of the lCIB in the left limb, which is the second to pass over the obstacle (trail limb, see arrows and EMG traces below Fig. 8C).

The rhythmically-active cells illustrated in Figs. 8D, E, also showed an increase in discharge related to the left, plant limb in the right lead condition (green traces). However, these two cells additionally showed task-related activity during the step over the obstacle by the left, contralateral, limb in the left lead condition (red traces). In both cells, as for the other

3 cells in this figure, increases in cell discharge were always related to the left, contralateral, limb.

Last, there were a very few (N=2) cells that discharged after the period of activity of the left forelimb flexor in the left lead condition (Fig. 8F, red trace), but prior to this period of activity in the right lead condition (Fig. 8F, green trace). We suggest that such cells could be involved in the coordination between the passage of the two forelimbs over the obstacle.

Two other cells showed significant changes in activity in the steps preceding the step over the obstacle in the left lead condition.

#### Forelimb-hindlimb cells

In total, including both step-advanced and step-related cells, 25/136 neurons had a period of discharge that continued until the passage of one or more of the hindlimbs over the obstacle (Table II), either together with, or in the absence of, forelimb-related changes in activity. This included 16/86 step-advanced cells (red and salmon-colored circles in Fig. 6C) and 9/41 step-related cells.

In one half of the step-advanced cells (8/16), there was a period of prolonged task-dependent activity prior to the step over the obstacle and then another, reciprocal, period of task-related activity beginning with the passage of the forelimb over the obstacle and continuing until the passage of the hindlimbs (Figs. 5D, 9A). For example, in the cell illustrated in Fig. 9A (*top panel*), there was a limb-independent decrease in activity prior to the step over the obstacle followed by a prolonged increase in activity that continued after the step over the obstacle by the forelimbs until the passage of the hindlimbs over the obstacle. This activity continued almost to the passage of the second hindlimb to step over the obstacle (vertical dotted line). This relationship is better seen in the *middle* and *bottom* panels of Fig. 9A in which the activity during the left and right lead conditions, respectively, is illustrated separately. Activity during the left lead condition (*middle panel*) is synchronized to the onset of the right, ipsilateral, hindlimb flexor (rSrt), while that during the right lead condition (*bottom panel*) is synchronized to the lSrt (contralateral hindlimb flexor). In both panels, one can clearly observe the continuation of the discharge to the time of passage of the hindlimbs over the obstacle. Similar patterns of activity were observed in the 7 other step-advanced, limb-independent cells with this general type of pattern.

The other 8/16 step-advanced cells showed either a monotonic increase in activity (N=6) or a monotonic decrease in activity (N=2) that began before the step over the obstacle by the lead forelimb and continued until passage of the lead hindlimb (red circles occurring after “St\_On” in Fig. 6C).

A variety of patterns were seen in the 9 step-related cells that modified their discharge during the passage of the hindlimb over the obstacle. In the example of Fig. 9B the cell modified its discharge activity only in the left lead condition and only later, after the passage over the obstacle by the left forelimb (*top* panel). This period of discharge corresponded to the period of activity in the semitendinosus of the right hindlimb (rSt), corresponding to the last leg in the sequence of four that stepped over the obstacle. This relationship is better seen in the illustration of the *bottom* panel of Fig. 9B in which the cell activity is aligned on the rSt. The example of Fig. 9C shows a more complex pattern of activity in which the cell showed limb-independent activity during the passage of the lead limb but also exhibited 2 other periods of (limb-independent) increased activity subsequent to that, with the last period occurring during the passage of the hindlimbs over the obstacle. The complex patterns of activity in these cells should be contrasted with the relatively simpler patterns of discharge observed in M1 (Drew, 1993; Widajewicz et al., 1994).

### Condition Selectivity

To determine the extent to which cell discharge varied between the left and right lead conditions we calculated the condition-selectivity of the cell discharge (see Methods). This measure determines how changes in net activity in one condition differ from changes in the other condition, independent of whether the activity is significantly different from control. Altogether, 53/127 classified cells (Table II) showed condition-selective responses. Because in cat P2, we used obstacles of different sizes, we also used a 2-way ANOVA to determine if there was any interaction between size and condition. Such an interaction was observed in only 4/47 cells showing condition selectivity in this cat.

In general, differences in net activity during the left and right lead conditions were least for the step-advanced, limb-independent cells and greatest for the rhythmically-active, step-related cells (Fig. 10). The changes in activity patterns observed during left lead for all the task-related cells included in one of our four major groups (see Table II) are illustrated in Fig

10A while plots of the net activity for 4 example cells (see legend) are illustrated in Fig. 10B-D.

As indicated in Fig. 10Ci, only 19/64 (29.7%) of the step-advanced, limb-independent cells showed any significant differences in net activity between the left and right lead condition. In most of these cases, condition-selectivity was transient, and occurred only during small parts of the total period of task-related activity, as illustrated for the example in Fig. 10Bi. On a population basis, major differences in activity for both conditions slightly increased 1 step before the onset of the step over the obstacle (Fig. 10Di). Thus, although most limb-independent cells were task-related 1 step before the step over the obstacle in both the left and right lead conditions, some of this population was beginning to distinguish between the two conditions.

As might be expected, condition selectivity was much more prevalent in the step-advanced, limb-dependent cells (11/22 cells, 50%) and was present both before and after the onset of the step over the obstacle (Fig. 10Cii). While, intuitively, one might expect all limb-dependent cells to show significant condition-selectivity, the current analysis determines differences between the net activity in the two conditions (see Fig. 2). For example, in Fig. 10Bii, net activity in the right lead condition is significantly greater than that in the left lead condition at the beginning of the task-related period of activity while net activity in the left lead condition is significantly greater than that in the right lead condition during the step over the obstacle. Indeed, the data in (Fig. 10Dii) are compatible with the cell discharge patterns illustrated in Fig. 7 in that the population activity shows increased net activity just prior to and during the step over the obstacle in the left lead condition and a similar increase that peaks one step before the obstacle in the right lead condition. This is compatible with a bias towards regulating activity in the contralateral (left) limb in both conditions (in the left lead condition as it steps over the obstacle and in the right lead condition when it is the plant limb).

Relatively modest condition selectivity (7/19, 37%) was observed in the step-related cells with tonic discharge during unobstructed locomotion (Fig. 10C,Diii). All of these cells were related to the forelimbs and no condition-selective changes were observed in the 8 hindlimb-related cells in this group.

The major group of cells showing condition-selectivity was that containing the cells that showed strong rhythmicity during unobstructed locomotion (16/22, 73%). Many of these cells showed multiple periods of condition-selectivity before and during the step over the obstacle, as in the illustrated example (Fig. 10Biv). As for the step-advanced, limb-dependent cells (Fig 10C,Dii), rhythmically-active cells showing greater net activity in the left lead condition were preferentially active during the step over the obstacle with the left, contralateral limb. On the other hand, greater net activity in the right lead condition was mostly frequently observed one step before the step over the obstacle (Fig. 10 C,D iv). Again, this speaks to an effector-specific regulation of the left (contralateral) limb.

#### Receptive Fields and Microstimulation

Receptive fields (RF) were tested for 78/127 of the cells classified as step-advanced or step-related (Table II). With respect to step-advanced cells, 40/48 cells for which a RF was found responded to movement of an object across the visual field with 19/40 of these cells responding to a looming stimulus. Only 4 cells were found to have a somatic RF. In contrast, 13/22 step-related cells had a RF on the limbs while the other 9/22 responded to visual stimuli, including looming. In terms of sub-region, 8/22 (36.4%) cells for which a RF was examined in area 4 $\delta$ r had a somatic RF compared to 8/78 (10.3%) in area 6iffu. Visual receptive fields (including looming) were found in 6/22 (27%) cells in area 4 $\delta$ r and 43/66 (65%) in area 6iffu.

Microstimulation was applied in layer V of 6iffu in 10/13 tracks in which task-related cells were recorded in cat P1 and in 27/32 tracks in cat P2. The ICMS was ineffective at 100 $\mu$ A in 29/37 tracks. In the other 8 tracks, ICMS produced head movement in 5 tracks (threshold = 100 $\mu$ A, N=4; 50 $\mu$ A, N=1) and weak, slow, forelimb movements in the other 3 tracks (threshold 75-100 $\mu$ A). ICMS in area 4 $\delta$ r was applied in all 8 tracks in this region; responses were evoked in the forelimb from 4 tracks (thresholds 25-50 $\mu$ A) and in the hindlimb from 1 track (threshold = 75 $\mu$ A); no effects were evoked from 3 tracks at 100 $\mu$ A.

#### *Comparison with cells in the PPC and M1*

Some of the characteristics of the cells that we recorded in these subregions of the PMC resemble those that we have previously described for the PPC (Andujar et al., 2010; Marigold & Drew, 2017) and M1 (Drew, 1993; Drew et al., 2008). For example, we have previously found both step-advanced and step-related cells in areas 5a and 5b of the PPC and these cells

showed a variety of different patterns during the gait modification. In M1, we have described cells that show step-by-step modulation during unobstructed treadmill locomotion together with brief changes in discharge activity during the step over the obstacle (Drew, 1993; Yakovenko & Drew, 2015).

To compare the general characteristics of the populations in the PPC and the PMC, we first calculated the phase of activation of the populations of cells recorded in the studies referenced above by using the same methods as for the PMC cells (see Fig. 2 and Methods). The resulting phase diagram (Fig. 11A) shows the same general distribution of cell patterns as we found for the PMC (Fig. 4A) with some cells starting to discharge several steps in advance of the step over the obstacle (step-advanced) while others discharged later, just before, or during, the step over the obstacle. However, although very similar, the cells in the PPC discharged significantly later (Kolmogorv-Smirnov test,  $p < 0.01$ ) than those in the PMC. This is shown in Figs. 11B, C in the form of cumulative histograms of the cell onset for all cells recorded in each population (Fig. 11B) as well as only for those that were step-advanced (Fig. 11C).

In our previous studies on the PPC, we concentrated on two issues, namely the general characteristics of cells in this region (Andujar et al., 2010) and the relationship between the onset of activity in cell discharge and the location of the obstacle (Marigold & Drew, 2017). However, in the context of this present study, we re-examined our previous database of forelimb-related PPC cells to determine whether similar cell types to those described in Figs. 5-10 were included among our PPC population. We found similarities as well as some differences. The most obvious similarity was the presence of a large population of step-advanced, limb-independent cells in both cortical regions. An example of such a cell from the PPC is illustrated in Fig. 2. With respect to differences, in addition to the relatively later onset of the change in activity in the PPC (Fig. 11C), we did not find step-advanced cells in the PPC that showed discharge patterns similar to those illustrated in Fig. 7, namely the step-advanced, limb-dependent cells.

With respect to the step-related cells, a large proportion of forelimb-related cells in both the PMC and in the PPC showed significant changes in their discharge activity before or during the step over the obstacle in both conditions (PMC: 35/41, 85%, left lead; 36/41, 88%, right

lead. PPC: 42/44, 95% left lead; 39/44, 89%, right lead). However, there were differences in the temporal pattern of the condition-selectivity of the two populations of neurons with respect to the lead limb. As illustrated in Figs. 10Diii-iv, a substantial proportion of PMC cells increased net activity during the step over the obstacle in the left lead condition (red trace) while in the right lead condition, the population showed greater net activity in the step before the obstacle, as the left, contralateral limb was placed on the treadmill belt prior to the step over the obstacle (green trace). A large proportion of the PPC cells likewise exhibited significantly increased periods of net activity during the step over the obstacle in the left lead condition (red traces in Figs. 11F,G). However, in the right lead condition, significant increases in net activity were mostly observed as the left contralateral limb followed the right limb over the obstacle (as the trail limb). As such, when the traces are synchronized to the lead limb (Fig. 11F,G), the increase in significant net activity in the right lead condition (green trace) trails that in the left lead condition (see also individual example in Fig. 11D,F), rather than preceding it as for the PMC population. In contrast, only 2 cells in the PPC showed increased activity in the step preceding the step over the obstacle in the right lead condition (one example illustrated in Fig. 11E).

Application of the same methods to a population of motor cortical cells recorded from the forelimb representation of 2 cats during a previous study (Yakovenko & Drew, 2015) showed the presence of a large proportion of cells showing brief periods of discharge just before and during the step over the obstacle in both the left lead and right lead (the latter referred to as trail in previous publications) condition (Fig. S2). This pattern of activity reflects the fact that motor cortical cells, in both the left and right lead conditions, discharge in relationship to the specific changes in the pattern of muscle activity required to step over the obstacle (Drew, 1993). However, in general, and when comparing the entire population, greater changes in net activity during the left lead condition were observed primarily during the step over the obstacle by the lead, contralateral, limb (Fig. S2G). Cells showing greater net activity in the right lead condition were most active ~ 1step before and 1 step after the step over the obstacle by the lead, ipsilateral, limb (green trace). The latter of the two peaks represents cells discharging prior to and during the step over the obstacle by the contralateral limb (as for the PPC cells, Fig. 11D, F) while the former represents cells discharging to the contralateral limb



in the step preceding the step over the obstacle by the right limb. In the right lead condition, some of these cells showed changes in activity related to the plant limb, as in the PMC.

### *Cortico-cortical connections*

We analyzed data from 5 injections in 4 cats (Table I), in 3 of which the tracer was entirely restricted to area 6iffu, while in one there was some spread into area 4fu, and in another there was some leakage into the dorsal bank of the cruciate sulcus. In all cases, the injections were made in the same regions from which we recorded unit activity. Fig. 12A-D shows 4 representative sections from 1 cat in which 2 different tracers were injected into area 6iffu at two different lateralities. Both injections resulted in heavy retrograde labelling in several cortical areas, including particularly, adjacent areas of 6iffu, the ventral aspect of the posterior cingulate cortex, and areas 6a $\alpha$  and 6a $\beta$ . There was also labelling in area 5b (Fig. 12B) and in the more rostral parts of area 7 of the PPC, around the lateral gyrus (Fig. 12C), especially from the most medial (Texas Red) injection. Weak labelling was also observed in area 4 $\delta$ r, in area 4fu, in area 6a $\gamma$ , and in the prefrontal cortex. Note that retrogradely-labelled cells were observed in both the more medial and lateral regions of area 6iffu following the Fast Blue injection suggesting a bidirectional transfer of information within this area. However, few cells were located in more lateral regions of the cruciate sulcus following the most medial injection suggesting little transfer of information from more lateral to more medial regions. Note also that the cells labelled in the posterior cingulate cortex from the two injections in area 6iffu formed multiple, but non-overlapping populations, in both the dorsal and ventral banks of the splenial sulcus.

The distribution of the labelling is quantified in Fig. 13 which shows density plots of the distribution of the labelled cells from the example illustrated in Fig. 12. The contour plots of Fig. 13E,F clearly show 3 areas of dense labelling. First, there is a concentration of labelled cells within area 6iffu that extends into the adjacent areas 6a $\alpha$  and 6a $\beta$ . Second, there is a concentration of labelling caudal to the ansate sulcus, in area 7 and to a lesser extent in area 5b that is largely within the forelimb representation (see Andujar and Drew 2007). Lastly, there is a concentration of labelled cells in the cingulate cortex. There is also weak labelling in 4 $\delta$ r and in the more lateral regions of the dorsal aspect of 4 $\delta$ . Noticeably, there was very little

labelling in areas 6 $\gamma$  or 4 $\gamma$  (MI). In the injection that extended into area 4fu, we observed no qualitative difference in the extent of the labelling.

## Discussion

We report that cells in areas 6<sub>iffu</sub> and 4<sub>δr</sub> of the feline premotor cortex show task-related changes in discharge activity during the performance of visually-guided, voluntary gait modifications. The cells showed two principal patterns of activity, either discharging for several steps before the step over the obstacle (step-advanced cells) or discharging discretely during a single step, before, during, or after the step over the obstacle by the forelimb (step-related cells). The characteristics of this discharge activity are compatible with a role for the cat PMC in planning gait modifications and suggest parallels with the contribution of the PMC to the planning of voluntary movement in primates. During locomotion, we propose that the different cell populations within the PMC provide a neuronal substrate that participates in the temporal transformation of a global signal providing information about the presence of an obstacle into one that specifies the pattern of muscle activity required to negotiate that obstacle.

### *Areas 6<sub>iffu</sub> and 4<sub>δr</sub> as part of a feline premotor cortex*

Areas 6<sub>iffu</sub> and 4<sub>δ</sub>, by definition, are part of area 6 and area 4, respectively, based on their cytoarchitecture (Hassler & Muhs-Clement, 1964; Ghosh, 1997b). Each has distinctive connections with other regions of areas 4 and 6, as well as adjacent sensorimotor cortical areas (Ghosh, 1997a, d), but information on neuronal activity during behavior is lacking. Consequently, it has been difficult to attribute functions to these regions or to equate them with premotor areas in primates (although see Ghosh, 1997c, a, d).

In the case of area 6<sub>iffu</sub>, it has been suggested that in its most medial part it forms part of an oculomotor control region. One study (Guitton & Mandl, 1978), for example, has described that microstimulation of the most medial region of the ventral bank of the cruciate sulcus produces saccadic eye movements and Olson has likewise suggested these same regions have a visual or oculomotor function (Olson & Jeffers, 1987; Olson & Lawler, 1987; Olson & Musil, 1992b). Olson (Olson & Jeffers, 1987) additionally showed that injections of tracer into the most medial parts of 6<sub>iffu</sub> (area 6<sub>m</sub>) resulted in strong retrograde labelling of posterior regions of area 7 (see also Olson & Lawler, 1987), known to have visual input, as well as in parts of cingulate cortex that equally have been identified as having oculomotor and visual functions (Olson & Musil, 1992b, a).

We also found a concentration of retrogradely labelled neurons in area 7 from our injections, but these were localized to more rostral regions of area 7 (Fig. 12C) than those labelled in the studies of Olson (Olson & Jeffers, 1987). Moreover, the labelling extended rostrally into area 5b, an area more likely to be implicated in somatomotor control than in oculomotor control (Olson & Jeffers, 1987; Olson & Lawler, 1987). We also failed to observe saccadic eye movements to stimulation from any of the sites that we examined, and the cells that we analyzed in this region clearly discharged in relationship to the motor activity of the cat. Taken together, this suggests that most of our recordings were in regions of the ventral bank outside the oculomotor region in the most medial part of 6iffu. This is further supported by the fact that the retrograde labelling observed in the posterior cingulate cortex in our study was localized to the more rostral regions, which are suggested to have somatomotor functions as they also project to area 4 $\gamma$  (Olson & Jeffers, 1987; Olson & Musil, 1992b; Musil & Olson, 1993).

While area 4 $\delta$ r is, by definition, a part of area 4, it is cytoarchitectonically distinct from area 4 $\gamma$  (M1) and should probably be considered as part of premotor cortex (Ghosh, 1997c). In agreement with this proposition, the intensities of microstimulation required to produce motor effects from area 4 $\delta$ r were generally higher than those required to evoke movements from area 4 $\gamma$  (see also Ghosh, 1997c). Perhaps most importantly, however, the results from the current study shows that most of the recorded cells had complex activity patterns during the gait modifications, as compared to the simpler patterns of discharge and the stricter relationships with localized muscles of a single limb, commonly associated with area 4 $\gamma$  (Vicario et al., 1983; Beloozerova & Sirota, 1993; Drew, 1993; Yakovenko & Drew, 2015).

#### *A premotor network responsible for planning and execution of gait modifications*

In the Introduction we presented the planning processes that we propose are needed to successfully step over a moving obstacle, together with predictions of the types of cell discharge patterns that would accompany those processes (Fig. 1). As summarized in Fig. 14 our results are generally compatible with our predictions and suggest the existence of a temporal progression of activity, from global signaling (primarily in area 6iffu) to more muscle-based signaling (primarily in area 4 $\delta$ r).

In the first place, we propose that the step-advanced, limb-independent cells (Fig. 14A) encode a global parameter relevant to the task, such as distance-to-contact, or estimated time-to-contact, as we have previously found in the PPC (Marigold & Drew, 2017, see below). This proposal is supported by the fact that many of the cells in PMC responded to looming visual stimuli outside the task. However, as in the PPC, not all step-advanced, limb-independent cells responded to looming and only 1 cell discharged earlier than 5 steps prior to the step over the obstacle, even though the obstacle was visible to the cat several steps prior to that. It is unlikely, therefore, that the cells are simply discharging to a visual stimulus. Rather, as in the PPC, we suggest that the discharge should be viewed more as contributing to a visuomotor transformation, or as part of a motor plan. In this respect, as we have previously noted (Andujar et al., 2010), the modifications of gait required to step on a given target, as for example as in long-jumping (Lee et al., 1977; Lee et al., 1982), generally begin  $\sim 3$  steps prior to take-off. We propose similarly that the changes in cell discharge observed in this study reflect the imminent need to adapt the gait to permit negotiation of the advancing obstacle. Such cells might alternatively, or complementarily, provide information on obstacle dimension, which is also a global variable that should be encoded in a limb-independent manner. However, the fact that only a few cells showed size-selectivity suggests that, at best, this is only a minor function of this population, or at least is not evident at the single-cell level in our task conditions.

Second, we suggest that there is a distributed population of step-advanced, limb-dependent cells that contributes to a competitive process of selection of the limb that will be the first to step over the obstacle. The cells in this population show a differential discharge in the left and right lead conditions and fall into 2 groups. In one of these groups (Fig 14B), cell discharge is related to the onset of the step over the obstacle in one condition but to the placement of the plant limb in the other condition. As such, the cell maintains a relationship to a given limb (more frequently the contralateral limb) in both conditions, similar to the prediction made in Fig. 1. In the other group (Fig. 14C), cells discharge up to the onset of the step over the obstacle during both conditions but discharge during the step over the obstacle in only one of these conditions (generally the step over the obstacle by the contralateral limb). Such limb-dependent activity is reminiscent of that observed in primates prior to movement when they are given two possible targets to which to reach (Cisek & Kalaska, 2005). However, whether the discharge in our limb-dependent cells is actively involved in selecting the limb

that will step over the obstacle or rather expresses a decision process that occurs elsewhere is not clear. Either possibility is compatible with our previous suggestion that limb selection is an emergent property dependent on the relationship of the obstacle to the body and current limb state (Marigold & Drew, 2017).

Complementary to these step-advanced, limb-dependent cells, are the step-related cells, both with and without rhythmical activity, that discharge during the step over the obstacle and/or in relationship to the plant limb. Indeed, the relative frequency of cells discharging in relation to the plant (left, contralateral) limb during the right lead condition (Fig. 14D-E) suggests that control of this behavioral event is as important a function of the PMC as the step over the obstacle itself. This is compatible with our previous finding that the inability to successfully negotiate an obstacle following lesion of the PPC results from inappropriate placement of the plant limb (Lajoie & Drew, 2007). Moreover, the fact that cells related to the plant limb are found among all populations, including step-advanced, limb-independent cells (Fig. 5E) further suggests that determining the placement of the plant limb is an integral part of the planning process and is determined in concert with the activity of the limb that will pass over the obstacle.

However, in contrast to our prediction (Fig. 1C, *bottom*), we found only a few cells that showed step-by-step changes in activity occurring two or more steps before the step over the obstacle, including those in which modulation was superimposed on sustained activity preceding the step over the obstacle (see Fig. 7D). This is possibly because such changes are subtle and variable from one trial to another so that they will tend to be averaged out. Alternatively, it is possible that the implementation of such changes is expressed in the motor cortex where cells showing brief changes in activity in the steps preceding the obstacle were more frequently observed (Fig. S2E).

Lastly, although we have placed the emphasis on cells discharging in advance of, and with respect to, the lead forelimb, we also found evidence of cells that could contribute to interlimb coordination. This includes cells that are related to coupling between the two forelimbs (e.g. Fig. 8) and others that are related to coupling of the forelimb and hindlimbs (Fig. 9). Moreover, the fact that many of these cells only showed such activity during the gait modifications suggest that these cells in the PMC are implicated only in situations in which the

normal coupling between limbs must be modified based on visual information. Some of these latter cells are similar to those that we have previously described in the PPC (Lajoie et al., 2010) although others differ in showing changes in activity prior to the step over the obstacle by the forelimb. Last, and in a similar context, it is possible that the small subset of forelimb-hindlimb cells that we previously described in the fundus of the more lateral regions of the cruciate sulcus (Widajewicz et al., 1994) were in fact located in 4 $\delta$ r and not area 4 $\gamma$ .

Taken together, the range of neuronal discharge patterns observed in the ventral bank of the PMC suggests that the network of cells in this region provides a complete substrate for transforming information about an approaching obstacle into the appropriate motor plan to allow an organism to negotiate that obstacle. The fact that cells with different properties are intermingled suggests that, to some extent, this is a parallel process. However, the fact that rhythmical cells with complex properties are more frequent in area 4 $\delta$ r suggests that there is also a serial process in which information passes from more medial parts of the ventral bank to the more lateral parts, ending within primary MI where most cells show step-related discharge related only to activity in the contralateral limb (Fig. 14F and S2). Such a medio-lateral gradient would agree with the anatomical findings of Olson (Olson & Jeffers, 1987) who suggested the existence of a gradient in which the more medial regions of 6iffu are involved in visual processing and more lateral regions become progressively more somatomotor. This gradient could contribute to the transformation of global information into muscle-based outputs and would be facilitated by the strong projections between cells within area 6iffu. Further, the presence of inputs from cingulate and prefrontal cortex (Olson & Jeffers, 1987) suggest that activity in area 6iffu could be particularly involved in context-dependent planning of the gait modifications and might possibly contribute to spatial memory (Musil & Olson, 1993).

*Premotor cortex as part of a cortical network: Comparison with the PPC and MI.*

Planning a complex activity, such as a visually-guided gait modification, undoubtedly involves the contribution of a large network of cortical and subcortical structures (Drew & Marigold, 2015). To date, we only have detailed information on one other cortical structure involved in planning gait modifications, the PPC (Beloozerova & Sirota, 2003; Andujar et al., 2010; Lajoie et al., 2010; Marigold & Drew, 2017), together with some evidence of the

contribution of the cerebellum to visually-guided locomotion (Marple-Horvat & Criado, 1999; Cerminara et al., 2005; Aoki et al., 2013) and some fragmentary evidence for the contribution of the basal ganglia (Perrot et al., 2009).

One of the hallmarks of cells involved in planning is that their activity must change in advance of the motor activity resulting from that process. In this respect, many cells within both the PPC and the PMC show this characteristic. Given the projection from area 5b to area 6iffu (Fig. 12, see also Fig. 15), it is tempting to suggest that the step-advanced activity observed in area 6iffu might depend on input from regions of the PPC showing similar activity (Andujar et al., 2010; Lajoie et al., 2010; Marigold & Drew, 2017). However, the relatively weak nature of this projection and the finding that cells in area 6iffu discharge relatively earlier than those in area 5b (Fig. 11) suggest that this is unlikely. Instead, the timing data would suggest that the step-advanced cells in areas 6iffu might provide an input to the PPC, although anatomical support for this projection is missing. Alternatively, cells in areas 6iffu and area 5b, which both receive input from area 7 (see Fig. 15), might act in parallel to provide information important for planning the motor activity to different subregions of area 4, including MI. PPC would provide information on the relative location of the object with respect to the body (Marigold & Drew, 2017) while area 6iffu might provide context-dependent information and be more directly involved in transforming global information to specific motor commands via its projections to 4 $\delta$ r (Ghosh, 1997a, d) and, to a lesser extent, to area 4 $\gamma$  (Ghosh, 1997a; Andujar & Drew, 2007). However, while signals compatible with limb selection (*see* Fig. 14B) were observed in area 6iffu, no such cells were found in PPC, compatible with our previous suggestion that limb selection occurs downstream of the PPC, perhaps in subcortical structures, and on the basis of integration of obstacle location with body state (Marigold & Drew, 2017).

Condition-selectivity of the step-related cells in the PPC and M1 showed both similarities and differences with respect to that observed in the step-related cells within the PMC. The major similarity was clearly the finding that cells in all three populations preferentially discharged as the left limb stepped over the obstacle in the left lead condition, suggesting a common role in the regulation of the contralateral limb in this situation. However, there was a clear tendency for the cells in M1 to discharge in much shorter bursts of activity than either those of the PPC or of the PMC. This would be compatible with our previous



suggestions that the M1 population contributes to the regulation of specific synergistic groups of muscles active at different times before and during the step over the obstacle. The periods of activity preceding the step over the obstacle (Fig. S2E,F) might speak to an additional contribution of M1 to the step-by-step modulation of activity preceding the step over the obstacle, a characteristic that was largely absent in the PMC population (see above). This contribution of M1 to adapting gait prior to the step over the obstacle was not addressed in our previous studies, which concentrated primarily on the activity specifically related to the step over the obstacle. All 3 populations equally showed a contribution to the regulation of the contralateral limb in the right lead condition; however, in 2 very different manners. Most of the step-related cells in the PPC preferentially discharged as the left limb trailed the right limb over the obstacle, as did many of the cell in M1. In contrast, in the PMC, cells that showed significant changes in net activity in the right lead condition discharged preferentially with respect to the placement of the left limb in front of the obstacle (plant limb). Only a few such cells were found in the PPC population, although slightly more were observed in M1.

*Comparison with the contribution of the PMC to planning activity during reaching movements in primates*

Cytoarchitectonic area 6 in monkeys is an heterogeneous area that is divided into a number of subregions on the basis of connectivity and the functional characteristics of cell discharge (see Dum & Strick, 2002 for review). The question then arises as to whether there are analogies between the cat and primate subregions. Some attempt has been made to answer this question on the basis of anatomical connections and microstimulation (Ghosh, 1997c, a, d) but the lack of information on the functional characteristics of the cells in different regions makes a fuller comparison problematic.

On the basis of our results, we propose that from both an anatomical and functional viewpoint, area 6<sub>iffu</sub> may be an analogue of the pre-SMA in the monkey (see Fig. 15). As for area 6<sub>iffu</sub> (see above), pre-SMA in the primate receives strong inputs from the cingulate (Luppino et al., 1993) and the prefrontal cortex (Luppino et al., 1993; Lu et al., 1994). As for 6<sub>iffu</sub> (Ghosh, 1997c, a; Andujar & Drew, 2007), pre-SMA does not have strong projections to MI and does not project to the spinal cord (Dum & Strick, 1992; Luppino et al., 1993; Luppino et al., 1994). In addition, limb responses as a result of microstimulation are absent or difficult

to evoke from both 6iffu (see also Ghosh, 1997c) and pre-SMA (Luppino et al., 1991; Matsuzaka et al., 1992). More importantly, cells in pre-SMA have similar properties to those in area 6iffu. These include the presence of limb-, or effector-, independent cells that show prolonged discharges beginning during the delay period of an instructed task and continuing during movement (Rizzolatti et al., 1990; Matsuzaka et al., 1992; Fujii et al., 1998; Hoshi & Tanji, 2004; Nakajima et al., 2013) and the prevalence of responses to visual stimuli (Rizzolatti et al., 1990; Matsuzaka et al., 1992). The pre-SMA in primates also contributes strongly to preparing a temporal sequence of activity for a future movement (Shima & Tanji, 2000; Nakajima et al., 2009; Nakajima et al., 2013). One might speculate that such a function is similar to the preparation of the step-by-step changes that occur prior to the step over the obstacle, again speaking to common principles of organization.

With respect to 4δr, it is possible that it is an analog of primate SMA, as also suggested by Ghosh (Ghosh, 1997a) (Fig. 15). First, the activity of the majority of neurons in this area was limb-dependent, similar to the arm-dependent activity reported in primate (Kermadi et al., 1998; Hoshi & Tanji, 2004; Nakajima et al., 2013). Second, microstimulation frequently evoked movements, albeit with a higher intensity current than for MI, as is also the case in primate SMA (Macpherson et al., 1982; Luppino et al., 1991). Third, neurons in this area responded to tactile stimuli applied to the contralateral forelimb, as for SMA neurons (Wiesendanger et al., 1985). Fourth, this area has connections to the adjacent MI and has a direct projection to the spinal cord (Ghosh, 1997c), which is also the case for SMA (Dum & Strick, 1991; Matsuzaka et al., 1992). Fifth, this area has denser connections to parietal area 5 than area 7 (Ghosh 1997a), as is also the case with primate SMA (Luppino et al., 1993). Further, this area has few neurons that respond to visual stimuli, unlike those in other area 6 regions in the primate, e.g. PMd, PMv, which are rich in neurons with visual responses (Boussaoud et al., 1993; Crammond & Kalaska, 1994; Gallese et al., 1996; Graziano et al., 1997; Hoshi & Tanji, 2006). Last, it is pertinent that the transfer of information that we propose occurs between 6iffu and area 4δr is very similar to that described between the pre-SMA and the SMA in the primate (Hoshi & Tanji, 2004).

While the discharge patterns of the cells that we recorded are consistent with those obtained in primates, it must be remembered that the task conditions in the experiments that

are being compared are quite different. Most experiments in primates are performed in subjects that are restrained and making movements towards an object that is fixed in space. In contrast, in our experiments, there is relative movement between the subject (the walking cat) and the target (the advancing target). This introduces several constraints that are unique to locomotion, as we introduced in Fig. 1. Thus, while in both primate pre-SMA and in areas 6 and 8 (and in the PPC) cells discharge to visual stimuli in advance of the movement, in our experimental situation we propose that the discharge extracts information about the advance of the obstacle and must be used dynamically to adjust gait prior to the execution of the step over the obstacle. Similar properties have been described by Graziano in both PPC and in ventral PMC in response to objects moved towards the face (Graziano & Cooke, 2006) and equally observed in pre-SMA (Rizzolatti et al., 1990). Similarly, our task requires selection of which limb will be the first to step over the obstacle. In our conditions we have proposed (Marigold & Drew, 2017) that this is an emergent process determined by the integration of a signal concerning information about gap closure and a signal containing information about limb state (on each side of the body). This process would presumably select the plant limb and regulate its activity. Analogous task-conditions do not frequently occur in most reaching tasks but, of course, would occur during primate locomotion, providing an opportunity to determine the similarities in structure and function between species. Once the first limb to step over the obstacle is selected, it is likely that the determination of movement-related discharges in structures such as the SMA (and PMd) would be the same in both motor activities, as it is in the motor cortex (Yakovenko & Drew, 2015).

### *Conclusions*

Together the physiological and anatomical data presented in this report strongly support a view that cortical subregions within the ventral bank of the cruciate sulcus make an important contribution to the planning of visually-guided gait modifications. Moreover, we present evidence to suggest not only that both cortical regions that we examined should be considered as parts of a complex and functionally-segregated premotor cortex within the cat cruciate sulcus, but that these regions may well be analogous to specific regions of the much better-defined primate premotor cortex. From a functional viewpoint, the results are important in describing the properties of a rich network of premotor cells that we propose contribute to

different aspects of the planning processes required to negotiate a complex environment, including: object location, limb-selection, step-by-step modulation of activity during the approach to the obstacle, accurate placement of the plant limb and the initiation of the step over the obstacle. Together, we propose that this information determines the timing and the magnitude of the synergistic patterns of muscle activity (Krouchev & Drew, 2013; Drew & Marigold, 2015) that are required to negotiate an obstacle.

## **Acknowledgements**

We would like to thank T Ariel, M. Bourdeau, N. De Sylva, P. Drapeau, F. Lebel and J. Soucy for technical assistance in the performance and analysis of these experiments. We also thank Nabiha Yahiaoui who participated in some of these experiments. We thank Drs. Elaine Chapman and Paul Cisek for helpful comments on this manuscript. This work was supported by an operating grant (PJT-156281) from the CIHR.

## Reference List

- Andujar, J.-E., & Drew, T. (2007). Organization of the projections from the posterior parietal cortex to the rostral and caudal motor cortex of the cat. *J.Comp.Neurol.*, *504*, 17-41.
- Andujar, J.-E., Lajoie, K., & Drew, T. (2010). A contribution of area 5 of the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion: limb-specific and limb-independent effects. *J.Neurophysiol*, *103*, 986-1006.
- Aoki, S., Sato, Y., & Yanagihara, D. (2013). Lesion in the lateral cerebellum specifically produces overshooting of the toe trajectory in leading forelimb during obstacle avoidance in the rat. *J. Neurophysiology*, *110*(7), 1511-1524. <https://doi.org/10.1152/jn.01048.2012>
- Avendaño, C., Isla, A. J., & Rausell, E. (1992). Area 3a in the cat. II. Projections to the motor cortex and their relations to other corticocortical connections. *J.Comp.Neurol.*, *321*, 373-386.
- Avendano, C., Rausell, E., Perez-Aguilar, D., & Isorna, S. (1988). Organization of the association cortical afferent connections of area 5: A retrograde tracer study in the cat. *J.Comp.Neurol.*, *278*, 1-33.
- Batschelet, E. (1981). *Circular statistics in biology*. Academic Press.
- Beloozerova, I. N., & Sirota, M. G. (2003). Integration of motor and visual information in the parietal area 5 during locomotion. *J.Neurophysiol*, *90*(2), 961-971. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904498>
- Beloozerova, I. N., & Sirota, M. G. (1993). The role of the motor cortex in the control of accuracy of locomotor movements in the cat. *J.Physiol.*, *461*, 1-25.
- Berrevoets, C. E., & Kuypers, H. G. J. M. (1975). Pericruciate cortical neurons projecting to brain stem reticular formation , dorsal column nuclei and spinal cord in the cat. *Neurosci.Lett.*, *1*, 257-262.
- Boussaoud, D., Barth, T. M., & Wise, S. P. (1993). Effects of gaze on apparent visual responses of frontal cortex neurons. *Exp Brain Res*, *93*(3), 423-434. <https://doi.org/10.1007/BF00229358>

- Brinkman, C. (1984). Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: short- and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. *J Neurosci*, 4(4), 918-929.
- Cerminara, N. L., Edge, A. L., Marple-Horvat, D. E., & Apps, R. (2005). The lateral cerebellum and visuomotor control. *Prog.Brain Res.*, 148, 213-226.
- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2005). Neural correlates of reaching decisions in dorsal premotor cortex: specification of multiple direction choices and final selection of action. *Neuron*, 45, 801-814.
- Crammond, D. J., & Kalaska, J. F. (1994). Modulation of preparatory neuronal activity in dorsal premotor cortex due to stimulus-response compatibility. *J.Neurophysiol.*, 71, 1281-1284.
- Crammond, D. J., & Kalaska, J. F. (2000). Prior information in motor and premotor cortex: Activity during the delay period and effect on pre-movement activity. *Journal of Neurophysiology*, 84(2), 986-1005.
- Drew, T. (1993). Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *J.Neurophysiol.*, 70, 179-199.
- Drew, T. (1988). Motor cortical cell discharge during voluntary gait modification. *Brain Res.*, 457, 181-187.
- Drew, T., Andujar, J.-E., Lajoie, K., & Yakovenko, S. (2008). Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Res Rev.*, 57, 199-211.
- Drew, T., & Doucet, S. (1991). Application of circular statistics to the study of neuronal discharge during locomotion. *J.Neurosci.Methods*, 38, 171-181.
- Drew, T., Dubuc, R., & Rossignol, S. (1986). Discharge patterns of reticulospinal and other reticular neurons in chronic, unrestrained cats walking on a treadmill. *J.Neurophysiol.*, 55, 375-401.
- Drew, T., & Marigold, D. S. (2015). Taking the next step: cortical contributions to the control of locomotion. *Current Opinion in Neurobiol.*, 33, 25-33.
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (1992). Medial wall motor areas and skeletomotor control. *Curr.Opin.Neurobiol.*, 2, 836-839.

- Dum, R. P., & Strick, P. L. (2002). Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiology & Behavior*, 77(4-5), 677-682. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00929-0](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00929-0)
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (1991). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J.Neurosci.*, 11, 667-689.
- Fogassi, L., Gallese, V., Buccino, G., Craighero, L., Fadiga, L., & Rizzolatti, G. (2001). Cortical mechanism for the visual guidance of hand grasping movements in the monkey: A reversible inactivation study. *Brain*, 124(Pt 3), 571-586.
- Foster, J. D., Nuyujukian, P., Freifeld, O., Gao, H., Walker, R., Ryu, S, I., Meng, T, H., Murmann, B., Black, M. J., & Shenoy, K. V. (2014). A freely-moving monkey treadmill model. *J Neural Eng*, 11(4), 046020. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/11/4/046020>
- Friel, K. M., Drew, T., & Martin, J. H. (2007). Differential activity-dependent development of corticospinal control of movement and final limb position during visually-guided locomotion. *J.Neurophysiol*, 97(5), 3396 - 3406.
- Fujii, N., Mushiake, H., & Tanji, J. (1998). An oculomotor representation area within the ventral premotor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(20), 12034-12037. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.20.12034>
- Fukuyama, H., Ouchi, Y., Matsuzaki, S., Nagahama, Y., Yamauchi, H., Ogawa, M., Kimura, J., & Shibasaki, H. (1997). Brain functional activity during gait in normal subjects: a SPECT study. *Neurosci.Lett.*, 228(3), 183-186.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218638>
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., & Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119, 593-609.
- Ghosh, S. (1997a). Comparison of the cortical connections of areas 4gamma and 4d in the cat cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 388(3), 371-396.
- Ghosh, S. (1997b). Cytoarchitecture of sensorimotor areas in the cat cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 388(3), 354-370.
- Ghosh, S. (1997c). Identification of motor areas of the cat cerebral cortex based on studies of cortical stimulation and corticospinal connections. *J.Comp.Neurol.*, 380, 191-214.



- Ghosh, S. (1997d). Ipsilateral cortical connections of area 6 in the cat cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 388(3), 397-414.
- Graziano, M. (2006). The organization of behavioral repertoire in motor cortex. *Annu.Rev.Neurosci.*, 29, 105-134.
- Graziano, M. S., & Cooke, D. F. (2006). Parieto-frontal interactions, personal space, and defensive behavior. *Neuropsychologia*, 44(6), 845-859.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.09.009>
- Graziano, M. S. A., Hu, X. T. A., & Gross, C. G. (1997). Visuospatial properties of ventral premotor cortex. *J.Neurophysiol.*, 77, 2268-2292.
- Grillner, S., & Wallen, P. (1985). Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrates. *Ann.Rev.Neurosci.*, 8, 233-261.
- Guitton, D., & Mandl, G. (1978). Frontal oculomotor area in alert cat. I. Eye movements and neck activity evoked by stimulation. *Brain Res.*, 149, 295-312.
- Hanakawa, T., Katsumi, Y., Fukuyama, H., Honda, M., Hayashi, T., Kimura, J., & Shibasaki, H. (1999). Mechanisms underlying gait disturbance in parkinson's disease. A single photon emission computed tomography study. *Brain*, 122, 1271-1282.
- Hassler, R., & Muhs-Clement, K. (1964). Architektonischer aufbau des sensomotorischen und parietalen cortex der katze. *J.Hirnforsch.*, 6, 377-420.
- Hoshi, E., & Tanji, J. (2006). Differential Involvement of Neurons in the Dorsal and Ventral Premotor Cortex During Processing of Visual Signals for Action Planning. *Journal of Neurophysiology*, 95(6), 3596-3616. <https://doi.org/10.1152/jn.01126.2005>
- Hoshi, E., & Tanji, J. (2004). Differential roles of neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas: From information retrieval to motor planning and execution. *J.Neurophysiol.*, 92(3482), 3499.
- Hoshi, E., & Tanji, J. (2000). Integration of target and body-part information in the premotor cortex when planning action. *Nature*, 408(6811), 466-470.  
<https://doi.org/10.1038/35044075>

- Jiang, W., & Drew, T. (1996, 1996). Effects of bilateral lesions of the dorsolateral funiculi and dorsal columns at the level of the low thoracic spinal cord on the control of locomotion in the adult cat .1. Treadmill walking. *J.Neurophysiol.*, *76*, 849-866.
- Kakei, S., Hoffman, D. S., & Strick, P. L. (2001). Direction of action is represented in the ventral premotor cortex. *Nat Neurosci*, *4*(10), 1020-1025.  
<http://dx.doi.org/10.1038/nn726>
- Kermadi, I., Liu, Y., Tempini, A., Calciati, E., & Rouiller, E. M. (1998). Neuronal activity in the primate supplementary motor area and the primary motor cortex in relation to spatio-temporal bimanual coordination. *Somatosens.Mot.Res*, *15*, 287-308.
- Krouchev, N., & Drew, T. (2013). Motor cortical regulation of sparse synergies provides a framework for the flexible control of precision walking. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00083>
- Kurata, K., & Hoffman, D. S. (1994). Differential effects of muscimol microinjection into dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of monkeys. *J.Neurophysiol.*, *71*, 1151-1164.
- Lajoie, K., Andujar, J.-E., Pearson, K. G., & Drew, T. (2010, 2010). Neurons in area 5 of the posterior parietal cortex in the cat contribute to interlimb coordination during visually guided locomotion: a role in working memory. *J.Neurophysiol*, *103*, 2234-2254.
- Lajoie, K., & Drew, T. (2007). Lesions of area 5 of the of the posterior parietal cortex in the cat produce errors in the accuracy of paw placement during visually guided locomotion. *J.Neurophysiol*, *97*, 2339-2354.
- Lavoie, S., & Drew, T. (2002). Discharge characteristics of neurons in the red nucleus during voluntary gait modifications: a comparison with the motor cortex. *J.Neurophysiol*, *88*(4), 1791-1814. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12364507>
- Lee, D. N., Lishman, J., R., & Thomson, D. B. (1982, 1982). Regulation of gait in long jumping. *J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform.*, *8*, 448-459. (Not in File)
- Lee, D. N., Lishman, J., R., & Thomson, J. (1977). Visual guidance in the long jump. *Athletics Coach*, *11*, 26-30.
- Lipski, J. (1981). Antidromic activation of neurones as a analytical tool in the study of the central nervous system. *J.Neurosci.Meth.*, *4*, 1-32.

- Lu, M.-T., Preston, J. B., & Strick, P. L. (1994). Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe. *J.Comp.Neurol.*, *341*, 375-392.
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., & Rizzolatti, G. (1993). Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, *338*(1), 114-140. <https://doi.org/doi:10.1002/cne.903380109>
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., & Rizzolatti, G. (1994). Corticospinal projections from mesial frontal and cingulate areas in the monkey. *Neuroreport*, *5*, 2545-2548.
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. M., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (1991). Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, *311*(4), 463-482. <https://doi.org/10.1002/cne.903110403>
- Macpherson, J. M., Marangoz, C., Miles, T. S., & Wiesendanger M. (1982). Microstimulation of the supplementary motor area (SMA) in the awake monkey. *Exp.Brain.Res.*, *45*, 410-416.
- Malouin, F., Richards, C. L., Jackson, P. L., Dumas, F., & Doyon, J. (2003). Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: a PET study. *Hum.Brain Mapp.*, *19*(1), 47-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12731103>
- Marigold, D. M., & Drew, T. (2017). Posterior parietal cortex estimates the relationship between object and body location during locomotion. *eLife*.
- Marigold, D. S., Andujar, J.-E., Lajoie, K., & Drew, T. (2011). Motor planning of locomotor adaptations on the basis of vision: The role of the posterior parietal cortex. *Prog. Brain Res*, *188*, 83-100.
- Marigold, D. S., & Drew, T. (2011). Contribution of cells in the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion in the cat: effects of temporary visual interruption. *J.Neurophysiol*, *105*, 2457-2470.
- Marple-Horvat, D. E., & Criado, J. M. (1999). Rhythmic neuronal activity in the lateral cerebellum of the cat during visually guided stepping. *Journal of Physiology*, *518*(2), 595-603.

- Matsuyama, K., & Drew, T. (1997). The organization of the projections from the pericruciate cortex to the pontomedullary brainstem of the cat: a study using the anterograde tracer, Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *J.Comp.Neurol.*, 389, 617-641.
- Matsuzaka, Y., Aizawa, H., & Tanji, J. (1992). A motor area rostral to the supplementary motor area (presupplementary motor area) in the monkey: Neuronal activity during a learned motor task. *J.Neurophysiol.*, 68, 653-662.
- McVea, D. A., Taylor, A. J., & Pearson, K. G. (2009). Long-lasting working memories of obstacles established by foreleg stepping in walking cats require area 5 of the posterior parietal cortex. *J.Neurosci.*, 29(29), 9396-9404.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0746-09.2009>
- Moll, L., & Kuypers, H. G. (1977). Premotor cortical ablations in monkeys: contralateral changes in visually guided reaching behavior. *Science*, 198(4314), 317-319.
- Muakassa, K. F., & Strick, P. L. (1979). Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotically organised "premotor" areas. *Brain.Res.*, 177, 176-182.
- Musil, S. Y., & Olson, C. R. (1993). The role of cat cingulate cortex in sensorimotor integration. In B. A. Vogt & M. Gabriel (Eds.), *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: a comprehensive handbook* (pp. 345-365). Birkhauser.
- Nakajima, T., Fortier-Lebel, N., Yahiaoui, N., & Drew, T. (2015). Characteristics of neuronal activity in putative premotor cortical areas of the cat during visually-guided locomotion. Society for Neuroscience, Chicago.
- Nakajima, T., Hosaka, R., Mushiake, H., & Tanji, J. (2009). Covert Representation of Second-Next Movement in the Pre-Supplementary Motor Area of Monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 101(4), 1883-1889. <https://doi.org/10.1152/jn.90636.2008>
- Nakajima, T., Hosaka, R., Tsuda, I., Tanji, J., & Mushiake, H. (2013). Two-Dimensional Representation of Action and Arm-Use Sequences in the Presupplementary and Supplementary Motor Areas. *The Journal of Neuroscience*, 33(39), 15533-15544. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0855-13.2013>
- Olson, C. R., & Jeffers, I. (1987). Organization of cortical and subcortical projections to area 6m of the cat. *J Comp Neurol*, 266(1), 73-94. <https://doi.org/10.1002/cne.902660107>

- Olson, C. R., & Lawler, K. (1987). Cortical and subcortical afferent connections of a posterior division of feline area 7 (area 7p). *J Comp Neurol.*, 259(1), 13-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2438314>
- Olson, C. R., & Musil, S. Y. (1992a). Posterior cingulate cortex: Sensory and oculomotor properties of single neurons in behaving cat. *Cereb.Cortex*, 2, 485-502.
- Olson, C. R., & Musil, S. Y. (1992b). Topographic organization of cortical and subcortical projections to posterior cingulate cortex in the cat: Evidence for somatic, ocular, and complex subregions. *J.Comp.Neurol.*, 324, 237-260.
- Palmer, C. I. (1978). A microwire technique for recording single neurons in unrestrained animals. *Brain.Res.Bull.*, 3, 285-289.
- Perrot, O., Laroche, D., Pozzo, T., & Marie, C. (2009). Quantitative assessment of stereotyped and challenged locomotion after lesion of the striatum: a 3D kinematic study in rats. *PloS One*, 4, e7616.
- Rho, M.-J., Cabana, T., & Drew, T. (1997). The organization of the projections from the pericruciate cortex to the pontomedullary reticular formation of the cat: a quantitative retrograde tracing study. *J.Comp.Neurol.*, 388, 228-249.
- Rizzolatti, G., Gentilucci, M., Camarda, R. M., Gallese, V., Luppino, G., Matelli, M., & Fogassi, L. (1990). Neurons related to reaching-grasping arm movements in the rostral part of area 6 (area 6ab). *Exp.Brain Res.*, 82, 337-350.
- Rossignol, S. (1996). Neural control of stereotypic limb movements. In L. B. Rowell & J. T. Sheperd (Eds.), *Handbook of physiology. Section 12. Regulation and integration of multiple systems* (5 ed., pp. 173-216). American Physiological society.
- Sacheli, L. M., Zapparoli, L., Preti, M., De Santis, C., Pelosi, C., Ursino, N., Zerbi, A., Stucovitz, E., Banfi, G., & Paulesu, E. (2018). A functional limitation to the lower limbs affects the neural bases of motor imagery of gait. *Neuroimage Clin*, 20, 177-187. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.07.003>
- Shima, K., & Tanji, J. (1998). Both Supplementary and Presupplementary Motor Areas Are Crucial for the Temporal Organization of Multiple Movements. *Journal of Neurophysiology*, 80(6), 3247-3260. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.6.3247>

- Shima, K., & Tanji, J. (2000). Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements. *Journal of Neurophysiology*, *84*(4), 2148-2160.
- Shine, J. M., Matar, E., Ward, P. B., Bolitho, S. J., Gilat, M., Pearson, M., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. (2013). Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease. *Brain*, *136*(Pt 4), 1204-1215. <https://doi.org/10.1093/brain/awt049>
- Tokuno, H., & Tanji, J. (1993). Input organization of distal and proximal forelimb areas in the monkey primary motor cortex: A retrograde double labeling study. *J.Comp.Neurol.*, *333*, 199-209.
- Udo, M., Kamei, H., Matsukawa, K., & Tanaka, K. (1982). Interlimb coordination in cat locomotion investigated with perturbation. II. Correlates in neuronal activity of Deiter's cells of decerebrate walking cats. *Exp.Brain.Res.*, *46*, 438-447.
- Vicario, D. S., Martin, J. H., & Ghez, C. (1983). Specialized subregions in the cat motor cortex: a single unit analysis in the behaving animal. *Exp.Brain.Res.*, *51*, 351-367.
- Wagner, J., Solis-Escalante, T., Scherer, R., Neuper, C., & Muller-Putz, G. (2014). It's how you get there: walking down a virtual alley activates premotor and parietal areas. *Front Hum Neurosci*, *8*, 93. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00093>
- Widajewicz, W., Kably, B., & Drew, T. (1994). Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. II. Cells related to the hindlimbs. *J.Neurophysiol.*, *72*, 2070-2089.
- Wiesendanger, M., Hummelsheim, H., & Bianchetti, M. (1985). Sensory input to the motor fields of the agranular frontal cortex: A comparison of the precentral, supplementary motor and premotor cortex. *Behavioural Brain Research*, *18*(2), 89-94. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0166-4328\(85\)90065-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0166-4328(85)90065-8)
- Wise, S. P., & Mauritz, K. H. (1985). 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*(1232), 331-354.
- Wong, C., Pearson, K. G., & Lomber, S. G. (2017). Contributions of Parietal Cortex to the Working Memory of an Obstacle Acquired Visually or Tactilely in the Locomoting Cat. *Cerebral Cortex*, 1-16. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx186>

Yakovenko, S., & Drew, T. (2015). Similar Motor Cortical Control Mechanisms for Precise Limb Control during Reaching and Locomotion. *The Journal of Neuroscience*, 35(43), 14476-14490. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1908-15.2015>

Table I. Tracer injections into area 6iffu

Case	Tracer	Aliquots (μl)*	Total injected (μl)	Laterality (mm)	Sections analyzed	Analysis (section ratio)	Labelled cell count	Average cell count/section
PREM4	TR	[0.2 + 0.2] + [0.2 + 0.2]	0.8	2.5	15 (1.7 – 7.3 mm)	1/10	520	35
PREM6	AF488	[0.2 + 0.2]	0.4	3.5	10 (1.6 – 8.0 mm)	1/12	314	31
PREM7	TR	[0.2 + 0.2] + [0.2 + 0.2]	0.8	2.6	27 (1.6 – 7.9 mm)	1/6	4566	169
	FB	[0.2]	0.2	3	27 (1.6 – 7.9 mm)	1/6	6764	251
PREM8	FB	[0.3]	0.3	4.9	14 (1.5 – 7.8 mm)	1/12	13281	949

Five injections were localized within area 6iffu. Tracer: TR = Texas Red; AF488 = Alexa Fluor 488; FB= Fast Blue. Column headings: *Aliquots*, volume of tracer injected at each location within the region targeted. In some sites, injections were made at two different depths within area 6iffu, e.g. [0.2 + 0.2] and in 2 cases (Prem4, TR and Prem7, TR), two injections were made at adjacent sites within area 6iffu. *Total injected*, total volume injected in a single case. *Laterality*, calculated with respect to the medial wall of the hemisphere. *Sections analyzed*, the number of sections for which we counted cells. *Analysis (section ratio)*, the ratio of sections analyzed to those available, thus 1/6 indicates that every sixth section was analyzed with a separation of 240μm between the analyzed sections. *Labelled cell count*, the total number of cells counted in the cortical regions that we explored for each experiment.

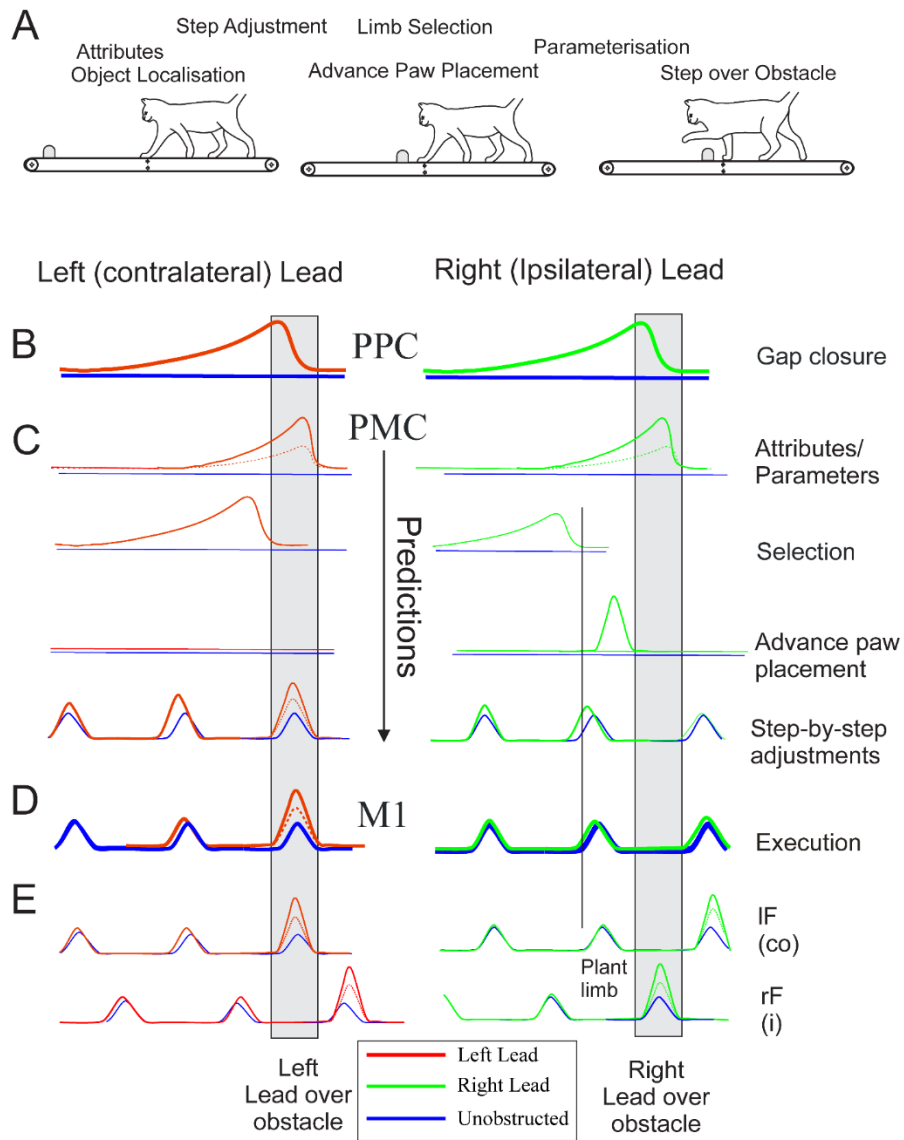


Table II. Classification of task-related neurons in areas 6iffu and 4δr

Task-Related Cells (N=136)								
Step-Advanced Cells (86)				Step-Related Cells (41)				Unclassified (9)
Limb-Independent (64)		Limb-Dependent (22)		Tonic (19)		Rhythmic (22)		
FL	HL	FL	HL	FL	HL	FL	HL	
48	16	22	0	18	1	14	8	

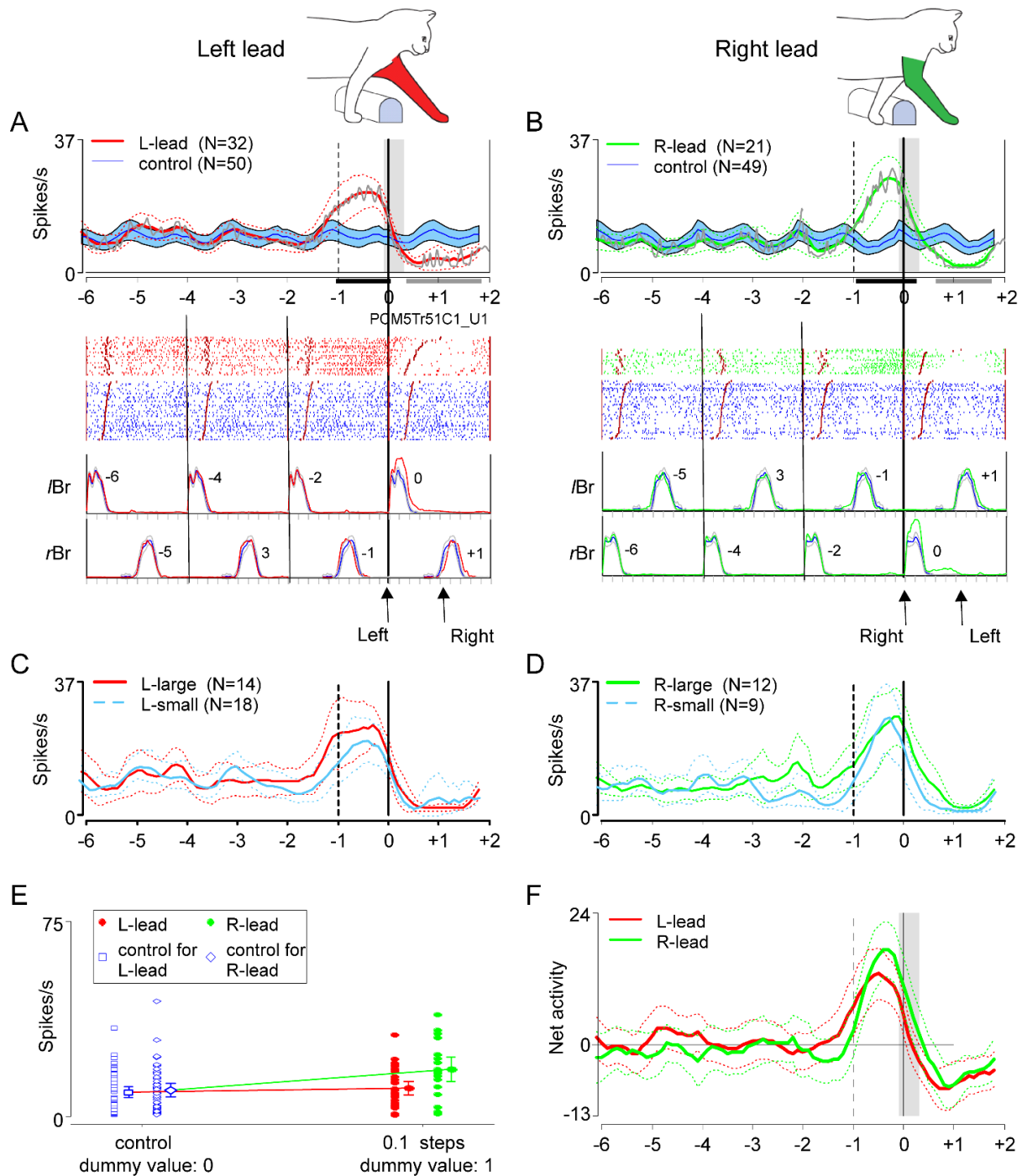
Classification of cells into the 4 major groups identified in the Results section of the paper. Unclassified cells were task-related but could not be readily classified into one of these 4 identified groups of cells. FL and HL indicate cells whose activity was best related to the step over the obstacle by the forelimbs or hindlimbs, respectively. Note that all of the step-advanced HL cells showed initial changes in activity prior to the step over the obstacle by the FL and several of the step-related cells showed changes in activity that began just after the passage of the FLs over the obstacle.

## Figures



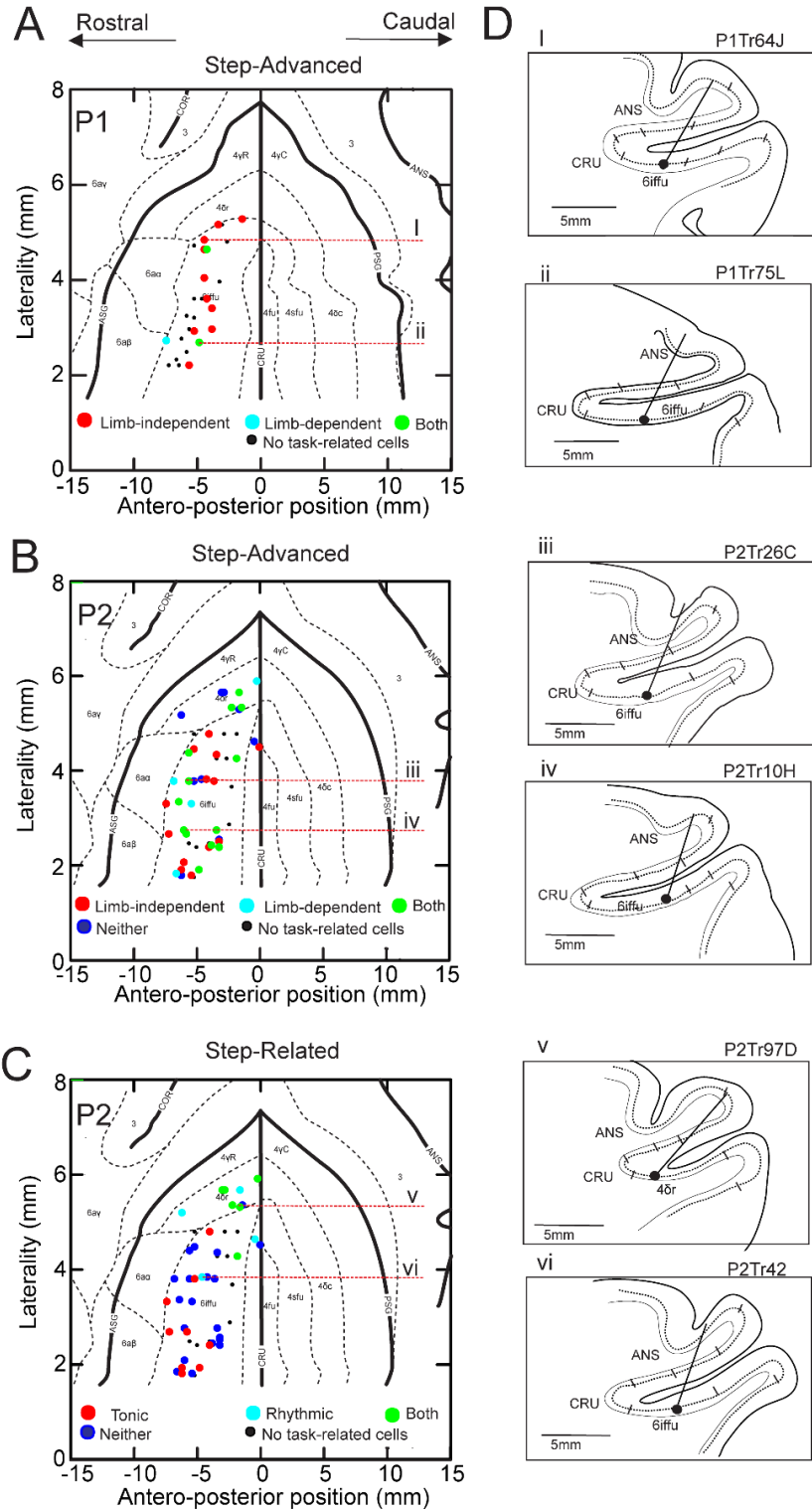
**Figure 1. A theoretical framework for planning and executing visually-guided gait modifications.** A: The processes involved in planning a step over a moving obstacle range from identifying the obstacle and its location to the execution of the step over the obstacle by the lead limb (adapted from Marigold et al., 2011). Only the planning processes for the initial step by the forelimb are illustrated. The staggered representation of the stages involved in the planning process represents the likelihood that both parallel and serial planning of the different processes is involved. B,C,D: cartoons of representative cell discharge patterns for different

cortical regions when either the left limb, contralateral to the recording site (*left* panel) or the right limb (*right* panel) is the first to step over an obstacle. B,D, show, respectively, typical patterns of activity recorded from the posterior parietal cortex (PPC) and the motor cortex (M1) in previous experiments (see references in Introduction). C: predictions of the neuronal discharge patterns that we would expect to record from the premotor cortex (PMC) if it is involved in different aspects of the transformation of information about obstacle location (provided by the PPC) to the motor activity required to execute the step over the obstacle (produced from M1). Such cells include those implicated in: selection of the lead limb; determination of the limb trajectory and EMG patterns (parameters) required to negotiate the obstacle; step-by-step adjustments of the gait during approach to the obstacle; and determination of the location and timing of the placement of the plant limb. In the latter case, cell activity will be related to the placement of the left limb in front of the obstacle preceding the step over the obstacle by the right limb. E: electromyographic (EMG) activity from the left and right forelimb flexor muscles (lF and rF, respectively) corresponding, respectively to the contralateral (co) and ipsilateral (i) limbs with respect to the recording site. Note that in this, and in all other figures, blue traces represent unobstructed locomotion, red traces indicate the left lead condition and green traces indicate the right lead condition. Dotted lines represent a change in activity related to a smaller obstacle (parameterization).



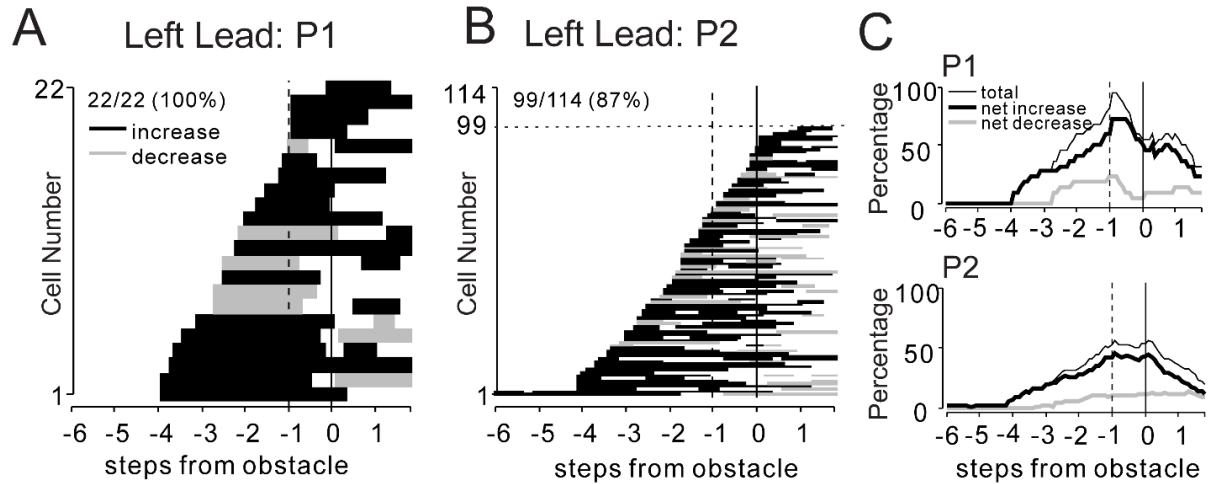
**Figure 2. Method for quantitative analysis of cell discharge.** A and B: *Top*, Peri-event histograms (PEHs) as calculated according to Udo's method (gray traces, see text)(Udo et al., 1982) or from moving window averages (colored traces). Moving window averages (see text) show mean discharge frequency together with the confidence interval (CI = 0.05) of the standard error of the mean (SE) for the left lead (red trace in A) and right lead (green trace in

B) conditions for the step over the obstacle and for 3 step cycles (6 steps) prior to that step and 1 step cycle (2 steps) after. These data are superimposed on the averaged activity during control steps (blue traces), displayed together with the interval of confidence ( $p < 0.05$ : filled blue area). Note that for the control traces (blue traces), neuronal activity during each unobstructed step cycle is considered to be identical and cell activity from the 4<sup>th</sup> step cycle before the step over the obstacle is repeated in each illustrated step cycle (see text). Windows where activity was significantly different from control ( $p < 0.05$ ) are indicated with small, horizontally-oriented, bars under the PEHs (black bars indicate increased activity; gray bars, decreased activity). *Bottom*: raster plots of discharge activity together with the mean rectified EMG in the left and right brachialis (lBr and rBr, respectively). Numbers on the EMG traces indicate steps prior to or following the step over the obstacle (identified as step 0). Data in A are synchronized to the onset of the lBr and those in B to the rBr. The vertical lines indicate the onset of step cycles (onset of Br) and the staggered lines indicate the end of the period of Br activity; activity is rank-ordered according to the duration of the flexor muscle activity in each trial. The long, thick, vertical line indicates the onset of the step over the obstacle. The shaded, vertically-oriented, rectangle superimposed on the PEH in A,B is equal to 0.4 of a step (see text). C,D: PEHs showing mean discharge frequency and CI in the left (C) and right (D) lead conditions during steps over the larger (C, red lines; D, green lines) and smaller (cyan lines) obstacle respectively. E: Distributions of firing rates for the analysis window indicated in A,B (vertical shaded bar) for the left lead (filled red circles) and right lead (filled green circles) conditions, and those for the matched windows in control steps (small blue squares and diamonds). The means and 95% confidence intervals for each condition and control are indicated with the larger symbol and error bars beside the small symbols. Given that the dummy value for the control is 0 and that for the steps over the obstacle is 1, the slopes of the lines correspond to the net activity in left-lead (red) and right-lead (green) conditions. F: Net activity (discharge activity during left or right lead condition – discharge activity in the unobstructed condition) in left-lead (red) and right-lead (green) conditions, together with 95% CI.



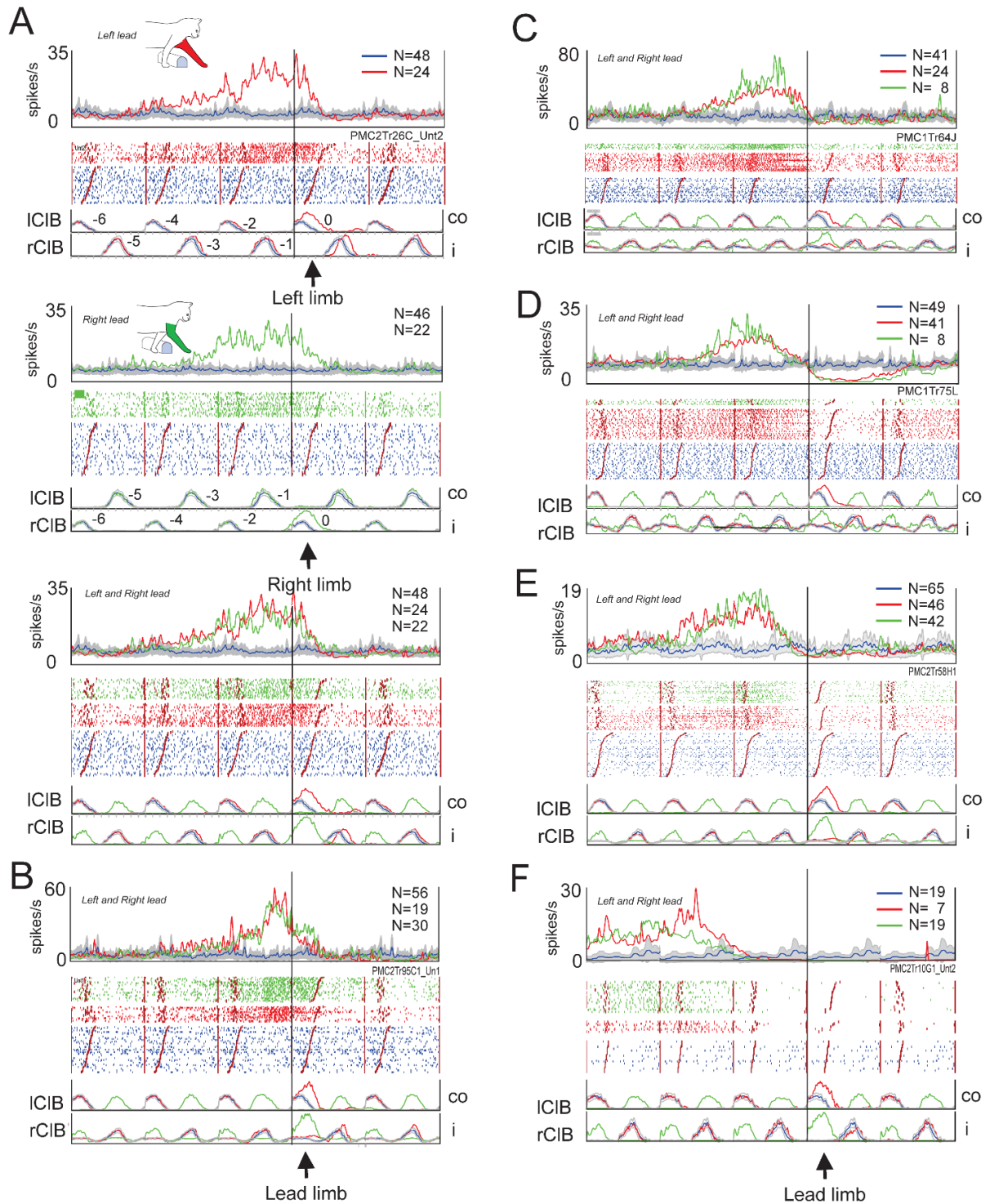
**Figure 3. Histological reconstruction.** A-C: location of all penetrations (circles) in P1 (A) and P2 (B, C) plotted on flattened representations of the peri-cruciate cortex and aligned to the fundus of the cruciate sulcus (0 mm). Thick black lines indicate the borders and fundi of sulci;

small dotted lines differentiate cytoarchitectonic regions. A,B: cells classified as step-advanced in P1 and P2; C: cells classified as step-related (P2). Legends at the foot of A-C indicate the different classes of cells illustrated in each figure. D: Examples of individual penetrations into the ventral bank of the peri-cruciate cortex traced from the para-sagittal histological sections. The penetrations illustrate the location of the recordings from cells illustrated in Figs. 5, 7, 8 and 9 (see identification code above each illustration). The dotted line indicates layer V. Illustrated trajectories are indicated on the flattened representations by red, horizontal, dotted lines. Small ticks differentiate different cytoarchitectural boundaries with area 6 $\alpha$  or 4 $\delta$ r, being identified in each figurine. Abbreviations: Ans, fundus of the ansate sulcus; Cor, fundus of the coronal sulcus; Cru, fundus of the cruciate sulcus; dlPFC, dorsolateral prefrontal cortex; PrS, fundus of the presylvian sulcus; 3, cytoarchitectonic area 3; 4 $\delta$ c, 4 $\delta$ r, 4 $\gamma$ , 4fu, 4sfu, different cytoarchitectonic sub-areas of cytoarchitectonic area 4; 6 $\alpha$ , 6 $\beta$ , 6 $\gamma$ , 6 $\alpha$ ffu, different sub-areas of cytoarchitectonic area 6.



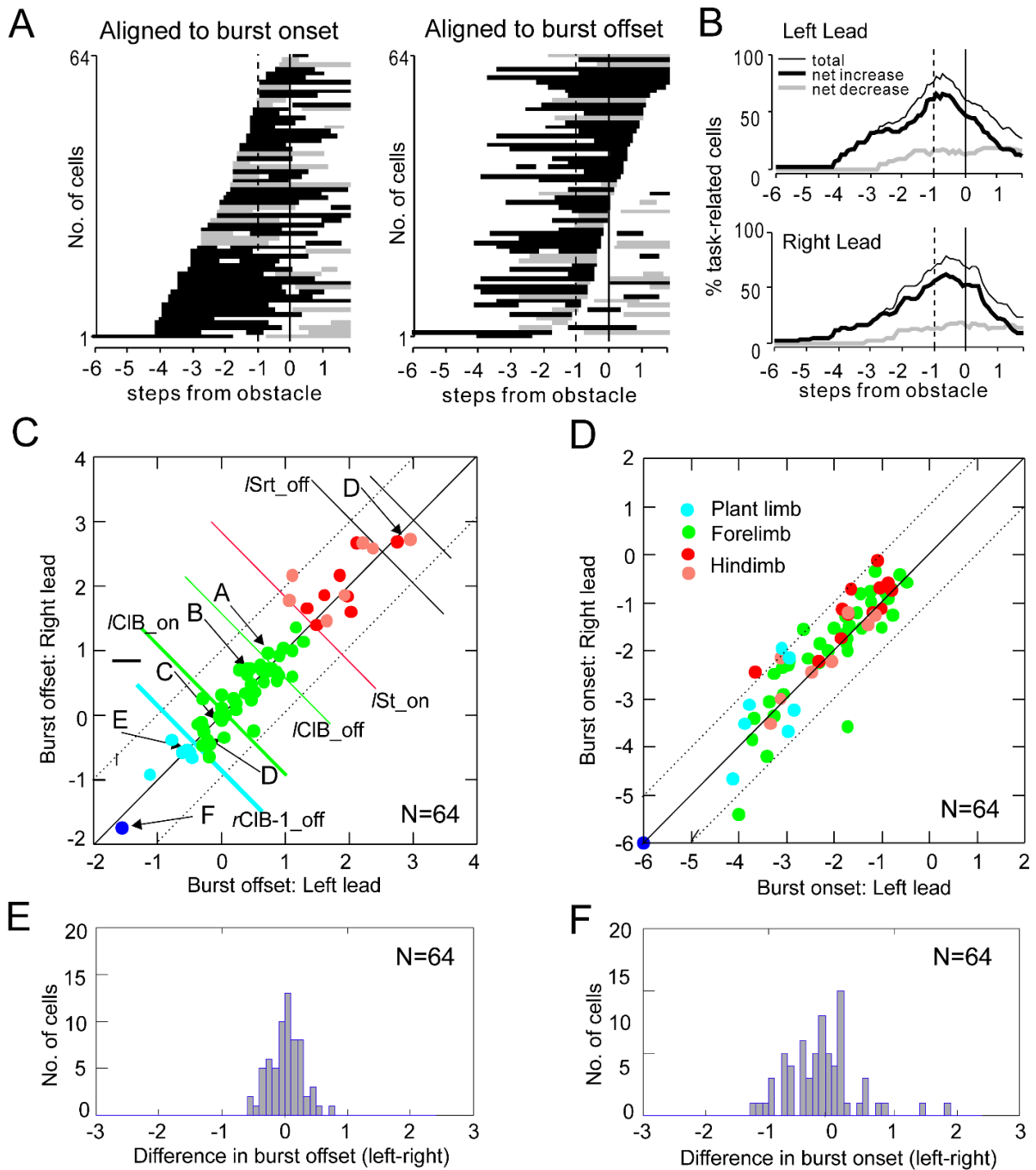
**Figure 4. Periods of task-related activity.** A: The period of significantly modified activity for all 22 task-related cells recorded in cat P1, as calculated during the left lead condition. Values on the x-axis indicate steps prior, or subsequent, to the step over the obstacle (step 0) as indicated in Fig. 2A. Black bars indicate facilitation and grey bars, suppression. Cells are rank-ordered according to the time of the earliest significant change in activity. B: similar plot for all 114 cells recorded in P2 for the left lead condition. Note that several neurons (cells 100-114) did not show task-related activity in the left lead condition. C: percentage of cells that showed facilitation and suppression of their discharge during the approach to, and the step over, the obstacle in the two cats. Solid vertical line, step over obstacle by the left limb; dotted vertical line at -1, step preceding the step over the obstacle (by the plant limb).





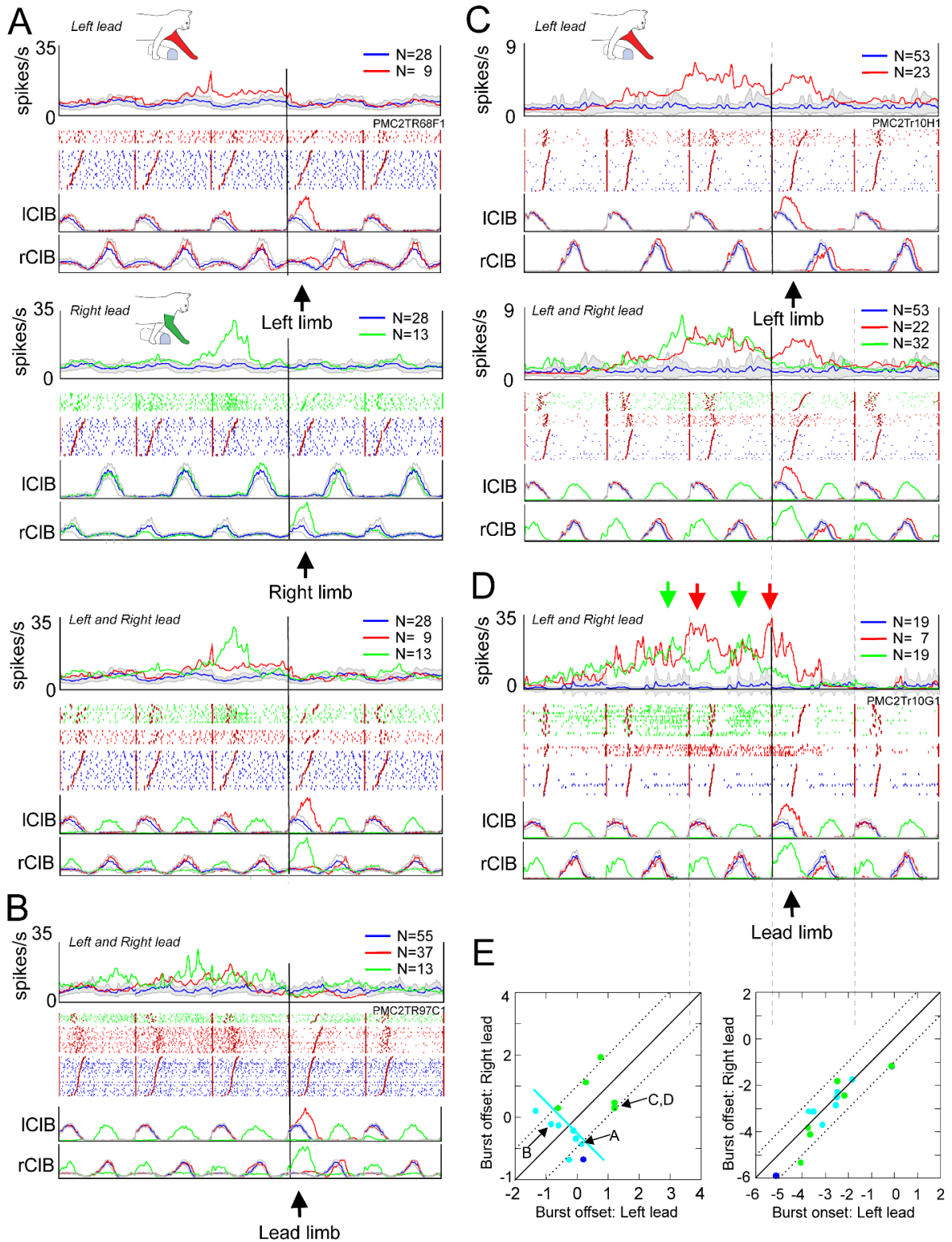
**Figure 5. Examples of step-advanced, limb-independent cells.** A: limb-independent cell in which the change in cell discharge began several steps before the obstacle and continued during the step over the obstacle. *Top panel:* averaged activity in left lead condition synchronized to ICIB. *Middle panel:* activity in right lead condition synchronized to rCIB. *Bottom panel:*

superimposition of the left and right lead conditions, illustrating the limb-independent nature of the discharge. In each panel we illustrate, from top to bottom, the averaged and filtered cell activity, the raster of the cell activity and the averaged EMG activity from the lCIB and rCIB. Red traces indicate activity in the left lead condition, green traces in the right lead condition and blue traces during unobstructed locomotion. Numbers on the EMG traces indicate steps prior to the step over the obstacle (step 0). B-F: additional examples, synchronized to the respective lead limb during the left and right lead conditions (see text). All cells recorded from area 6iffu. Solid vertical line indicates the onset of the step over the obstacle by the lead limb in all cases. Abbreviations: co, contralateral (left) limb; i, ipsilateral (right) limb; N, number of trials.



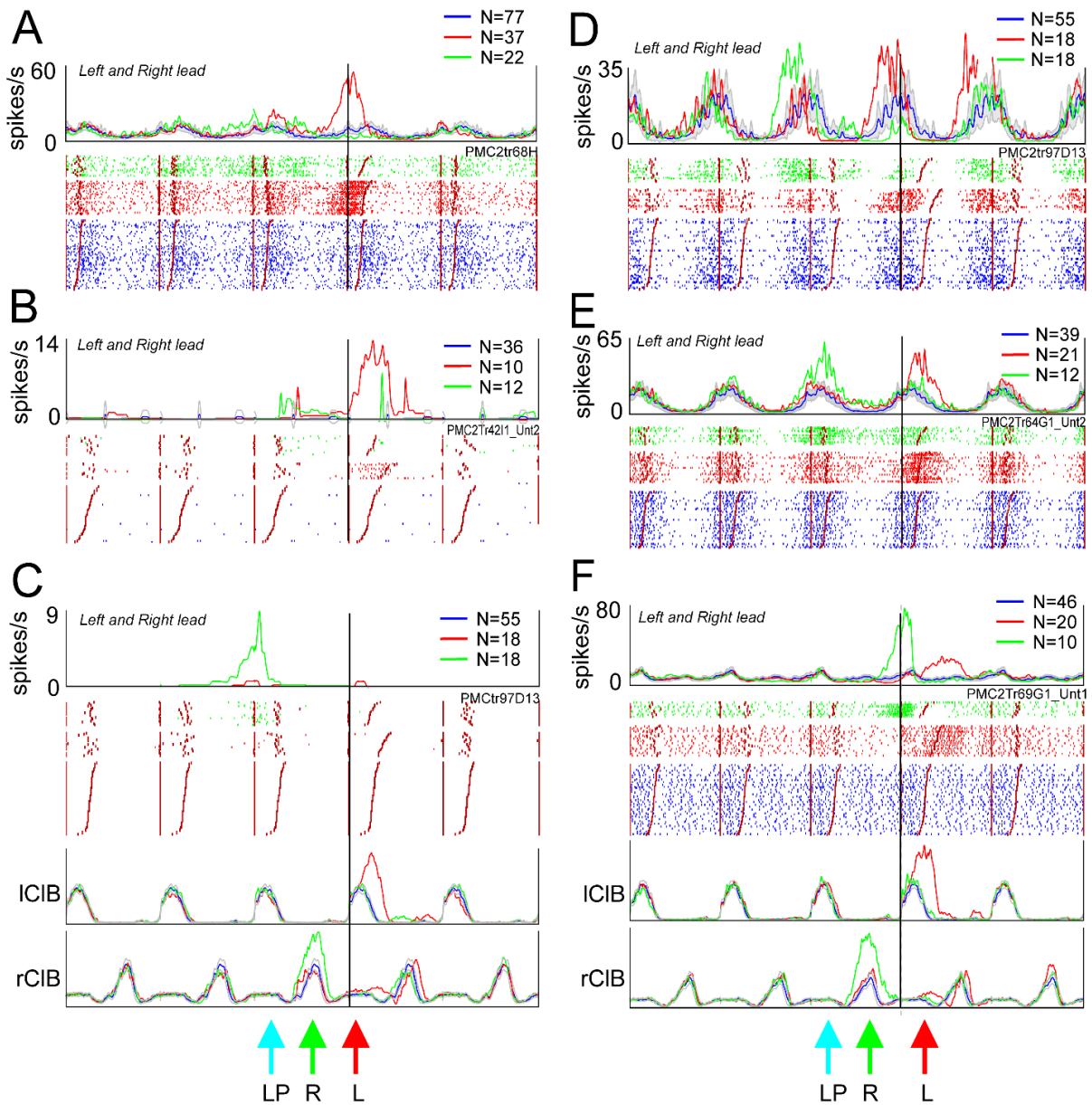
**Figure 6. Timing relationships of limb-independent cells.** A: Period of task-related activity of all 64 step-advanced, limb-independent cells (P1 and P2) aligned with respect to the onset (*left*) or to the offset of the initial period of discharge (*right*) for the left lead condition. In cells

in which there were two periods of discharge preceding the step over the obstacle (N=2), we used the second of the two bursts for the alignment on the offset of activity. B: Percentage of cells showing significantly increased (thicker black line) or significantly decreased (gray line) activity during left and right lead. C: phase relationship of the time of offset of cell activity in the right lead condition as a function of that during the left lead condition. Offsets and onsets are calculated as percentage of a step cycle but are expressed as steps (step cycle \*2). Diagonal lines indicate the line of equivalence and deviation from that line by 1 step. Arrows and the letters A-F indicate the cells illustrated in Fig. 5. Green colored circles indicate cells in which discharge ended just before, during or after the step over the obstacle (as in Figs. 5A-D); cyan symbols indicate cells ceasing activity ~ 1 step prior to the step over the obstacle (e.g. during the plant limb, Fig. 5E) and the blue circle indicates the cell ceasing activity 1 step cycle prior to the step over the obstacle (Fig. 5F). Red and salmon-colored symbols indicate cells that discharged until the passage of the hindlimbs over the obstacle. Red circles indicate cells with a monotonic change in activity while the salmon-colored symbols indicate cells with an initial period of activity prior to the passage of the forelimb (as in Fig. 5D). D: similar plot for the phase of onset of the task-related activity. E,F: histograms showing the difference in timing between the left and right lead conditions for the end (E) and onset (F) of the period of the task-related activity. Abbreviations: lCIB\_off, offset of activity in the lCIB during left lead; lCIB\_on, onset of activity (phase=0.0); rCIB-1\_off, offset of activity in the rCIB in the step before the step over the obstacle; lSrt\_off, end of period of activity in the sartorius as the left hindlimb steps over the obstacle; lSt\_on, onset of activity in the semitendinosus as the left hindlimb steps over the obstacle.



**Figure 7. Examples of step-advanced, limb-dependent cells.** A: Example of a cell in which task-related activity during the left lead condition (*top panel*) ceased at the onset of the step

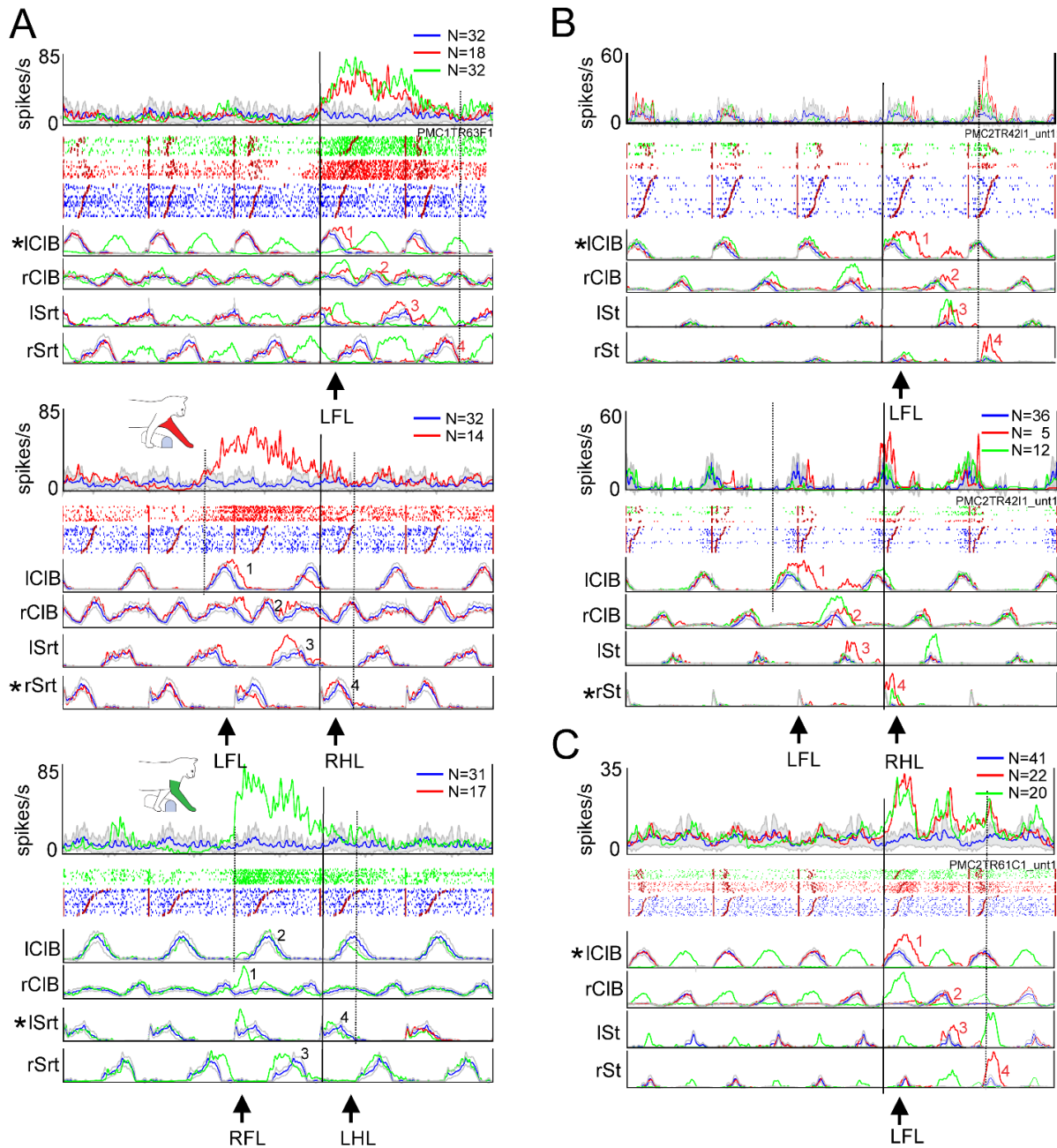
over the obstacle. In contrast, during the right lead condition (*middle panel*), the change in cell activity ceased during the period of activity of the left, contralateral, limb, prior to the step over the obstacle by the right limb. *Bottom panel*: the activity in the left and right lead condition is superimposed. Organization of figure similar to that in Fig. 5. B-D: Three other examples of cells (see text). Downward-oriented arrows in D emphasize peaks of activity in left lead (red arrows) and right lead (green arrows) conditions. Cells A-B recorded in area 4 $\delta$ r and C-D in area 6iffu. E: timing relationships of those limb-dependent cells that showed task-related activity in both conditions, organized as in Fig 6C,D. *Left panel*: offset of the task-related activity; *right panel*: onset of task-related activity. Cyan circles, cells discharging with respect to the plant limb in one condition (as in A,B); green circles, cells that discharged until or during the step over the obstacle in both conditions (as in C,D). The blue circle represents a cell that discharged with respect to the passage of the left forelimb in the left lead condition but to the end of the preceding step in the right lead condition. Line perpendicular to the line of equivalence indicates the offset of activity in the rCIB-1 (as in Fig. 6C), corresponding to the placement of the plant limb in front of the obstacle.



**Figure 8. Examples of step-related cells.** A,B: 2 examples of cells that showed task-related discharge activity only during the step over the obstacle in the left lead condition (red traces). During unobstructed locomotion (blue traces), the cells were either weakly modulated (A) or inactive (B). C: Cell that discharged only during the left plant step before the step over the obstacle by the right forelimb in the right lead condition (green traces). D,E: two strongly rhythmically-active cells in which discharge activity was increased during the step over the obstacle with the left limb in the left lead condition (red trace) but in the step before the step over the obstacle by the right limb in the right lead condition (green trace) (i.e., as in part C).

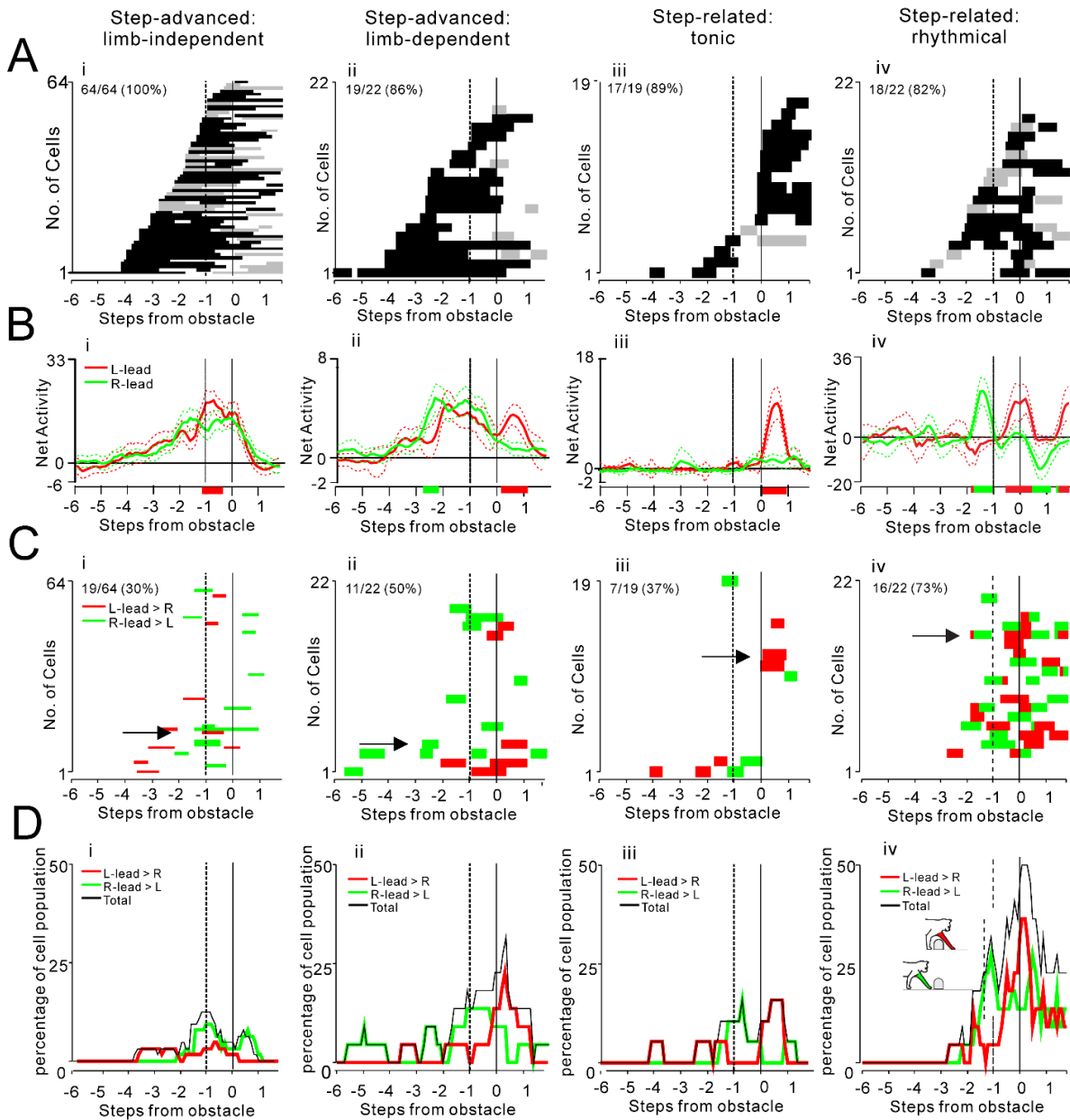
Cell D was recorded simultaneously with cell C. F: cell that discharged in the period between the passage of the left and right forelimb in the left lead condition but in the period between the passage of the right and left forelimb in the right lead condition. Activity in all plots is synchronized to the onset of activity in the ICIB in both the left and right lead conditions. Arrows, 'L' and 'R', indicate the step over the obstacle in the left and right lead condition, respectively; 'LP' indicates the placing of the left, contralateral, limb (plant limb) during the right lead condition. Cells in A and C-F recorded in area 4 $\delta$ r, cell B recorded in area 6iffu.





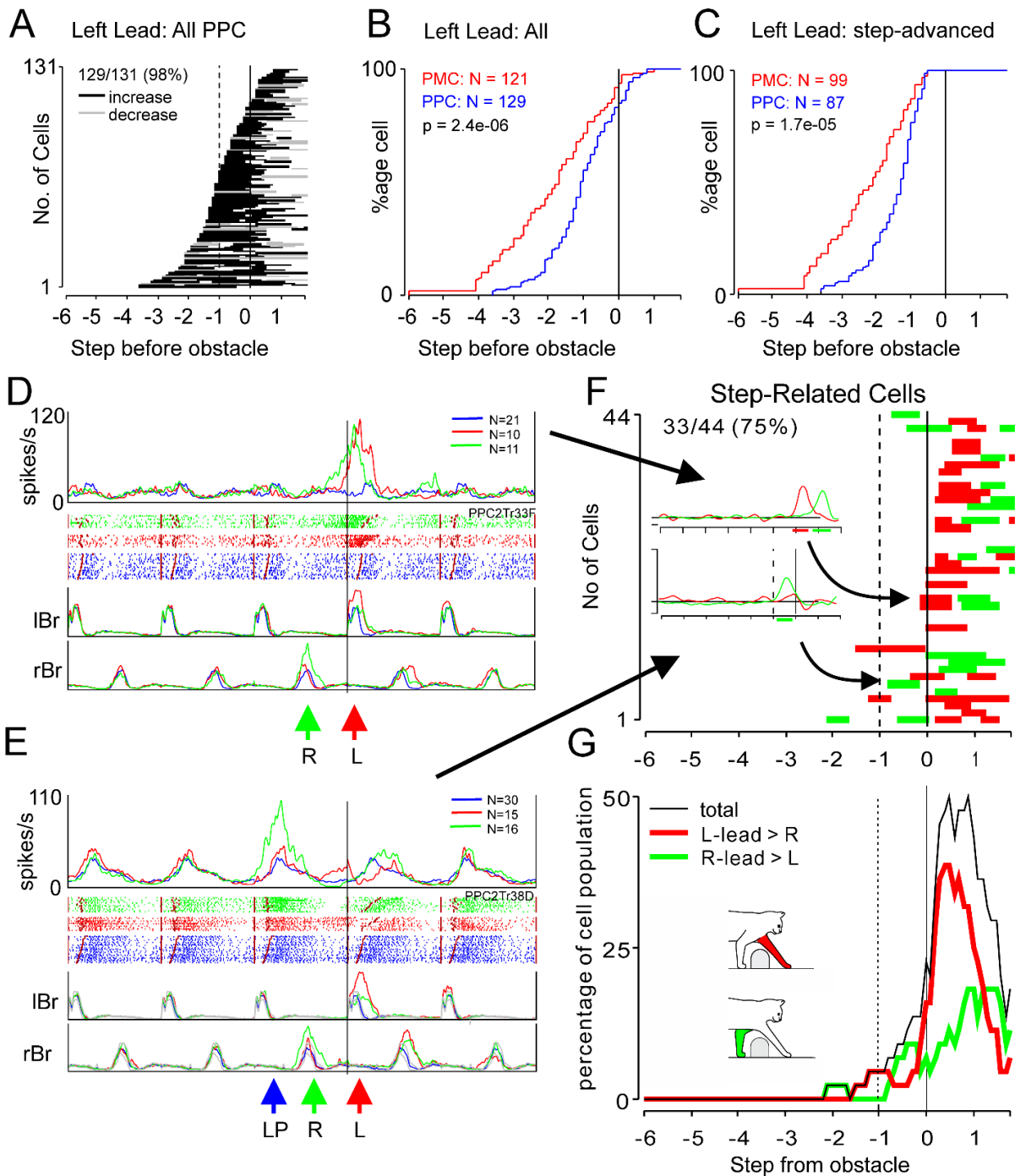
**Figure 9. Hindlimb-related Activity.** A: *top panel*: Example of a cell that modified its discharge prior to the step over the obstacle by the lead forelimb and then showed a prolonged period of increased discharge during the subsequent step over the obstacle by the hindlimb. Data are shown superimposed for left and right lead conditions and are synchronized to the onset of activity in the lead forelimb. Vertical dotted line indicates the end of the passage of the four limbs over the obstacle. *Middle panel*, Activity in left lead condition with cell activity synchronized to the onset of the right, ipsilateral, sartorius (rSrt), a flexor of the hip active

during the swing phase of the hindlimb. *Bottom panel:* Activity in the right lead condition with cell activity synchronized to the onset of the lSrt. First vertical dotted line in the *middle and bottom* panels indicates the onset of activity in the lead forelimb. The second vertical dotted line indicates the end of the passage of the hindlimbs over the obstacle. Numbers (1-4) indicate the order of the passage of the four limbs during the steps over the obstacle in all 3 panels. B: Cell that showed step-related activity during the passage of the right hindlimb over the obstacle. Top panel: Left lead condition, data synchronized to the lCIB. Bottom panel: Left lead condition, data synchronized to the right semitendinosus (rSt), a flexor of the knee active at the onset of hindlimb swing. C: Cell that showed multiple periods of task-related activity, starting with the passage of the left forelimb over the obstacle and continuing until passage of the right hindlimb. Data aligned on activity in the lCIB. Asterisks in A-C indicate the muscle used to synchronize the averages. All cells recorded in area 6iffu. Abbreviations: LFL, left forelimb; LHL, left hindlimb; RHL right hindlimb.



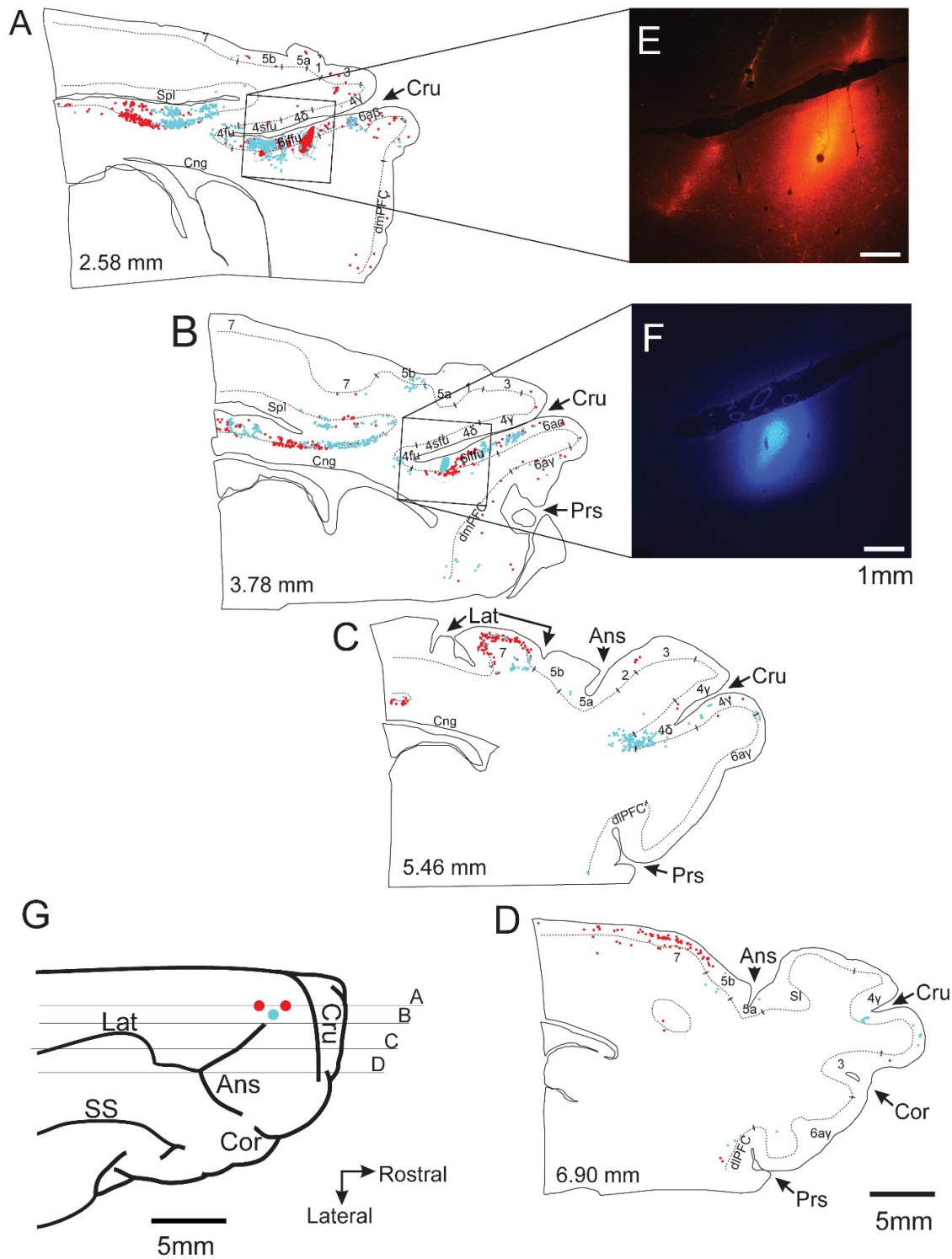
**Figure 10. Condition-Selectivity:** A: Rank-ordered task-related activity in the left lead condition for the 4 major populations of cells (i-iv) that we categorized in this study. (Ai repeated from Fig. 6A). B: examples of condition-selective changes in net activity in 4 representative cells during left and right lead as indicated in Methods and Fig. 2F. Each example represents a previously illustrated cell: Bi taken from Fig. 5A; Bii from Fig. 7C; Biii from Fig. 8B; Biv from Fig. 8D. Red and green horizontal bars below the traces indicate periods in which the traces showed significant differences (condition-selectivity) between the net activity in the left and right lead conditions. Red bars indicate periods in which net activity

was significantly greater in the left lead condition and green bars periods in which net activity was significantly greater in the right lead condition. C: periods of significantly different net activity for all cells in each group. Arrows indicate the cells illustrated in B. D: Percentage of cells in each group showing significant condition-selectivity at different times during the task. Solid vertical line indicates the step over the obstacle by the lead limb; dotted vertical line indicates the step preceding the step over the obstacle, corresponding to the placement of the plant limb in front of the advancing obstacle. Cell discharge in A is aligned to the activity of the lBr/ClB; activity in B-D is aligned to the onset of the activity in the lead Br/ClB.



**Figure 11. Comparison with PPC cells.** A: The period of activity of all 129 cells recorded from the PPC that showed task-related activity for the left lead condition taken from 2 previous databases (Andujar et al., 2010; Marigold & Drew, 2017) and plotted as in Fig. 4 B,C: cumulative histograms for all cells recorded from the PMC and the PPC (B) and for only those cells defined as step-advanced (C). Probability values ( $p$ ) indicate the results of the

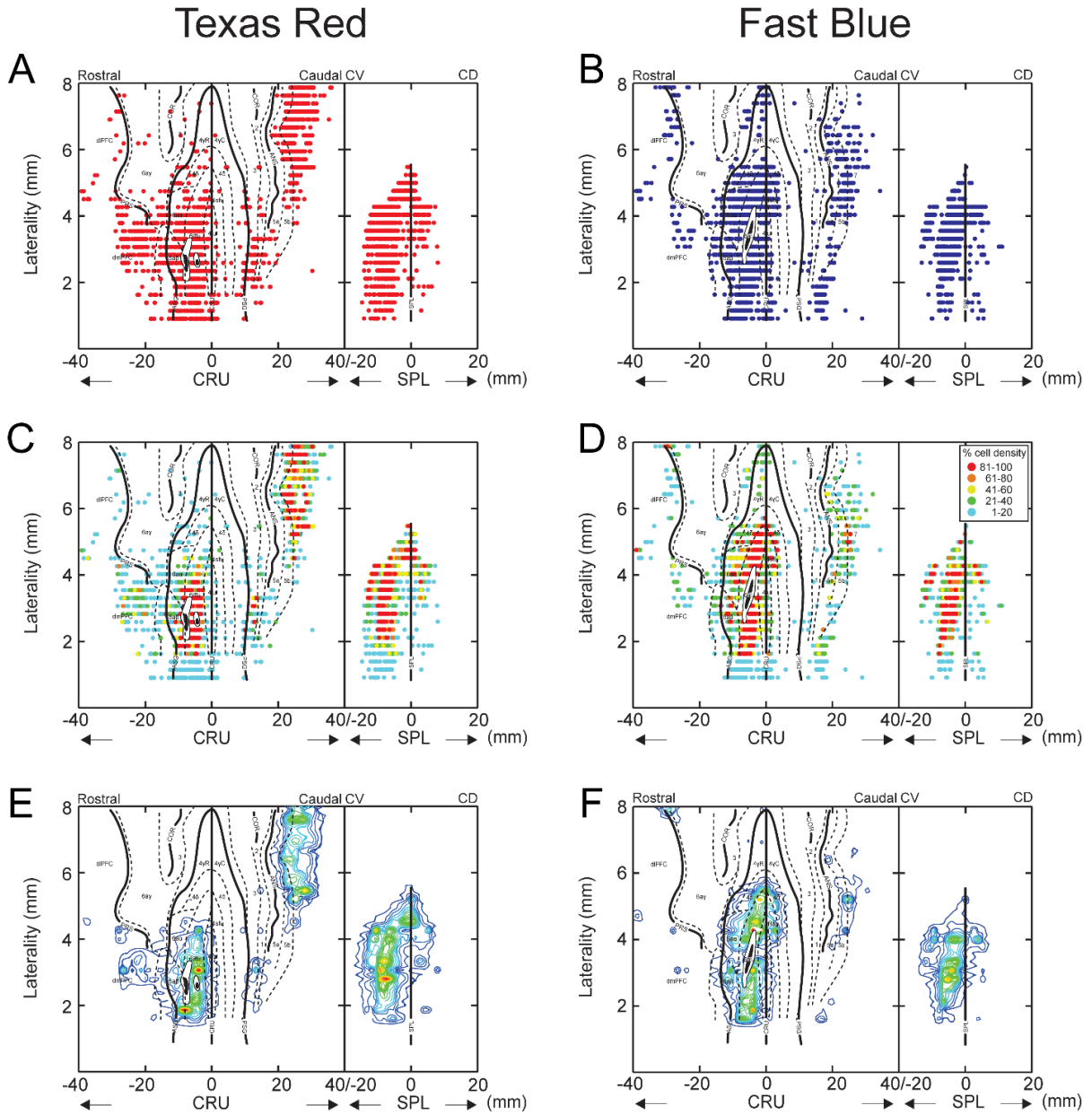
Kolmogorov-Smirnov test for distribution (see text). D-E: 2 cells recorded from the PPC demonstrating discharge related to the activity in the contralateral limb. Cell discharge is synchronized to the activity of the IBr for both the left and right lead conditions, as for Fig. 8. F.G:Condition-selectivity for the step-related PPC cells, displayed as in Fig. 10C,D. The inset in Fig. 11F illustrates the net activity of the cells shown in Fig. 11D,E for the left and right lead conditions, but aligned now to the activity in the lead Br. In this display, the increase in net activity during the right lead condition for the cell in D occurs relatively later than that during the left lead condition (because the left limb trails the right limb). For the cell in E, the increase in net activity in the right lead condition (green trace) arrives 1 step before the step over the obstacle with the right limb; i.e. it maintains the relationship between LP and R shown in Fig. 11E.



**Figure 12. Cortical projections to area 6iffu.** A-D: 4 representative parasagittal sections of the peri-cruciate cortex showing the location of retrogradely-labelled cells following injections of Texas Red (red circles) and Fast Blue (blue circles) into area 6iffu. Each circle represents

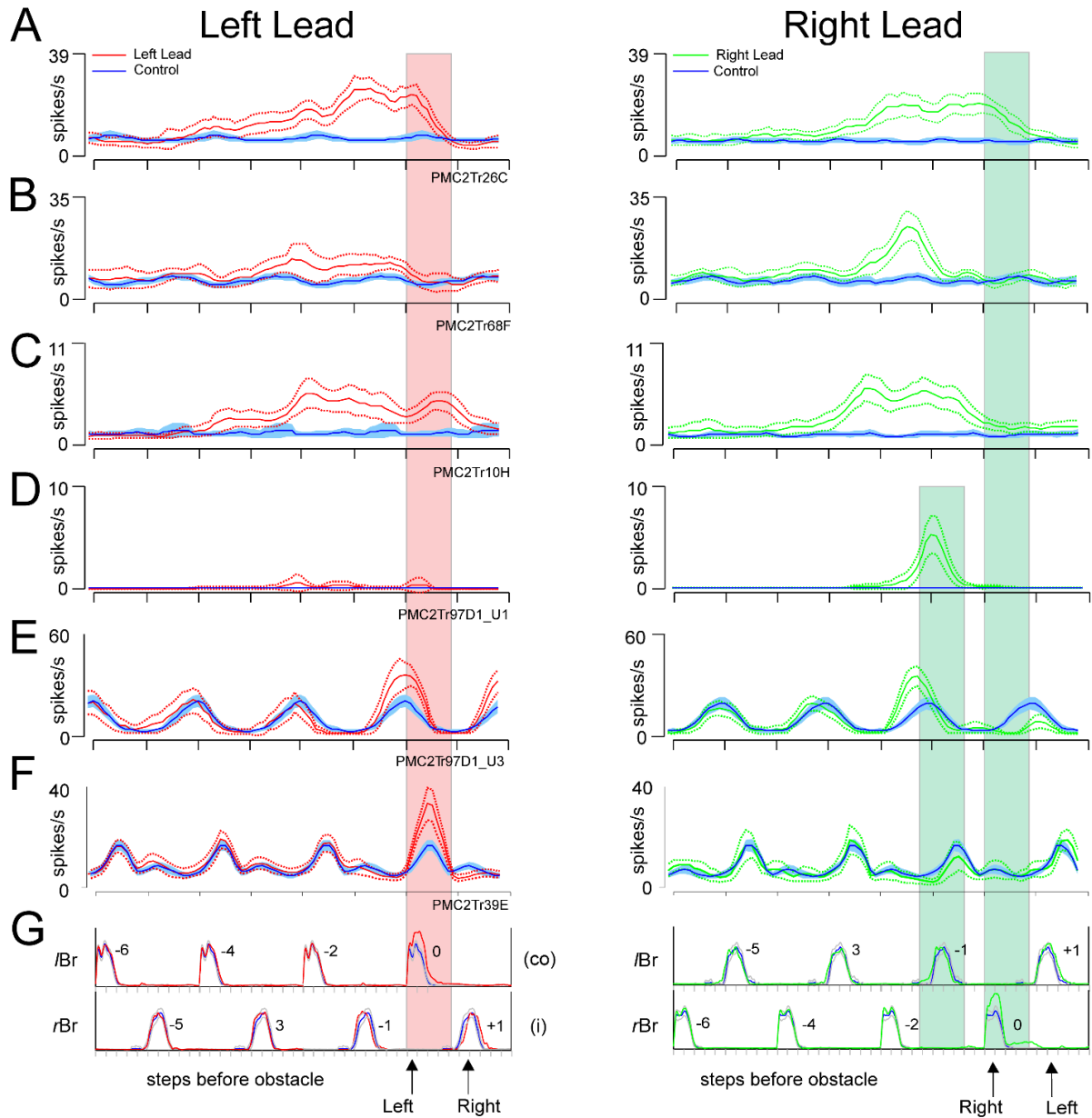
the presence of at least 1 cell in each 200 $\mu$ m bin (see Methods). Colored ovoids on sections A,B indicate the site of injections and the red and blue dotted lines indicate exclusion zones in which no cells were counted as they overlapped the injection sites. Square boxes indicate the region shown in the photomicrographs of E,F. E,F: photomicrographs showing the injection sites of Texas Red and Fast Blue in area 6iffu of the cruciate sulcus. G: drawing of the dorsal surface of the brain from the cat used in this experiment showing the location from which sections A-D were taken.





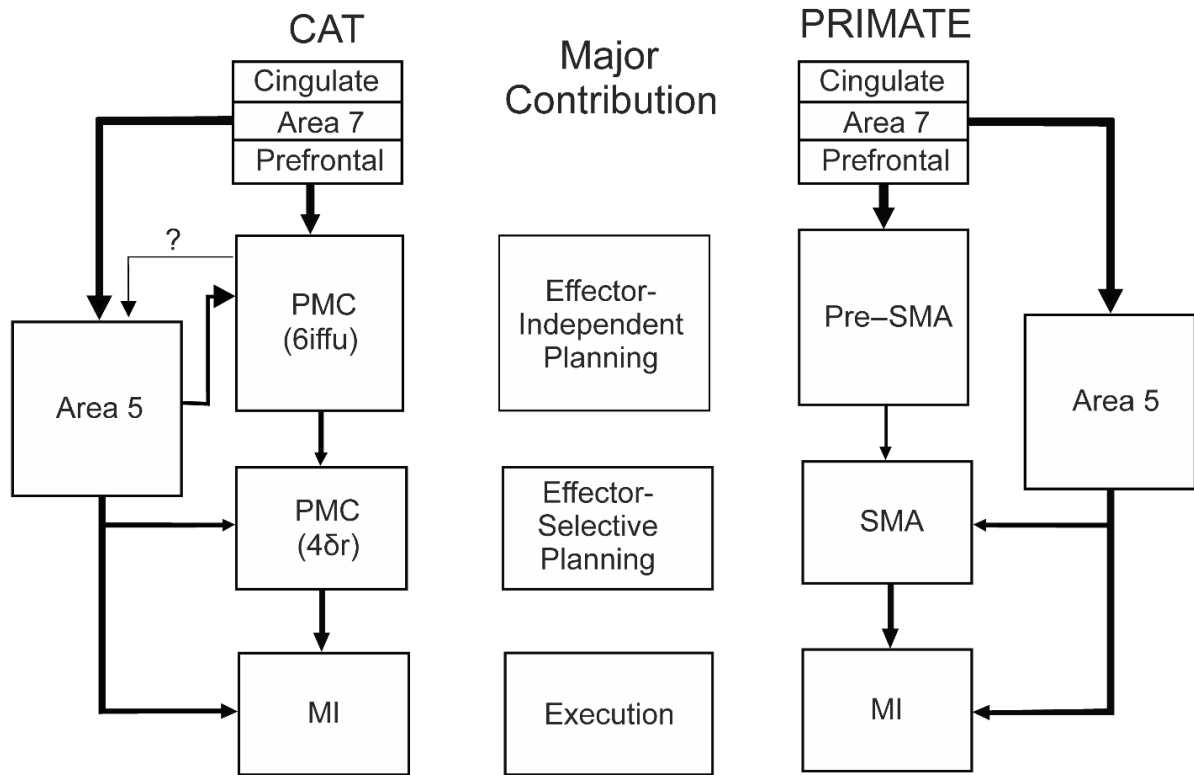
**Figure 13. Summary of density of retrogradely-labelled cells.** A,B: all cells labelled in the pericruciate cortex and the surrounding regions following the injections of Texas Red and Fast Blue illustrated in Fig. 12. Each circle represents the presence of at least 1 cell in a 200 $\mu$ m bin. Data are illustrated in 2 panels. In the left panel, data are aligned with the fundus of the cruciate sulcus (Cru) while in the right panel they are aligned to the most rostral point of the splenial sulcus (Spl). Negative values in the left panel are ventral and rostral to Cru. Negative values for the cingulate cortex indicate cells that are caudal and ventral (CV) to Spl and positive values those that are caudal and dorsal (CD). C-D: Cells are grouped according to the number of cells

in each 200 $\mu$ m bin with red indicating 81-100% of the mean +SD value (see Methods) and cyan, 1-20% (see key). E-F: contour plots illustrate the regions of highest density of labelling (red indicates the densest labelling and blue indicates the least); each contour represents a 5% increment in density.

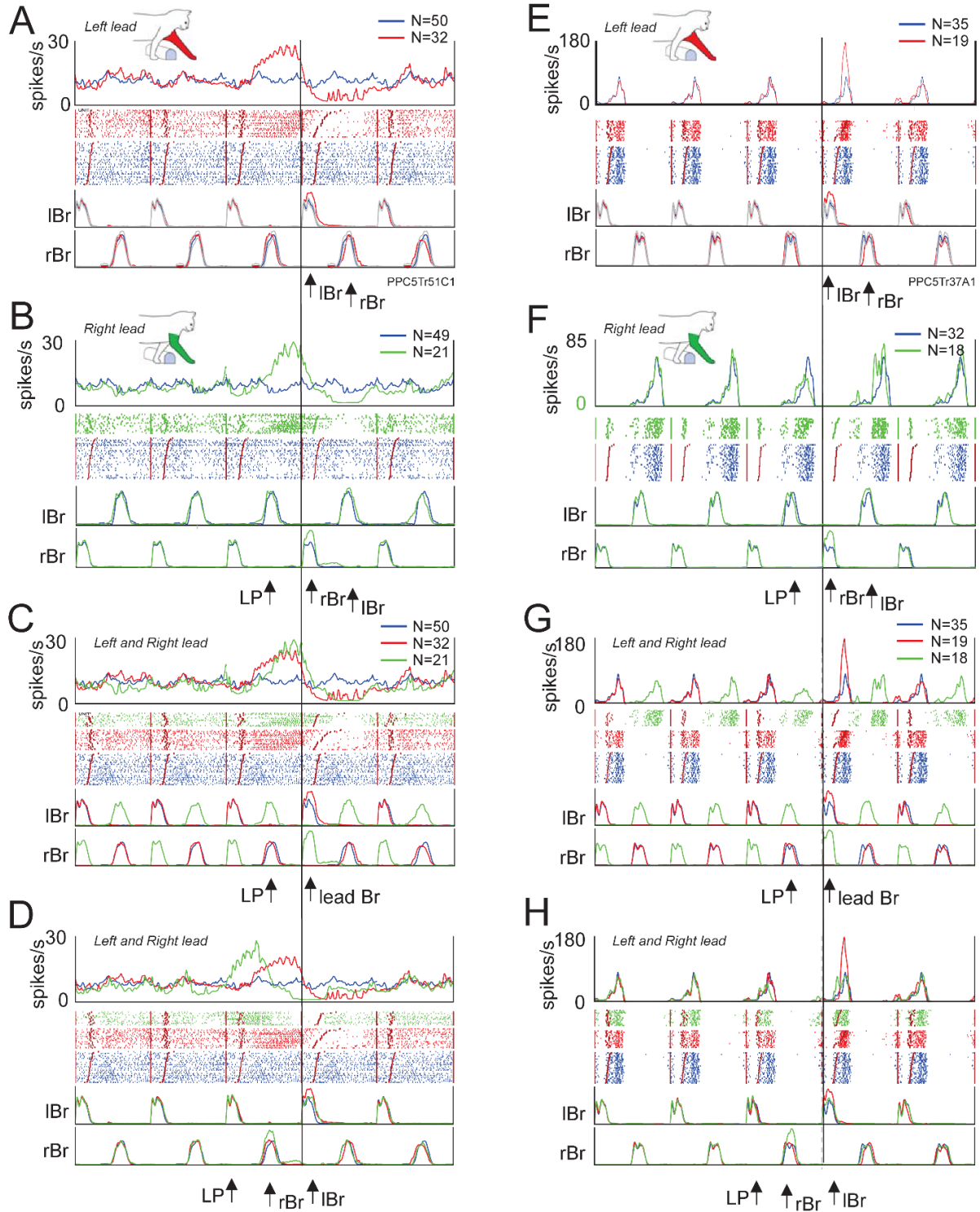


**Figure 14. Summary of discharge patterns in areas 6iffu and 4δr.** A-E: Activity of selected cells recorded from the PMC during left and right lead conditions, left and right panels respectively, to demonstrate the major different classes of cells that we propose are involved in planning the step over the obstacle by the lead forelimb. Cell discharge patterns are illustrated as moving window averages (see Fig. 2 and Methods). F: selected cell recorded from area 4γ of cat P2 to show typical activity related only to the execution of the step over the obstacle by the contralateral limb. G: EMG activity recorded from the Br. The red, vertical, bar in the left panel indicates the step over the obstacle by the lead, left, contralateral, limb.

The second, longer green, vertical, bar in the right panel indicates the step over the obstacle by the lead, right, ipsilateral, limb. The shorter green, vertical, bar preceding this indicates the period in which the contralateral limb is placed on the support surface in the step preceding the step over the obstacle.

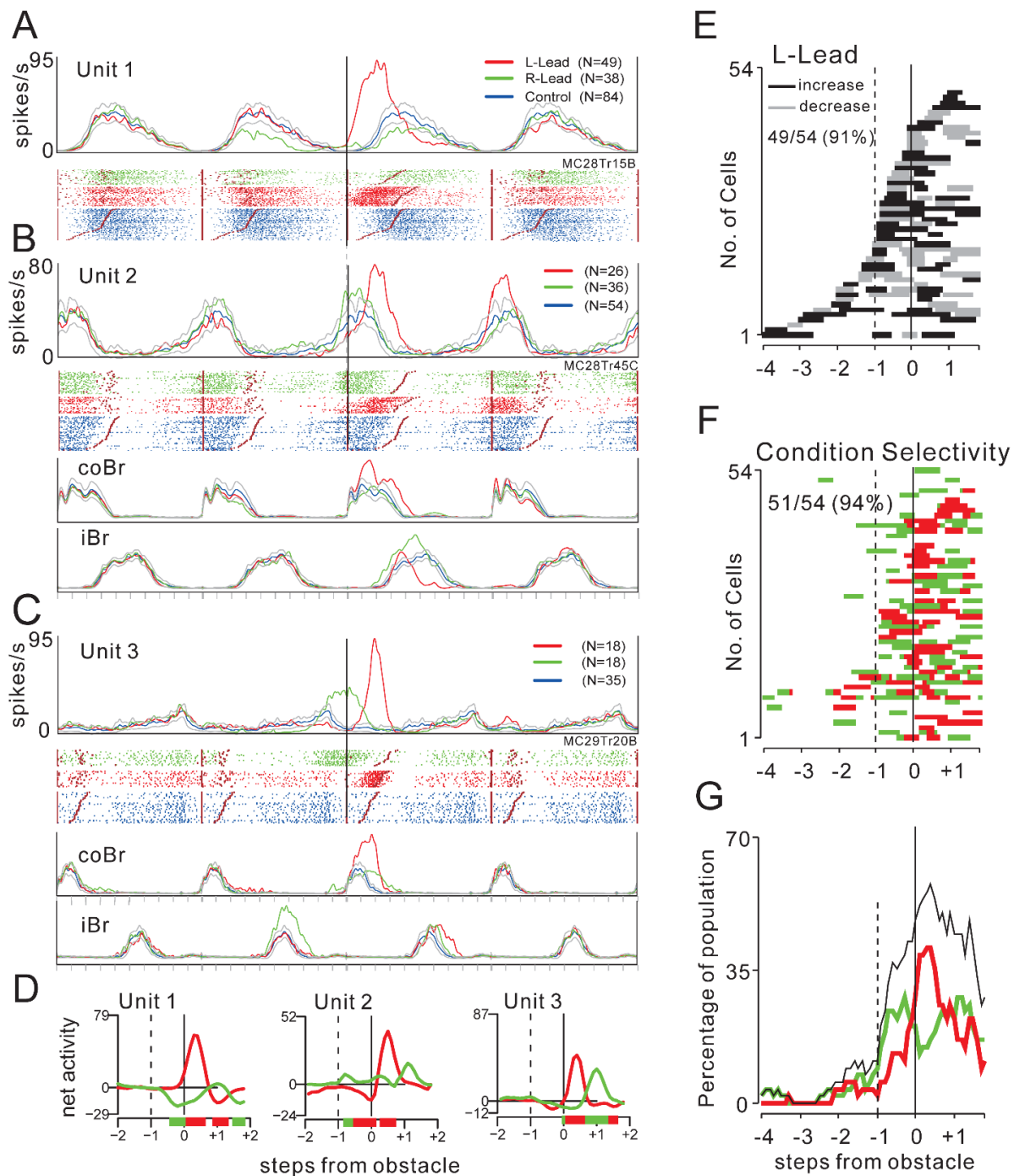


**Figure 15. Schematic representation of some of the major connections between different structures in the cat and the primate.** The figure emphasizes the inputs from the prefrontal, cingulate, and PPC (areas 5 and 7) to the different regions of the PMC discussed in this manuscript. (see text for further description and for references). Note that we have only shown the major connections referred to in the text.



**Supplementary Figure 1. Methods used for alignment of cell data.** Four different methods of illustrating cell activity. A-D, cell with weak rhythmic activity during unobstructed locomotion, same cell as illustrated in Fig. 2. E-H, cell recorded from the PPC (same cell as

illustrated in Fig. 5A of Andujar et al., 2010) that showed strong rhythmicity during unobstructed locomotion. A,E: Activity during the left lead condition, aligned to the onset of the EMG activity in the lBr. B,F: Activity in the right lead condition aligned to the rBr. C,G: activity from the left (red traces) and right (green traces) lead conditions superimposed together with the cell activity in the unobstructed condition (blue traces) and aligned to the activity in the lead Br. Note that because activity is synchronized to the lBr for the left lead condition and to the rBr for the right lead condition, activity in each Br is phase-shifted by 0.5 step cycle in the two conditions. D-H: The same conditions as in C,G, but now illustrated with the data aligned to the activity in the lBr for both the left and right lead conditions. Because activity in this cell is aligned with the activity of the left forelimb, cell activity occurs at the same phase in all conditions. In this display the increase in activity in the rBr in the right lead condition precedes the activity of the lBr (as the left forelimb is the second forelimb to pass over the obstacle, the trail forelimb). Data in each panel are organized as in Figs. 2A,B.



**Supplementary Figure 2. Condition selectivity of motor cortical cells.** A,B and C, examples of 3 different, rhythmically-modulated, motor cortical units recorded from cats MC28 (A,B) and MC29 (C) and used in a previous study (Yakovenko & Drew, 2015). All 3 cells showed increased activity at different times during the step over the obstacle in the left lead condition, together with more variable changes in discharge during the step over the obstacle in the right



lead condition. D: changes in net activity for the 3 units, now synchronized on the lead limb, as in Figs 10 and 11. E: periods of modified activity during the left lead condition, organized as for Fig. 3A (5 units showed changes in activity only in the right lead condition). F: periods of significant condition selectivity of each motor cortical unit. G: percentage of cells showing greater net activity during the left (red traces) or right (green traces) lead conditions. Note that because motor cortical units frequently show only brief periods of modified activity (e.g. Unit 3), we reduced our criterion for significance from 5 bins to 4 bins. In addition, as we only measured the period of activity of the coBr in these former experiments, activity in the right lead condition has been right-shifted by 0.5 step cycles to approximate synchronization on the iBr.



## **Chapitre 7. Microstimulation of the premotor cortex of the cat produces phase-dependent changes in locomotor activity**

Nicolas Fortier-Lebel, Toshi Nakajima, Nabiha Yahiaoui & Trevor Drew

Publié dans *Cerebral Cortex*. 2021 Dec; 31(12): 5411–5434

(accessible en ligne : 2021 Jul 21)

DOI: [10.1093/cercor/bhab167](https://doi.org/10.1093/cercor/bhab167)

Microstimulation of the premotor cortex of the cat produces phase-dependent changes in locomotor activity

by

Nicolas Fortier-Lebel<sup>1</sup>, Toshi Nakajima<sup>2</sup>, Nabiha Yahiaoui<sup>1</sup> and Trevor Drew<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de Neurosciences,  
Centre Interdisciplinaire de Recherche sur le Cerveau et l'Apprentissage (CIRCA)  
Groupe de recherche sur le système nerveux central (GRSNC),  
Université de Montréal,  
Pavillon Paul-G. Desmarais,  
C.P. 6128, Succursale Centre-ville,  
Montréal, Québec, H3C 3J7  
Canada

<sup>2</sup>Department of Integrative Neuroscience, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama, 930-0194, Japan.

Running Title: ICMS in premotor cortex at rest and during locomotion

Correspondence: Dr. Trevor Drew<sup>2</sup>  
Tel: (514) 343 7061  
Email: [trevor.drew@umontreal.ca](mailto:trevor.drew@umontreal.ca)

Major Subject Area: Neuroscience

Total figures: 15  
Text figures: 13  
Supplementary Figures: 2  
Black and white figures: 0  
Color figures: 15  
Tables: 3  
Abstract: 191 words

## **Abstract**

To determine the functional organization of premotor areas in the cat pericruciate cortex we applied intracortical microstimulation (ICMS) within multiple cytoarchitecturally-identified subregions of areas 4 and 6 in the awake cat, both at rest and during treadmill walking. ICMS in most premotor areas evoked clear twitch responses in the limbs and/or head at rest. During locomotion, these same areas produced phase-dependent modifications of muscle activity. ICMS in the primary motor cortex (area 4 $\gamma$ ) produced large phase-dependent responses, mostly restricted to the contralateral forelimb or hindlimb. Stimulation in premotor areas also produced phase-dependent responses that, in some cases, were as large as those evoked from area 4 $\gamma$ . However, responses from premotor areas had more widespread effects on multiple limbs, including the ipsilateral limbs, than did stimulation in 4 $\gamma$ . During locomotion, responses in both forelimb and hindlimb muscles were evoked from cytoarchitectonic areas 4 $\gamma$ , 4 $\delta$ , 6 $\alpha\alpha$  and 6 $\alpha\gamma$ . However, the prevalence of effects in a given limb varied from one area to another. The results suggest that premotor areas may contribute to the production, modification, and coordination of activity in the limbs during locomotion and may be particularly pertinent during modifications of gait.

Keywords: cat, intracortical microstimulation, locomotion, premotor cortex

## Introduction

The ability to volitionally adjust gait in response to environmental challenges is a key feature of natural locomotion among terrestrial mammals and one that entails the formation and timely execution of motor plans based on multimodal information. Studies from this and other laboratories have shown that such visually-guided gait modifications involve multiple cortical and sub-cortical structures (reviewed in Drew & Marigold, 2015), in much the same way as has been more extensively described in primates for reaching movements (Cisek & Kalaska, 2010; Rizzolatti et al., 2014).

Most of our information on the cortical contribution to the control of locomotion in the cat comes from studies of the motor cortex and the posterior parietal cortex, both of which have been shown to be implicated in the control of visually-guided gait modifications. The former is proposed to be involved with specifying the change in muscle activity required to step over an obstacle (Amos et al., 1990; Beloozerova & Sirota, 1993; Drew, 1993; Drew et al., 2008; Krouchev & Drew, 2013; Drew & Marigold, 2015) while the latter has been proposed to be involved in the planning of gait modifications (Beloozerova & Sirota, 2003; Andujar et al., 2010; Marigold & Drew, 2011; Drew & Marigold, 2015; Marigold & Drew, 2017), and particularly in determining the location of an object with respect to the body (Marigold & Drew, 2017). Our recent experiments (Nakajima et al., 2019) further suggest that the premotor cortex is also involved in the control of gait modifications and that some parts of this structure are involved in the sensorimotor transformations required to convert global information about objects in the environment into the appropriate patterns of muscle activity required to negotiate that obstacle.

Our understanding of the contribution of feline premotor cortex to the control of locomotion is, however, hampered by a lack of specific information on the functional characteristics of the different subregions that are proposed to compose the premotor cortex in the cat. For example, while the study of Nakajima et al. (2019) provides some information on two cytoarchitectonic regions, areas 6 $\text{iffu}$  and the rostral portion of area 4 $\delta$  (4 $\delta\text{r}$ ), there are a total of 7 regions in the cat pericruciate cortex that have been identified as putative secondary motor areas. In the original classification of Hassler and Muhs-Clement (Hassler & Muhs-Clement, 1964) area 6 was divided into three areas: 6 $\text{iffu}$ , 6 $\alpha$  and 6 $\beta$ . More recently, this

classification has been modified (Avendaño et al., 1992) on the basis of a reinvestigation of the cytoarchitecture, resulting in a change of the borders and the addition of a new area (6 $\gamma$ ). We follow Avendano and Ghosh (Avendaño et al., 1992; Ghosh, 1997b) in using this modified nomenclature. In addition, Hassler and Muhs-Clement also subdivided area 4 into several subregions (4 $\delta$ , 4 $\nu$ , 4 $\gamma$  and 4 $\nu$ <sub>sfu</sub>) with area 4 $\gamma$  considered to correspond to the primary motor cortex and with the other 3 areas being considered as additional putative secondary motor areas. As indicated above, information on cell properties in tasks involving limb movements is absent for five of seven of these proposed secondary motor, or premotor, regions.

The presence of multiple secondary motor areas within cytoarchitectonic area 6 is similar to that described for the primate where a number of subdivisions of area 6 have been identified on both the lateral and medial surfaces of the frontal cortex (see e.g. Barbas & Pandya, 1987; Matelli et al., 1991; Geyer et al., 2000; Belmalih et al., 2007). Altogether, 6 different subregions, frequently referred to as areas F2-F7 in one classification, have been identified in area 6 based on cytoarchitectonic features (see Matelli et al., 1991; Geyer et al., 2000). These areas are also referred to as the ventral and dorsal premotor areas on the lateral surface of the cortex (PM<sub>v</sub> and PM<sub>d</sub>, corresponding to areas F2 and F4, F5, respectively), and the supplementary motor area and the pre-supplementary motor areas on the medial surface of the cortex (SMA and pre-SMA, corresponding to areas F3 and F6). A separate rostral region of PM<sub>d</sub> (PM<sub>dr</sub>, area F7) has also been identified. In contrast to the situation in the cat, these areas have been extensively studied in terms of the characteristics of neuronal activity during the planning and execution of movement (Wise et al., 1996; Kalaska et al., 1998; Dum & Strick, 2002; Hoshi & Tanji, 2007; Dancause, 2008; Rizzolatti et al., 2014), as well as in terms of the motor outputs evoked from these areas by microstimulation (Mitz & Wise, 1987; Luppino et al., 1991; Godschalk et al., 1995; Boudrias et al., 2010a; Boudrias et al., 2010b). These studies have led to the conclusion that each of these sub-divisions of area 6 makes a differential contribution to the planning and execution of reaching and grasping movements.

It is reasonable to suggest that each of the subdivisions in the cat premotor cortex may also make a differential contribution to the control of motor activity, including locomotion. As mentioned above, some evidence for this suggestion comes from our neuronal recording studies in the rostral bank of the cruciate sulcus (Nakajima et al., 2019). Differences in

physiological functions would also be expected given that we know that there are differences in the cortico-cortical projections and inputs of some of these regions (Yumiya & Ghez, 1984; Ghosh, 1997a, c; Andujar & Drew, 2007; Nakajima et al., 2019). Similarly, many parts of area 6 project strongly to the pontomedullary reticular formation, again with some differences in the projection areas of different subregions (Keizer & Kuypers, 1984; Matsuyama & Drew, 1997; Rho et al., 1997). Further support for a functional specificity in the premotor areas of the cat comes from microstimulation studies. Ghosh (1997b), for example, has made a detailed examination of the motor responses evoked by microstimulation of different regions of area 6 in the anesthetised cat and demonstrated both that motor effects can be evoked from most subdivisions of area 6 and that the nature of those effects varies between areas.

However, there is little detailed information on the motor effects evoked in the awake cat beyond one study that examined those parts of area 6 that are accessible on the cortical gyri (Nieoullon & Rispal-Adel, 1976). Microstimulation was not applied within the cruciate sulcus where many of the subregions of area 6 are found. During locomotion, there are several studies on the effects of stimulating the primary motor cortex (area 4 $\gamma$ : Drew & Rossignol, 1984; Rho et al., 1999; Bretzner & Drew, 2005b), or the pyramidal tract (Orlovsky, 1972) on the activity of limb muscles of the fore- or hindlimb, but none to examine the effects of the secondary motor areas on locomotion.

In the current study, we use microstimulation to determine the motor outputs of different cytoarchitectonic regions of areas 4 and 6. We determine first the similarities and differences in the motor effects evoked from different areas in the awake, unrestrained cat at rest. More importantly, however, we extend these microstimulation studies to determine the capacity of activation of these secondary motor areas to influence motor activity during locomotion, and to determine whether there is areal specificity in the nature of the evoked activity. Further, we suggest that given the fact that many of these areas provide strong inputs to the pontomedullary reticular formation, which has a widespread influence on multiple limbs (Drew & Rossignol, 1990b; Drew, 1991; Prentice & Drew, 2001), microstimulation within area 6 might equally provide more widespread effects than those observed from stimulation of the primary motor cortex. Such activity would be compatible with a role in coordinating limb activity both on the approach to, and during the step over, an obstacle.



Our results are compatible with the key elements of these proposals in showing that many of the secondary motor areas are indeed capable of modifying the level of motor activity during locomotion. Moreover, many of these areas have effects on both fore- and hindlimbs as well as weaker effects on the ipsilateral limbs, with different areas showing some specificity in the nature of the effects that are evoked.

## Methods

Experiments were performed on four male cats (P1, P2, P4 and P5; weights: 4.1-5.3 kg) trained to walk at a comfortable and constant speed ( $0.4\text{-}0.45\text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ ) on a treadmill for bouts of 10-20 minutes. In parallel with the stimulation experiments presented here, neuronal activity was recorded in all cats, with some data from P1 and P2 detailed in a prior publication (Nakajima et al., 2019).

### *Surgery*

Following training, the cats were prepared for aseptic surgery under general anesthesia. Induction was achieved by intramuscular injection of ketamine (11 mg/kg), combined with acepromazine maleate (50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) and glycopyrrolate (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). The cats were then intubated and anesthetized with isoflurane (2-3% with oxygen). Fluids and corticosteroids (methylprednisolone, 15-30 mg/kg) were administered through a catheter. Heart rate, body temperature, blood oxygen saturation as well as the depth of anesthesia were continuously monitored. The animals were placed in a stereotaxic frame using a pair of atraumatic ear bars coated with xylocaine; petroleum jelly was applied to the eyes to prevent desiccation of the cornea. A craniotomy was performed over the right hemisphere to expose the pericruciate cortex as well as the presylvian and ansate sulci. A recording chamber (internal dimensions 10  $\times$  15 mm) was placed over the cranial aperture tilted rostrally at a 20 or 25° forward angle with respect to the stereotaxic horizontal plane and fixed in place with dental acrylic (Drew, 1993). To identify corticofugal neurons in layer V of the cortex, in one cat (P1), two arrays of microwires were stereotaxically implanted into the cerebral peduncle (coordinates A 4.0, L 3.0 and A 4.0, L 5.0) by using a harpoon assembly (Palmer, 1978; Drew, 1993). For the other cats (P2, P4, P5), one array was implanted into the cerebral peduncle (A 4.0, L 3.5) and the other into the pyramidal tract (P 7.0, L 1.2). Pairs of Teflon-coated, braided stainless steel wires were implanted into selected muscles of the forelimbs and hindlimbs (Drew et al., 1986; Drew, 1993). A single dose of a long-acting antibiotic (cefovecin sodium, 8 mg/kg) was injected subcutaneously, and analgesics (buprenorphine, 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  SC 4 days; Gabapentin, 20 mg/kg PO 7 days) were administered postoperatively. The cats were allowed to recover for 1-2 weeks before beginning experiments. All surgical procedures followed the recommendations of the

Canadian Council on Animal Care and protocols were approved by the local animal ethics committee.

### *Protocol*

During each experimental session, a custom-made microdrive was attached to the recording chamber and a glass-insulated tungsten microelectrode (impedance of 0.5-1.5 M $\Omega$ ) was advanced into the cortex at an angle perpendicular to the recording chamber. Penetrations (one per day) were made in a grid pattern generally separated by a minimum of 0.5 mm in both the rostrocaudal and mediolateral planes; in a few cases, penetrations were made with a separation of 0.25 mm. Because of the geometry of the cat's brain, the electrode typically crossed the cortex up to three times during its descent (generally traversing either the posterior sigmoid gyrus and both banks of the cruciate sulcus, or the anterior sigmoid gyrus and the presylvian sulcus, see. e.g. Fig. 2). As we traversed each region of the cortex, we identified cortical layer V by the presence of neurons discharging antidromically in response to stimulation of the microwires implanted in the cerebral peduncle or the pyramidal tract. After recording cellular activity during locomotion (data not presented here), we applied ICMS (cathodal current, 11 pulses at 330 Hz, pulse duration 0.2 ms, 5-100  $\mu$ A) in layer V with the cat calmly standing or sitting on the treadmill and determined the threshold and nature of the responses evoked in the limbs, trunk, head and face. Limbs were methodically palpated, unloaded and passively manipulated by the experimenter in search of the most responsive posture. Threshold was defined as the lowest current intensity eliciting a consistent movement. Stimulation was then applied at 1.5-2 times the threshold (1.5-2T) for movement, up to a maximum of 100  $\mu$ A, and EMG activity was recorded while the responsive limbs were unloaded. Evoked electromyographic (EMG) activity was amplified, band-pass filtered (100–450 Hz), and digitized at a sampling rate of 2 kHz from -50 to +150 ms relative to the onset of the stimulus.

We then applied microstimulation in the same site while the cat walked on the treadmill. For the experiments during locomotion, trains of stimuli (identical to those used for stimulation with the cat at rest) were delivered at every 3rd step cycle at varying delays following the onset of activity in either the contralateral Cleidobrachialis or Sartorius (coCIB, coSrt; indicators of forelimb and hindlimb swing onset, respectively), based on whether the main effects observed

at rest were in the forelimb or hindlimb. The delays were applied in the following non-sequential order: 100-600-0-500-200-700-300-800-400-900 ms, effectively covering the entire step cycle. Fifteen to twenty repetitions were made at each delay. In addition to recording the EMG activity at 2kHz from -50 to +150 ms relative to the onset of the stimulus we also made a continuous record of the EMG activity during locomotion at 1kHz. Video recordings (60 frames/s) were made of all experiments and synchronized to the EMG data by means of a digital time code. This allowed us to inspect the recordings off-line to ensure that only periods of stable walking were included for analysis.

### *Data analysis*

The data obtained from stimulation at rest were rectified and averaged. We determined the onset and offset of cortically-evoked EMG responses using the interval of confidence ( $p < 0.01$ ) of the standard error of the mean (SE) of the prestimulus period as a guideline. The magnitude of the net evoked responses was then computed by subtracting the prestimulus EMG amplitude (for an identical period of time) from the selected evoked EMG responses.

For the data in which stimulation was applied during locomotion, we first identified the beginning and end of the step cycles with reference to the onset of either the coCIB or coSrt muscle. Unstimulated step cycles preceding the stimulated ones were defined as control cycles and averaged together. For each stimulated step cycle, the phase of stimulation was calculated as the delay of the stimulus from cycle onset, divided by the duration of the average control step cycle. Based on this phase, the stimuli were then sorted into one of 10 equal periods (groups) partitioning the full duration of the control step cycle (Fig. 1A: see Bretzner & Drew, 2005b; Dyson et al., 2014).

In each group, the EMG traces were rectified, averaged, and superimposed onto the averaged EMG activity of the control steps for the same period (Fig. 1B). To objectively compute the magnitude of the responses, we first used the interval of confidence ( $p < 0.01$ , SE) of the control activity as a guideline to determine, from a subset of sites, the time of onset and offset of the response for each muscle. We then used these values to define a fixed window of analysis specific to the muscle (e.g. 10-50 ms post-stimulus onset for the contralateral brachialis, coBr, in Fig. 1B). This window was used for all sites for all cats. In this window, the averaged EMG trace was integrated and the control activity for the same period was

subtracted (Dyson et al., 2014). The resulting values therefore represent the net integrated response to stimulation at a particular phase of the step cycle. For all muscles, in all cats, the maximum extent of the window was 50 ms; this avoided the inclusion of secondary responses that frequently followed the initial effects in a muscle (see e.g. Fig. 1B). The onset of the window varied from 10-20 ms depending on the muscle, with the longer onset latencies being used primarily for hindlimb muscles.

#### Phase normalization

In P1 and P2, microstimulation was applied with respect to the onset of the coSrt if the major response to stimulation at rest was in the hindlimb. This resulted in phase differences with respect to the response obtained in a given muscle depending on the muscle used for synchronization (Fig. 1C, *top panel*) To allow the pooling of coCIB- and coSrt-synchronised sites, we applied a circular phase shift to the latter based on a comparison of the grouped control data. Briefly, a least-squares minimization protocol was used to determine the relative shift that produced the lowest absolute difference in EMG amplitude between the multi-site averages of a cat's coCIB- and coSrt-synchronised control step cycles, tested by sliding back the coSrt-synchronised average one group (i.e. one tenth of a step cycle) at a time. We then shifted all of the values in the test EMG according to the phase that produced the lowest sum of the squares of the differences in value between test and control traces. This protocol was applied to both the coCIB and coSrt muscles, concurring on a 2-group phase shift for coSrt-synchronised sites in both cats, which was then applied throughout their dataset (Fig. 1C, *middle panel*).

#### Amplitude normalization

Due to the extended period of data collection for each cat (>8 months), there was sometimes a slow change in the amplitude of some of the EMG signals from the indwelling electrodes. To allow the comparison of response magnitudes between sites recorded at different times, we applied an amplitude normalization protocol based on the magnitude of the EMG activity in the unstimulated step cycles. First, for each site, peak EMG amplitude was extracted for each muscle using the grouped control data (i.e. the highest value among the 10 groups; see thin line in Fig. 1B). A reference value and standard deviation (SD) of peak amplitude was then computed for all muscles from the mean calculated from experimental sessions 10-20 in

each cat, when activity was stable. Evaluating one muscle at a time, each site's EMG peak amplitude was compared to that reference. For any site whose EMG value lay above or below the reference value  $\pm 1SD$ , a correction factor was calculated so that its normalized peak activity would equal that of the reference (Fig. 1C, *lower panel*). This correction factor was equally applied to the responses evoked by the stimulation (and the control values) to permit comparison of the responses evoked throughout the recording period.

To allow comparisons of the responses evoked in different muscles, limbs, and cats, we expressed the magnitude of the evoked responses as a ratio of the magnitude of peak averaged EMG activity observed during control locomotion (as described in the previous paragraph). Response magnitudes greater than the average control values are expressed as positive values while response magnitudes that are smaller than the average control values are expressed as negative values. Changes with ratios  $< 0.25$  with respect to the peak control value were classified as no response, thereby eliminating responses that were only just above the noise level. Response values were adjusted similarly whether stimulation was applied at rest or during locomotion.

### *Histology*

Near the end of the experimental series, small electrolytic lesions ( $50\mu A$ , DC cathodal current) were made in layer V in selected penetrations to aid histological reconstruction. The cats were deeply anesthetized with sodium pentobarbital (Somnotol 30 mg/kg, IV) and perfused transcardially with sequential buffered solutions of physiological saline, formaldehyde (4%) and sucrose (4%). The brains were blocked, cryo-protected in 20% sucrose, sectioned at  $40\ \mu m$  thickness in the para-sagittal plane, mounted on glass slides and stained with cresyl violet. We identified stimulation sites from the visible tracks left by each electrode penetration as well as the presence of electrolytic lesions carefully disseminated across the recording area through a subset of those penetrations.

To accurately map the position of the stimulation sites, we calculated the rostro-caudal coordinate of each site as its distance from the fundus of the cruciate sulcus, measured along the straightened layer V (Jiang & Drew, 1996; Andujar & Drew, 2007). We determined medio-lateral coordinates from the laterality of the brain sections in which the sites were identified. These coordinates were used to plot the location of each stimulation site on a flattened map of

the cortex centered on the fundus of the cruciate sulcus (see Suppl. Fig. 1 and Figs. 2E, F). The rostral bank of the cruciate sulcus is depicted to the left of the fundus and stimulation sites are represented by negative values with respect to the zero point of the fundus; sites caudal to the fundus are indicated by positive values. Cytoarchitectonic borders, as well as major sulci and gyri of the frontal cortex, were plotted on the flattened map, as above; abbreviations for cytoarchitectonic areas and anatomical landmarks are provided in Table I. Note that none of our stimulation sites were located within the medial wall of the cortex. There are therefore no data points medial to 1.5 mm in these flattened maps. For area 4 $\gamma$ , we identified a forelimb and a hindlimb representation. Because these two representations are not clearly spatially differentiated within the lateral margins of the cruciate sulcus (see Results), sites were identified as 4 $\gamma$ FL or 4 $\gamma$ HL on the basis of the movement evoked at threshold. A few sites in 4 $\gamma$  evoked both forelimb and hindlimb movements at threshold and these were classified separately as 4 $\gamma$ FH.

To allow superimposition of data recorded from the 4 different cats we used a custom Matlab program based on the warping algorithm developed by Archibald (2020) using thin plate splines. In brief, we identified a number of fiducial points identifying the borders of the cytoarchitectonic areas together with key sulci and gyri and used the algorithm to morph the data from each cat onto the map created from cat P1. This allowed us to combine data from different cats, despite differences in the morphology of the brains. The method is further explained and illustrated in Suppl Fig. 1. Note that the same morphing routine was applied to the coordinates of the stimulation sites so that they maintained their location within a given cytoarchitectonic region after the morphing process.

Table I. Abbreviations for cytoarchitectonic areas and anatomical structures used in the manuscript:

*Cytoarchitectonic Areas*

Area 4 $\gamma$  primary motor cortex, M1

(Caudal bank of cruciate sulcus)

Area 4 $\delta$  Secondary motor region of cytoarchitectonic area 4

Area 4sfu Secondary motor region of cytoarchitectonic area 4

Area 4fu Secondary motor region of cytoarchitectonic area 4

(Rostral bank of cruciate sulcus and anterior sigmoid gyrus)

Area 6 $\alpha$  Secondary motor region of cytoarchitectonic area 6

Area 6 $\beta$  Secondary motor region of cytoarchitectonic area 6

Area 6 $\gamma$  Secondary motor region of cytoarchitectonic area 6

Area 6iffu Secondary motor region of cytoarchitectonic area 6

*Anatomical sulci and gyri*

Ans: Ansate Sulcus

ASG: Anterior sigmoid gyrus

Cor Coronal Sulcus

Cru Fundus of the Cruciate sulcus

dIPFC Dorsolateral prefrontal cortex

dmPFC Dorsomedial prefrontal cortex

Lat Lateral sulcus

Orb Orbital sulcus

Prs Presylvian sulcus

PSG Posterior sigmoid gyrus

SS Suprasylvian sulcus



## Results

### *Database*

Microstimulation with the cat at rest was applied in a total of 519 sites throughout the different subdivisions of areas 4 and 6 across 4 cats (see Table II) and these data will be described first. Stimulation during locomotion was applied in 245/519 of those sites and is reported in the second part of this manuscript. As only 4 sites were stimulated in area 4fu, this area was not considered further.

Table II. Number of sites stimulated at rest and during locomotion

Cat	Number of sites (locomotion/rest)											TOTAL
	4 $\gamma$ FL	4 $\gamma$ HL	4 $\gamma$ FH	4 $\delta$ r	4 $\delta$ c	4sfu	4fu	6 $\alpha$	6 $\alpha\beta$	6 $\gamma$	6iffu	
P1	9/14	9/17	2/2	2/3	7/23	0/0	0/0	4/9	2/6	3/26	2/25	40/125
P2	8/9	18/21	1/1	4/8	11/22	1/12	0/3	7/15	0/8	3/9	0/36	54/144
P4	20/66	2/2	0/1	4/4	4/4	0/0	0/0	17/18	0/0	35/44	1/1	83/140
P5	7/27	4/16	0/2	3/4	14/14	2/2	1/1	15/16	5/6	5/10	12/15	68/110
TOTAL	44/116	32/53	3/6	13/19	36/63	3/14	1/4	43/58	7/20	47/89	15/77	244/519

The number of sites stimulated during locomotion is presented as a function of the number of sites stimulated at rest for each cytoarchitectonic region that we studied. Note that for area 4 $\gamma$ , the division into 3 representations is based on the movements evoked at threshold (see Methods). Area 4 $\delta$  was divided in 4 $\delta$ r and 4 $\delta$ c, as in the study of Ghosh (1997b).

### *Movements evoked by stimulation at rest: threshold responses*

The most common responses evoked by stimulation at rest were either a brief movement (generally a flexion) around a single joint of a single limb, movement of the head, or twitch responses in facial musculature. Responses were occasionally combined and movement of more than one limb was occasionally observed. The nature of the responses depended on the cortical region that we stimulated. Although we determined the joint around

which movement was evoked during these experiments, in the description that follows we refer only to the limb in which the movement was evoked.

In general, microstimulation within a given cytoarchitectonic area produced responses with similar characteristics while transition from one cytoarchitectonic area to another resulted in a qualitative change in the nature of the movements that were evoked. Fig 2, for example, illustrates the effects of stimulating in different rostro-caudal locations at two different lateralities (see Fig. 2A). Because the cruciate sulcus is oriented caudally within the depths of the frontal cortex, the most caudal penetrations (e.g. track 33 in the medial row of penetrations and track 26 in the more lateral row) cross the cruciate sulcus at its most caudal aspect (see Figs 2B,C). More rostral penetrations cross the cruciate sulcus more rostrally, passing first through the dorsal bank and then into the ventral bank. Some extend further to the dorsal bank of the presylvian sulcus (e.g. Tr25 in Fig. 2C).

The movements evoked in different regions of the motor and premotor cortices at these two lateralities are detailed in Figs 2B, C. Fig 2B illustrates the effects evoked by stimulating at 15 different rostro-caudal locations at a single mediolateral chamber coordinate in cat P2. Histology showed that the laterality at which these penetrations crossed layer V within the dorsal bank of the cruciate sulcus ranged from 3.3 to 3.8 mm. Within the dorsal bank of the cruciate sulcus, the three penetrations that entered the cortex just caudal to the cruciate sulcus (including track 38) crossed layer V within area 4 $\gamma$ . Microstimulation at 2/3 sites produced movements of the hindlimbs at threshold currents of  $\leq 25\mu\text{A}$  while the most caudal of the 3 sites, close to where we identified the border with 4 $\delta\text{c}$ , produced a combined movement of the forelimb and hindlimb. Within area 4 $\delta\text{c}$ , stimulation produced movements of the forelimb (rostrally) and of the hindlimb (caudally). Three tracks in area 4 $\text{sfu}$  were without effect at 100 $\mu\text{A}$ .

Changes in responses over small distances around cytoarchitectonic borders were also observed in the ventral bank of the cruciate sulcus and the adjoining anterior sigmoid gyrus, as also illustrated in Fig. 2B. Penetrations that entered the cortex caudal to the cruciate sulcus targeted area 6 $\text{iffu}$  (e.g. Tr33). Microstimulation in this region was mostly ineffective at 100 $\mu\text{A}$  or produced responses in the forelimbs, generally slow movements of the wrist as opposed to the brisk twitches observed in other areas. Penetrations made more rostrally crossed area 6 $\alpha\alpha$

and produced a variety of movements, including of the forelimb, hindlimb and of the head. One site produced movements of the forelimbs and hindlimbs.

The results of stimulating in the series of penetrations made more laterally in the cortex (as represented in the schematic illustration of Fig. 2A) are illustrated in Fig. 2C. In this example, forelimb responses were evoked from both the caudal and rostral banks of the cruciate sulcus in area 4 $\gamma$  while a hindlimb response was evoked from the track that crossed 4 $\delta$ r. Displacement of the electrode from area 4 $\gamma$  to area 6 $\alpha$  $\gamma$  was marked by a rapid transition in which responses in face musculature were now evoked at low intensity. Occasionally, responses were evoked simultaneously in forelimb and facial musculature (cyan symbol).

The location of these penetrations can be better synthesised by plotting them on flattened maps of the cortex (see Methods) that are centered on the fundus of the cruciate sulcus. This is represented schematically in Fig. 2D in which the cruciate sulcus is opened to reveal the different regions within. The effect of flattening the cortex according to the distance of different landmarks from the fundus (see Methods) is illustrated in Figs 2E and F. In this representation, the most rostral site, in area 6 $\alpha$  (track 44), is plotted at the extreme left of the row of responses in Fig. 2E and site 38 in the caudal bank is plotted at the extreme right. The stimulation sites in Fig. 2C are likewise plotted on the flattened representation of the cortex in Fig. 2F.

The locations of all 519 stimulated sites, together with the principal movement evoked in the different subdivisions of areas 4 and 6 by ICMS at threshold, are shown in Fig. 3 for each of the four cats (P1, P2, P4 and P5) used in this study. The stimulation was effective in producing movement at  $\leq 100\mu\text{A}$  in 421/519 sites. Note, that while sampling across the pericruciate cortex in P1, P2 and P5 was generally uniform, ICMS in cat P4 was concentrated in the rostrolateral aspect of the pericruciate cortex to increase sampling of area 6 $\alpha$  $\gamma$ . The size of each symbol in Fig. 3 indicates the threshold of the current necessary to evoke a given movement (see key). In general, and ignoring cytoarchitectonic boundaries for the moment, forelimb responses were evoked mostly from rostral and lateral regions, hindlimb movements mostly from medial and caudal regions, and face and head responses were concentrated in the most rostral regions. This broad pattern of topographical representation is similar to that described in previous studies (Nieoullon & Rispal-Padel, 1976; Armstrong & Drew, 1984b;

Ghosh, 1997b). Overall, we placed an emphasis on those parts of areas 4 and 6 that are considered as putative premotor areas and that have not been extensively studied before in the cat, and rarely in the unrestrained animal. As such, we do not present detailed findings for the organisation of area 4 $\gamma$ , which can be found in several other studies (see Introduction). Rather, we use ICMS in area 4 $\gamma$  primarily as a base for comparison with the responses to ICMS in the other regions.

A comparison of threshold values within and between cats is provided in the box plots of Fig 4. As expected, the threshold for evoking movement from area 4 $\gamma$  was significantly lower ( $p < 0.05$ , paired t-test with Tukey correction) than that from all other areas studied. Thresholds in area 6 $\gamma$  were also relatively low, while those in areas 4 $\delta$ c and 4 $\delta$ r were slightly higher and on a par with the thresholds for movement in area 6 $\alpha$ . Median values for evoking threshold responses were  $\leq 35\mu\text{A}$  in areas 4 $\gamma$ , 4 $\delta$ r, 6 $\alpha$  and 6 $\gamma$ . Thresholds were substantially higher in areas 4sfu, 6 $\beta$  and, especially, area 6iffu. Note that threshold values between cats were very similar.

#### *Movements elicited by stimulation at rest: suprathreshold responses*

A more global view of the organisation of the responses is provided by Fig. 5 in which the results from each cat have been morphed onto a single cortical map based on cat P1 (see Methods and Suppl. Fig. 1). Moreover, we now present the movements evoked by stimulation at 1.5-2T to allow comparison with the EMG recordings made at rest and during locomotion (which were made only at the higher strength). Increasing the current strength from 1T to 1.5-2T, produced stronger, but identical movements at the majority of effective sites (381/421, 90%).

Sites that evoked responses in the forelimb (blue circles) were concentrated in the rostralateral region of area 4 $\gamma$ . However, forelimb responses were evoked widely throughout the studied region, including within areas 6 $\alpha$ , 6 $\beta$ , 6 $\gamma$  and 4 $\delta$  (Fig. 5B). Sites that produced movements of the hindlimb were concentrated in the caudomedial bank of the cruciate sulcus in area 4 $\gamma$ , generally referred to as the hindlimb representation in the cat (Nieoullon & Rispal-Padel, 1976; Armstrong & Drew, 1984b; Widajewicz et al., 1994), but were also found more laterally, within the banks of the cruciate sulcus. Hindlimb movements were also evoked from

area 4 $\delta$ c, as well as 4 $\delta$ r and area 6 $\alpha$  (Fig. 5C). No hindlimb movements were evoked from areas 6 $\alpha$  $\beta$  or 6iffu and only 2 sites in area 6 $\alpha$  $\gamma$  produced hindlimb movements, both lying on the border with area 6 $\alpha$ . Responses in face musculature or movements of the head were primarily evoked from areas 6 $\alpha$  $\gamma$  and 6 $\alpha$ , with some responses also from area 6 $\alpha$  $\beta$  and 6iffu (Fig. 5E).

Stimulation in some sites produced combined movements of the forelimbs and hindlimbs (Fig. 5D) or of the face/head and the forelimb (Fig. 5F). While such combined movements were observed at threshold, they became more prevalent at 1.5-2T. For example, at T, responses in both the forelimbs and hindlimbs were produced from 19 sites, while at 1.5-2T, an additional 22 sites produced movements of both limbs (open circles in Fig. 5D). These sites were concentrated in areas 4 $\delta$ c, 4 $\delta$ r and 6 $\alpha$ . Similarly, while movements of the face/head and forelimb were observed at T, the number of sites producing such combined movements doubled at 1.5-2T (Fig. 5F).

Sites that were unresponsive at 100 $\mu$ A were particularly frequent in area 6iffu and the more medial regions of area 4 $\delta$ c. No evoked movements were observed in the ipsilateral limbs.

While the general distribution of movements gives an appearance of being independent of cytoarchitectonic boundaries, both the intensity of the current required to evoke a movement (Fig. 4) and the pattern of movement evoked from each area shows clear differences. This latter issue is illustrated in Fig. 6. Stimulation of area 4 $\gamma$  (the primary motor cortex) at 1.5-2T for example produced movements almost exclusively in the forelimb *or* the hindlimb (Fig. 6) and only 16/175 sites produced combined movements of the forelimbs and hindlimbs. Responses evoked in areas 4 $\delta$ c and 4 $\delta$ r had a similar profile to area 4 $\gamma$  but the responses evoked in the forelimb and hindlimbs together formed a higher percentage than in 4 $\gamma$ . Area 6 $\alpha$  also evoked forelimb and combined forelimb-hindlimb responses, but fewer hindlimb-only responses. In addition, responses in face/head were evoked, sometimes combined with forelimb movements. Similar effects to those evoked from area 6 $\alpha$ , although with significantly higher threshold, were observed in 6 $\alpha$  $\beta$ . Area 6 $\alpha$  $\gamma$  stood out from the other areas because of the high proportion of low threshold responses evoked in the face/head, sometimes combined with forelimb movements, which were also observed in isolation from some sites. In contrast, area 6iffu was characterised by the large proportion of ineffective sites.

### *EMG responses evoked by stimulation at rest: suprathreshold responses*

Stimulation at 1.5-2T evoked robust EMG responses in multiple muscles consistent with the movements evoked. Fig. 7A, for example, shows three penetrations made in three different regions, from top to bottom, 4 $\gamma$ FL, 6 $\alpha$  and 4 $\gamma$ HL. The responses evoked in 3 representative contralateral forelimb flexor muscles (coBr; extensor carpi radialis, coECR, and spinodeltoideus coSpD,) and one hindlimb flexor muscle, contralateral semitendinosus (coSt) by stimulation in these three penetrations is illustrated in Fig. 7B. Stimulation in area 4 $\gamma$ FL (gray traces) evoked robust responses in all 3 forelimb flexor muscles, but no response in the coSt. Stimulation in area 4 $\gamma$ HL (black traces) evoked the opposite effects, with a robust response in the coSt, but no responses in any of the forelimb muscles. Stimulation of area 6 $\alpha$  evoked a robust response in the coSpD, weak responses in the coBr and coECR and no responses in the coSt (blue traces); there was also movement of the whiskers.

The spatial distribution of the evoked EMG responses is illustrated in Fig. 8A for representative muscles of the contralateral forelimb and hindlimb (coBr and coSt) and is compatible with the distribution of the evoked movements illustrated in Fig. 5. Responses in coBr and coSt were evoked from large regions of the pericruciate cortex, corresponding to the regions from which movements of the forelimb and hindlimbs, respectively, were observed (Fig. 5). For example, responses were evoked in at least one of the forelimb flexor muscles that we recorded from each of the stimulated sites in area 4 $\gamma$ FL (Fig. 8B). In our exemplar muscle, coBr, responses were evoked from 79% of sites in area 4 $\gamma$ FL, while responses were evoked in coSt from 71% of sites in 4 $\gamma$ HL (Fig. 8B). The frequency of evoked responses in the coBr and coSt (and other muscles) was substantially lower from sites stimulated in the other subdivisions of areas 4 and 6 illustrated in Fig. 8B, although it did attain 20-40% in some cases. When responses were present, they were frequently robust (see Fig. 7B). In areas 6 $\alpha\beta$  and 6iffu, responses in limb muscles were evoked from a maximum of 7% of sites (not illustrated). Although perceptible movements of the ipsilateral limbs were never observed, we did obtain occasional responses in ipsilateral muscles.

### *Stimulation during locomotion*

We applied stimulation during locomotion in 245/519 sites. Fewer sites were stimulated during locomotion than with the cat at rest for two main reasons. First, only a few of the sites in which no responses were evoked at the highest current strengths when the cat was at rest were stimulated during locomotion. Second, in penetrations that crossed layer V more than once, the cats were sometimes unwilling to walk for the protracted time required to complete the stimulation protocol, resulting in some under sampling of the deeper regions of the cortex.

In total, both the FL and HL representations of the primary motor cortex (area 4 $\gamma$ ), as well as the most responsive premotor subdivisions (4 $\delta$ c, 6 $\alpha$  and 6 $\gamma$ ) were each stimulated in more than 30 sites during locomotion, while 4 $\delta$ r, which is relatively small, was stimulated in 13 experiments (Table II). Area 6iffu, which was relatively unresponsive at rest was stimulated 15 times. Areas 4fu, 4sfu and 6 $\beta$  were each stimulated in fewer than 10 sites during locomotion and these areas are excluded from the quantitative analysis.

### Phase-dependent response during locomotion

As described previously (Armstrong & Drew 1984; Rho et al 1999), ICMS in the forelimb representation of area 4 $\gamma$  during locomotion produced robust phase-dependent responses in contralateral forelimb flexor muscles (e.g. SpD, Br, CIB, ECR) during the swing phase of that limb (black traces in Group 2 of Fig. 9A) with no, or little, activity in the extensor muscle, the lateral head of the contralateral triceps (TriL). In early stance (Group 5), responses in the flexor muscles were absent or smaller but there was coTriL activation as well as small, longer latency, responses in iBr. Stimulation during swing (Group 2) at a representative site in area 6 $\alpha$  (cyan traces in Fig 9A) of the same cat, produced similar, but smaller, responses in most of the illustrated contralateral forelimb flexor muscles. However, stimulation in area 6 $\alpha$  in early stance (Group 5, corresponding to the swing phase of the ipsilateral limb) evoked a substantially larger response in the iBr than did the 4 $\gamma$ FL stimulation (cyan and black traces, respectively). Similarly, stronger responses in the iSt were evoked by stimulation in area 6 $\alpha$  during swing (Group 2) than by stimulation in area 4 $\gamma$ FL.

The phase-dependent nature of the responses evoked in the different muscles and in different areas can be better appreciated in Fig. 9B in which we illustrate the magnitude of the

evoked responses as a phase plot (lower graph for each muscle), together with the averaged activity of the muscles during baseline locomotion (upper plot). Stimulation evoked a single period of increased activity in most muscles, with respect to the average background EMG activity, although decreases in activity were also observed in some muscles. In nearly all of the illustrated muscles, stimulation in both area 4 $\gamma$ FL and area 6 $\alpha$  evoked responses that were at least 25% larger than the control activity (ratio =0.25 indicated by the red dotted lines). In all cases, the major changes in activity occurred at similar phases to the period of natural locomotor activity of that muscle. Responses in flexors and extensors were anti-phase (e.g. coBr and coTriL), as were the responses in contralateral and ipsilateral muscles (e.g. coBr and iBr). Responses in the hindlimb muscles (e.g. coSt) were phase-shifted with respect to those in the forelimb muscles. Note that responses in area 6 $\alpha$  were almost as robust as many of the responses evoked from area 4 $\gamma$ FL and, for some muscles (e.g. IBr and iSt), were larger.

Phase-dependent responses in flexor muscles of the fore- and hindlimb were routinely evoked by stimulation from multiple subregions of area 6 and from the non-primary regions of area 4. This is illustrated by the responses in coBr and coSt shown in Fig. 10A. Although responses in the coBr and coSt were generally larger in areas 4 $\gamma$ FL and 4 $\gamma$ HL, respectively, than in other regions, substantial response magnitudes were observed in regions outside the primary motor cortex. For example, responses in the coBr were sometimes almost as large in area 6 $\gamma$  and, to a lesser extent, in area 6 $\alpha$ , as in area 4 $\gamma$ FL. Similarly, responses in coSt were as large and frequent in the caudal region of 4 $\delta$  as in 4 $\gamma$ HL and were also robust in areas 4 $\delta$ r and 6 $\alpha$ ; however, they were smaller and highly phase-specific in 4 $\gamma$ FL and area 6 $\gamma$ .

These results are represented spatially in Fig. 10B where it can be seen that while the largest responses in coBr are concentrated rostral to the fundus of the cruciate sulcus, and around the lip of the anterior sigmoid gyrus, substantial responses extend medially into area 6 $\alpha$  and rostrally into 6 $\gamma$ . Similarly, while the largest responses in coSt are concentrated in the caudal bank of the cruciate sulcus in area 4 $\gamma$ , stimulation during locomotion evoked substantial responses in this muscle from throughout the pericruciate cortex and particularly in areas 4 $\delta$ c, 4 $\delta$ r and area 6 $\alpha$ . For both the coBr and the coSt, the areas from which responses could be elicited occupied a substantially greater part of the pericruciate cortex than was observed during stimulation at rest (compare with Fig.8A). Particularly noteworthy is the large



representation of the hindlimb in area 6 $\alpha$  during locomotion and the presence of widespread responses in the hindlimb from area 6 $\gamma$  from which only 2 sites evoked hindlimb responses when the cat was not walking. Equally striking is the fact that responses in the coBr and coSt were evoked from almost all sites in 6 $\text{iffu}$  that were stimulated during locomotion, despite the fact that this area was mostly unexcitable in the non-behaving cat.

The averaged phase-dependent responses for these two muscles, as well as for 6 additional muscles are illustrated in Fig. 11A for ICMS in 7 subregions of areas 4 and 6. Averaged responses in the contralateral forelimb flexors (coBr, coSpD and coECR), although clearly largest in area 4 $\gamma$ FL were also substantial in area 6 $\gamma$ , and to a lesser extent in 6 $\alpha$  and 4 $\delta$ r, as also shown in the histograms of Fig. 11B. Similar representations were also observed for the other contralateral forelimb flexor muscles (not illustrated). In contrast, the responses in the coAcT, which retracts the scapula, were largest for stimulation in the subdivisions of area 6 and in area 4 $\delta$ r. Responses in the contralateral forelimb extensor muscles (e.g. coTriL) were as large for stimulation in area 6 as for stimulation in area 4 $\gamma$ . As noted in Fig. 9, stimulation during locomotion evoked responses in the forelimb flexor muscle, iBr, during its period of locomotor activity and the responses were evoked, at equal magnitude, from all subregions of area 4 and 6 that we explored, including from area 4 $\gamma$ HL. Responses in coSt were largest from areas 4 $\gamma$ HL and from areas 4 $\delta$ c and 4 $\delta$ r. Responses were also seen from all parts of area 6, although these were smaller and were also very phase specific, being evoked only at the onset of activity in the coSt. Responses in the iSt, in contrast, were largest from the subregions of area 6 and were actually smallest from area 4 $\gamma$ HL.

In addition to differences in the magnitude of the responses evoked from different subregions there were also differences in the frequency with which responses were evoked. Fig. 12A illustrates the frequency of those evoked responses that exceeded 0.25 of the peak EMG activity during locomotion (as in Fig. 8B) for all of the muscles that we studied. It shows that, in contrast to the situation at rest, stimulation during locomotion frequently evoked responses in muscles of all four limbs from most areas stimulated. In area 4 $\gamma$ FL, the stimulation was biased towards evoking responses in the contralateral forelimb, while in area 4 $\gamma$ HL it was biased towards responses in the hindlimb. A slight bias towards responses in hindlimb muscles can also be observed in the responses evoked from 4 $\delta$ c and 4 $\delta$ r. However, responses were

evoked almost equally, and with high efficacy, in muscles of all 4 limbs by stimulation of areas  $6\alpha$  and  $6\gamma$  as well as in area  $6\text{iffu}$  (not illustrated). These results show that all subregions of areas 4 and 6 that we studied are able to influence the activity of muscles during locomotion, including both the forelimb and hindlimb representations of area 4, which are generally presumed to exert their influence primarily on muscles in the contralateral forelimb or hindlimb.

Although Fig. 12A indicates the potential for exerting a widespread influence on muscle activity, both Figs. 10B and Fig. 11 indicate that many of these responses were relatively small. We therefore restricted the calculation to larger responses. Using responses of  $\geq 0.75$  of peak EMG activity during control locomotion produced frequencies of muscle responses for areas  $4\gamma\text{FL}$  and  $4\gamma\text{HL}$  (Fig. 12B) that resembled those obtained at rest (Fig. 8B), with responses in contralateral forelimb muscles predominating in area  $4\gamma\text{FL}$  and responses in hindlimb muscles predominating in area  $4\gamma\text{HL}$  (see also Table III). This emphasises that the responses evoked in the muscles of limbs outside of the primary target limb were predominantly small. However, in the other regions of area 4 and in the regions of area 6 that we illustrate in Fig. 12B, there were still widespread responses in different muscles, with distinctions between subregions. Evoked responses in hindlimb muscles clearly predominated in area  $4\delta\text{c}$  with smaller effects (10-30%) in contralateral forelimb and ipsilateral hindlimb muscles. Contralateral hindlimb responses also predominated in in area  $4\delta\text{r}$ , although there were also robust responses in contralateral forelimb flexor muscles ( $>50\%$  in the  $\text{coSpD}$ , +++, Table III) and ipsilateral hindlimb muscles (++)). Contralateral forelimb muscles predominated in  $6\alpha$ , but also with responses in the three other limbs as well as movements of the head. A similar mix was observed in area  $6\gamma$  but in this region there were also substantial responses in face musculature (see Fig. 5). Widespread responses were also evoked in area  $6\text{iffu}$  (Table III, not illustrated in Fig. 12B).

Table III. Frequency of responses in the four limbs to ICMS during locomotion in different cytoarchitectonic areas.

Area	coFL	iFL	coHL	iHL	Face/Head
4 $\gamma$ FL	++++	+	+		
4 $\gamma$ HL			++++	+	
4 $\delta$ c	+		++++	+	
4 $\delta$ r	+++	+	++++	++	
6 $\alpha\alpha$	+++	+	++	++	+
6 $\alpha\gamma$	+++	+	++	++	+++
6iffu	+++	+	+	+++	+

The table indicates the frequency of evoked responses in the most responsive muscle of each limb as indicated in Fig. 12B (see text). For example, for area 4 $\gamma$ FL the most responsive muscle in the contralateral forelimb was the coECR at 84%. Single symbol (+) indicates a maximum frequency of 10-30%; ++, 30-50%; +++, 50-70%; +++++, 70-90%. For the face/head column, frequency is based on a qualitative analysis of the movements evoked at rest. Abbreviations: coFL, contralateral forelimb; iFL, ipsilateral forelimb; coHL, contralateral hindlimb; iHL, ipsilateral hindlimb.

#### *Corticospinal projections to the lumbosacral cord*

In examining the sites from which hindlimb movements are evoked, one is struck by the continuation of these hindlimb responses into the most lateral regions of the cruciate sulcus and onto the rostral bank of the sulcus. Although previous authors, including ourselves, have reported hindlimb responses from very lateral areas (see Discussion), there has been no systematic report showing such a well organised hindlimb representation, at low threshold, outside the region in the caudomedial bank that is general referred to as the hindlimb representation. We therefore re-examined previous data in which we had made injections of wheat germ agglutinin horseradish peroxidase into the lumbar spinal cord and quantitatively examined the distribution of retrogradely-labelled cells in the peri-cruciate cortex (Jiang & Drew, 1996; Brustein & Rossignol, 1998). Two such examples of this analysis are illustrated in Fig. 13 in which the cytoarchitectonic areas in cat P1 have been morphed onto the cortex of the cats illustrated in Figs. 13A, B by using the location of the different sulci. Although indirect evidence, these data suggest that lumbar-projecting corticospinal cells are to be found within areas 4 $\gamma$ , 4 $\delta$ c, 4 $\delta$ r and 6 $\alpha\alpha$ ; the same areas from which responses in the hindlimb flexor, St, were most readily evoked. Although, in the example in Fig. 13B, there are indications of

separation of the corticospinal cells in areas  $4\gamma$  and  $4\delta c$ , suggesting 2 separate representations, such a separation was neither observed in Fig, 13A nor in one other cat (not illustrated).

## Discussion

We provide the first detailed report in the awake animal of the motor output of the major subregions of the cat premotor cortex. We show that brief trains of ICMS in many of these premotor areas produce movements at rest and exert a strong influence on EMG activity during locomotion. While thresholds were mostly higher in these areas than in the primary motor cortex, robust EMG activity during locomotion could frequently be evoked at current intensities of  $\leq 50\mu\text{A}$ . Importantly, we show that ICMS across different cytoarchitectonic areas evokes different patterns of movements both at rest and during locomotion, suggesting areal specificity in their effects.

### *Methodological considerations*

Generally, one of two methods is used to compare activity in different areas when using ICMS. In one case, one can apply a constant current in different sites and compare the magnitude of the responses. This has the advantage that the stimulus activates a relatively constant volume of cortex in each area and is useful, for example, in exploring the topographical organisation within a given region (e.g. primary motor cortex: see Rho et al., 1999; Park et al., 2004). In the other case, one determines the threshold current necessary to evoke a response and then applies a current at a constant multiple of that threshold (see e.g. Donoghue et al., 1992; Côté et al., 2017). This method, which was used in this study, is the only way to examine the functional connectivity of areas that are not excited by the relatively low currents that are sufficient to evoke movements in area 4 $\gamma$ . Nonetheless, in comparing activity in different subregions when using currents that are a multiple of T, one has to consider that response magnitudes of similar value evoked at similar multiples of T result from the activation of, potentially, quite different numbers of cells. This is shown by the results in Suppl. Fig. 2 which compares the distribution and magnitude of responses evoked in flexor muscles of each of the four limbs at 2 different intensities. As such, comparisons of the magnitude of a response serve primarily to demonstrate that a given area or site of stimulation has the potential to produce robust modifications of activity. It does not mean that such a site has similar efficacy in modifying activity.

We also emphasise that our comparison of the effects evoked by the microstimulation are largely restricted to details concerning which limb was activated by the stimulus, and on the strength of the responses evoked in two representative flexor muscles of the forelimb and hindlimb (Br and St, respectively). As such, details on the effects of the stimulation on different muscles are largely absent, although we have reported the efficacy of the responses on a range of muscles in Figs 8, 11 and 12). Thus, while flexor muscles are always activated most strongly during the swing phases of locomotion, the specific period of activation of different muscles may differ (see e.g. Dyson et al., 2014). However, arguments about the differences in efficacy of the stimulation in evoking activity in a given limb hold for most, if not all, of the muscles that we recorded.

In addition, despite the large number of penetrations and sites that we stimulated, we did not sample the entire premotor cortex, nor were areas sampled evenly. In the former case, large parts of area 6a $\beta$  were not sampled as they lay outside the area of the chamber. In addition, areas 4fu and, to a lesser extent, 4sfu were sparsely represented in the results because of their small size and depth within the sulcus. Lastly, because of the orientation of the lateral bank of the presylvian sulcus at its most medial location (parallel to the orientation of the electrode penetrations), it was difficult to sample layer V in this part of the sulcus.

#### *Functional connectivity of different cytoarchitectonic regions at rest*

One of the important differences between the cytoarchitectonic areas was the threshold current required to evoke a movement from each. Presumably, the differences in threshold relate to the densities of corticospinal neurons in a given area, together with the density and synaptic efficacy of the projections to other excitable areas, including corticocortical and corticoreticular projections (see below). For example, two of the areas with low thresholds, areas 4 $\gamma$  and area 4 $\delta$ , have a high density of corticospinal projections to both cervical and lumbar regions (Groos et al., 1978; Hayes & Rustioni, 1981; Keizer & Kuypers, 1984; Ghosh, 1997b; see Fig. 13). Areas 6a $\alpha$  and 6a $\gamma$  have strong projections to the pontomedullary reticular formation while area 6iffu, with very high thresholds has only limited brainstem projections (Matsuyama & Drew, 1997; Rho et al., 1997). These differences in threshold are in general agreement with the study of Ghosh (1997b) in the anaesthetised cat.

However, some important differences with the results from the study of Ghosh were noted, including the fact that we could evoke hindlimb movements from area 6 $\alpha$ , in which Ghosh was able to evoke only forelimb movements. Thus, in the awake cat we were able to find representations of the forelimb and hindlimb, not only in area 4 $\delta$ , but also in area 6 $\alpha$ . Moreover, while all of the movements described by Ghosh involved either the forelimb or hindlimb, we identified several sites from which we were able to evoke both forelimb and hindlimb movements simultaneously, and such sites became more prevalent when we increased the stimulus strength above threshold. Similarly, we also identified sites, principally in area 6 $\gamma$ , from which we were able to evoke combined forelimb and facial or head movements. Moreover, our recordings of EMG responses showed that the areas from which we were able to evoke EMG activity in forelimb and hindlimb flexor muscles was larger than that from which visible twitch responses could be evoked. Importantly, the EMG recordings showed that stimulation in several areas, including the primary motor cortex (4 $\gamma$ ) also evoked small EMG responses in the ipsilateral limbs that were not visible as movements.

The large region from which hindlimb movements, or activity in hindlimb flexor muscles, could be evoked is of particular interest. Generally, in electrophysiological studies, the hindlimb representation of area 4 $\gamma$  is considered to reside in the caudomedial parts of the cruciate sulcus and adjoining posterior sigmoid gyrus (Nieoullon & Rispal-Padel, 1976; Armstrong & Drew, 1984b; Widajewicz et al., 1994). However, as shown in this study, the region from which hindlimb activity could be evoked extended into both the dorsal and ventral banks of the more lateral regions of the cruciate sulcus. This apparent difference in the extent of the hindlimb representation resides in the fact that most ICMS studies of area 4 $\gamma$  target the anterior and posterior gyri and few studies have stimulated within the sulcus. Indeed, our results showing substantial hindlimb activation from the rostralateral regions of the cortex are compatible with anatomical data showing the presence of lumbar-projecting corticospinal cells in these same regions (our Fig. 13, see also Hayes & Rustioni, 1981; Keizer & Kuypers, 1984; Jiang & Drew, 1996; Ghosh, 1997b). Moreover, it also overlaps the region in which work from this lab has previously demonstrated cells related to both fore- and hindlimb activity during locomotion (Widajewicz et al., 1994; see also Nakajima et al., 2019).

### *Contribution to the control of locomotion*

One of the major strengths of this study was the ability to compare the effects of microstimulation at rest with those obtained during behavior, in this case, locomotion. This provides the opportunity to determine how microstimulation of the different premotor areas modulates locomotion and at the same time the effect that motor behavior has on the functional connectivity of the different areas.

The results from this study clearly show that many of the subregions of areas 4 and 6 that are considered to comprise the premotor cortex have the capacity to modify locomotor activity. Although this has been demonstrated for area 4 $\gamma$  by several studies (Armstrong & Drew, 1985b; Rho et al., 1999; Bretzner & Drew, 2005b), it is shown for the first time here for the premotor areas. The general finding is that ICMS in all areas that were studied produced phase-dependent responses in muscles of one or more limbs.

In area 4 $\gamma$ , the largest responses were always in either the contralateral forelimb or hindlimb, and ICMS generally increased the level of activity in the flexor muscles during swing while having mixed effects on extensor muscles during stance (Armstrong & Drew, 1984a; Rho et al., 1999). However, in recording the responses in both fore- and hindlimb muscles in this study, we demonstrated two related features that were not evident in our previous studies in which EMG recordings were restricted to the muscles of a single limb. First, sites identified as being in the forelimb representation of the primary motor cortex based on their threshold responses to stimulation at rest frequently evoked responses in muscles of the hindlimb, and vice versa. And second, ICMS in both the fore- and hindlimb representations of area 4 $\gamma$  frequently evoked responses in muscles of the ipsilateral limbs. Although the responses in the contralateral forelimb or hindlimb were generally substantially larger than those in the other limbs, the responses in the muscles of the other limbs were nonetheless significant. These results emphasize that individual sites in the motor cortex, while exerting their major effect on muscles of a single limb can also influence activity in the other limbs.

ICMS of the premotor areas produced phase-dependent responses in muscles that were similar to those observed from stimulation of area 4 $\gamma$ . However, all premotor areas were distinct from area 4 $\gamma$  in the frequency and magnitude of the responses that they evoked in more



than one limb (Fig. 12B and Table III). This suggests that these premotor areas are involved in coordinating activity during locomotion in contrast to the motor cortex which is more focused on the activity of a single limb. As in area 4 $\gamma$ , these responses were larger and more widespread than those evoked at rest and even areas that were largely ineffective in producing responses at rest (e.g. area 6 $\text{ffu}$ ) produced responses when stimulation was applied during locomotion. All the premotor areas that we studied in detail therefore have the capacity to modify locomotor activity. Moreover, as in area 4 $\gamma$ , stimulation in the premotor areas produced responses in which the peak amplitude occurred at the same general phase of the step cycle, regardless of the site stimulated. This suggests that the magnitude of the response is more dependent on the excitability of spinal circuits than on the pattern of cortical activity, which is likely to vary from site to site. Possibly, microstimulation applied during tasks requiring advanced planning for gait modifications may demonstrate more variability in the capacity of different areas to modify activity during different stages of the planning processes. Such a proposition would be compatible with experiments showing that stimulation within premotor areas may modify the time of initiation of a planned movement (Zimnik et al., 2019; Thura & Cisek, 2020).

In addition to demonstrating the capacity for premotor areas to modify activity during locomotion, the results also provide further information on the functional characteristics of each area. For example, while stimulation at rest in areas 6 $\alpha$  and 6 $\gamma$  produced responses in hindlimb muscles from only a very few sites, stimulation during locomotion showed that almost the entirety of both of these areas can modify hindlimb activity. Similarly, responses in muscles of the ipsilateral limbs were much more prevalent from the premotor areas during locomotion.

Further, while microstimulation in all of the areas that we studied during locomotion was capable of influencing activity in multiple limbs, the relative pattern of activity in the limbs (and the head and face) differed between areas (Table III), compatible with the view that each area has distinct functional characteristics and, probably, makes a distinct contribution to the control of locomotion. Area 4 $\gamma$ , despite being able to influence activity in multiple limbs, was characterised by a strong focal response restricted to either the contralateral forelimb or hindlimb. Areas 4 $\delta\text{c}$  and 4 $\delta\text{r}$  were both characterised by a strong effect on the contralateral hindlimbs but with also a substantial contralateral forelimb effect. Both also influenced the

ipsilateral limbs. This would be compatible with our previous results showing cells in area 4 $\delta$  with activity that we suggested was related to coordinating activity in the two forelimbs (Nakajima et al., 2019). Area 6 $\alpha$  had a more balanced effect on all four limbs and also evoked head movements, while the effects evoked from area 6 $\gamma$  resembled those from area 4 $\gamma$ FL, with the proviso that most sites also produced face movements.

Together, these results suggest that the premotor cortex may act to control coordinated changes in gait, involving modification of the placement of all four limbs, as required for example when planning goal related activities such as approaching an obstacle (Lajoie & Drew, 2007). Moreover, the areal differences further suggest that different areas may be predominantly active to regulate specific aspects of limb planning, in much the same way that different groups of cells in the posterior parietal cortex are preferentially activated during different combinations of limb movement prior to and during steps over an obstacle (Lajoie et al., 2010; Wong et al., 2017). In addition, some areas may be involved in coordinating head and limb movements of the type that might be expected when hunting prey.

#### *Motor effects may be mediated by multiple pathways*

The question arises as to how these different subregions of areas 4 and 6 produce their effect on movement and locomotion. In the case of 4 $\gamma$ , it is well established that there is a large corticospinal projection to both the cervical and lumbar enlargements of the cat (Groos et al., 1978; Hayes & Rustioni, 1981; Keizer & Kuypers, 1984; Ghosh, 1997b) that is likely responsible for the effects produced by ICMS in this region. This is supported by the fact that transection of the pyramidal tract, caudal to the origin of much of the cortico-reticulospinal tract leads either to abolition of the movements produced by ICMS or to dramatically increased threshold to produce movement both at rest and during locomotion (Asanuma et al., 1981; Armstrong & Drew, 1985a, b; Bretzner & Drew, 2005a). It is equally probable that many of the responses produced by stimulation of area 4 $\delta$  are also mediated by the corticospinal tract given that corticospinal neurons are found in this region (Ghosh, 1997b).

However, other premotor areas, including areas 6 $\alpha$  and 6 $\gamma$  have weaker corticospinal projections (Keizer & Kuypers, 1984; Ghosh, 1997b). For these areas, other circuits are possibly responsible for the evoked responses. First, it is possible that locomotor movements are modified via cortico-cortical projections from area 6 to area 4 $\gamma$ . Anatomical studies in the

cat show that such projections exist (Yumiya & Ghez, 1984; Ghosh, 1997a; Andujar & Drew, 2007) although the details of these connections are not as well studied as in primates (Barbas & Pandya, 1987; Luppino et al., 1993; Dum & Strick, 2005; Dea et al., 2016). Such projections from premotor areas to the motor cortex may have the potential to modify motor output as in primates (Davare et al., 2011; Côté et al., 2017). Second, it is possible that effects may be mediated by the corticoreticular pathway. This pathway is large in the cat and the projection to the nucleus reticularis gigantocellularis originates in particular from rostral areas of the pericruciate cortex, including areas now identified as corresponding to  $6a\alpha$  and  $6a\gamma$ , but also including  $4\gamma$ FL (Keizer & Kuypers, 1984; Rho et al., 1997). Given that stimulation of the reticulospinal pathways produces responses in muscles of all four limbs during locomotion (Drew, 1991), this projection might account for the distributed nature of the output from the premotor areas to stimulation during locomotion.

Possibly, during natural behavior, corticocortical and corticoreticular projections act in concert. The corticocortical projections to area  $4\gamma$  would specify the focal regulation of contralateral muscles of a single limb while the corticoreticular projections would coordinate activity in the other three limbs. As indicated above, this coordinated activity would facilitate both the planning and execution of voluntary gait modifications. A contribution to the execution of voluntary gait modifications is compatible with our previous suggestions that the corticoreticular pathway is used to coordinate the production of postural responses with the focal movements produced by the motor cortex (Kably & Drew, 1998; Prentice & Drew, 2001). Moreover, reticulospinal cells receive input bilaterally from the motor and premotor cortices (Drew et al., 2004; Fisher et al., 2020) and it has been proposed that this pathway provides a means of coordinating movement in the two forelimbs (Fisher et al., 2020). Increases in excitability of this corticoreticulospinal system during locomotion, together with the increased excitability of spinal circuits, is probably responsible in large part for the increased levels of evoked activity, and the wider distribution of the responses among the four limbs that we observed during locomotion. Indeed, we previously argued that changes in efficacy at subcortical levels probably underlie the increased responses observed during motor cortical stimulation following peripheral nerve lesion (Bretzner & Drew, 2005a). However, it should be noted that responses in ipsilateral flexor muscles are small compared to those evoked by stimulation within the pontomedullary reticular formation (Drew & Rossignol, 1990a; Drew,

1991) raising questions as to the efficacy of the corticoreticulospinal pathway. Complementary modulatory mechanisms possibly also arise from callosal effects on the contralateral cortex (Asanuma & Okuda, 1962; Matsunami et al., 1994) or from commissural connections in the spinal cord (Jankowska & Edgley, 2006).

### *Comparison with primates*

The lack of information on the functional properties of cells in different regions of the cat premotor cortex makes a detailed comparison with premotor areas in the primate difficult. However, some comparisons can be made solely on the basis of microstimulation studies. For example, the responses evoked by stimulation in the primary motor cortex in each species are very similar, demonstrating low thresholds for activation, a restricted effect on muscles around a single joint of one of the contralateral limbs and a well organised somatotopy (Asanuma & Rosen, 1972; Nieoullon & Rispal-Adel, 1976; Kwan et al., 1978; Armstrong & Drew, 1984b, 1985a; Humphrey, 1986; Donoghue et al., 1992; Ghosh, 1997b; Park et al., 2001). Microstimulation in surrounding premotor areas in the primate equally shows evidence of a topographical organisation. Area PMv is characterised by low threshold activation of the distal musculature as well as low threshold orofacial movements (Gentilucci et al., 1988; Godschalk et al., 1995; Preuss et al., 1996; Dum & Strick, 2002; Dancause, 2008; Boudrias et al., 2010b). In this regard the effects evoked in area 6 $\alpha$  bear a strong resemblance, both with respect to the movement representation and the thresholds (see also Ghosh 1997). Area PMd generally requires higher strengths to produce movements and has an effect primarily on proximal musculature in the forelimb, with a small representation of the hindlimb and a rostral representation of orofacial movements (Godschalk et al., 1995; Preuss et al., 1996; Boudrias et al., 2010b). In this respect, the characteristics of the stimulation responses in area 6 $\alpha$  of the cat are the most similar. The SMA has a well organised somatotopy including forelimb, hindlimb and orofacial regions but with the forelimb predominating (Mitz & Wise, 1987; Luppino et al., 1991). Ghosh (1997b) has suggested that area 4 $\delta$  might be an analogue of area SMA (see also Nakajima et al., 2019).

## *Conclusions*

We demonstrate that several cytoarchitectonic subregions of areas 4 and 6 have the capacity to modify locomotor activity and that in some cases ICMS in premotor areas is as efficient as that in the primary motor cortex (area 4 $\gamma$ ). However, while ICMS in area 4 $\gamma$  had a strong focal effect on activity in either the contralateral forelimb or hindlimb, ICMS in premotor areas was generally more widely distributed to more than one limb, including ipsilateral limbs. The manifest capacity of the cat's premotor cortex to modify locomotor activity, combined with our recent report (Nakajima et al., 2019) of the close relationship between neural activity in two of these areas (4 $\delta$ r and 6iffu) and some of the parameters of limb activity during steps over an obstacle make a strong case for the importance of this contribution in the planning and execution of gait. While we suggested that area 6iffu is implicated in the transformation of a global signal to the specific patterns of motor activity in the contralateral limb required to step over the obstacle, our data further suggested that area 4 $\delta$ r might be implicated in assuring correct placement of the contralateral limb in front of the obstacle to allow the ipsilateral limb to step over it (Nakajima et al., 2019). The results here extend this function of premotor cortex in coordinating activity in the forelimbs to one of potentially determining the spatial and temporal coordination of activity across all four limbs. Such a function during locomotion would be particularly important in the planning and execution of gait modifications in which the accurate and coordinated placement of each limb is critical, especially on uneven terrain or on approach to a target or obstacle.

## **Acknowledgements**

We would like to thank T. Ariel, M. Bourdeau, N. De Sylva, P. Drapeau, F. Lebel and J. Soucy for technical assistance in the performance and analysis of these experiments. We thank Dr. Edna Brustein for the use of the data in Fig. 13A and Drs. Elaine Chapman and Numa Dancause for helpful comments on this manuscript. This work was supported by an operating grant (PJT-156281) from the CIHR.

## Reference List

- Amos, A., Armstrong, D. M., & Marple-Horvat, D. E. (1990). Changes in the discharge patterns of motor cortical neurones associated with volitional changes in stepping in the cat. *Neurosci.Lett.*, *109*, 107-112.
- Andujar, J.-E., & Drew, T. (2007). Organization of the projections from the posterior parietal cortex to the rostral and caudal motor cortex of the cat. *J.Comp.Neurol.*, *504*, 17-41. (Not in File)
- Andujar, J.-E., Lajoie, K., & Drew, T. (2010). A contribution of area 5 of the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion: limb-specific and limb-independent effects. *J.Neurophysiol.*, *103*, 986-1006.
- Archibald, F. (Retrieved October 30, 2020). *Warping Using Thin Plate Splines*. MATLAB Central File Exchange.
- Armstrong, D. M., & Drew, T. (1985a). Electromyographic responses evoked in muscles of the forelimb by intracortical stimulation in the cat. *J.Physiol.*, *367*, 309-326.
- Armstrong, D. M., & Drew, T. (1985b). Forelimb electromyographic responses to motor cortex stimulation during locomotion in the cat. *J.Physiol.*, *367*, 327-351.
- Armstrong, D. M., & Drew, T. (1984a). Locomotor-related neuronal discharges in cat motor cortex compared with peripheral receptive fields and evoked movements. *J.Physiol.*, *346*, 497-517.
- Armstrong, D. M., & Drew, T. (1984b). Topographical localisation in the motor cortex of the cat for somatic afferent responses and evoked movements. *J.Physiol.*, *350*, 33-54.
- Asanuma, H., Babb, R. S., Mori, A., & Waters, R. S. (1981). Input-output relationships in cat's motor cortex after pyramidal section. *J.Neurophysiol.*, *46*, 694-703.
- Asanuma, H., & Okuda, O. (1962). Effects of transcallosal volleys on pyramidal tract cell activity of cat. *J Neurophysiol*, *25*, 198-208. <https://doi.org/10.1152/jn.1962.25.2.198>
- Asanuma, H., & Rosen, I. (1972). Topographical organisation of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. *Exp.Brain.Res.*, *14*, 243-256.

- Avendaño, C., Isla, A. J., & Rausell, E. (1992). Area 3a in the cat. II. Projections to the motor cortex and their relations to other corticocortical connections. *J.Comp.Neurol.*, *321*, 373-386.
- Barbas, H., & Pandya, D. N. (1987). Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. *J.Comp.Neurol.*, *256*, 211-228.
- Belmalih, A., Borra, E., Contini, M., Gerbella, M., Rozzi, S., & Luppino, G. (2007). A multiarchitectonic approach for the definition of functionally distinct areas and domains in the monkey frontal lobe. *J Anat*, *211*(2), 199-211. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2007.00775.x>
- Beloozerova, I. N., & Sirota, M. G. (2003). Integration of motor and visual information in the parietal area 5 during locomotion. *J.Neurophysiol*, *90*(2), 961-971. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904498>
- Beloozerova, I. N., & Sirota, M. G. (1993). The role of the motor cortex in the control of vigour of locomotor movements in the cat. *J.Physiol.(Lond.)*, *461*, 27-46. (In File)
- Boudrias, M., Lee, S., Svojanovsky, S., & Cheney, P. D. (2010a). Forelimb muscle representations and output properties of motor areas in the mesial wall of rhesus macaques. *Cereb.Cortex*, *20*, 704-719.
- Boudrias, M., McPherson, R., Frost, S., & Cheney, P. D. (2010b). Output properties and organization of the forelimb representation of motor areas on the lateral aspect of the hemisphere in rhesus macaques. *Cereb.Cortex*, *20*, 169-186.
- Bretzner, F., & Drew, T. (2005a). Changes in corticospinal efficacy contribute to the locomotor plasticity observed after unilateral cutaneous denervation of the hindpaw in the cat. *J.Neurophysiol*, *94*, 2911-2927.
- Bretzner, F., & Drew, T. (2005b). Contribution of the motor cortex to the structure and the timing of hindlimb locomotion in the cat: a microstimulation study. *J.Neurophysiol*, *94*, 657-672.
- Brustein, E., & Rossignol, S. (1998). Recovery of locomotion after ventral and ventrolateral spinal lesions in the cat. I. Deficits and adaptive mechanisms. *Journal of Neurophysiology*, *80*(3), 1245-1267.



- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2010). Neural mechanisms for interacting with a world full of action choices. *Annu.Rev.Neurosci.*, *33*, 269-298.
- Côté, S. L., Hamadjida, A., Quessy, S., & Dancause, N. (2017). Contrasting Modulatory Effects from the Dorsal and Ventral Premotor Cortex on Primary Motor Cortex Outputs. *J Neurosci*, *37*(24), 5960-5973. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0462-17.2017>
- Dancause, N. (2008). Cortical network of the ventral premotor cortex. In M. S. Yoshida, H. (Ed.), *New Research on Neuronal Networks* (pp. 149-176). Nova Science Publishers, Inc.
- Davare, M., Kraskov, A., Rothwell, J. C., & Lemon, R. N. (2011). Interactions between areas of the cortical grasping network. *Current Opinion in Neurobiology*, *21*(4), 565-570. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.05.021>
- Dea, M., Hamadjida, A., Elgbeili, G., Quessy, S., & Dancause, N. (2016). Different Patterns of Cortical Inputs to Subregions of the Primary Motor Cortex Hand Representation in *Cebus apella*. *Cereb Cortex*, *26*(4), 1747-1761. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv324>
- Donoghue, J. P., Leibovic, S., & Sanes, J. N. (1992). Organization of the forelimb area in squirrel monkey motor cortex: Representation of digit, wrist, and elbow muscles. *Exp.Brain Res.*, *89*, 1-19.
- Drew, T. (1991). Functional organization within the medullary reticular formation of the intact unanaesthetized cat. III. Microstimulation during locomotion. *J.Neurophysiol.*, *66*, 919-938.
- Drew, T. (1993). Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *J.Neurophysiol.*, *70*, 179-199.
- Drew, T., Andujar, J.-E., Lajoie, K., & Yakovenko, S. (2008). Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Res Rev.*, *57*, 199-211.
- Drew, T., Dubuc, R., & Rossignol, S. (1986). Discharge patterns of reticulospinal and other reticular neurons in chronic, unrestrained cats walking on a treadmill. *J.Neurophysiol.*, *55*, 375-401.
- Drew, T., & Marigold, D. S. (2015). Taking the next step: cortical contributions to the control of locomotion. *Current Opinion in Neurobiol.*, *33*, 25-33.

- Drew, T., Prentice, S., & Schepens, B. (2004). Cortical and brainstem control of locomotion. In S. Mori, D. G. Stuart, & M. Wiesendanger (Eds.), *Brain mechanisms for the integration of posture and movement* (pp. 251-261). Elsevier.
- Drew, T., & Rossignol, S. (1990a). Functional organization within medullary reticular formation of intact unanaesthetized cat. II. Electromyographic activity evoked by microstimulation. *J. Neurophysiol.*, *64*, 782-795.
- Drew, T., & Rossignol, S. (1990b). Functional organization within medullary reticular formation of intact, unanaesthetized cat. I. Movements evoked by microstimulation. *J. Neurophysiol.*, *64*, 767-781.
- Drew, T., & Rossignol, S. (1984). Phase dependent responses evoked in limb muscles by stimulation of the medullary reticular formation during locomotion in thalamic cats. *J. Neurophysiol.*, *52*, 653-675.
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (2005). Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J. Neurosci.*, *25*(6), 1375-1386. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703391>
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (2002). Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiology & Behavior*, *77*(4-5), 677-682. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00929-0](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00929-0)
- Dyson, K. S., Miron, J.-P., & Drew, T. (2014). Differential modulation of descending signals from the reticulospinal system during reaching and locomotion. *Journal of Neurophysiology*, *112*(10), 2505-2528. <https://doi.org/10.1152/jn.00188.2014>
- Fisher, K. M., Zaaimi, B., Edgley, S. A., & Baker, S. N. (2020). Extensive Cortical Convergence to Primate Reticulospinal Pathways. *J Neurosci.* <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1379-20.2020>
- Gentilucci, M., Fogassi, L., Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., & Rizzolatti, G. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. I. Somatotopy and the control of proximal movements. *Exp Brain Res*, *71*(3), 475-490. <https://doi.org/10.1007/bf00248741>
- Geyer, S., Matelli, M., Luppino, G., & Zilles, K. (2000). Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anatomy and Embryology*, *202*(6), 443-474. <https://doi.org/10.1007/s004290000127>

- Ghosh, S. (1997a). Comparison of the cortical connections of areas 4gamma and 4d in the cat cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 388(3), 371-396.
- Ghosh, S. (1997b). Identification of motor areas of the cat cerebral cortex based on studies of cortical stimulation and corticospinal connections. *J.Comp.Neurol.*, 380, 191-214.
- Ghosh, S. (1997c). Ipsilateral cortical connections of area 6 in the cat cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 388(3), 397-414.
- Godschalk, M., Mitz, A. R., Van Duin, B., & Van der Burg, H. (1995). Somatotopy of monkey premotor cortex examined with microstimulation. *Neurosci.Res.*, 23, 269-279.
- Groos, W. P., Ewing, L. K., Carter, C. M., & Coulter, J. D. (1978). Organisation of corticospinal neurons in the cat. *Brain.Res.*, 143, 393-419.
- Hassler, R., & Muhs-Clement, K. (1964). Architektonischer aufbau des sensomotorischen und parietalen cortex der katze. *J.Hirnforsch.*, 6, 377-420.
- Hayes, N. L., & Rustioni, A. (1981). Descending projections from brainstem and sensorimotor cortex to spinal enlargements in the cat. *Exp.Brain.Res.*, 41, 89-107.
- Hoshi, E., & Tanji, J. (2007). Distinctions between dorsal and ventral premotor areas: anatomical connectivity and functional properties. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(2), 234-242. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2007.02.003>
- Humphrey, D. R. (1986). Representation of movements and muscles within the primate precentral motor cortex: historical and current perspectives. *Fed.Proc.*, 45, 2687-2699.
- Jankowska, E., & Edgley, S. (2006). How can corticospinal tract neurons contribute to ipsilateral movements? A question with implications for recovery of motor functions. *Neuroscientist*, 12, 67-79.
- Jiang, W., & Drew, T. (1996). Effects of bilateral lesions of the dorsolateral funiculi and dorsal columns at the level of the low thoracic spinal cord on the control of locomotion in the adult cat .1. Treadmill walking. *J.Neurophysiol.*, 76, 849-866.
- Kably, B., & Drew, T. (1998). The corticoreticular pathway in the cat: II. discharge characteristics of neurones in area 4 during voluntary gait modifications. *J.Neurophysiol*, 80, 406-424.

- Kalaska, J. F., Sergio, L. E., & Cisek, P. (1998). Cortical control of whole-arm motor tasks. *Novartis.Found.Symp.*, 218, 176-190. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9949821>
- Keizer, K., & Kuypers, H. G. J. M. (1984). Distribution of corticospinal neurons with collaterals to lower brain stem reticular formation in cat. *Exp.Brain.Res.*, 54, 107-120.
- Krouchev, N., & Drew, T. (2013). Motor cortical regulation of sparse synergies provides a framework for the flexible control of precision walking. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00083>
- Kwan, H. C., MacKay, W. A., Murphy, J. T., & Wong, Y. C. (1978). Spatial organisation of precentral cortex in awake primates. II. Motor outputs. *J.Neurophysiol.*, 41, 1120-1131.
- Lajoie, K., Andujar, J.-E., Pearson, K. G., & Drew, T. (2010). Neurons in area 5 of the posterior parietal cortex in the cat contribute to interlimb coordination during visually guided locomotion: a role in working memory. *J.Neurophysiol*, 103, 2234-2254.
- Lajoie, K., & Drew, T. (2007). Lesions of area 5 of the of the posterior parietal cortex in the cat produce errors in the accuracy of paw placement during visually guided locomotion. *J.Neurophysiol*, 97, 2339-2354.
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., & Rizzolatti, G. (1993). Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 338(1), 114-140. <https://doi.org/doi:10.1002/cne.903380109>
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. M., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (1991). Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 311(4), 463-482. <https://doi.org/10.1002/cne.903110403>
- Marigold, D. M., & Drew, T. (2017). Posterior parietal cortex estimates the relationship between object and body location during locomotion. *eLife*.
- Marigold, D. S., & Drew, T. (2011). Contribution of cells in the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion in the cat: effects of temporary visual interruption. *J.Neurophysiol*, 105, 2457-2470.
- Matelli, M., Luppino, G., & Rizzolatti, G. (1991). Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 311(4), 445-462. <https://doi.org/10.1002/cne.903110402>

- Matsunami, K., Kawashima, T., Ueki, S., Fujita, M., & Konishi, T. (1994). Topography of commissural fibers in the corpus callosum of the cat: a study using WGA-HRP method. *Neurosci Res*, 20(2), 137-148. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(94\)90031-0](https://doi.org/10.1016/0168-0102(94)90031-0)
- Matsuyama, K., & Drew, T. (1997). The organization of the projections from the pericruciate cortex to the pontomedullary brainstem of the cat: a study using the anterograde tracer, Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *J.Comp.Neurol.*, 389, 617-641. (Not in File)
- Mitz, A. R., & Wise, S. P. (1987). The somatotopic organization of the supplementary motor area: intracortical microstimulation mapping. *J.Neurosci.*, 7, 1010-1021.
- Nakajima, T., Fortier-Lebel, N., & Drew, T. (2019). Premotor Cortex Provides a Substrate for the Temporal Transformation of Information During the Planning of Gait Modifications. *Cerebral Cortex*, 29(12), 4982-5008. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz039>
- Nieoullon, A., & Rispal-Adel, L. (1976). Somatotopic localisation in cat motor cortex. *Brain.Res.*, 105, 405-422.
- Orlovsky, G. N. (1972). The effect of different descending systems on flexor and extensor activity during locomotion. *Brain Res.*, 40, 359-371.
- Palmer, C. I. (1978). A microwire technique for recording single neurons in unrestrained animals. *Brain.Res.Bull.*, 3, 285-289.
- Park, M. C., Belhaj-Saif, A., & Cheney, P. D. (2004). Properties of primary motor cortex output to forelimb muscles in rhesus macaques. *J Neurophysiol*, 92(5), 2968-2984. <https://doi.org/10.1152/jn.00649.2003>
- Park, M. C., Belhaj-Saif, A., Gordon, M., & Cheney, P. D. (2001). Consistent features in the forelimb representation of primary motor cortex in rhesus macaques. *J.Neurosci.*, 21(8), 2784-2792. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306630>
- Prentice, S. D., & Drew, T. (2001). Contributions of the reticulospinal system to the postural adjustments occurring during voluntary gait modifications. *J.Neurophysiol*, 85, 679-698.
- Preuss, T. M., Stepniewska, I., & Kaas, J. H. (1996). Movement representation in the dorsal and ventral premotor areas of owl monkeys: A microstimulation study. *Journal of*

*Comparative Neurology*, 371(4), 649-676. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19960805\)371:4<649::Aid-cne12>3.0.Co;2-e](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19960805)371:4<649::Aid-cne12>3.0.Co;2-e)

Rho, M.-J., Cabana, T., & Drew, T. (1997). The organization of the projections from the pericruciate cortex to the pontomedullary reticular formation of the cat: a quantitative retrograde tracing study. *J.Comp.Neurol.*, 388, 228-249.

Rho, M.-J., Lavoie, S., & Drew, T. (1999). Effects of red nucleus microstimulation on the locomotor pattern and timing in the intact cat: a comparison with the motor cortex. *J.Neurophysiol*, 81, 2297-2315.

Rizzolatti, G., L, C., M, F.-D., & S, R. (2014). Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. *Physiol Rev.*, 94, 655-706.

Thura, D., & Cisek, P. (2020). Microstimulation of dorsal premotor and primary motor cortex delays the volitional commitment to an action choice. *J Neurophysiol*, 123(3), 927-935. <https://doi.org/10.1152/jn.00682.2019>

Widajewicz, W., Kably, B., & Drew, T. (1994). Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. II. Cells related to the hindlimbs. *J.Neurophysiol.*, 72, 2070-2089.

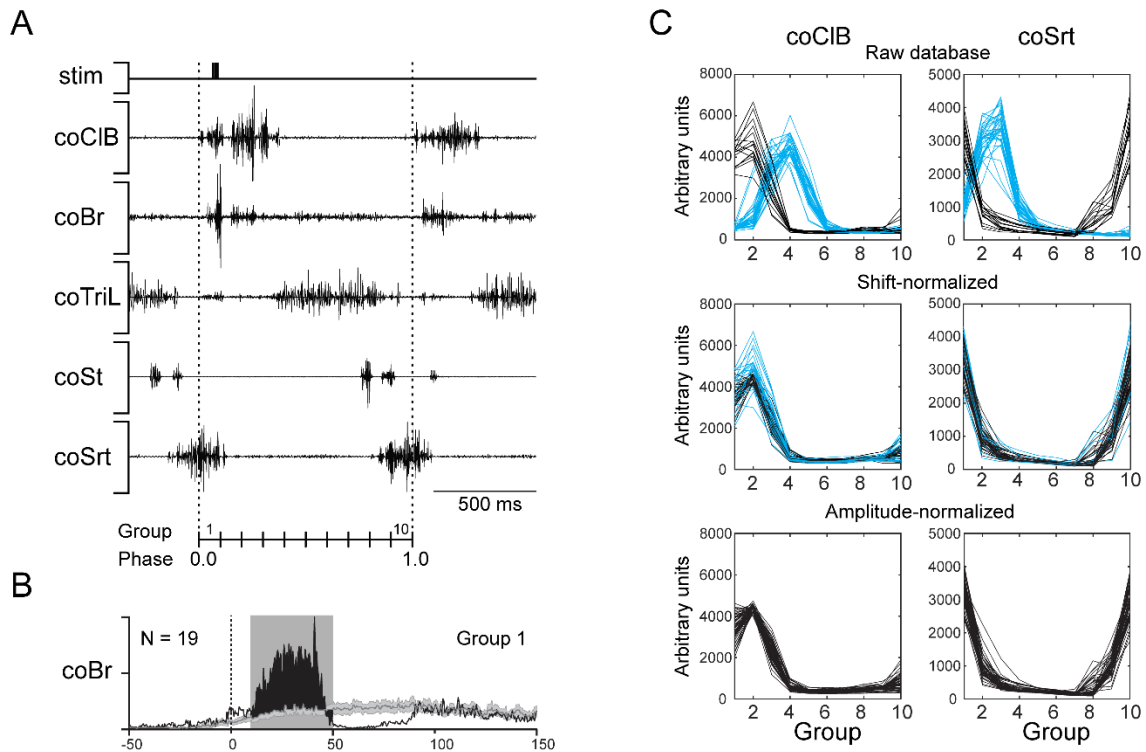
Wise, S. P., Di Pellegrino, G., & Boussaoud, D. (1996). The premotor cortex and nonstandard sensorimotor mapping. *Can.J.Physiol.Pharmacol.*, 74, 469-482.

Wong, C., Pearson, K. G., & Lomber, S. G. (2017). Contributions of Parietal Cortex to the Working Memory of an Obstacle Acquired Visually or Tactilely in the Locomoting Cat. *Cerebral Cortex*, 1-16. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx186>

Yumiya, H., & Ghez, C. (1984). Specialized subregions in the cat motor cortex : anatomical demonstration of differential projections to rostral and caudal sectors. *Exp.Brain.Res.*, 53, 259-276.

Zimnik, A. J., Lara, A. H., & Churchland, M. M. (2019). Perturbation of Macaque Supplementary Motor Area Produces Context-Independent Changes in the Probability of Movement Initiation. *J Neurosci*, 39(17), 3217-3233. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2335-18.2019>

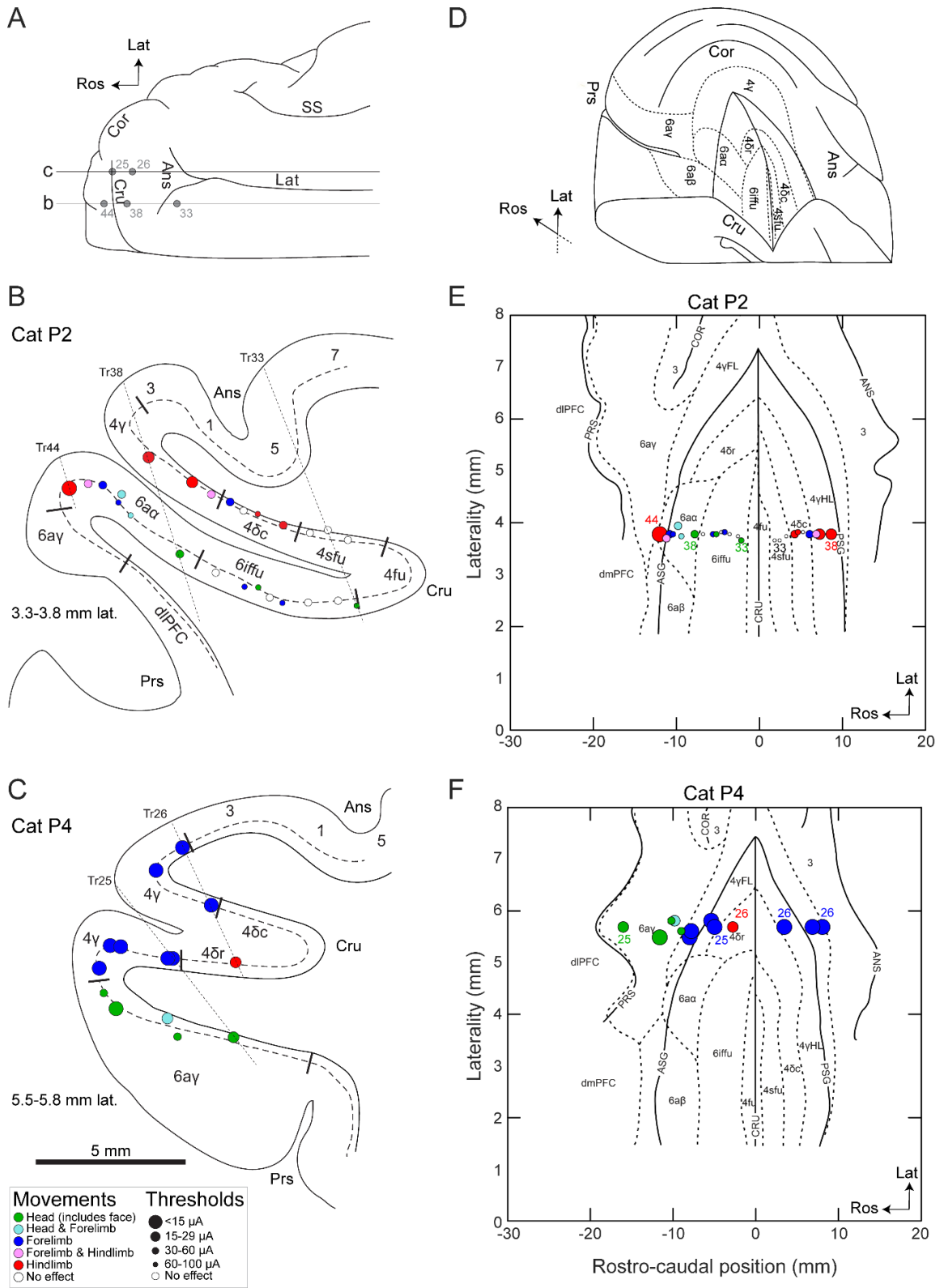
## Figures



**Figure 1. Method of EMG averaging and correction.** A: Electromyographic (EMG) recording of multiple muscles in a single stimulated step cycle, defined in reference to the onset (vertical dotted lines) of the contralateral Cleidobrachialis (coCIB). The step cycle is divided into 10 equal groups based on the average duration of the control step cycles, where the 1<sup>st</sup> group encompasses the first tenth of the step cycle (phase 0.0–0.1). Here, stimulation falls in the first group. B: averaged evoked response in the contralateral Brachialis (coBr; black line) to 19 stimuli occurring in group 1 (average phase = 0.04). The average response is displayed together with the averaged activity of 106 unstimulated, control, cycles (grey line  $\pm$  SE with 95% CI), triggered on the same average phase of the step cycle (i.e., phase 0.04). The filled black area indicates the net response, with the objective window of analysis (in grey) spanning from 10 to 50 ms post-stimulus onset. C: Examples of shift and amplitude normalization. *Top:* EMG activity of the coCIB (left) and sartorius (coSrt, right) from all sites of cat P2, synchronized on either the coCIB (black) or coSrt (blue). *Middle:* Shift-normalized EMG activity, where coSrt-synchronized sites have been circularly shifted by -20% (2 groups) of the cat's standard step cycle. Differences in peak control amplitude remain due to gradual changes

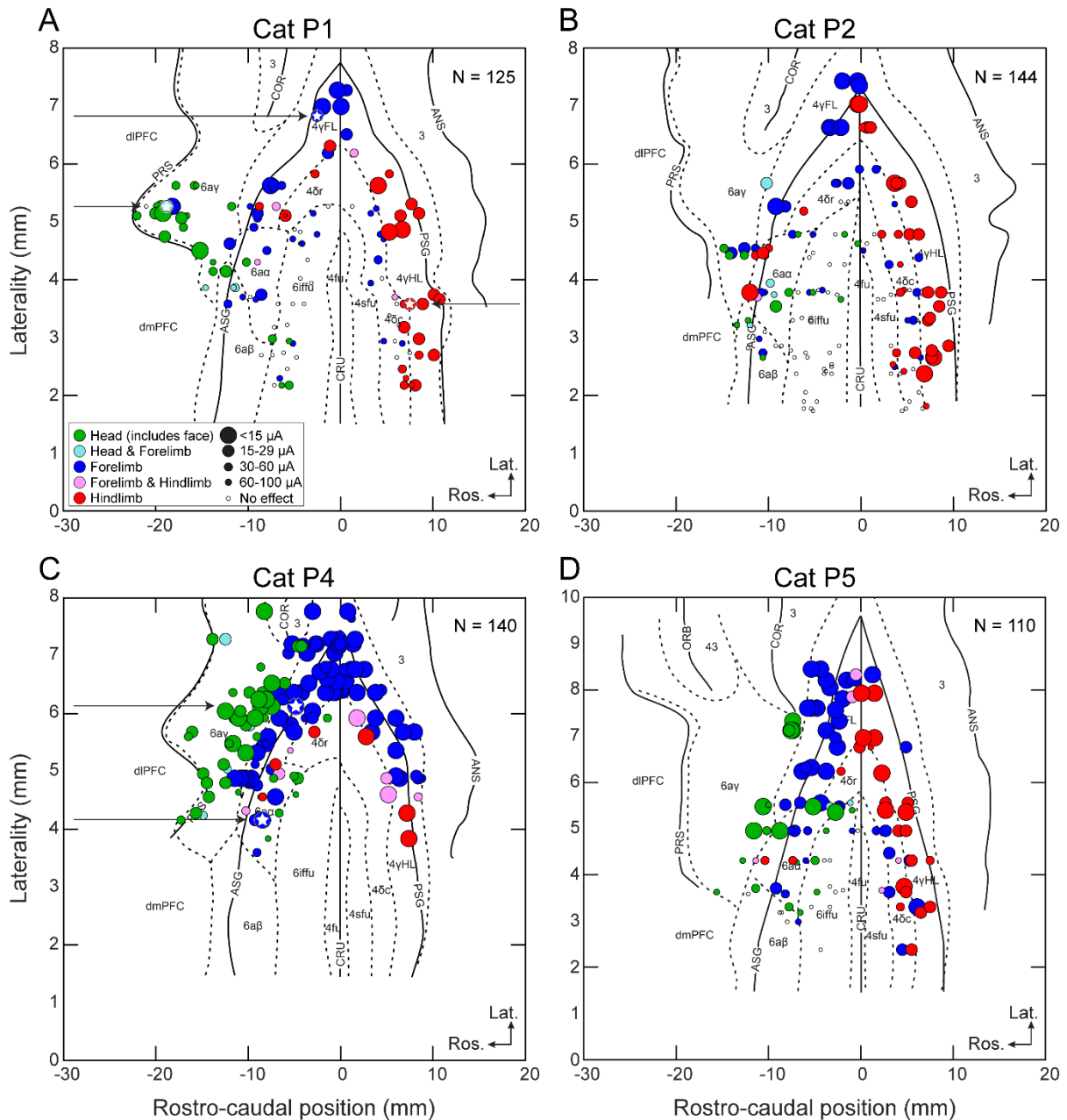
in EMG signal across experimental sessions. Sites whose peak control activity are less than 1SD from the reference peak amplitude (see Methods) for the muscle are displayed in black. Outliers are displayed in blue. *Bottom*: Amplitude normalization is applied: outliers are scaled to the muscle's reference peak amplitudes. Abbreviations: St, semitendinosus; TriL, lateral head of triceps.



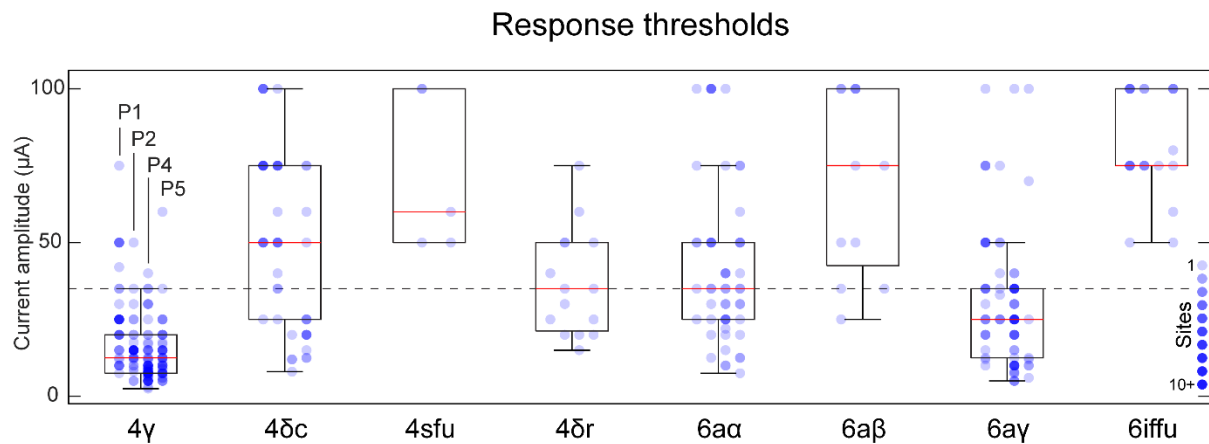


**Figure 2. Representative movements evoked by threshold stimulation at rest.** A: Drawing of the dorsal surface of the cat brain showing the location of the cruciate sulcus (Cru) and the

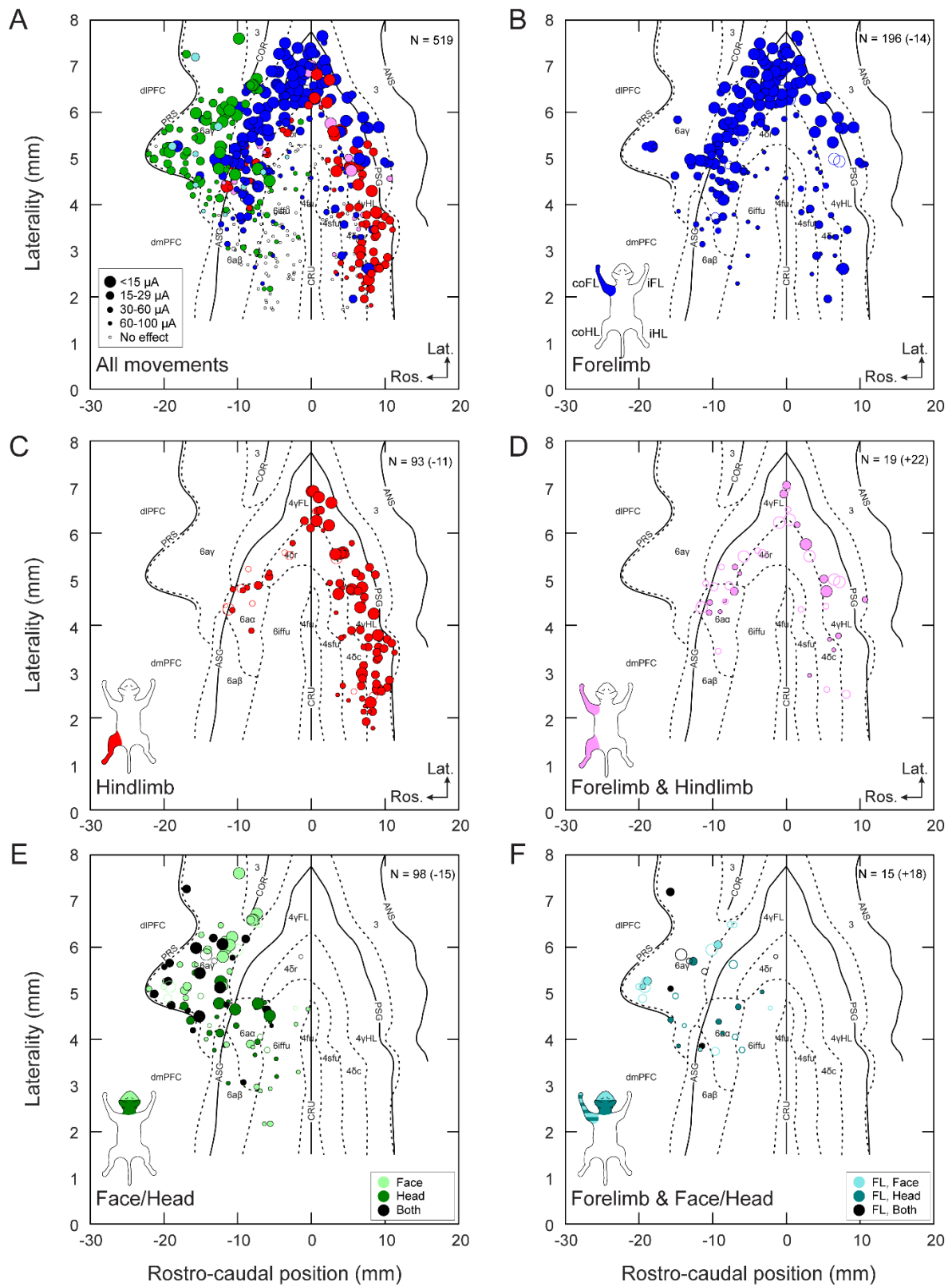
schematic representation of the penetrations illustrated in B(b) and C(c). B: Tracing of a parasagittal section from cat P2 at a laterality of 3.8 mm from the midline (corresponding to b in Fig. 2A). The section includes several cytoarchitectonic areas including areas 4 $\gamma$ , 4 $\delta$ c, 4sfu and 4fu in the dorsal bank of the sulcus, together with areas 6iffu, 6a $\alpha$  and 6a $\gamma$  in the rostral bank. We illustrate all sites at which ICMS was applied at the same laterality with respect to chamber coordinates (histology showed that all of these tracks crossed layer V at 3.3 – 3.8 mm from the mid-line). For each stimulation site we illustrate the movement evoked (see color key); the size of the symbol represents the threshold of that response (see key for thresholds). C: Parasagittal section from cat P4 (laterality 5.7 mm, represented by c in Fig. 2A) with all stimuli applied at a laterality of 5.5 – 5.8 mm. D: schematic pseudo-3D representation of the brain showing the different cytoarchitectonic regions within the cruciate sulcus (adapted from Keizer & Kuypers, 1984; Drew, 1993). E. The stimulated sites from B are plotted on a flattened map of cat P2. Numbers indicate individual tracks as identified in B. F: data from section illustrated in C plotted on a flattened map of cat P4. Note that the values on the x-axis provide relative distance of stimulation sites rostral (negative values) and caudal (positive values) with respect to the fundus of the cruciate sulcus. Abbreviations: Ans, Ansate; ASG, anterior sigmoid gyrus; Cor, Coronal; Cru, Cruciate; dlPFC, dorsolateral prefrontal cortex; dmPFC, dorsomedial prefrontal cortex; Lat, Lateral; Ros, Rostral; Prs, Presylvian; PSG, posterior sigmoid gyrus; T, threshold; Tr, track. Scale bar (B,C) = 5 mm.



**Figure 3.** Maps of all responses evoked by threshold stimulation at rest in cats P1-5. Data are plotted on flattened maps as in Figure 2E, F. Each symbol depicts the location of a stimulation site in area 4 or 6, with the type of movement evoked from a given site indicated by a color code (see Key). The size of the markers indicates the movement threshold divided into 4 categories (see Key). Small open symbols represent sites in which 100  $\mu$ A stimulation evoked no discernible movement. White stars and arrows in P1 and P4 indicate the sites used in Figures 7 and 9, respectively. Abbreviations: FL, forelimb; HL, hindlimb; N, number of stimulated sites in each cat.

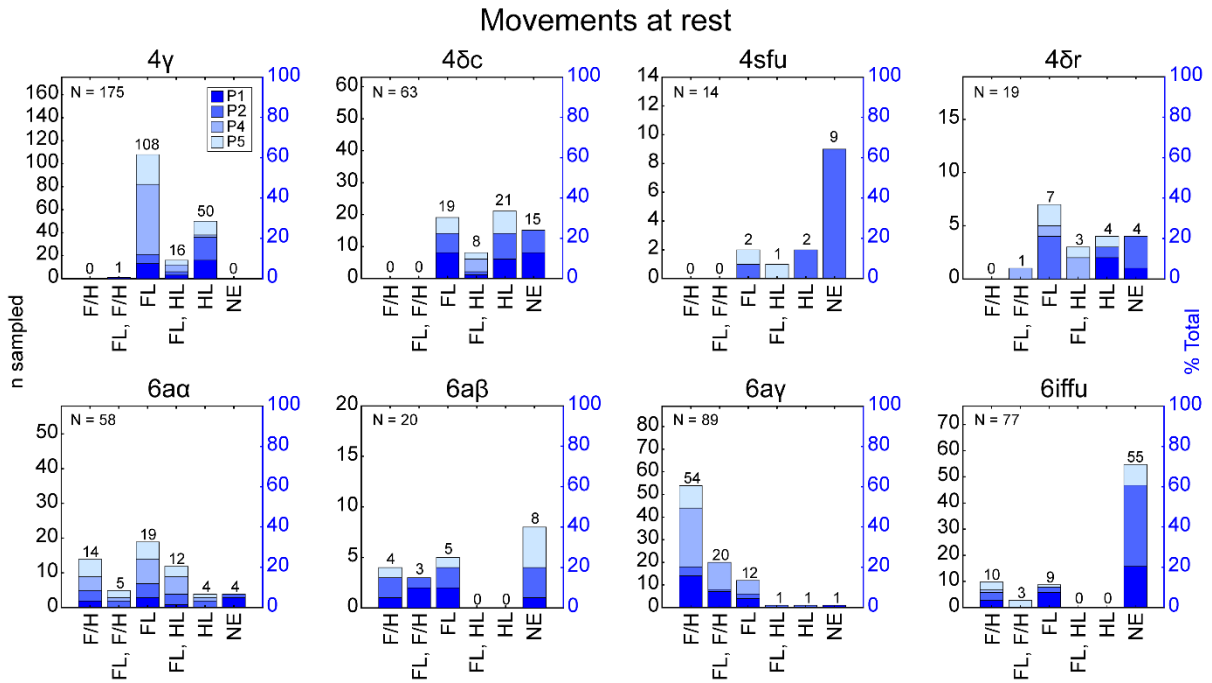


**Figure 4. Thresholds for evoking movements in different cytoarchitectonic areas.** Individual threshold values for each responsive stimulation site are displayed as single, semi-opaque markers. The intensity of the shading is proportional to the number of sites with a given threshold (see key). Data from P1, 2, 4 and 5 are separated in four columns, respectively from left to right. A superimposed boxplot depicts the median (red line), 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles (boxes), and extremes (whiskers) excluding outliers. Dashed black line at 35 µA threshold indicates the empirical upper limit of normal response thresholds in area 4γ that we have used in previous publications (Drew, 1993; Widajewicz et al., 1994).

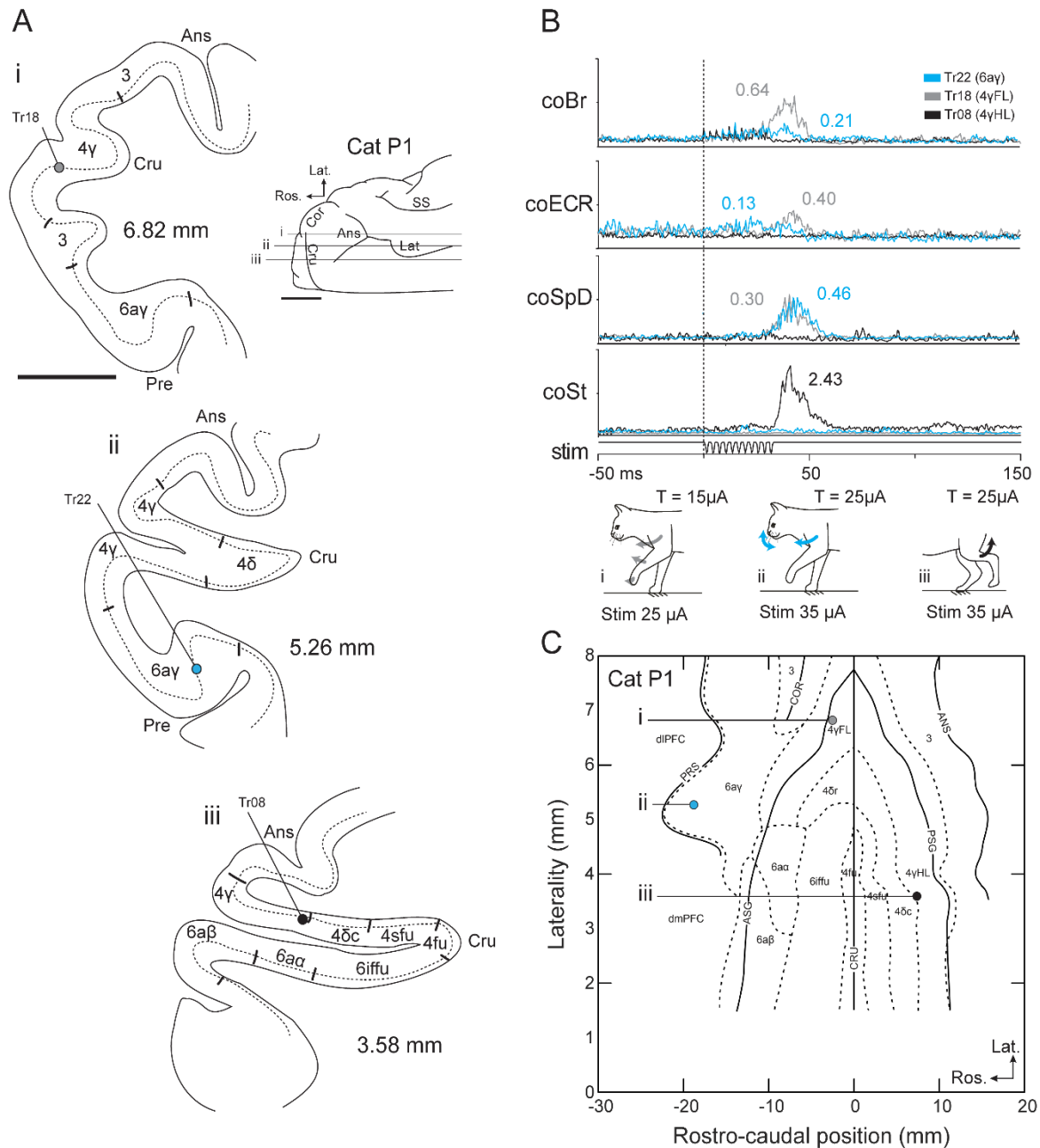


**Figure 5. Cortical regions producing different movements.** The data illustrated in Fig. 3 have been morphed onto a standard flattened map based on the cortex of cat P1 (see Methods

and Suppl. Fig. 1 for morphing technique). A: responses evoked from all 519 sites stimulated in all 4 cats using the same color code as in Fig. 3. B-F illustrate the cortical regions from which stimulation evoked different types of movement (see also figurines in bottom left of each panel). The values in the top right indicate the number of sites in each map. Numbers in parentheses indicate the change in representation at 1.5-2T with respect to T. For example, 22 additional sites (open circles) produced forelimb and hindlimb movements at 1.5-2T compared with T (D) and there were 14 fewer exclusive forelimb sites at 1.5-2T (B).



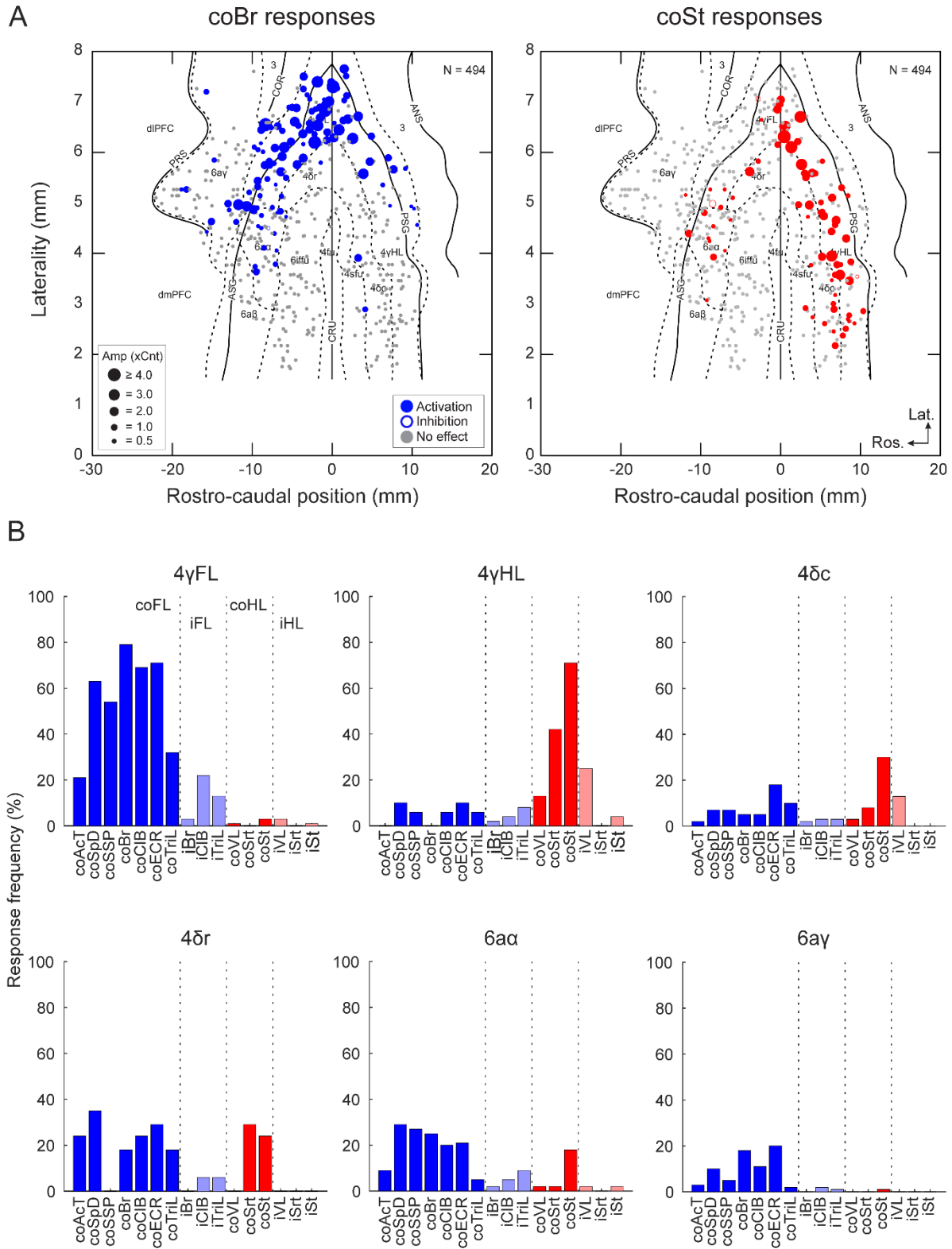
**Figure 6. Summary of movement representation:** Bar plots illustrating the number (left axis) and relative proportion (right axis) of movements evoked by stimulation at 1.5-2T in different subdivisions of areas 4 and 6 with the cat at rest. For each area, the number of occurrences of a specific movement, pooled across all animals, is displayed above that movement's bar. Abbreviations: F/H, face or head; FL, forelimb; F/H, forelimb with face or head; FL,HL forelimb and hindlimb; NE, no effect.



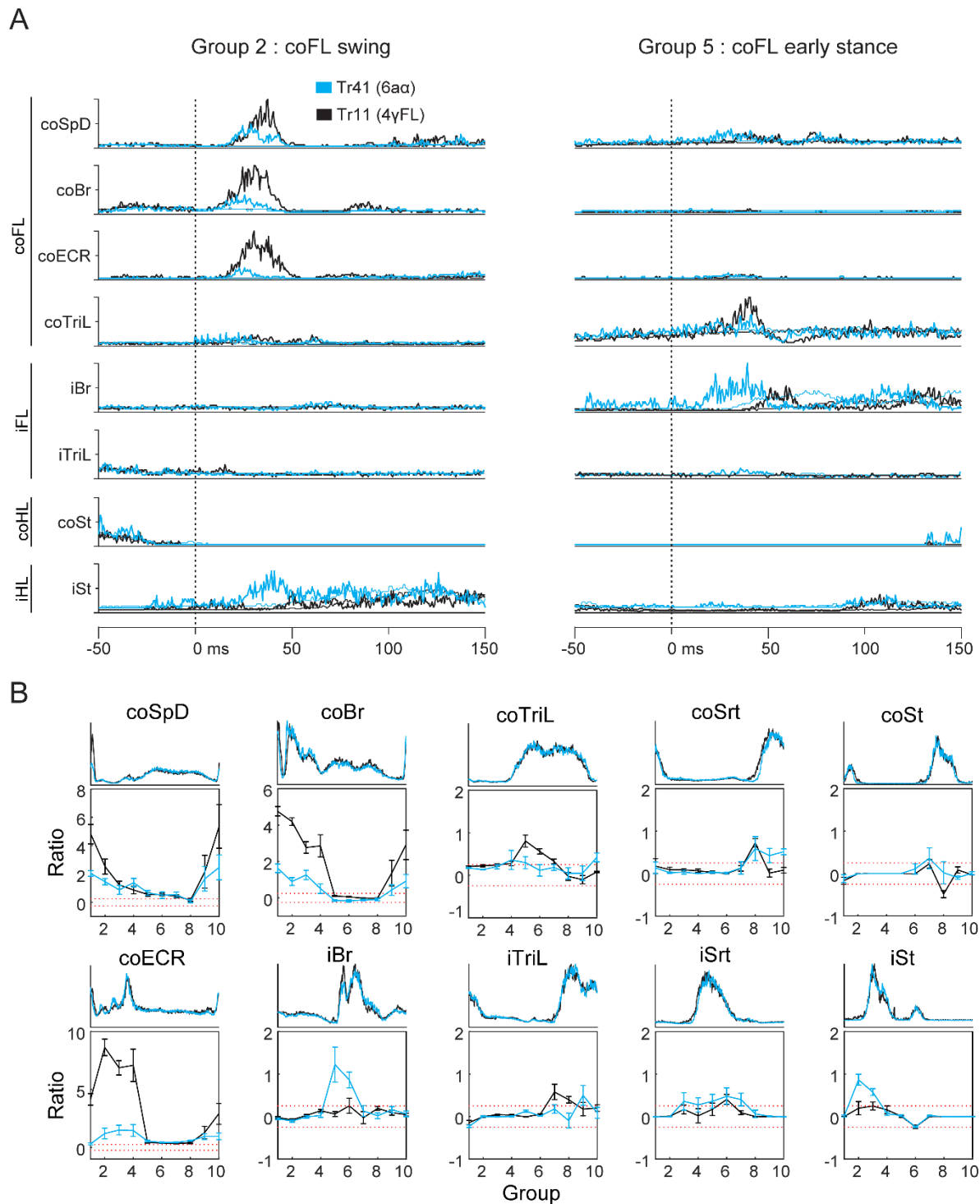
**Figure 7. Representative EMG responses evoked from areas 4 $\gamma$  and 6 $\alpha\gamma$ .** **A. Left:** Parasagittal sections of the cortex showing three representative stimulation sites. The different cytoarchitectonic subdivisions of areas 4 and 6 as well as the different sulci, are illustrated. Dotted line indicates cortical layer V. **Right:** Dorsal view of the cat's right cortex, with the lateralities of the illustrated sections (the presylvian sulcus is not clear on this dorsal view). **B.** EMG responses evoked in selected muscles by stimulation of the 3 sites shown in A. The different colors identify the 3 sites as illustrated by the key and by the figurines (bottom). The



values beside each trace indicate the magnitude of the response as a ratio with respect to the peak control activity of the muscle during locomotion (see Methods). **C.** Map of the flattened cortex showing the position of stimulation sites relative to the sulci, gyri and cytoarchitectonic borders. Muscle Abbreviations: ECR, extensor carpi radialis; SpD, spinodeltoideus. Scale bars in A = 5 mm.

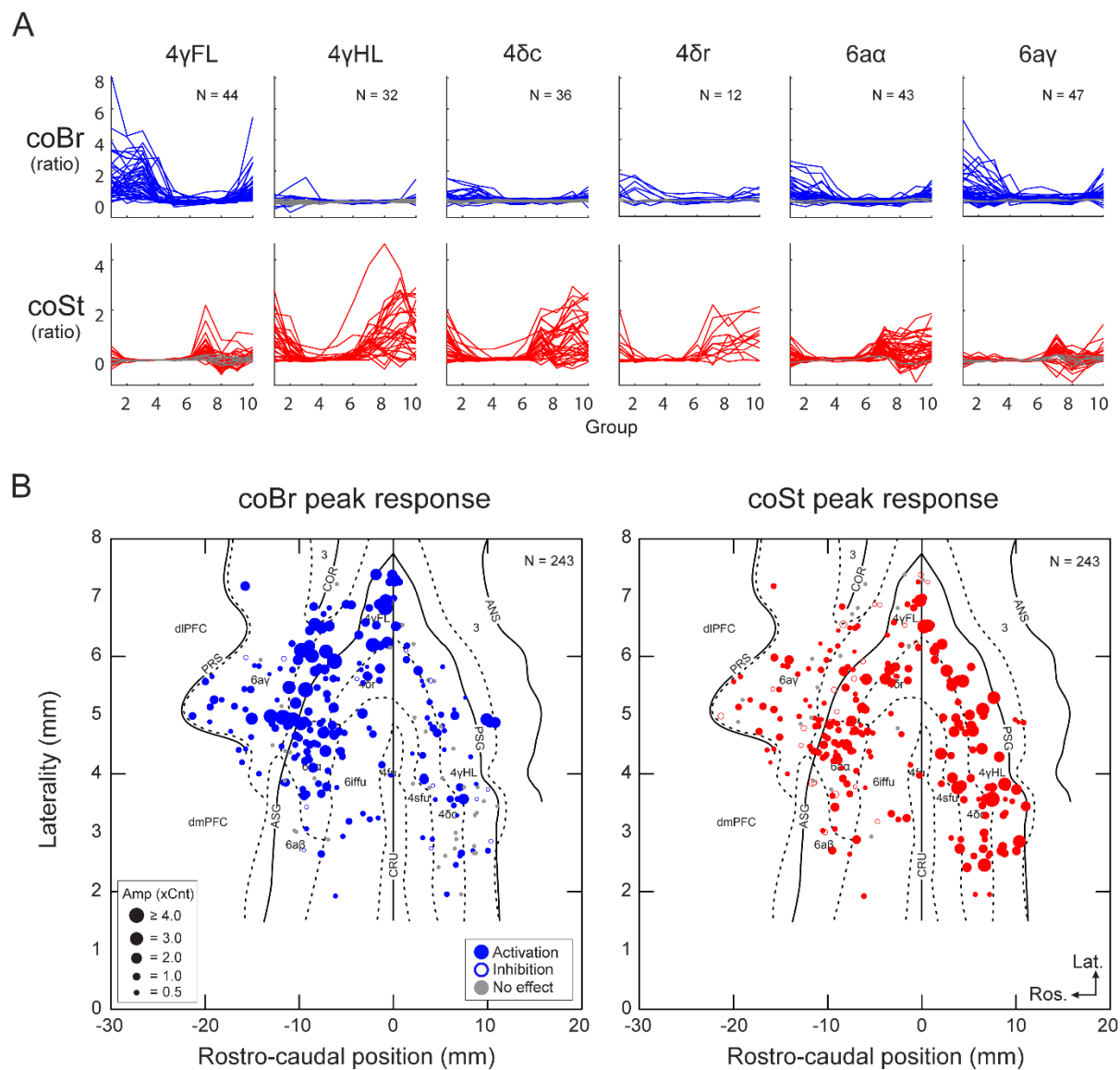


cats are morphed onto a single flattened representation of the brain. Filled symbols indicate increased activity: only changes that differed by more than 25% from control (ratio of 0.25) are illustrated. Gray symbols indicate no response (ratio  $<0.25$ ). The size of the circle is proportionate to the magnitude of the response (see key). B: For each cytoarchitectonic area, we present the percentage of sites that produced a response ( $>0.25$ ) in each muscle that we recorded. The frequency with which a response in a given muscle was evoked is expressed as a percentage of all sites that were stimulated in a given area, including those that were non-responsive at  $100\mu\text{A}$ . Muscle abbreviations: AcT, acromiotrapezius; i, ipsilateral; Srt, sartorius, anterior head; SSp, supraspinatus; VL, vastus lateralis.



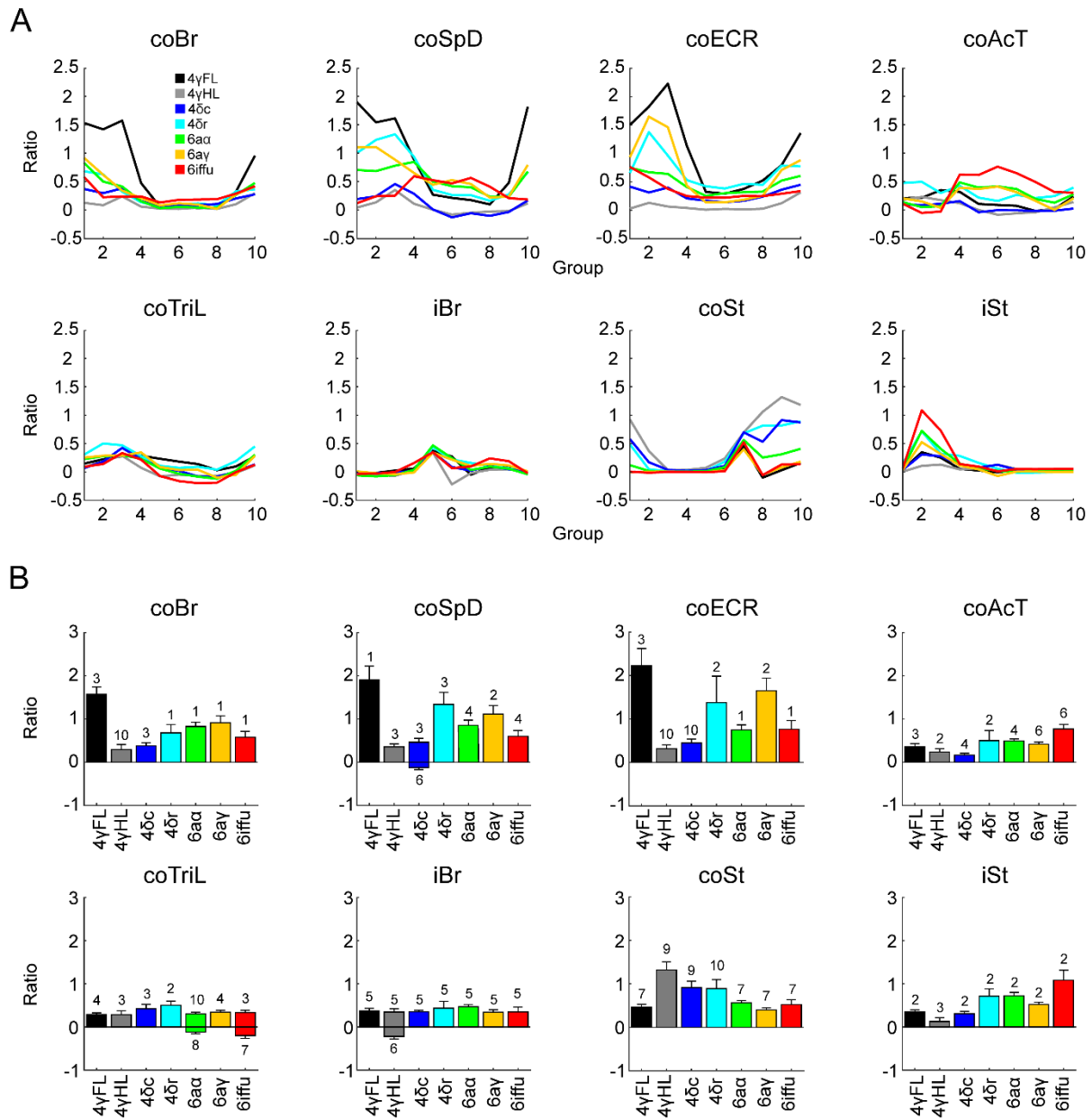
**Figure 9. Phase-dependent responses in representative 4γFL (black lines) and 6αα (cyan lines) sites during locomotion.** A. Responses evoked in selected muscles of the contralateral and ipsilateral fore- and hindlimbs of cat P4 during swing (Group 2) and early stance (Group 5). Responses to stimulation (thick lines) are superimposed onto the control activity (thin lines:

see Methods). Note that in some traces the evoked responses are sufficiently large that the control activity is close to zero and the thin lines are not distinguishable. B. the upper traces for each muscle illustrates the activity of the muscle during baseline locomotion in each site (note the near-perfect overlap). The lower trace illustrates the responses evoked in each of the ten different groups into which the step cycle was divided. For each group, we plot the magnitude of the net evoked response, together with the standard error of the mean, as a ratio of the averaged peak activity observed during control locomotion in each group. The two dotted lines are placed at the ratio of  $\pm 0.25$  that we used to indicate a meaningful response, i.e. one in which the integrated activity of the response exceeded that of the control by 25% (see Methods). All traces that exceeded the 0.25 limits were significant at the  $p < 0.05$  level. All data are displayed synchronised to the time of onset of the activity in the coCIB (swing onset in the forelimb). Abbreviations: FL, forelimb; HL, hindlimb.



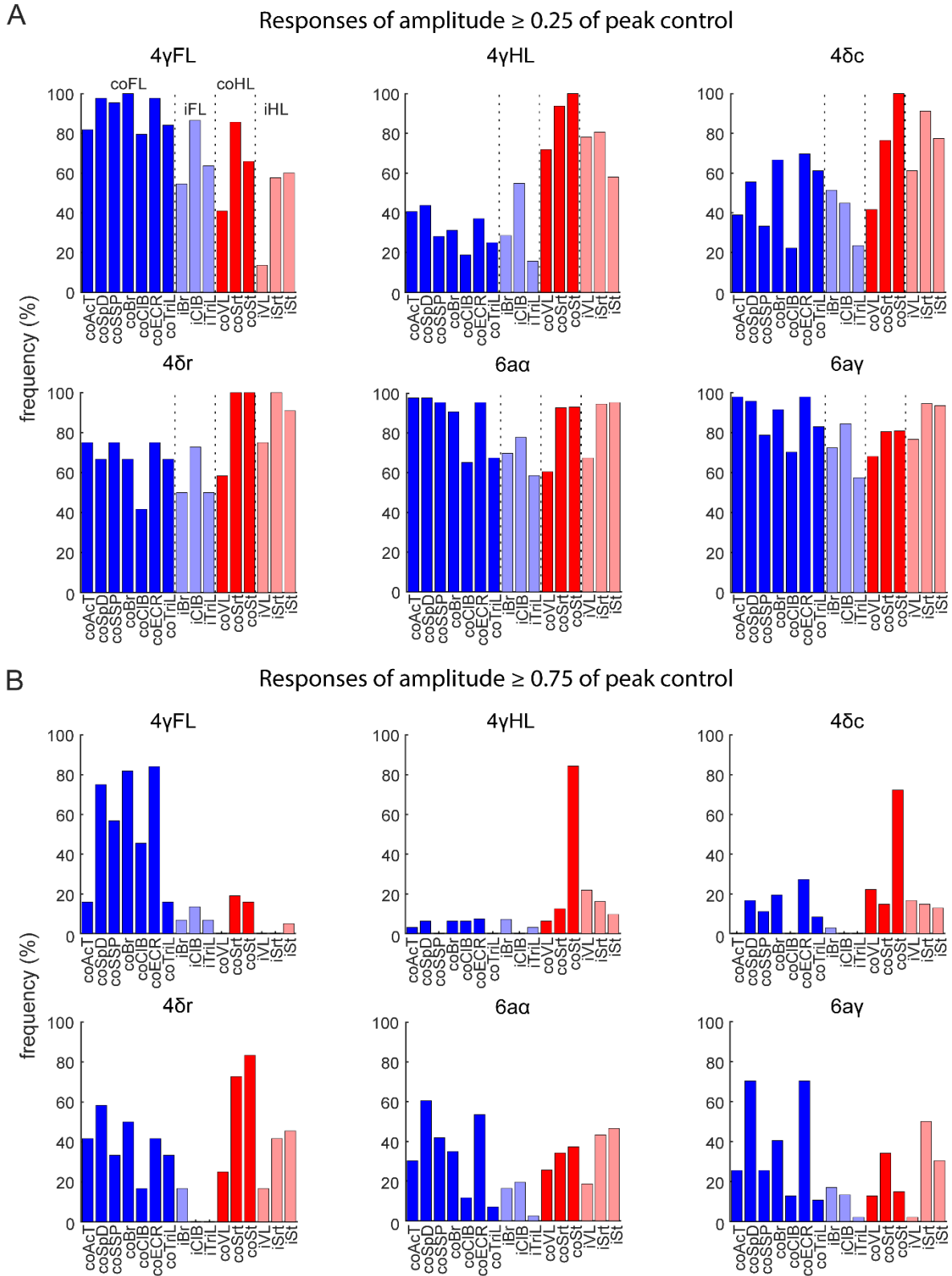
**Figure 10. Magnitude of selected forelimb and hindlimb flexor responses to ICMS across areas during locomotion.** A. Superimposed responses to stimulation of different regions of areas 4 and 6. For each area, the phase-dependent responses evoked in the coBr and coSt from all stimulated sites is displayed. The magnitude of all responses is scaled as a ratio of the averaged peak activity observed during control locomotion (unstimulated step cycles) in each animal (see Methods). Colored traces indicate responses in which there was a significant change in activity,  $\geq 0.25$  of background control; gray traces indicate those with no significant change or changes  $< 0.25$ . B. The responses are plotted on flattened representations of the cortex with the size of the circle proportional to the maximal response during locomotion (see key): same scale used as for Fig. 8A. Filled colored circles indicate sites evoking increased

activity; open circles indicate decreases in activity and gray circles indicate responses that did not surpass a ratio of 0.25 of the peak control activity. Note that not all sites stimulated at rest were stimulated during locomotion; this is particularly true for sites in which no detectable responses were observed at 75-100 $\mu$ A to stimulation at rest (e.g. many sites in 6iffu).



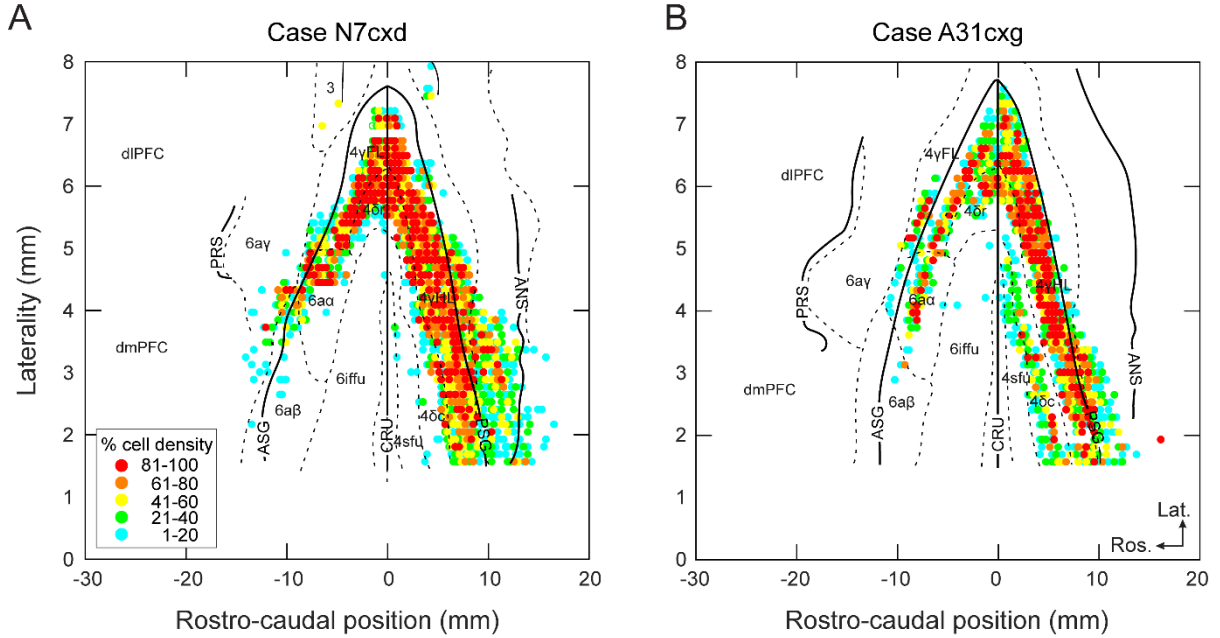
**Figure 11. Magnitude of the responses evoked by ICMS during locomotion.** A: Averaged EMG responses of representative muscles to ICMS in different areas. Averages are compiled from the phase dependent responses for all sites in which there was a change of  $\geq 0.25$  of the control values. Color code identifies each area (see key). B. Bar plots quantifying the average of the maximum response for the muscles illustrated in A. Bars indicate standard error and the values above each bar indicate the phase of the step cycle at which peak activity was observed for each muscle.





**Figure 12. Frequency of responses evoked by ICMS during locomotion. A:** Bar graph indicating the proportion of sites that evoked responses of  $\geq 0.25$  in the indicated muscles.

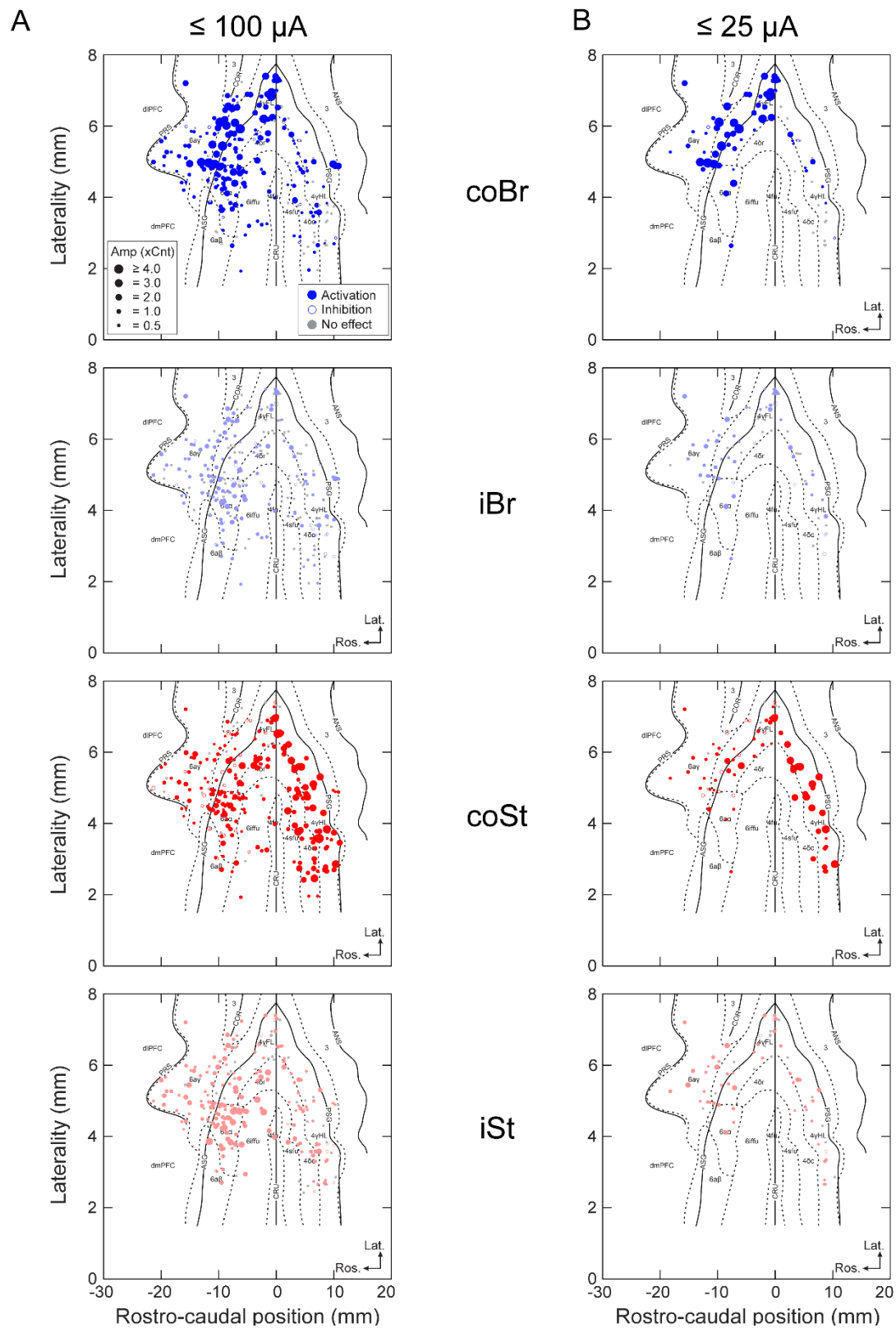
Values are displayed as a percentage of the number of EMG recordings for each muscle. B: a similar plot but including only those recordings in which the magnitude of the response was  $\geq 0.75$  of the control activity. Same color key as in Fig. 8B.



**Figure 13. Location of corticospinal cells projecting to the hindlimb.** Two examples of the cortical regions containing cells projecting to the lumbar spinal cord. Flattened representations are prepared as in Figs 2 and 3. The plots show the relative density of cells in different regions according to the key on the figure. Cytoarchitectonic regions from cat P1 have been morphed onto cats A31 and N7 based on the coordinates of the sulci and gyri in each cat.



written in Matlab and adapted from an open source routine (F. Archibald, 2020), the map in P4 is stretched and compressed so that the markers identifying the selected spatial features of both maps overlap. In this illustration, the black lines indicate the coordinates of the P1 map, and the cyan lines indicate the morphed coordinates of the P4 map. The coordinates of the stimulated sites were also converted by the morphing algorithm. For example, the stimulation site in region 6aα of cat P4, indicated by the blue circle in B is accurately mapped onto the same relative location in areas 6aα on the P1 map (D, see also inset in C). Repeating this process with all cats and a single template allowed us to plot all stimulation sites across cats onto a single map.



**Supplementary Figure 2. Effect of current intensity on the distribution of the responses evoked by ICMS during locomotion.** The spatial distribution of the responses evoked in 4

muscles (coBr, iBr, coSt, iSt) are illustrated on flattened maps as for Fig. 10B. Responses are illustrated for all of the sites that were stimulated at intensities of  $\leq 100\mu\text{A}$  in A while part B plots only those responses that were evoked by stimulus strengths of  $25\mu\text{A}$  or less. All responses in B are also included in A. The figure emphasises that at lower stimulus strengths, the area from which responses are evoked is substantially smaller than when the higher intensities are used. Responses in the coBr are concentrated in the rostralateral part of area 4 $\gamma$  and responses in the coSt are concentrated in the caudal bank of the cruciate sulcus and primarily in the more medial regions. At the same time, however, part B also illustrates that even at relatively low current intensities, responses are evoked in areas outside the primary areas, for example the coSt responses in area 6 $\alpha\gamma$ . The figure also illustrates that responses in ipsilateral muscles are primarily evoked at higher intensities but that responses are, nonetheless, also observed at stimulus intensities of  $\leq 25\mu\text{A}$ .





## **Chapitre 8. A secondary motor area contributing to interlimb coordination during visually guided locomotion in the cat**

Toshi Nakajima<sup>1\*</sup>, Nicolas Fortier-Lebel<sup>2\*</sup>, and Trevor Drew<sup>2</sup>

\* Equal first authors

Publié dans *Cerebral Cortex*. 2023 Jan; 33(2): 290–315

(accessible en ligne : 2022 Mar 08)

DOI: 10.1093/cercor/bhac068

A secondary motor area contributing to interlimb coordination during visually guided locomotion in the cat

By

Toshi Nakajima<sup>1\*</sup>, Nicolas Fortier-Lebel<sup>2\*</sup>, and Trevor Drew<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Integrative Neuroscience, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama, 930-0194, Japan

<sup>2</sup>Département de Neurosciences,  
Centre Interdisciplinaire de Recherche sur le Cerveau et l'Apprentissage (CIRCA)  
Groupe de recherche sur le système nerveux central (GRSNC),  
Université de Montréal,  
Pavillon Paul-G. Desmarais,  
C.P. 6128, Succursale Centre-ville,  
Montréal, Québec, H3C 3J7  
Canada

\* Equal first authors

Running Title: Activity in a secondary motor area during locomotion

Correspondence: Dr. Trevor Drew<sup>2</sup>  
Tel: (514) 343 7061  
Email: [trevor.drew@umontreal.ca](mailto:trevor.drew@umontreal.ca)

Major Subject Area: Neuroscience

Total figures: 11  
Text figures: 11  
Supplementary Figures: 0  
Black and white figures: 1  
Color figures: 10  
Tables: 5  
Abstract: 199 words

## **Abstract**

We investigated the contribution of cytoarchitectonic cortical area 4 $\delta$ c, in the caudal bank of the cruciate sulcus of the cat, to the control of visually-guided locomotion. To do so, we recorded the activity of 114 neurons in 4 $\delta$ c while cats walked on a treadmill and stepped over an obstacle that advanced towards them. A total of 84/114 (74%) cells were task-related and 68/84 (81%) of these cells showed significant modulation of their discharge frequency when the contralateral limbs were the first to step over the obstacle. These latter cells included a substantial proportion (27/68 40%) that discharged between the passage of the contralateral forelimb and the contralateral hindlimb over the obstacle, suggesting a contribution of this area to interlimb coordination. We further compared the discharge in area 4 $\delta$ c with the activity patterns of cells in the rostral division of the same cytoarchitectonic area (4 $\delta$ r), which has been suggested to be a separate functional region. Despite some differences in the patterns of activity in the two subdivisions, we suggest that activity in each is compatible with a contribution to interlimb coordination and that they should be considered as a single functional area that contributes to both forelimb-forelimb and forelimb-hindlimb coordination.

**Keywords:** cat, interlimb coordination, premotor cortex, single-unit recordings, visually guided locomotion

## Introduction

Locomotion over uneven terrain requires the capacity to visually analyze the irregularities in the ground and to plan how to step over, onto, or around obstacles. As we have detailed elsewhere (Marigold et al., 2011; Drew & Marigold, 2015; Nakajima et al., 2019), this simple, every day activity requires a complex processing of visual information to ensure that progression is appropriately modified to allow successful negotiation of an impediment. In particular, after detection of an obstacle, one needs to determine its dimensions and the relative distance of that obstacle as one approaches it. This information is used to adjust gait so that one forelimb is placed (planted) firmly in front of the obstacle while the other is brought over it. In the case of a quadruped, there is the additional task of ensuring that activity in the hindlimbs is also modified appropriately to step over the obstacle. In this latter situation, modifications to hindlimb activity are made in the absence of visual information, which is lost as soon as the obstacle begins to pass under the body. Temporal changes in hindlimb activity have therefore to be predicted and retained based both on the prior visual information and on the modification in timing, paw placement and limb trajectory of the preceding forelimb activity. Appropriate changes in hindlimb timing and trajectory lead to the seamless passage of the hindlimb over the obstacle; the absence of any such adaptations leads to stumbling.

The planning and execution of visually guided gait modifications undoubtedly depends on a distributed network of cortical areas and subcortical structures (Drew & Marigold, 2015). In the case of forelimb-hindlimb coordination, spinal and brainstem pathways are sufficient to ensure one-to-one coupling of the fore- and hindlimbs during unobstructed locomotion at different speeds (Grillner, 1981; Rossignol, 1996; Frigon, 2017), although damage to the corticospinal tract impairs coupling (Bem et al., 1995; Jiang & Drew, 1996).

A cortical contribution to the control of the hindlimb during gait modifications is supported by the finding that cells in the hindlimb representation of the primary motor cortex (area 4 $\gamma$ ) show large changes in their discharge patterns related to the execution of the step over an obstacle (Widajewicz et al., 1994). However, in both the fore- and the hindlimb representations of the motor cortex the majority of the cells are tightly related to the execution of the step over the obstacle. Few cells discharge between the passage of the fore- and hindlimb as one might expect for cells that are coordinating the activity of the hindlimbs on the basis of

the movements in the forelimb. The question then arises as to the source of the signal responsible for such a coordination.

A partial reply to this question comes from our previous recordings in area 5b of the posterior parietal cortex (PPC; Andujar et al., 2010; Lajoie et al., 2010). There, we detailed the properties of a population of cells in the medial part of the PPC that changed their discharge activity between the passage of the forelimbs and the hindlimbs over the obstacle, as predicted above. Moreover, in experiments in which forward progression was halted when an obstacle was located under the body, cells in this same area continued to discharge until progression resumed (Lajoie et al., 2010). Such cells have been proposed to hold information about upcoming movements of the hindlimb in working memory (see also McVea et al., 2009; Wong et al., 2017). However, such cells are unlikely to be directly responsible for producing changes in hindlimb activity as the discharge of a large proportion of these cells was independent of which limb was the first to step over the obstacle. This means that they could not directly specify motor activity in a given limb. Instead, such cells may provide information on the localization of the obstacle as it passes under the body (Pearson & Gramlich, 2010; Drew & Marigold, 2015), leaving open the question of how and where this limb-independent signal is transformed into a limb-dependent signal that can be used to adapt the motor activity in the hindlimb with that of the forelimb.

One possibility is that such a transformation may be performed by the cat secondary motor areas in the same way that primate secondary motor areas contribute to the control of visually guided reaching (see Cisek & Kalaska, 2010; Rizzolatti et al., 2014). In the cat, these secondary motor areas are found mostly within the cruciate sulcus and extend also onto the anterior sigmoid gyrus (see Fig. 1). They include 4 cytoarchitectonically identified subdivisions of area 6 (6a $\alpha$ , 6a $\beta$ , 6a $\gamma$  and 6iffu) and 3 subdivisions of area 4 (4 $\delta$ , 4sfu and 4fu) (Hassler & Muhs-Clement, 1964; Avendaño et al., 1992; Ghosh, 1997b). More recently, on the basis of differential anatomical projections, Ghosh (Ghosh, 1997c, a) subdivided area 4 $\delta$  into a caudal (4 $\delta$ c) and a rostral (4 $\delta$ r) region, divided by the fundus of the cruciate sulcus.

In a recent microstimulation study of the functional connectivity of these secondary motor areas (Fortier-Lebel et al., 2021), we showed that intracortical microstimulation in area 4 $\delta$ c during locomotion produced phase-dependent responses in both contralateral forelimb and

hindlimb muscles, albeit at a higher threshold for activation than in the primary motor cortex. In addition, some sites produced movements of both the fore- and hindlimbs, predominantly on the contralateral side of the body. Moreover, in a previous study examining the properties of cells in areas 6<sub>ifu</sub> and area 4<sub>δr</sub> (Nakajima et al., 2019), we found discharge characteristics that were compatible with a contribution of these areas in transferring global properties of the obstacle into a limb-specific signal that contributes to the step over it by the contralateral forelimb. We postulate here that area 4<sub>δc</sub> may perform a similar function in transferring the limb-independent discharge of the cells in the medial portions of the PPC into a limb-dependent signal that serves to coordinate the hindlimb movement with that of the forelimb. If this hypothesis were correct, one would expect to observe cells that change their discharge activity between the passage of the fore- and hindlimbs over an obstacle, and that show predominantly limb-dependent activity.

We also had two secondary aims in these experiments. One of these was to determine if areas 4<sub>δc</sub> and 4<sub>δr</sub> should be considered as a single functional area, with similar discharge characteristics, or whether they should be considered as two different functional areas, as suggested by Ghosh (see above). Arguments that they should be considered as a single functional area come from their definition as a single cytoarchitectonic region and the fact that intracortical microstimulation (ICMS) produces similar effects, at similar thresholds in both areas (Ghosh, 1997c; Fortier-Lebel et al., 2021). Arguments against come from the suggestion of Ghosh (1997a) that the two areas have different patterns of connectivity with surrounding areas.

The other aim was to verify the suggestion, originally made by Ghosh on the basis of his stimulation experiments (Ghosh, 1997c) and supported by our own results (Fortier-Lebel et al., 2021) that area 4<sub>δc</sub> (and perhaps, by extension, area 4<sub>δr</sub>) have analogies with the primate supplementary motor area (SMA, or area F3). Testing such a hypothesis requires comparison not only of the properties of cells in area 4<sub>δc</sub> but also of the corticocortical projections to this region. We therefore complemented our electrophysiological study of area 4<sub>δc</sub> with an anatomical one in which we injected retrograde tracers into area 4<sub>δc</sub> and quantified the density of the projections from the surrounding frontoparietal and cingulate cortical areas. These

anatomical experiments also allowed us to determine if area 4 $\delta$ c receives input from the medial regions of the PPC as one would expect on the basis of our primary hypothesis.

Our results support our suggestion for a contribution of area 4 $\delta$ c to the coordination of activity in the fore- and hindlimbs during locomotion and also provide support for considering areas 4 $\delta$ c and 4 $\delta$ r as a single, secondary motor area with a common function in interlimb coordination. We further discuss the evidence supporting similarities in function and connectivity of feline area 4 $\delta$  with primate SMA.

## Methods

### *Task and training*

Experiments were performed on the same two adult cats (P1 and P2, weights 4-5 kg) as used in a previous study (Nakajima et al., 2019) as well as on two additional cats (P4 and P5, weights also 4 - 5kg). All four cats were used in a previous study examining the effects of ICMS on muscle activity during locomotion (Fortier-Lebel et al., 2021). All cats were initially trained to walk on a treadmill at  $0.45\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$  and subsequently to step over obstacles attached to the moving belt (Drew, 1988, 1993; Nakajima et al., 2019). In all experiments, 2 obstacles were attached to the treadmill belt, placed equidistantly 3 m apart, allowing the cat to take 12-14 steps in between each obstacle. The treadmill was designed so that the cats were able to see the advancing obstacle 10-12 steps before they stepped over it. The size of the obstacles for the 4 cats varied from 5 to 10 cm high, in all cases allowing the cats to step over the obstacles without interruption of their cadence.

### *Surgery*

Surgical details are provided in a previous report (Nakajima et al., 2019). In brief, cats were appropriately premedicated and then anesthetized with a mixture of 2-3% isoflurane and oxygen. Temperature, respiration rate, heart rate, and blood oxygenation were monitored throughout the surgery and maintained at steady levels. Analgesics (buprenorphine  $5\ \mu\text{m}/\text{kg}$ ) were administered at the beginning and the end of the surgery. Drying of the cornea was prevented by the application of petroleum jelly and xylocaine was applied to the atraumatic ear bars before placing the cat in a stereotaxic apparatus. A craniotomy was made to provide access to the pericruciate cortex and a stainless-steel baseplate with internal dimensions of 10 \* 15 mm was attached to the cranium with dental acrylic and stainless-steel screws (Drew, 1993). The chamber was implanted over the right pericruciate cortex in all 4 cats. Pairs of Teflon-insulated, braided stainless-steel wires were implanted into the bellies of selected fore- and hindlimb muscles (Drew et al., 1986). Wires were led subcutaneously to a connector on the cranium. Arrays of microwires were implanted into either the cerebral peduncle (stereotaxic coordinates A4, L3-L5, Berman, 1968) and/or the pyramidal tract (P7, L1) on the



side of the recording chamber by using a harpoon assembly (Palmer, 1978; Drew, 1993). Analgesics were given as required and as advised by the institutional veterinary surgeon, and the animal was left to recover for 1-2 weeks. All procedures followed the recommendations of the Canadian Council of Animal Care and of the local ethics committee.

### *Protocol*

Recordings were made 2-4 times a week. In each session, a single glass-insulated tungsten microelectrode (impedance 0.5 – 1.5 M $\Omega$ ) was inserted into the brain at a given location. In the experiments targeting area 4 $\delta$ c, penetrations initially traversed the posterior sigmoid gyrus of the pericruciate cortex before entering the caudal bank of the cruciate sulcus (see Fig. 1A-C). Penetrations into area 4 $\delta$ r passed through the posterior sigmoid gyrus and the caudal bank of the cruciate sulcus before entering the ventral bank. Thus, we generally traversed two or three different bands of cells during the experiments.

As the electrode was advanced, stimulation of the pyramidal tract or cerebral peduncle electrodes was used to identify layer V in each band of cells that we traversed, based on the presence of antidromically activated action potentials (as determined by the presence of a fixed latency and the collision test, Lipski, 1981). In each band of cells that the electrode traversed, we initially recorded cell activity as the cats stepped over the obstacles attached to the moving belt. Recording was maintained until we recorded 10 steps over the obstacle with each limb leading or until isolation of the recorded unit was lost. We then applied ICMS with the cat at rest, and in most sites, also during locomotion (Fortier-Lebel et al., 2021). Following this, the electrode was advanced to the next band of cells. Small lesions (20-50 $\mu$ A, DC cathodal current) were made just above or below layer V in selected penetrations to aid in histological reconstruction.

Electromyographic (EMG) activity during locomotion was bandpass filtered (100-450 Hz) and digitized at 1 kHz simultaneously with the action potentials from the cells, which were digitized at 50 or 100 kHz to maintain the full waveform. Video recordings (60 frames/s) were made during all experiments and synchronized with the EMG and cell recordings by using a digital time code.

## *Analysis*

Sections of data with stable locomotion and cell recordings were selected for analysis based on the video recordings and examination of the digitized action potentials. Cells with stable locomotion were analyzed providing that the recording contained at least 4 steps over an obstacle with each limb leading. Action potentials from single cells were discriminated from background activity by using commercially available software (Plexon Offline Sorter). Cells were isolated based on principal component analysis of their waveforms with subsequent verification by one of the experimenters (TN). Generally, only 1 cell was isolated from each recording although occasionally 2 or 3 cells could be discriminated.

### Task-related cells during the step over the obstacle

We used a custom program to identify the onset and the offset of the period of EMG activity in selected fore-and hindlimb flexor muscles during locomotion. Step cycles were defined as from the onset of activity of the contralateral (co) or ipsilateral (i) forelimb flexor (cleidobrachialis [ClB] or brachialis [Br]), until the onset of the next period of activity in the same muscle. Based on the synchronized video recordings, we then identified those step cycles in which the cat stepped over the obstacle and categorized them according to whether the leg contralateral or ipsilateral to the recording site was the first to step over the obstacle (respectively, contralateral, and ipsilateral lead conditions). We also identified the step cycle that occurred 4 step cycles (8 steps) before the step over the obstacle and used this cycle as a control to determine changes in activity on the approach to, and/or during the step over, the obstacle. Activity during this step cycle was uninfluenced by even the most precocious changes in activity observed in our prior recordings in either the PPC (Andujar et al., 2010; Marigold & Drew, 2011; Marigold & Drew, 2017) or in area 6iffu (Nakajima et al., 2019), both areas that included many cells that modified their discharge activity in advance of the step over the obstacle.

For the purposes of display and analysis, cell activity was transformed into its instantaneous frequency (1000/interspike interval) and filtered at 25 Hz (4<sup>th</sup> order low pass Butterworth). Cell activity for each step cycle was then aligned on the onset of the coClB/Br

or the iClB/Br, according to which limb was the first to step over the obstacle. We then used the routine *interpft* from Matlab to allocate the averaged frequency for each step cycle into 512 equal bins (binwidth ~2 ms). For the purposes of the current analysis, we performed these procedures for the 2 step cycles preceding the onset of the step over the obstacle, for the step cycle in which the cat stepped over the obstacle, and for the following step cycle. In the illustrations of cell activity (see Fig. 2), the averaged activity in the control step cycle (see above) is repeated 4 times, once for each of the step cycles that we illustrate.

Each step cycle was then divided into two steps; for the contralateral lead condition, for example, this was from the onset of the coClB/Br to onset of the ipsilateral ClB/Br (iClB/Br), the first step, and then from the iClB/Br to the onset of the next coClB/Br, the second step. For the ipsilateral lead condition, the first step was from the onset of the iClB/Br to the onset of the coClB/Br, and so on. Each step was divided into 10 equal windows, each of ~50ms, and the instantaneous frequencies from each bin in the window were averaged. We then used a moving window average, consisting of 4 windows displaced by 1 window at a time to perform a 2-sample, 2-tailed t-test between the average activity during the step over the obstacle and the control activity. The moving window average began 6 steps before the step over the obstacle and continued for 3.8 steps following the onset of that step. We considered changes to be significantly task-related if more than 4 consecutive windows were significant ( $p < 0.05$ ). Periods of significant activity that were separated by 5 or fewer non-significant bins were considered to be continuous (see Nakajima T et al. 2019).

To determine if these significant changes were also meaningful, we applied a second criterion to determine if periods of discharge identified as being significant by the t-test deviated from the interval of confidence ( $p < 0.01$ ) of the standard error of the mean for at least 10% of the step cycle (~100ms). Periods of activity that fulfilled both criteria were classified as task-related.

#### Step-advanced vs step-related

As in our previous manuscripts (Andujar et al., 2010; Marigold & Drew, 2017; Nakajima et al., 2019), we distinguish between step-advanced and step-related cells. Step-advanced cells show significant task-related changes in activity that begin more than 0.2 step cycles (0.4 steps) before the onset of the activity in the lead limb and which continue until at

least 0.2 step cycles before the step over the obstacle. Step-related changes include those that occur within 0.2 step cycles before the onset of activity of coCIB, or that occur following the onset of activity in the coCIB/Br. We also classify as step-related activity those changes that occur earlier in the sequence, leading up to the step over the obstacle, but that end more than 0.2 step cycles before the onset of the coCIB/Br. Most of these latter types of discharge would be expected to be involved in modifying activity in the steps preceding the step over the obstacle. (see e.g., Fig. 6).

### Limb-dependent vs limb-independent

Cells that show significant modification of discharge activity at the same phase of the step cycle (with respect to the onset of the coCIB/Br) in both the contralateral and ipsilateral lead conditions are defined as limb-dependent. In the primary motor cortex this cell discharge is almost invariably related to the contralateral limb. Cells that show task-related activity only in one condition (contralateral or ipsilateral lead condition) are, by definition, also limb-dependent. In contrast, the discharge of limb-independent cells overlaps when the activity is triggered on the onset of activity in the CIB/Br of the leading limb. As a result, there is a substantial phase shift, centred around 0.5 step cycles (1 step) when a cell is triggered on the coCIB/Br in both conditions. In this manuscript, we consider cell discharge to be limb-independent when there is a phase shift  $\geq 0.4$  step cycles in the onset of cell activity when triggered on the coCIB. We use 0.4 rather than 0.5 to allow for small variations in the time of onset of activity.

### Population Plots

Population plots (as in Fig. 6) were constructed by rank-ordering the cells according to the phase of the onset of the principal period of modified activity with respect to the onset of activity in the coCIB/Br. In cells with only one period of significantly modified activity this was straightforward. In cells with multiple periods of significantly modified activity, we used the period of activity that showed the largest change. We also created histograms indicating the sum activity of the population of cells during the gait modifications. For these histograms we calculated the total number of cells that showed activity during each of the 10 bins comprising each step (see above). These totals were then divided by the total number of recorded cells to provide a percentage response across the studied time period before, during,

and after the step over the obstacle. We used only the principal period of activity for this calculation. For both the phase plots and the summed activity, we also calculated the cumulative sum (cusum) of the change in activity, normalised to 100%. For the phase plots the calculation was based on the phase of onset of the change in activity, while for the summed activity, we used the activity in each bin.

#### Cell modulation during unobstructed locomotion

To determine whether a cell was modulated during the control step cycle, we used the Rayleigh test of directionality (Batschelet, 1981; Drew & Doucet, 1991). Cells that showed significant directional tuning ( $p < 0.05$ ) were considered to be modulated during locomotion.

#### *Histology*

At the end of all experimental sessions, we made lesions (50-100 $\mu$ A DC cathodal current) in selected locations adjacent to the explored region. The cat was then anaesthetized (ketamine induction followed by i.v pentobarbital sodium, Somnotol, 30mg/kg) and perfused *per cardium* with a formaldehyde solution. The brain was removed, blocked, cryo-protected, and sectioned in the parasagittal plane (40 $\mu$ m sections). Sections were stained with cresyl violet. Recording sites were identified based on the marking lesions made during and after the experiments and on the depth of layer V (as determined with respect to a reference point during each penetration) with respect to the geometry of the cortex. Allocation of recording sites to different cytoarchitectonic subdivisions was based on previous descriptions of these regions (Hassler & Muhs-Clement, 1964; Avendano et al., 1988; Ghosh, 1997c) as used in a previous publication (Fortier-Lebel et al. 2021).

The location of each recording site was quantified on the basis of its laterality and linear distance from the fundus of the cruciate sulcus. The position was then mapped onto a flattened representation of the cortex centered on the fundus of the cruciate sulcus (rostrocaudal position =0; see Fig. 1E-G) as in our previous experiments (Jiang & Drew, 1996; Andujar & Drew, 2007; Nakajima et al., 2019; Fortier-Lebel et al., 2021). Negative numbers to the left of zero indicate locations in the rostral bank of the cruciate sulcus, positive values indicate sites caudal to the fundus.

### *Anatomical Experiments*

To determine the cortical regions that project to our areas of interest, we injected the retrograde tracers Texas Red and Alexa Fluor 488 into area 4 $\delta$ c in three cats. These experiments were performed on cats that were prepared for surgery in the same manner as for the chronic experiments (see above). A craniotomy was made to provide access to the caudal bank of the cruciate sulcus and a glass-insulated tungsten microelectrode was inserted into area 4 $\delta$ c at mediolateral and rostrocaudal coordinates that were calculated on the basis of our unit recordings. The electrode was advanced as described above and we identified layer V in the caudal bank of the cruciate sulcus on the basis of the depth of the recording and by the presence of large action potentials. The electrode was then withdrawn, and a Hamilton syringe (32 gauge, sharp-tip needle) was inserted at the same coordinates and advanced to the measured depth of layer V. One or two injections of 0.1 to 0.3  $\mu$ l of tracer (0.1  $\mu$ l/min) were made in and above layer V (Table V) resulting in labelling throughout all 6 layers. Two adjacent sites in area 4 $\delta$ c were targeted in each cat. The needle was left *in situ* for 5 minutes prior to and following the injection of each aliquot.

To examine the overlap between regions of area 4 $\delta$ c that projected to the forelimb and hindlimb regions of the primary motor cortex, in one cat we made large injections of Texas Red into the forelimb representation of area 4 $\gamma$  and large injections of Alexa Fluor 488 into the hindlimb representation. We pretreated the cat as above and then continued anesthesia with a constant i.v. perfusion of ketamine under veterinary guidance. Heart rate, temperature and respiration rate were monitored as above. The anesthesia level was maintained so as to eliminate the withdrawal reflex and the corneal reflex while permitting responses to ICMS, albeit at relatively high stimulus strengths. We stimulated at various regions within the anterior and posterior sigmoid gyri, as well as in the caudomedial regions of the cruciate sulcus and identified sites in which we could evoke EMG responses specific to either the contralateral forelimb or hindlimb. Tracer injections were then made in sites with pure forelimb or hindlimb representation, as described in the preceding paragraph.

After ~14 days, each cat was anesthetized (ketamine induction followed by i.v. pentobarbital sodium, Somnotol, 30mg/kg) and perfused *per cardium* with 4% paraformaldehyde in phosphate buffer (pH 7.4) (Andujar & Drew, 2007). The brain was

removed and sectioned in the sagittal plane (40 $\mu$ m sections). Every third section was mounted for fluorescence imaging and the adjacent section was stained with cresyl violet to identify cytoarchitectonic boundaries. Labelled cells were identified at a magnification of 100x using a fluorescence microscope with appropriate filters and their location marked using the NeuroLucida software (MBF Bioscience). We also digitized the parasagittal path of layer V in each section. Using custom software, we then straightened the layer V path into a line and, after collapsing the labelled cortical cells onto this line, calculated the number in each 200 $\mu$ m segment. The coordinates of labelled cells were calculated as described above for the recording sites and plotted on the flattened maps of the cortex aligned on the fundus of the cruciate sulcus.

To provide quantification of the density of the labelling in each area, we used two types of analysis. For each of these, we first calculated the mean number of labelled cells in each bin, together with the standard deviation (SD). In one analysis we then divided each bin into one of 5 equal groups based on their density, with the first group containing all bins in the 1-20% range of the mean+SD and the 5<sup>th</sup> group containing all cells in the 80-100% of the mean+SD. Bins that contained more cells than the mean+SD were allocated to the highest density group. These groups were then plotted on the flattened maps using a color code (see Fig. 9). For the second analysis we followed a similar process, except that no grouping occurred. The density of the labelling in each bin was first plotted as a Z-axis value on the flattened cortical map. The resulting surface plot was then divided into 3600 nodes (60\*60) and smoothed using SYSTAT's NEXPO function. It was then partitioned into 20 contours representing concentric isodensity lines of increasing value (contours, each of 5%, from 5 to 100%). Again, the maximum contour was set to the mean+SD; this had the effect of reducing the influence of bins with very large numbers of labelled cells.

To allow the location of cells recorded from different cats to be plotted on a single representation of the cortex, we used a morphing routine previously developed by us based on an algorithm by Archibald (2020; see also Dea et al., 2016). The method for the morphing is fully described in a previous publication (Fortier-Lebel et al., 2021). In brief we placed fiduciary marks on multiple landmarks, including sulci and cytoarchitectonic boundaries, on each cat used in the study and used these marks to align the different landmarks to a single

reference cat. The locations of the recording sites were proportionately reassigned to the reference cat in the same manner.

*Note on colors*

In Figs. 2, 5, 6, 9 and 10, in which green and red are juxtaposed, we use the Okabe-Ito palette (Okabe & Ito, 2002) for color-blind readers. However, for simplicity's sake, we refer to these as red (vermillion), green (blueish green) and blue (sky blue) in the legend and text.



## Results

### *Database and localization*

The present report concentrates on the discharge characteristics of 114 cells recorded from area 4 $\delta$ c located within the caudal bank of the cruciate sulcus (Fig. 1, Table I). Additionally, for the purposes of comparison, we also include 55 cells recorded in area 4 $\delta$ r, data for some of which (cat P2) were included in a previous publication (Nakajima et al., 2019).

Table I. Cell Database

Area	Cat P1	Cat P2	Cat P4	Cat P5	Total
4 $\delta$ c	18	69	-	27	114
4 $\delta$ r	-	33	12	10	55

The table indicates the number of cells recorded in the two subdivisions of area 4 $\delta$  of the cat pericruciate cortex for the four cats used in this study.

In area 4 $\delta$ c, 47/114 (41%) of the recorded cells were antidromically activated from either stimulation of the electrodes in the pyramidal tract or the cerebral peduncle and were therefore confirmed as being recorded in layer V. A similar proportion was found in area 4 $\delta$ r in which 24/55 (44%) of the recorded cells were antidromically activated. All other cells included in the database from both areas 4 $\delta$ c and 4 $\delta$ r were identified as being from layer V by their location in close proximity (generally < 200  $\mu$ m) to antidromically identified cells.

Figs. 1A-C show example trajectories into area 4 $\delta$ c in cats P1, P2 and P5 while Figs. 1E-G illustrate the localization of all cells recorded in area 4 $\delta$ c. Cells were recorded from throughout the extent of area 4 $\delta$ c in all 3 cats. We also illustrate the location of the cells recorded in area 4 $\delta$ r in cats P2 and P5.

### *Baseline activity of cells in area 4 $\delta$ c during unobstructed locomotion*

We quantitatively analyzed the discharge patterns of all 114 cells recorded in area 4 $\delta$ c. Of these, 67/114 (59%) were modulated during unobstructed locomotion, based on the presence of a statistically ( $p < 0.05$ ) non-uniform discharge pattern as determined by the Rayleigh test of directionality. Examples of cells with strong modulation can be seen in Figs. 2A, B (blue traces). Conversely, this means that a large proportion of the analyzed cells

showed no significant modulation (see Figs. 2C, F, G). A similar proportion of cells were modulated (24/47, 51%) when considering only PTNs, as we did in earlier papers (Drew, 1993; Widajewicz et al., 1994; Yakovenko & Drew, 2015).

#### *Discharge characteristics of cells in area 4 $\delta$ c during the gait modifications*

A total of 84/114 (74%) analyzed cells recorded in region 4 $\delta$ c, including cells that were both modulated and unmodulated during unobstructed locomotion, were categorized as being task-related because they showed a significant modification of their discharge activity during the approach to and/or during the step over the obstacle. Of these, 68/84 (81%) cells were modified during the contralateral lead condition and 59/84 (70%) during the ipsilateral lead condition (Table II).

#### *Activity of cells in the contralateral lead condition*

In the contralateral lead condition, cells discharged at different times during the gait modification, with some modifying their activity just before or during the passage of the forelimb over the obstacle (red traces in Fig. 2A), others during that of the hindlimb (Fig. 2B), and still others in the period between the passage of the forelimb and the hindlimb (Figs. 2C, E, F). In some cases, cells (25/84) modified their activity only when the contralateral limb was the first to step over the obstacle, as for the examples in Figure 2A,C. However, a large proportion, 43/84 cells, showed changes in discharge activity during both the contralateral and ipsilateral lead conditions, as in Figs. 2E-G. Finally, 16/84 cells discharged only in the ipsilateral lead condition (Table II, see later). These latter cells were heterogeneous in nature and included cells that discharged with respect to the passage of the contralateral limbs over the obstacles as well as others that discharged during the passage of the ipsilateral limbs. In the text that immediately follows we place the emphasis on the activity of cells active in the contralateral lead condition and address cells active during ipsilateral lead in a later section.

Table II. Significantly modified cells in area 4δc (N=84)

	Task-related	Limb-Dependent	Limb-Independent	Step-Related	Step-Advanced	Modulated	
Modified during coLead	68	55	13	58	10	46	
Modified during iLead	59	46	13	40	19	36	
				Co	I	Co	I
Modified only in coLead	25	25		22		3	
Modified only in iLead	16	16			14		2
Modified in coLead and iLead	43	30	13	36	26	7	17
<u>Subtotal</u>	84			58	40	10	19

The table indicates the number of significantly modified (task-related) cells together with the number that were identified as limb-dependent or limb-independent and as step-related or step-advanced. Co and I indicate the number of cells that were step-related during contralateral or ipsilateral lead (coLead and iLead) and the number that were modified during both. Similarly, for step-advanced. For example, 58 cells were step-related during coLead, 22 of which were active only in coLead and 36 which were active in coLead and iLead. Modulated indicates the number of task-related cells that were also rhythmically modulated during the control cycles.

Cells discharging only in one condition (contralateral or ipsilateral lead), are by definition limb-dependent. Cells with modified activity during both the contralateral and ipsilateral lead conditions, however, can be defined as either limb-dependent or limb-independent based on whether cell discharge maintains a more constant relationship to a given limb during both contralateral and ipsilateral lead, or whether the discharge maintains a more constant relationship to the lead limb regardless of condition (see Methods). The major period of task-related activity of the cells illustrated in Figs. 2B, E, F, for example, is significantly modified during both the contralateral and ipsilateral lead conditions and maintains a relatively constant relationship with respect to the onset of the activity in the coCIB as shown by the superimposition of the red and green traces; such cells are classified as limb-dependent. The discharge of the cell illustrated in Fig. 2Gi, in contrast, shows a substantial phase shift in activity with respect to the onset of the coCIB in the contralateral and ipsilateral lead conditions. If activity is aligned instead on the onset of activity of the CIB in the lead limb the traces now superimpose (Fig. 2Gii). Such a cell is considered to discharge in a limb-independent manner.

To objectively differentiate between these two categories, we defined limb-independent cells as having an onset of discharge that differed by more than 40% of the step cycle in the two conditions (see Methods). Using this criterion, 13/43 cells in area 4δc discharging in both conditions were defined as limb-independent (Table II). These limb-independent cells are illustrated by the red symbols in the plots of Fig. 3 that illustrate the relative onset (Fig. 3A) and offset (Fig. 3B) of the discharge activity in the contralateral and ipsilateral lead conditions. Most of these limb-independent cells either discharged with respect to the passage of the forelimb over the obstacle, as in Fig. 2G, or to the period between the passage of the forelimb and the hindlimb (see below). In most of these limb-independent cells the offset also occurred relatively earlier in the ipsilateral lead condition (with respect to the onset of the coClB, Fig. 3B). In contrast, the onset and offset of most of the limb-dependent cells all lay close to the line of equivalence (blue symbols).

### *Spatial Organization*

Given that we found cells discharging during the passage of the forelimbs and the hindlimbs over the obstacle, as well as between the passage of the two limbs, we investigated whether there was any topographical organization, based on discharge patterns, within area 4δc. Spatial separation of different cell groups would suggest that there might be a sequential processing of information within the area. Intermingling of cell types would be indicative of a more distributed organization. To examine this issue, we objectively divided the population into 3 major groups based on the time of the onset and the offset of the period of task-related activity in the contralateral lead condition (Fig. 4A). These groups corresponded to cells showing modified activity before or during the step over the obstacle by the forelimb (e.g., Fig. 2A), to those with modified activity occurring between the forelimbs and the hindlimbs (Figs. 2C, E, F) and to those showing changes during the step over the obstacle by the hindlimb (Fig. 2B) (see legend of Fig. 4A for details). The group with modified activity during the passage of the forelimb over the obstacle was further subdivided into those cells in which the onset began within 0.2 step cycles of the step over the obstacle (step-related, SR) and those in which the onset began earlier than that (step-advanced, SA): five (5/6) of the latter were limb-dependent cells. The division of the population into the 3 principal groups resulted, by definition, in temporally segregated populations of forelimb and hindlimb-related cells and a larger

population of cells that temporally overlapped both the forelimb and hindlimb populations. Each population contained both cells with increased activity (red bars) and those with decreased activity (blue bars). The exemplar cells illustrated in Figs 2A-G are divided between the three main categories (a-g in Fig. 4A).

We then morphed the location from which these cells were recorded onto the flattened map of the pericruciate cortex taken from cat P1 (as in a previous publication, Fortier-Lebel et al. 2021). The plot in Fig. 4B shows a propensity for cells discharging during the passage of the hindlimb (red symbols) to be located more medially in the cortex (8/10, 80%, medial to 3.0 mm), while cells related to the passage of the forelimbs over the obstacle were more frequent in the more lateral regions of area 4 $\delta$ c (18/27, 67%, lateral to 3.0 mm). Cells discharging in the period between the passage of the forelimbs and the hindlimbs were more evenly distributed (16/27, 59% lateral to 3.0 mm). Overall, however, cells discharging during each of the 3 periods were found intermingled throughout the mediolateral extent of area 4 $\delta$ c. We equally observed no spatial distinction between step-related and step-advanced, between limb-dependent and limb-independent cells, or between modulated and unmodulated cells (not illustrated). The analysis therefore provides some support for topographical organization and the possibility of sequential processing within the area but without the clearer demarcations observed in the primary motor cortex.

Receptive fields were located for 19/21 of the cells which were classified as step-related forelimb cells (Table III). Of these, 14/19 had a receptive field that included the contralateral forelimb, with the majority of these being located on the more distal forelimb, including the pads. For the hindlimb cells, receptive fields were determined for 9/10 cells and 8/9 of these had a receptive field located on the contralateral hindlimb. In 6/8 of these cells, the input was from the entire hindlimb with additional input from the forelimb in two of them. For both the forelimb and hindlimb cells, the receptive fields were generally larger than those found in area 4 $\gamma$  (Armstrong & Drew, 1984; Drew, 1993; Widajewicz et al., 1994).

Cells discharging in the period between the passage of the forelimb and hindlimb over the obstacle had more varied receptive fields, but again these receptive fields were generally large. Of the 26/27 cells for which we tested a receptive field, 18/26 had a receptive field that included the hindlimb (Table III). Of these cells, the receptive field of the majority (16/18)

included the entire contralateral hindlimb. An additional 5 cells had a receptive field that was restricted to the forelimb, while for 3 cells we were unable to determine a receptive field.

Cell discharge properties were equally mostly compatible with the effects of ICMS at the location from which cells were recorded. Hindlimb cells, for example, were recorded from 8 sites and in 6/8 sites, ICMS evoked hindlimb movements as the threshold response, mostly at the knee. Forelimb cells were recorded from 17 sites in area 4δc and microstimulation was applied in 16 of these. Movements of the forelimb were evoked from 9 sites (6 distal responses and 3 proximal) while hindlimb responses were produced from only 1 site. No responses were evoked from the other 6 sites. The 27 forelimb-hindlimb cells were recorded from 21 sites and movement of the hindlimbs were evoked from 12/21 of these sites (two of these also produced forelimb movements at the same threshold as the hindlimb movement). All 12 sites included movements of the ankle and/or knee. A further 4 sites produced movement only of the forelimb and 5 sites were without effect.

Table III. Receptive Fields

	Total	<u>Forelimb</u>			<u>Hindlimb</u>			<u>FL+HL</u>	<u>Head</u>	<u>None</u>
		Dist	Prox	All	Dist	Prox	All			
FL(SR)	21	8	5	1	1			1	2	2
HL	10				2		4	2		1
FL-HL	27	4	1		2		11(3)	2		3

Receptive fields for those cells that we tested, organized according to the classification of their discharge patterns (1<sup>st</sup> column) as illustrated in Fig. 4. Receptive field were divided into those that were distal (dist: distal to elbow or knee), proximal (prox) or which included the entire limb. Value in parenthesis for the FL-HL cells indicates that for 3 cells the receptive field also included the trunk. FL+HL, receptive field included forelimb and hindlimb; None, no receptive field was located. Receptive fields were not tested for 1HL cell and for 1FL-HL cell.

*Activity of cells during the ipsilateral lead condition*

As indicated by Fig. 3 (blue symbols), the majority of cells maintained the same temporal relationship of the period of modified activity to the onset of activity in the coCIB during both the contralateral and ipsilateral lead conditions, indicative of a contribution to the control of the contralateral limb regardless of the lead limb. However, the limb-independent

cells (red symbols in Fig. 3) clearly showed differences in the pattern of modified activity during the contralateral and ipsilateral lead condition, indicative of differences in their contribution to the control of motor activity in a given limb in these two conditions. In most of these cells, activity was displaced by a phase difference of  $\sim 0.5$  step cycles as in Fig. 2G, indicative of a contribution to the lead limb, regardless of which limb was the first to step over the obstacle. While the cell illustrated in Fig. 2G discharged during the passage of the forelimb, the cell illustrated in Fig. 5A shows a modification of discharge activity between the passage of the forelimb and the hindlimb over the obstacle. This period of modified activity maintains a constant relationship to the lead limb in the two conditions (Fig. 5Aii). Altogether, 8/13 limb-independent cells showed a constant relationship either to the passage of the lead forelimb over the obstacle or to the time between the passage of the lead fore- and the hindlimb.

In a few cells, there was evidence of more complex activity as illustrated in Fig. 5B. The onset of the task-related period of activity in this cell equally showed a phase difference of  $\sim 0.5$  with respect to the onset of the period of activity in the coCIB between the contralateral and ipsilateral lead conditions (Fig. 5Bi). The end of this period of modified activity, however, occurred at the same time, approximating to the time that the contralateral hindlimb stepped over the obstacle. When triggered on the lead limb in the two conditions (Fig. 5Bii), the onset occurs at the same time as the onset of activity in the CIB of the lead limb, but the offset differs, corresponding to its fixed relationship to the onset of activity in the contralateral hindlimb as indicated by the red and green arrows. Four other cells showed qualitatively similar complex periods of modified activity.

This emphasizes that while most cells in area 4 $\delta$ c show changes in activity related to the execution of the step over the obstacle, other cells in this area may be implicated in more complex aspects of the control of gait modifications.

We also recorded a small population of limb-dependent cells in which activity was modified only during the ipsilateral lead condition (Table II). These cells included a proportion (6/16) in which the discharge activity covaried with the period of activity of the ipsilateral hindlimb. Fig. 5C, for example, illustrates such a cell that discharged only in the ipsilateral lead condition (green trace). The timing of this period of discharge coincided with the period of activity in the ipsilateral sartorius (iSrt) which is indicated by EMG burst #3 (in green) in

Fig. 5Ci. The fixed temporal relationship between cell activity and the end of the period of activity in the iSrt is illustrated in Fig. 5Cii.

Some cells active only in the ipsilateral lead condition were better related to changes in muscle activity in the contralateral limbs. Fig. 5D, for example, illustrates a cell with a receptive field on the contralateral hindlimb. During unobstructed locomotion the discharge activity in the cell was modulated in phase with the activity of the contralateral sartorius (coSrt), as indicated by the blue traces in Fig. 5Dii. It is likely, therefore, that this cell would be related to changes in activity in the contralateral hindlimb. When the activity of this cell was triggered on the period of activity in the coCIB, as in our standard analyses (Fig. 5Di), however, there was no change in activity as the contralateral hindlimb stepped over the obstacle in either the contralateral or ipsilateral lead conditions, but there was a decrease in activity in the preceding step cycle in the ipsilateral lead condition. This decrease in activity is indicated by the arrow and label, B1. When the activity of the cell was synchronized to the onset of activity in the coSrt (Fig. 5Dii), it can be better seen that this decrease in activity (burst B1) occurs in the step cycle preceding the step over the obstacle by the contralateral hindlimb. This pattern of discharge is analogous to that which we previously recorded in some cells in area 4 $\delta$ r (Nakajima et al., 2019) that discharged to the plant of the contralateral forelimb before the passage of the lead, ipsilateral forelimb over the obstacle (see later and Discussion). A small increase in activity (B2) can also be observed during the step over the obstacle by the contralateral hindlimb, not visible in Fig. 5Di because of the effect of smearing. Notably, no cells discharged during the period of activity of the iCIB in the ipsilateral lead condition, although this may be because of the relatively small size of the database.

### *Population Activity*

Despite the presence of cells discharging at discrete periods during the passage of the contralateral limbs over the obstacle in the contralateral lead condition (Fig. 2), the onset of the periods of modified activity in the overall population of cells forms a continuum, as illustrated in Fig. 6Ai. As also indicated by Fig. 4, few of the cells exhibited step-advanced changes of activity in the contralateral lead condition and only 3 cells modified their discharge earlier than 1 step before the step over the obstacle by the forelimb. This is in marked contrast



to area 6iffu which had a large number of cells (74/90, 82%) that showed step-advanced changes of activity in which 45/90 (50%) cells showed such changes of activity more than 2 steps before the step over the obstacle (Nakajima et al., 2019).

The periods of modified activity of the 59 cells that changed their activity when the ipsilateral limb was the first to step over the obstacle showed a similar continuum of activity (Fig. 6Aii). However, in this case, many cells showed a relatively earlier onset of the period of modified activity with respect to the onset of the burst of activity in the coClB than in the contralateral lead condition. Indeed, during the ipsilateral lead condition, changes of activity in 19/59 cells (32%, Table II) were step advanced. This population included 10/13 limb-independent cells (see Figs. 2G, 5A,B).

As illustrated in Fig. 6Aiii, the summed activity from the principal periods of modified discharge (see Methods) during the contralateral lead condition (red trace) covered the period from 1 step before the step over the obstacle to 4 steps after; this is also reflected in the cusum. The peak phase of the activity occurred 1.2 steps after the step over the obstacle. During the ipsilateral lead condition (green lines), the summed activity was phase-advanced with respect to activity during the contralateral lead condition, but the phase of peak activity was similar.

#### *Comparison of population discharge activity from different subregions of area 4*

We compared the pattern of modified activity observed in area 4 $\delta$ c with that of three populations of cells from other subregions of area 4, namely: 1, cells recorded from the hindlimb region of the primary motor cortex, M1 (4 $\gamma$ HL), which included the total population of cells recorded in the publication by Widajewicz et al. (1994); 2, data from the forelimb region of the primary motor cortex (4 $\gamma$ FL) which were taken from Yakovenko and Drew (Yakovenko & Drew, 2015; see also Nakajima T et al. 2019); and 3, a population of cells from adjacent area 4 $\delta$ r which includes the 33 cells detailed in Nakajima et al. (2019) together with 22 additional cells recorded from cats P4 and P5 (Table I).

As illustrated in Fig. 6 and quantified in Table IV, the distribution of the periods of modified activity in these 3 populations showed both similarities and differences with those described for the population from area 4 $\delta$ c. In the contralateral lead condition, the peak of

activity of the summed discharge of the periods of modified activity in the cells in area 4 $\gamma$ HL (Fig. 6Bi and iii) occurred 1.8 steps after the onset of the coCIB, corresponding to the passage of the hindlimb over the obstacle. Using the same criteria for the classification of cells as used for Fig. 4, 41% of cells changed their activity during the step over the obstacle by the hindlimb, while only 16% of cells discharged during the passage of the forelimb (Table IV). The inverse pattern of activity was observed in 4 $\gamma$ FL in which a total of 70% cells modified their discharge activity before and during the passage of the forelimb over the obstacle and only 7% during the passage of the hindlimb. The peak of activity was also relatively early, occurring 0.2 steps after the onset of activity in the coCIB/Br. The pattern of activity in area 4 $\delta$ r during the contralateral lead condition was similar to that in area 4 $\gamma$ FL, but with a total of 41% of cells (FL-SA and Pre-FL) with an onset of discharge earlier than -0.2 step cycles compared to 17% in area 4 $\gamma$ FL. A small proportion of cells in area 4 $\delta$ r changed their activity between the forelimb and hindlimb. Peak activity of the population was also slightly earlier than in area 4 $\gamma$ FL, occurring at a phase of -0.1 steps, i.e., just before the onset of activity in the coCIB/Br (Fig. 6Diii).

Table IV. Comparison of discharge patterns in subdivisions of area 4 during coLead

	4 $\delta$ c(N=114)	4 $\gamma$ FL(N=60)	4 $\gamma$ HL(N=58)	4 $\delta$ r(N=55)
Modulated	46(40%)	55 (92%)	47(81%)	30(55%)
Modified	84(74%)	58(97%)	57(98%)	50(91%)
N: coLead	68(60%)	55(92%)	51(88%)	42(76%)
HL	15%	7%	41%	10%
FL-HL	40%	11%	41%	12 %
FL(all)	40%	70%	16%	62%
Pre-FL	4%	6%	2%	17%
FL(SR)	31%	58%	16%	38%
FL(SA)	9%	11%	0%	24%

Characteristics of the cell discharge in different subdivisions of area 4, including the number and percentage of modulated and modified (task-related) cells together with the number in which discharge was modified during coLead. For the latter, we indicate the percentage of cells discharging at different phases of the step cycle during the coLead condition, as illustrated in Fig. 4A for the population recorded in area 4 $\delta$ c. The cells discharging during the period of activity of the forelimb are divided into those that were step-related (SR) and those that were step advanced (SA), as in Fig. 4A. Pre-FL indicates cells in which discharge activity ended < 0.2 step cycle before coCIB/Br onset.

In the ipsilateral lead condition, as for area 4 $\delta$ c, periods of modified cell activity in areas 4 $\gamma$ HL, 4 $\gamma$ FL, and 4 $\delta$ r were generally phase-advanced with respect to those observed in the contralateral lead condition, as can also be observed in the histograms of the summed activity. Moreover, in the ipsilateral lead condition there was a tendency in the 4 $\gamma$ FL population, and particularly in the 4 $\delta$ r population, for the change in discharge activity to begin before the step over the obstacle. However, the characteristics of the changes in discharge in these two populations during ipsilateral lead were different. Many of the cells in area 4 $\delta$ r (15/48) started to discharge more than 2 steps before the step over the obstacle and, in most cells, this was the only change in activity. As we have discussed previously (Nakajima et al., 2019), we interpret this activity as being related to the need to control the placement of the contralateral limb in front of the obstacle prior to the step over the obstacle by the ipsilateral limb. In area 4 $\gamma$ FL, only 5/54 cells discharged more than 2 steps before the obstacle, and none discharged as early

as those in area 4 $\delta$ r. Moreover, in area 4 $\gamma$ FL we also observed multiple smaller bursts of activity prior to the step over the obstacle that may serve to adjust motor activity leading up to the step over the obstacle.

These results show that the pattern of cell discharge activity varies between the four subdivisions of area 4 that we studied, and that the pattern of activity in area 4 $\delta$ c is intermediate between that observed in the fore- and hindlimb representations of the primary motor cortex.

A more direct comparison of these 4 areas is shown in Fig. 7, in which the cusums describing the periods of task-related activity of these four cortical areas during the contralateral lead condition are superimposed. Both the distributions of the onset of the period of activity of the main burst (Fig. 7A) and of the distribution of the summed activity (Fig. 7B) show the same order of activation. Cells in 4 $\delta$ r are activated initially, followed by cells in 4 $\gamma$ FL and then cells in 4 $\delta$ c, with the cells in 4 $\gamma$ HL being activated last. Activation of cells in area 4 $\delta$ c is thus intermediate between 4 $\gamma$ FL and 4 $\gamma$ HL, commensurate with the preponderance of cells discharging between the passage of the forelimb and of the hindlimb. The Kolmogorov-Smirnov test shows that in both Fig. 7A and Fig. 7B, the distribution of the cells in area 4 $\delta$ r is significantly different from that of each of the other 3 regions ( $p < 0.01$  for all pairs), but that there are no significant differences between the other 3 distributions. Restricting the analysis to only the period between the 5% and 95% activation levels for the onset of activity in area 4 $\delta$ c (between -1 step to +2 steps) shows an additional significant difference between the 4 $\gamma$ FL and the 4 $\gamma$ HL population ( $p=0.01$ ) but no differences between these populations and the 4 $\delta$ c population.

#### *Cortical projections to area 4 $\delta$ c*

We made injections of retrograde tracers limited to area 4 $\delta$ c in 3 cats. Two of these injections were made by using Texas Red (cats Prem9 and Prem10) and the other with Alexa Fluor 488 (cat Prem 7: Table V). All injections were in the more medial regions of the area.

Table V. Labelled cells in different parts of the cerebral cortex following injections into 4 $\delta$ c

Cat	Tracer	Volume	Total Cells	Area5(med)	S1	4 $\gamma$	4 $\delta$ c	4sfu	Area 6	Cing
Prem7	AF	0.70	3085	8%	29%	35%	16%	7%	2%	3%
Prem9	TR	0.85	8449	14%	22%	25%	5%	5%	7%	8%
Prem10	TR	0.45	8406	12%	22%	34%	8%	4%	6%	7%

Total number of cells labelled following each injection together with the percentage of cells labelled in areas in which the average percentage of cell (from the 3 cats)  $\geq 5\%$  of the total. Area 5(med) indicates those regions of area 5a and 5b that are medial to the lateral sulcus; area 6 includes all 4 subdivisions of this cytoarchitectonic area. Volume indicates the total volume of tracer injected in the two sites used for each injection (in microliters).

Data from one example cat (Prem10) is illustrated in Fig. 8. In this cat, a total of 0.45 $\mu$ l of Texas Red was injected into 2 sites in the medial aspect of area 4 $\delta$ c (Fig. 8E,F, 9A); there was no spread into either adjacent areas 4 $\gamma$  or 4sfu. Labelling was particularly strong in the more medial regions of the cerebral cortex. Figs. 8A, B show that the major concentration of cells in these medial regions was observed in the dorsal bank of the cruciate sulcus encompassing areas 4fu, 4sfu, 4 $\delta$ c and 4 $\gamma$ HL. The labelling continued onto the posterior sigmoid gyrus where strong labelling was observed in most areas of the primary somatosensory cortex (S1). Strong labelling was also observed within the ansate sulcus, corresponding to areas 5a and 5b of the PPC. There was also weak labelling around the splenial sulcus, corresponding to the cingulate cortex. In the two more lateral sections (Fig. 8C, D) the labelling in the caudal bank of the cruciate sulcus remained strong and dense labelling was also found within the rostral bank, corresponding to areas 4 $\delta$ r and 4 $\gamma$ FL. There was very little labelling in the ansate sulcus lateral to the lateral sulcus and no labelling in area 7. There was equally very little labelling in any of the subdivisions of area 6 (6 $\alpha\alpha$ , 6 $\alpha\beta$ , 6 $\alpha\gamma$ , or 6iffu) or in area 4 $\delta$ r. Percentage values for the extent of the labelling in different areas can be found in Table V.

The extent of the labelling in this example is shown quantitatively in Figs. 9A, C. In Fig. 9A, the percentage of labelled cells in each 200 $\mu$ m bin is shown by the color of the filled symbols (see Methods as well as legend and key) while in Fig. 9C the same data are represented as contour plots of the density of the labelling (see Methods). In both illustrations it can be

seen that the highest densities of retrogradely labelled cells are to be found in area 4 $\delta$ c and in the medial regions of adjacent area 4 $\gamma$ FL, as well as in S1 and in areas 5a and 5b. This medial region of the PPC corresponds to the region from which cells related to the hindlimb and to forelimb-hindlimb coordination are most prevalent (Lajoie et al., 2010). Labelling in the cingulate cortex was relatively weak (right side of Fig. 9A, C; see also Fig. 8). A very similar pattern of labelling was observed in the other 2 cases that we analyzed as illustrated in Figs. 9B, D and E. For comparison, the results of an injection in area 6iffu in the same cat as illustrated in Fig. 9E is shown in Fig. 9F (see Nakajima et al., 2019). The two injections differ particularly in the regions of cortex within and adjacent to the cruciate sulcus that are labelled, the labelling in area 7, and the density of the labelling in the cingulate cortex.

#### *Corticocortical projections from area 4 $\gamma$*

In a previous study (Andujar & Drew, 2007) we made injections of retrograde tracers in multiple regions of the forelimb and hindlimb representations of the motor cortex (area 4 $\gamma$ ) and examined the projections from the PPC to the injected regions. Data on the projections from subregion 4 $\delta$ c to these same regions were available but were not quantitatively analyzed at the resolution necessary to determine the nature of the connections with these regions. However, the illustrations from that manuscript clearly show retrogradely labelled cell in regions corresponding to area 4 $\delta$ c following injections into both 4 $\gamma$ FL and 4 $\gamma$ HL (Figs. 6, 9 and 10 in Andujar & Drew, 2007). For the current study, we examined this projection in more detail in 1 case in which we made large injections of dextran amines into electrophysiologically defined regions of both 4 $\gamma$ FL and 4 $\gamma$ HL. The results from this cat are compatible with those illustrated qualitatively in our previous publication.

ICMS (11 pulses, each of 0.2ms at a frequency of 330Hz) was used to identify the forelimb and hindlimb representations of area 4 $\gamma$ , as illustrated in Figs. 10A, B. Because of the level of the anesthesia, we needed to use currents of  $\sim$ 100  $\mu$ A to evoke clearly reproducible responses at each site. In penetrations that entered the cortex in the most medial regions of the posterior sigmoid gyrus and that were targeted to the hindlimb representation of M1 within the dorsal bank of the cruciate sulcus, ICMS evoked responses in all three hindlimb flexors that we recorded (see legend) but in none of the forelimb flexor muscles. Conversely, stimulation in the anterior sigmoid gyrus evoked responses in all three forelimb flexor muscles that we

recorded and in none of the hindlimb flexor muscles. After identifying the forelimb and hindlimb regions we made injections of 1.9 $\mu$ l of Texas Red distributed among 4 sites in the forelimb representation and 2.0 $\mu$ l of Alexa Fluor 488 distributed among 4 sites in the hindlimb representation. These large injections were designed to provide an overview of the spatial organization of the projections from 4 $\delta$ c to the fore- and hindlimb regions of the primary motor cortex.

The three tracings illustrated in Figs. 10C-E are taken from different lateralities of the pericruciate cortex (see dorsal view in the inset of Fig. 10E) and show the presence of multiple labelled cells within and surrounding the cruciate sulcus. In medial regions (Fig. 10C), there was labelling from the hindlimb representation (green symbols) particularly within area 4 $\gamma$ . This gave way to predominant labelling from the forelimb representation (red symbols) within area 4 $\delta$ c. There was then mixed labelling from both forelimb and hindlimb representations within area 4 $\delta$ c. In addition, there was labelling in area 5 in the ansate sulcus, predominantly from the hindlimb representation, and labelling from the forelimb representation in areas 6iffu, 6a $\alpha$  and 6a $\gamma$ . This pattern of labelling was maintained at intermediate lateralities of the cortex (Fig. 10D) with, however, a more intermingled representation of the fore- and hindlimb within area 4 $\delta$ c. More laterally (Fig. 10E), cells labelled from the 4 $\gamma$ HL injection were still observed in 4 $\gamma$  in the caudal bank of the cruciate sulcus, while in area 4 $\delta$ c most cells were labelled from the 4 $\gamma$ FL injection. Cells in area 4 $\delta$ r were also labelled from the forelimb representation. Labelling in the posterior bank of the ansate sulcus (area 5) was also mostly from the injection into 4 $\gamma$ FL at this laterality.

A summary of the regions of cortex labelled by the two injections is illustrated in Figs. 10F, G. The injection into the forelimb representation of area 4 (Fig. 10F) produced widespread labelling throughout the cruciate sulcus and the surrounding cortical regions. The bins with major concentrations of labelled cells (red symbols, 80-100% percentiles, see key in Fig. 9A) were located in areas 4 $\gamma$  (mostly lateral and rostral), in area 4 $\delta$  and in lateral regions of area 5. However, weaker labelling was also observed throughout area 6iffu, 6a $\alpha$  and 6a $\gamma$ . Also note the lack of labelling in the caudomedial aspect of the pericruciate sulcus, corresponding to the hindlimb representation of area 4 $\gamma$ . The injection into the hindlimb representation (Fig. 10G) caused the densest labelling in medial regions of area 4 $\delta$ c, in the adjacent regions of area 4 $\gamma$ ,

and in the medial regions of area 5. There was also heavy labelling at the lateral margin of the cruciate sulcus corresponding to that part of area 4 $\gamma$  in which corticospinal cells projecting to the lumbar regions of the spinal cord were found (see Fig. 13, Fortier-Lebel et al., 2021). Fig. 10H synthesizes these data by superimposing the bins with heaviest labelling ( $\geq 80\%$ , see key in Fig. 9A) from the forelimb (red symbols) and hindlimb (green symbols) representations. This shows that although cells in area 4 $\delta$ c which were labelled from the forelimb and hindlimb representation were intermingled, the major concentration of cells projecting to 4 $\gamma$ HL was medial to that projecting to area 4 $\gamma$ FL. This is compatible with the tendency for cells discharging during steps over the obstacle with the forelimb to be located medially to those discharging during steps over the obstacle with the hindlimbs (Fig. 4B).



## Discussion

The results from this study provide the first information on the functional characteristics of cells recorded in area 4 $\delta$ c, lying in the caudal bank of the feline cruciate sulcus. We show that a large proportion of cells in this area modified their discharge activity during the step over the obstacle, including a substantial proportion of cells that modified their discharge between the passage of the contralateral forelimb and hindlimb over the obstacle. We suggest that these latter cells contribute to the coordination of the fore- and hindlimb during voluntary gait modifications. We further suggest that the rostral and caudal regions of area 4 $\delta$ , which have been sometimes treated as distinct regions, should be considered as a single functional area with an important role in regulating interlimb coordination.

### *Contribution of area 4 $\delta$ c to the regulation of interlimb coordination*

We posited in the Introduction that cells involved in directly coordinating fore- and hindlimb activity during gait modifications should show changes in activity between the passage of the forelimbs and the hindlimbs that are largely limb-dependent. Many of the cells recorded in area 4 $\delta$ c showed both of these characteristics, being activated primarily during steps over the obstacle, and then only when the contralateral limb led. This pattern of activation is consistent with a function in assuring that the modification of the activity in the hindlimb is coordinated with that of the forelimb and adapted to take into account the passage of the obstacle under the body.

At the same time, many of these same cells showed no modulation of their discharge activity during unobstructed locomotion and changed their discharge activity only during the steps over the obstacle. This suggests that such cells in area 4 $\delta$ c are primarily involved in forelimb-hindlimb coordination only when there is a need for modification of the baseline pattern, as in this task when cats step over an obstacle. Moreover, although a majority of cells discharged between the passage of the fore- and hindlimbs, there was also a substantial percentage of cells that discharged either during the passage of the forelimb over the obstacle or only during the passage of the hindlimb. As such, area 4 $\delta$ c should not be viewed as an area

that contributes only to interlimb coordination but rather as an area which regulates interlimb coordination as one of its functions.

In addition, despite the preponderance of limb-dependent signals, a smaller population of cells in area 4 $\delta$ c showed a limb-independent modification of activity, showing activity related to the passage of the lead limb over the obstacle. This suggests that while this area is involved primarily in determining the motor pattern in the contralateral limbs (as in the primary motor cortex), it might make an additional contribution to more global aspects of the gait modifications, such as limb selection or limb-independent representations of the position of the obstacle with respect to the body (as in area 5b, Lajoie et al., 2010). Possibly, the limb-independent cells might reflect an intermediate contribution to the transformation of a global signal to a limb-dependent one.

When considering the function of area 4 $\delta$ c, it should be emphasized that there are few, if any, anatomical connections between the forelimb and hindlimb representations of the primary motor cortex in either the cat or the primate (Fig. 10H, Ghosh, 1997a; Hatanaka et al., 2001, see also Capaday et al., 2009). Area 4 $\delta$ c therefore provides a potentially important anatomical substrate for coordinating activity between the fore- and the hindlimb. It receives projections from area 4 $\gamma$ FL that provide information on the state of the forelimb, and it projects to area 4 $\gamma$ HL which regulates muscle activity as the hindlimb is brought over the obstacle (Widajewicz et al., 1994). In addition, it also receives a large input from the medial regions of the PPC, providing information on the passage of the obstacle under the body (see below). We suggest that area 4 $\delta$ c integrates these sources of information to ensure that activity in the hindlimb is appropriately timed and scaled to that of the forelimb. In this view, the motor command that modifies the hindlimb activity is a function of the corticocortical projections from area 4 $\delta$ c to area 4 $\gamma$ HL.

However, we cannot completely rule out other possibilities. For example, it is possible that area 4 $\delta$ c might exert an effect directly on spinal circuits via its corticospinal projections, although these projections are relatively sparse (Ghosh, 1997c). Equally, it might act through the pontomedullary reticular formation, which is also involved in interlimb coordination (Drew et al., 1986; Drew, 1991; Bem et al., 1995; Brustein & Rossignol, 1998; Prentice & Drew,

2001), although again the projections to the brainstem from the caudal bank of the cruciate sulcus to area 4 $\delta$ c are sparse (Rho et al., 1994), making this possibility unlikely.

*A unified role for interlimb coordination in areas 4 $\delta$ c and 4 $\delta$ r*

Ghosh (1997a) divided cytoarchitectonic area 4 $\delta$  into two parts, largely on the differences in strength and pattern of their respective anatomical connections with other cortical areas, including area 4 $\gamma$ . However, there are several reasons to suggest that they should be considered as a single functional area. In addition to the fact that the cytoarchitecture is the same in the two subdivisions, microstimulation at rest and during locomotion produces similar motor activation, although with a stronger bias towards the contralateral forelimb in area 4 $\delta$ r (Fortier-Lebel et al. 2021). In addition, although the relative strength of the cortico-cortical connections to areas 4 $\delta$ c and 4 $\delta$ r show differences, qualitatively they are very similar (Ghosh, 1997a).

On the other hand, the separation of areas 4 $\delta$ c and 4 $\delta$ r is, at first sight, supported by some of the differences in cell characteristics in the two sub-divisions. For example, while cells related to the passage of the forelimbs over the obstacles are found in both 4 $\delta$ c and 4 $\delta$ r, other cell types are concentrated in one area or the other. Thus, in area 4 $\delta$ c, a large proportion of cells discharged between the passage of the forelimbs and the hindlimbs over the obstacle, while such cells were less frequent in area 4 $\delta$ r. In contrast, in area 4 $\delta$ r, we have detailed the presence of a population of cells that discharge when the contralateral forelimb is placed on the support surface in advance of the step over the obstacle by the ipsilateral forelimb (Nakajima et al., 2019) while such cells were rare in area 4 $\delta$ c.

We suggest that a unified view of the apparent differences in cell activity in these two areas can be reconciled if one considers that the underlying function in each subdivision is one of coordination of limb activity in preparation for the upcoming step over the obstacle. Thus, the cells recorded in area 4 $\delta$ r can be viewed as coordinating the activity in the contralateral forelimb to ensure the appropriate step over the obstacle by the ipsilateral limb. The cells in area 4 $\delta$ c discharging between the passage of the forelimb and the hindlimb are more clearly interpreted as coordinating contralateral hindlimb activity on the basis of the passage of the

contralateral forelimb. In addition, cells in both 4 $\delta$ c and 4 $\delta$ r participate in regulating the passage of the contralateral forelimb and hindlimb over the obstacle. Moreover, the data in Fig. 5D raise the possibility that some cells in area 4 $\delta$ c might control placement of the hindlimb in the step before the step over the obstacle in the same way as cells in area 4 $\delta$ r for the forelimb. As such, cells in areas 4 $\delta$ c and 4 $\delta$ r might be considered as having more general features in common than not. Area 4 $\delta$ r and the lateral regions of 4 $\delta$ c are more related to activity in the forelimb and medial 4 $\delta$ c is more related to activity in the hindlimb. In this view, area 4 $\delta$  as a whole can be considered to have a role in coordinating interlimb activity in situations in which the normal pattern of activity during unobstructed locomotion has to be adapted to maneuver around or over obstacles on the basis of visual information.

#### *Area 4 $\delta$ as part of the cortical network controlling locomotion*

Figure 11 summarizes the major cortical projections to and from areas 4 $\delta$ c and 4 $\delta$ r and places these areas into context with other structures that have been demonstrated to participate in the control of visually-guided locomotion. In the figure, we represent regions that are more related to control of the hindlimb in red and those more related to the forelimb in blue. The shading indicates that in several regions there is not a clear demarcation between fore- and hindlimb representations but rather a graded change from one to the other. Major inputs to area 4 $\delta$ c originate from surrounding regions of the motor cortex, from S1 and from area 5. In the case of S1, the inputs are from areas mostly related to hindlimb function, and in the case of area 5 they are from areas that we have previously shown to be involved in hindlimb and in fore-hindlimb coordination (Lajoie et al., 2010). This input from the medial regions of area 5 might be particularly important in transferring information to area 4 $\delta$ c on the predicted location of the obstacle as it passes underneath the body and may be a major source of input driving the cell activity in area 4 $\delta$ c.

Moreover, the more lateral regions of area 4 $\delta$ c receive similar input from the more lateral regions of area 5 (Ghosh, 1997a), where cells discharge before and during steps over the obstacles (Lajoie et al., 2010; Drew & Marigold, 2015; Marigold & Drew, 2017). As such, both areas could contribute to the production and/or regulation of the signals observed in cells in area 4 $\delta$ c. Possibly, the inputs from the more lateral regions of area 5 to the more lateral

regions of area 4 $\delta$ c, in which forelimb-related cells are more concentrated, may make a similar contribution to determining the initiation of the step over the obstacle by the forelimb (Andujar et al., 2010; Drew & Marigold, 2015; Marigold & Drew, 2017).

Moreover, the presence of limb-independent cells in area 4 $\delta$ c suggests that planning is not a serial process passing from area 5b to area 4 $\delta$ c, but rather one in which some activities occur in parallel. Possibly, the transformation from a global signal to a muscle-related one arises through a combination of gating through strongly limb-dependent rhythmical inputs from S1 and surrounding M1, together with transmission of the parietal signals via either corticocortical or subcortical structures. Although the mechanisms remain unclear, the results do suggest that the predominantly limb-independent cell discharge in area 5b is transformed into a predominantly limb-dependent signal in area 4 $\delta$ c and that this latter discharge contributes particularly to the control of interlimb coordination via its connections to the primary motor cortex.

We cannot rule out the possibility that information to area 4 $\delta$ c is transmitted from regions of area 6, including area 6iffu, in which we have also detailed cells discharging in advance of and during the step over the obstacle (Nakajima et al., 2019). However, projections from these areas are relatively weak (Table V; Ghosh, 1997a) suggesting that area 6iffu is not the major determinant of the pattern of activity observed in area 4 $\delta$ c.

### *Comparison to the primate*

Most studies on the cortical control of locomotion, and particularly visually-guided locomotion have been performed on cats (refs in Introduction, see also Beloozerova & Sirota, 1993, 2003) and, to a lesser extent, rodents (DiGiovanna et al., 2016; Miri et al., 2017; Laflamme et al., 2019; Omlor et al., 2019). Data from single unit recording studies in non-human primates is limited and comes mostly from recordings in primary motor cortex during unobstructed locomotion directed at studying the utility of such signals for controlling neuroprosthetic devices (e.g., Fitzsimmons et al., 2009; Capogrosso et al., 2016; Xing et al., 2019). Few studies have examined activity in secondary motor areas in primates during locomotion (Foster et al., 2014). The body of work on cats therefore potentially provides an

important database when considering neuroprosthetic controllers aimed at higher level processes necessitating modification of gait rather than simply producing a rhythmical output. However, in transferring data from one species to another, and especially primates, the question arises as to how similar the control mechanisms are in cats and primates and whether one can make inter-species analogies between different cortical areas. While there are undoubtedly species-specific differences, the available literature from non-human primates (see above) and from human studies (see e.g., Petersen et al., 2001; Petersen et al., 2012), suggest that the functional characteristics of the motor cortical control of locomotion hold across species. Similarly, electroencephalographic recordings from walking humans (Wagner et al., 2014; Wagner et al., 2016) and imaging studies during imagined locomotion (Malouin et al., 2003; Wang et al., 2009) suggest that the overall cortical network involved in locomotion control (Drew & Marigold, 2015) is also similar across species. As such, comparing the results from experiments in cats with those in primates is essential for cross-species transfer of information that is currently impossible to obtain in humans and unavailable in the primate literature.

With respect to the current study, Ghosh, on the basis of his microstimulation and anatomical studies (Ghosh, 1997c, a) proposed that area 4 $\delta$  might be the feline equivalent of the primate SMA. In particular, the presence of a corticospinal projection (Ghosh, 1997c), the presence of a substantial projection from area 4 $\delta$ c to area 4 $\gamma$ , and the presence of a representation of the fore- and hindlimbs in this area are all similar to the properties of primate SMA (Mitz & Wise, 1987; Dum & Strick, 1991; Luppino et al., 1991; Dum & Strick, 1992; Luppino et al., 1993; Luppino et al., 1994; He et al., 1995; Hamadjida et al., 2016).

A major question then is the extent to which the discharge properties of cells in area 4 $\delta$  are similar to those described for cells recorded from the SMA of primates. We have addressed this issue for area 4 $\delta$ r in a previous publication (Nakajima et al., 2019) arguing that the general properties of cells in this subdivision of area 4 $\delta$  are compatible with the properties of cells recorded in primate SMA. Our present results suggest that this is equally true for the cells recorded in area 4 $\delta$ c. Thus, at the simplest level, cells in both area 4 $\delta$  and SMA show changes in discharge activity that occur just before and during a voluntary movement (Tanji & Kurata, 1979; Matsuzaka & Tanji, 1996; Tanji & Mushiake, 1996). Similar changes have been described for the hindlimb, although no cells discharging to both fore- and hindlimb

movements were observed (Tanji & Kurata, 1982). Moreover, we also have a small population of cells that discharge in relationship to activity in the ipsilateral limb during the ipsilateral lead condition, (see Tanji et al., 1988), although we only found cells related to the ipsilateral hindlimb, and not to the ipsilateral forelimb, perhaps a result of insufficient sampling.

With respect to the cells involved in fore-hindlimb coordination in area 4 $\delta$ c, it is difficult to claim similarities in discharge properties between cat area 4 $\delta$  and primate SMA as no one has recorded single cell activity during coordinated movements of the forelimbs and hindlimbs in this area in the primate. However, a study using functional magnetic resonance imaging in subjects making coordinated movements of the wrist and ankle did report increased activity in the SMA (Debaere et al., 2001). In addition, anatomical (He et al., 1995; Hatanaka et al., 2001) and microstimulation (Luppino et al., 1991) studies show that there is a small area of overlap in forelimb and hindlimb representations in primate SMA, where coordination between the fore- and hindlimbs might be favored. However, it should be emphasized that cells that are proposed to be involved in forelimb-hindlimb coordination exert a motor effect only on the hindlimbs. As such, it is quite possible that cells with a function in fore- hindlimb coordination might be found in areas in which microstimulation reveals representation of only the hindlimb, so that overlap of forelimb and hindlimb output areas is not necessarily indicative of, or necessary for, a contribution to fore-hindlimb coordination.

One characteristic that separates SMA from M1 is the presence of cells that signal more complex aspects of a task including differential responses to an instruction, context dependence and the sequence in which movements are performed (Shima & Tanji, 1998; Tanji, 2001; Nakajima et al., 2013; Russo et al., 2020). In fact, pharmacological inactivation and ablation of SMA have been shown to cause deficiency in performing motor sequences (Shima & Tanji, 1998) and bimanual coordination (Brinkman, 1984) in primates. Although we could not manipulate our task in the same manner as in many primate experiments, we consider that the cells that we recorded in area 4 $\delta$  that discharge with respect to the placement of the contralateral limb in anticipation of the step over the obstacle by the ipsilateral limb are such an example of a more complex discharge pattern. Cells in primary motor cortex overwhelmingly discharge maximally during the step over the obstacle by the contralateral limb. The cells in area 4 $\delta$ r discharge in the step before, and we have suggested that this is not to increase the level of

activity in the limb but rather to ensure that it is appropriately placed to allow the gait modification by the ipsilateral limb. We would argue that this is a cell property that is qualitatively similar to that observed in the SMA. Indeed, in some cells, the only discharge from the cell occurred in this specific condition (Nakajima et al., 2019), supporting the view that activity in some cells is highly context-dependent. Similarly, some of the cells in area 4 $\delta$ c showing limb-independent modifications of activity might also be considered as having complex patterns of activity, in that whether the discharge covaries with activity in either the contralateral or ipsilateral limb depends on which limb is the first to step over the obstacle.

Although one may also suggest analogies to studies that have examined the contribution of SMA to bilateral movements (Kermadi et al., 1998; Kazennikov et al., 1999; Donchin et al., 2002) of the limbs or to comparisons of discharge depending in which limb movements were instructed (Hoshi & Tanji, 2004), the nature of the tasks is different. In the bimanual tasks in primates the two limbs are generally controlled to produce a single movement to which both limbs contribute. In studies comparing discharge activity in movements of the contralateral or ipsilateral limbs, only one limb moves at a time. However, in locomotion, even if the activity between the limbs is coordinated, the movement of each limb has to be sequential, and in this condition, activity is biased to the contralateral limb.

In addition to cell properties, there are also some concordances in the anatomical connections of the two areas. For example, as shown for the SMA (Luppino et al., 1993; Fang et al., 2005; Hamadjida et al., 2016), area 4 $\delta$  receives input from area 5 of the PPC and from M1 (see also Ghosh, 1997a). However, while SMA in the primate also receives input from the cingulate cortex, the dorsal and ventral premotor areas (PMd and PMv) (Luppino et al., 1990; Luppino et al., 1993; Wang et al., 2001), in the cat, the inputs to area 4 $\delta$  from these regions are relatively weak (Table V). In addition, we identified a strong input from S1 that does not appear to be found in SMA in the primate, although a small projection was observed after injections into areas 3a and 3b in the marmoset (Krubitzer & Kaas, 1990; Huffman & Krubitzer, 2001). Although we cannot discount the possibility that the labelling of cells in S1 in our study may result from contamination from the injection needle that passed through S1, we saw no evidence of a halo of diffuse tracer in S1, nor any indication of labelled axons leaving this



region. Moreover, injections into area 6iffu (Nakajima et al., 2019), which equally traversed S1 did not lead to labelled cells in this region.

Combined with previous studies, the cellular activity properties during locomotion and the cortico-cortical connectivity shown in the present study strengthen the view that feline area 4 $\delta$  shows several analogies with the primate SMA. Further approaches, including single-unit recordings in primate SMA during locomotion and local inactivation of area 4 $\delta$  in cats, are needed to substantiate this view.

### *Conclusions*

We present arguments in this manuscript to suggest that area 4 $\delta$ c, together with its cytoarchitectonic continuation onto the rostral bank of the cruciate sulcus, area 4 $\delta$ r, should be considered as a single functional region, involved in coordinating limb activity during visually-guided gait modifications. We have suggested two specific situations in which area 4 $\delta$  may make an essential contribution. The first of these is in adjusting the position of the contralateral forelimb, the plant limb, in front of the obstacle so as to permit the passage of the ipsilateral forelimb in the ipsilateral lead condition. The second is in assuring that the hindlimb gait modification is activated at the appropriate time following the passage of the forelimb over the obstacle in the contralateral lead condition. In most cells this activity is lateralized to control the execution of movements of the contralateral limb, in contrast to activity in the PPC (Andujar et al., 2010; Drew & Marigold, 2015; Marigold & Drew, 2017) and area 6iffu (Nakajima et al., 2019) which provide more global, non-lateralized, information.

Although we are using the cat as a model for studying secondary motor areas, requirements for interlimb coordination are as important in primates as they are for cats. Many primates, such as macaques, adopt quadrupedal gaits (see e.g. Mori et al., 1996) and face the same challenges during overground locomotion as cats. Moreover, as we have previously suggested (Lajoie et al., 2010), cortical areas such as the PPC and area 4 $\delta$  that are involved in interlimb coordination during locomotion, may well have evolved in primates to equally control the coordination of activity in the fore- and hindlimbs based on the need to control the appropriate sequence and timing of activity required for visually guided arboreal locomotion.

## **Acknowledgements**

We would like to acknowledge the assistance of T Ariel, M. Bourdeau, N. De Sylva, P. Drapeau, F. Lebel and J. Soucy for technical assistance in the performance and analysis of these experiments. We thank Dr. Stephane Menard for his excellent veterinary assistance and acknowledge the participation of Nabiha Yahiaoui in some of these experiments. We thank Drs. Elaine Chapman and Numa Dancause for helpful comments on this manuscript. This work was supported by an operating grant (PJT-156281) from the CIHR (T. D.) and JSPS KAKENHI Fostering Joint International Research (A) Grant Number JP19KK0414 (T. N.). N. Fortier-Lebel received a studentship from the Fonds de Recherche Santé, Quebec (FRQS).

## Reference list

- Andujar, J.-E., & Drew, T. (2007). Organization of the projections from the posterior parietal cortex to the rostral and caudal motor cortex of the cat. *J.Comp.Neurol.*, *504*, 17-41.
- Andujar, J.-E., Lajoie, K., & Drew, T. (2010). A contribution of area 5 of the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion: limb-specific and limb-independent effects. *J.Neurophysiol*, *103*, 986-1006.
- Archibald, F. (Retrieved October 30, 2020). *Warping Using Thin Plate Splines*. MATLAB Central File Exchange.
- Armstrong, D. M., & Drew, T. (1984). Topographical localisation in the motor cortex of the cat for somatic afferent responses and evoked movements. *J.Physiol.*, *350*, 33-54.
- Avendaño, C., Isla, A. J., & Rausell, E. (1992). Area 3a in the cat. II. Projections to the motor cortex and their relations to other corticocortical connections. *J.Comp.Neurol.*, *321*, 373-386.
- Avendano, C., Rausell, E., Perez-Aguilar, D., & Isorna, S. (1988). Organization of the association cortical afferent connections of area 5: A retrograde tracer study in the cat. *J.Comp.Neurol.*, *278*, 1-33.
- Batschelet, E. (1981). *Circular statistics in biology*. Academic Press.
- Beloozerova, I. N., & Sirota, M. G. (2003). Integration of motor and visual information in the parietal area 5 during locomotion. *J.Neurophysiol*, *90*(2), 961-971. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904498>
- Beloozerova, I. N., & Sirota, M. G. (1993). The role of the motor cortex in the control of accuracy of locomotor movements in the cat. *J.Physiol.*, *461*, 1-25.
- Bem, T., Górska, T., Majczynski, H., & Zmyslowski, W. (1995). Different patterns of fore-hindlimb coordination during overground locomotion in cats with ventral and lateral spinal lesions. *Exp.Brain Res.*, *104*, 70-80.
- Berman, A. L. (1968). *The brainstem of the cat. A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates*. Univ. of Wisconsin Press.

- Brinkman, C. (1984). Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: short- and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. *J Neurosci*, *4*(4), 918-929.
- Brustein, E., & Rossignol, S. (1998). Recovery of locomotion after ventral and ventrolateral spinal lesions in the cat. I. Deficits and adaptive mechanisms. *Journal of Neurophysiology*, *80*(3), 1245-1267.
- Capaday, C., Ethier, C., Brizzi, L., Sik, A., vsn Vreeswijk, C., & Gingras, D. (2009). On the nature of the intrinsic connectivity of the cat motor cortex: evidence for a recurrent neural network topology. *J.Neurophysiol*, *102*, 2131-2141.
- Capogrosso, M., Milekovic, T., Borton, D., Wagner, F., Moraud, E. M., Mignardot, J.-B., Buse, N., Gandar, J., Barraud, Q., Xing, D., Rey, E., Duis, S., Jianzhong, Y., Ko, W. K. D., Li, Q., Detemple, P., Denison, T., Micera, S., Bezaud, E., Bloch, J., & Courtine, G. (2016). A brain–spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates [Letter]. *Nature*, *539*(7628), 284-288. <https://doi.org/10.1038/nature20118>
- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2010). Neural mechanisms for interacting with a world full of action choices. *Annu.Rev.Neurosci.*, *33*, 269-298.
- Dea, M., Hamadjida, A., Elgbeili, G., Quessy, S., & Dancause, N. (2016). Different Patterns of Cortical Inputs to Subregions of the Primary Motor Cortex Hand Representation in *Cebus apella*. *Cereb Cortex*, *26*(4), 1747-1761. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv324>
- Debaere, F., Swinnen, S. P., Beatse, E., Sunaert, S., Van Hecke, P., & Duysens, J. (2001). Brain areas involved in interlimb coordination: a distributed network. *Neuroimage*, *14*(5), 947-958. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0892>
- DiGiovanna, J., Dominici, N., Friedli, L., Rigosa, J., Duis, S., Kreider, J., Beauparlant, J., van den Brand, R., Schieppati, M., Micera, S., & Courtine, G. (2016). Engagement of the Rat Hindlimb Motor Cortex across Natural Locomotor Behaviors. *J Neurosci*, *36*(40), 10440-10455. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4343-15.2016>
- Donchin, O., Gribova, A., Steinberg, O., Mitz, A. R., Bergman, H., & Vaadia, E. (2002). Single-unit activity related to bimanual arm movements in the primary and supplementary motor cortices. *J.Neurophysiol*, *88*, 3498-3517.

- Drew, T. (1991). Functional organization within the medullary reticular formation of the intact unanaesthetized cat. III. Microstimulation during locomotion. *J.Neurophysiol.*, *66*, 919-938.
- Drew, T. (1993). Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *J.Neurophysiol.*, *70*, 179-199.
- Drew, T. (1988). Motor cortical cell discharge during voluntary gait modification. *Brain Res.*, *457*, 181-187.
- Drew, T., & Doucet, S. (1991). Application of circular statistics to the study of neuronal discharge during locomotion. *J.Neurosci.Methods*, *38*, 171-181.
- Drew, T., Dubuc, R., & Rossignol, S. (1986). Discharge patterns of reticulospinal and other reticular neurons in chronic, unrestrained cats walking on a treadmill. *J.Neurophysiol.*, *55*, 375-401.
- Drew, T., & Marigold, D. S. (2015). Taking the next step: cortical contributions to the control of locomotion. *Current Opinion in Neurobiol.*, *33*, 25-33.
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (1992). Medial wall motor areas and skeletomotor control. *Curr.Opin.Neurobiol.*, *2*, 836-839.
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (1991). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J.Neurosci.*, *11*, 667-689.
- Fang, P. C., Stepniewska, I., & Kaas, J. H. (2005). Ipsilateral cortical connections of motor, premotor, frontal eye, and posterior parietal fields in a prosimian primate, *Otolemur garnetti*. *J Comp Neurol*, *490*(3), 305-333. <https://doi.org/10.1002/cne.20665>
- Fitzsimmons, N., Lebedev, M., Peikon, I., & Nicolelis, M. A. L. (2009). Extracting kinematic parameters for monkey bipedal walking from cortical neuronal ensemble activity. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *3*. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.003.2009>
- Fortier-Lebel, N., Nakajima, T., yahiaoui, N., & Drew, T. (2021). Microstimulation of the premotor cortex of the cat produces phase-dependent changes in locomotor activity. *Cerebral Cortex*, *in press*.

- Foster, J. D., Nuyujukian, P., Freifeld, O., Gao, H., Walker, R., S. I. R., T, H. M., Murmann, B., M, J. B., & Shenoy, K. V. (2014). A freely-moving monkey treadmill model. *J Neural Eng*, 11(4), 046020. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/11/4/046020>
- Frigon, A. (2017). The neural control of interlimb coordination during mammalian locomotion. *J Neurophysiol*, 117(6), 2224-2241. <https://doi.org/10.1152/jn.00978.2016>
- Ghosh, S. (1997a). Comparison of the cortical connections of areas 4gamma and 4d in the cat cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 388(3), 371-396.
- Ghosh, S. (1997b). Cytoarchitecture of sensorimotor areas in the cat cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 388(3), 354-370.
- Ghosh, S. (1997c). Identification of motor areas of the cat cerebral cortex based on studies of cortical stimulation and corticospinal connections. *J.Comp.Neurol.*, 380, 191-214.
- Grillner, S. (1981). Control of locomotion in bipeds, tetrapods and fish. In V. B. Brooks (Ed.), *Handbook of Physiology, Vol II, Part 2* (pp. 1179-1236). American Physiological Society.
- Hamadjida, A., Dea, M., Deffeyes, J., Quessy, S., & Dancause, N. (2016). Parallel Cortical Networks Formed by Modular Organization of Primary Motor Cortex Outputs. *Current Biology*, 26(13), 1737-1743. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.068>
- Hassler, R., & Muhs-Clement, K. (1964). Architektonischer aufbau des sensomotorischen und parietalen cortex der katze. *J.Hirnforsch.*, 6, 377-420.
- Hatanaka, N., Nambu, A., Yamashita, A., Takada, M., & Tokuno, H. (2001). Somatotropic arrangement and corticospinal inputs of the hindlimb region of the primary motor cortex in the macaque monkey. *Neurosci.Res.*, 40, 9-22.
- He, S.-Q., Dum, R. P., & Strick, P. L. (1995). Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: Motor areas on the medial surface of the hemisphere. *J.Neurosci.*, 15, 3284-3306.
- Hoshi, E., & Tanji, J. (2004). Differential roles of neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas: From information retrieval to motor planning and execution. *J.Neurophysiol.*, 92(3482), 3499.

- Huffman, K. J., & Krubitzer, L. (2001). Area 3a: topographic organization and cortical connections in marmoset monkeys. *Cereb Cortex*, *11*(9), 849-867. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.9.849>
- Jiang, W., & Drew, T. (1996). Effects of bilateral lesions of the dorsolateral funiculi and dorsal columns at the level of the low thoracic spinal cord on the control of locomotion in the adult cat .1. Treadmill walking. *J.Neurophysiol.*, *76*, 849-866.
- Kazennikov, O., Hyland, B., Corboz, M., Babalian, A., Rouiller, E. M., & Wiesendanger, M. (1999). Neural activity of supplementary and primary motor areas in monkeys and its relation to bimanual and unimanual movement sequences. *Neuroscience*, *89*(3), 661-674.
- Kermadi, I., Liu, Y., Tempini, A., Calciati, E., & Rouiller, E. M. (1998). Neuronal activity in the primate supplementary motor area and the primary motor cortex in relation to spatio-temporal bimanual coordination. *Somatosens.Mot.Res*, *15*, 287-308.
- Krubitzer, L. A., & Kaas, J. H. (1990). The organization and connections of somatosensory cortex in marmosets. *J Neurosci*, *10*(3), 952-974. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-03-00952.1990>
- Laflamme, O. D., Lemieux, M., Thiry, L., & Bretzner, F. (2019). DSCAM Mutation Impairs Motor Cortex Network Dynamic and Voluntary Motor Functions. *Cereb Cortex*, *29*(6), 2313-2330. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy097>
- Lajoie, K., Andujar, J.-E., Pearson, K. G., & Drew, T. (2010). Neurons in area 5 of the posterior parietal cortex in the cat contribute to interlimb coordination during visually guided locomotion: a role in working memory. *J.Neurophysiol*, *103*, 2234-2254.
- Lipski, J. (1981). Antidromic activation of neurones as a analytical tool in the study of the central nervous system. *J.Neurosci.Meth.*, *4*, 1-32.
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., & Rizzolatti, G. (1993). Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, *338*(1), 114-140. <https://doi.org/doi:10.1002/cne.903380109>
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., & Rizzolatti, G. (1994). Corticospinal projections from mesial frontal and cingulate areas in the monkey. *Neuroreport*, *5*, 2545-2548.
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. M., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (1991). Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex:

- an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 311(4), 463-482. <https://doi.org/10.1002/cne.903110403>
- Luppino, G., Matelli, M., & Rizzolatti, G. (1990). Cortico-cortical connections of two electrophysiologically identified arm representations in the mesial agranular frontal cortex. *Exp.Brain Res.*, 82, 214-218.
- Malouin, F., Richards, C. L., Jackson, P. L., Dumas, F., & Doyon, J. (2003). Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: a PET study. *Hum.Brain Mapp.*, 19(1), 47-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12731103>
- Marigold, D. M., & Drew, T. (2017). Posterior parietal cortex estimates the relationship between object and body location during locomotion. *eLife*.
- Marigold, D. S., Andujar, J.-E., Lajoie, K., & Drew, T. (2011). Motor planning of locomotor adaptations on the basis of vision: The role of the posterior parietal cortex. *Prog. Brain Res*, 188, 83-100.
- Marigold, D. S., & Drew, T. (2011). Contribution of cells in the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion in the cat: effects of temporary visual interruption. *J.Neurophysiol*, 105, 2457-2470.
- Matsuzaka, Y., & Tanji, J. (1996). Changing directions of forthcoming arm movements: Neuronal activity in the presupplementary and supplementary motor area of monkey cerebral cortex. *J.Neurophysiol.*, 76, 2327-2342.
- McVea, D. A., Taylor, A. J., & Pearson, K. G. (2009). Long-lasting working memories of obstacles established by foreleg stepping in walking cats require area 5 of the posterior parietal cortex. *J.Neurosci.*, 29(29), 9396-9404. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0746-09.2009>
- Miri, A., Warriner, C. L., Seely, J. S., Elsayed, G. F., Cunningham, J. P., Churchland, M. M., & Jessell, T. M. (2017). Behaviorally Selective Engagement of Short-Latency Effector Pathways by Motor Cortex. *Neuron*, 95(3), 683-696.e611. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.042>
- Mitz, A. R., & Wise, S. P. (1987). The somatotopic organization of the supplementary motor area: intracortical microstimulation mapping. *J.Neurosci.*, 7, 1010-1021.

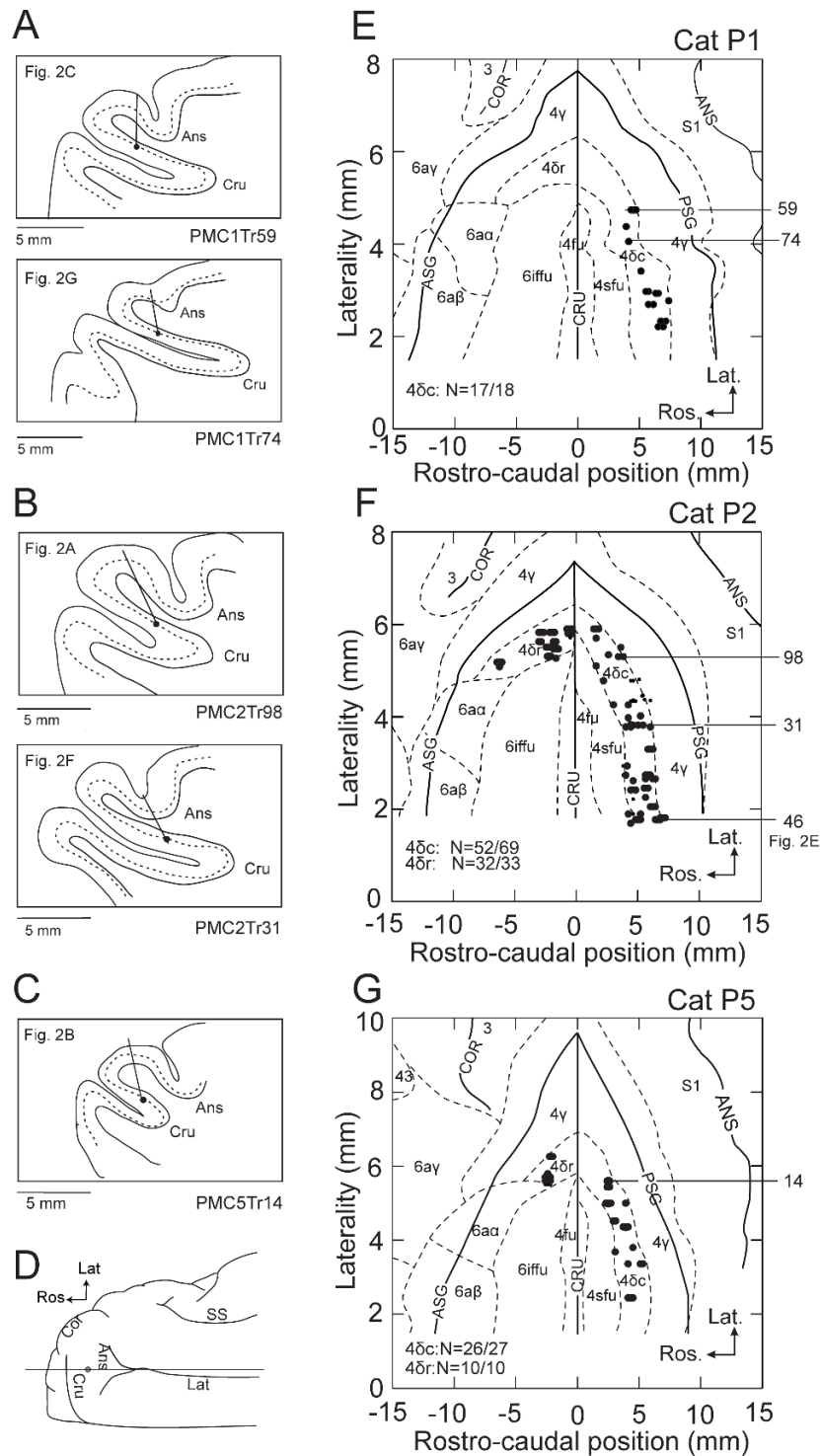


- Mori, S., Miyashita, E., Nakajima, K., & Asanome, M. (1996). Quadrupedal locomotor movements in monkeys (*M-fuscata*) on a treadmill: Kinematic analyses. *Neuroreport*, 7, 2277-2285.
- Nakajima, T., Fortier-Lebel, N., & Drew, T. (2019). Premotor Cortex Provides a Substrate for the Temporal Transformation of Information During the Planning of Gait Modifications. *Cerebral Cortex*, 29(12), 4982-5008. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz039>
- Nakajima, T., Hosaka, R., Tsuda, I., Tanji, J., & Mushiake, H. (2013). Two-Dimensional Representation of Action and Arm-Use Sequences in the Presupplementary and Supplementary Motor Areas. *The Journal of Neuroscience*, 33(39), 15533-15544. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0855-13.2013>
- Okabe, M., & Ito, K. (2002). Colour universal design (CUD) - how to make figures and presentations that are friendly to colorblind people. <https://jfly.uni-koeln.de/color/>.
- Omlor, W., Wahl, A. S., Sipilä, P., Lütcke, H., Laurenczy, B., Chen, I. W., Sumanovski, L. T., van 't Hoff, M., Bethge, P., Voigt, F. F., Schwab, M. E., & Helmchen, F. (2019). Context-dependent limb movement encoding in neuronal populations of motor cortex. *Nat Commun*, 10(1), 4812. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12670-z>
- Palmer, C. I. (1978). A microwire technique for recording single neurons in unrestrained animals. *Brain.Res.Bull.*, 3, 285-289.
- Pearson, K., & Gramlich, R. (2010). Updating neural representations of objects during walking. *Ann N Y Acad Sci*, 1198, 1-9. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05422.x>
- Petersen, N., Butler, J. E., Marchand-Pauvert, V., Fisher, R., Ledebt, A., Pyndt, H. S., Hansen, N. L., & Nielsen, J. B. (2001). Suppression of EMG activity by transcranial magnetic stimulation in human subjects during walking. *J.Physiol.*, 537, 651-656.
- Petersen, T. H., Willerslev-Olsen, M., Conway, B. A., & Nielsen, J. B. (2012). The motor cortex drives the muscles during walking in human subjects. *J Physiol*, 590(Pt 10), 2443-2452. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.227397>
- Prentice, S. D., & Drew, T. (2001). Contributions of the reticulospinal system to the postural adjustments occurring during voluntary gait modifications. *J.Neurophysiol*, 85, 679-698.

- Rho, M.-J., Cabana, T., Matsuyama, K., & Drew, T. (1994). A study of the corticoreticular pathway in the cat using retrograde tracers. *Soc.Neurosci.Abstr.*, 20.
- Rizzolatti, G., L. C., M, F.-D., & S, R. (2014). Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. *Physiol Rev.*, 94, 655-706.
- Rossignol, S. (1996). Neural control of stereotypic limb movements. In L. B. Rowell & J. T. Sheperd (Eds.), *Handbook of physiology. Section 12. Regulation and integration of multiple systems* (5 ed., pp. 173-216). American Physiological society.
- Russo, A. A., Khajeh, R., Bittner, S. R., Perkins, S. M., Cunningham, J. P., Abbott, L. F., & Churchland, M. M. (2020). Neural Trajectories in the Supplementary Motor Area and Motor Cortex Exhibit Distinct Geometries, Compatible with Different Classes of Computation. *Neuron*, 107(4), 745-758.e746.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.05.020>
- Shima, K., & Tanji, J. (1998). Both Supplementary and Presupplementary Motor Areas Are Crucial for the Temporal Organization of Multiple Movements. *Journal of Neurophysiology*, 80(6), 3247-3260. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.6.3247>
- Tanji, J. (2001). Sequential organization of multiple movements: involvement of cortical motor areas. *Annu.Rev.Neurosci.*, 24, 631-651.
- Tanji, J., & Kurata, K. (1982). Comparison of movement related activity in two cortical motor areas of primates. *J.Neurophysiol.*, 48, 633-653.
- Tanji, J., & Kurata, K. (1979). Neuronal activity in the cortical supplementary motor area related with distal and proximal forelimb movements. *Neurosci.Lett.*, 12, 201-206.
- Tanji, J., & Mushiake, H. (1996). Comparison of neuronal activity in the supplementary motor area and primary motor cortex. *Cognit.Brain Res.*, 3, 143-150.
- Tanji, J., Okano, K., & Sato, K. C. (1988). Neuronal activity in cortical motor areas related to ipsilateral, contralateral and bilateral digit movements of the monkey. *J.Neurophysiol*, 60, 325-343.
- Wagner, J., Makeig, S., Gola, M., Neuper, C., & Müller-Putz, G. (2016). Distinct  $\beta$  Band Oscillatory Networks Subserving Motor and Cognitive Control during Gait Adaptation. *The Journal of Neuroscience*, 36(7), 2212-2226.  
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.3543-15.2016>

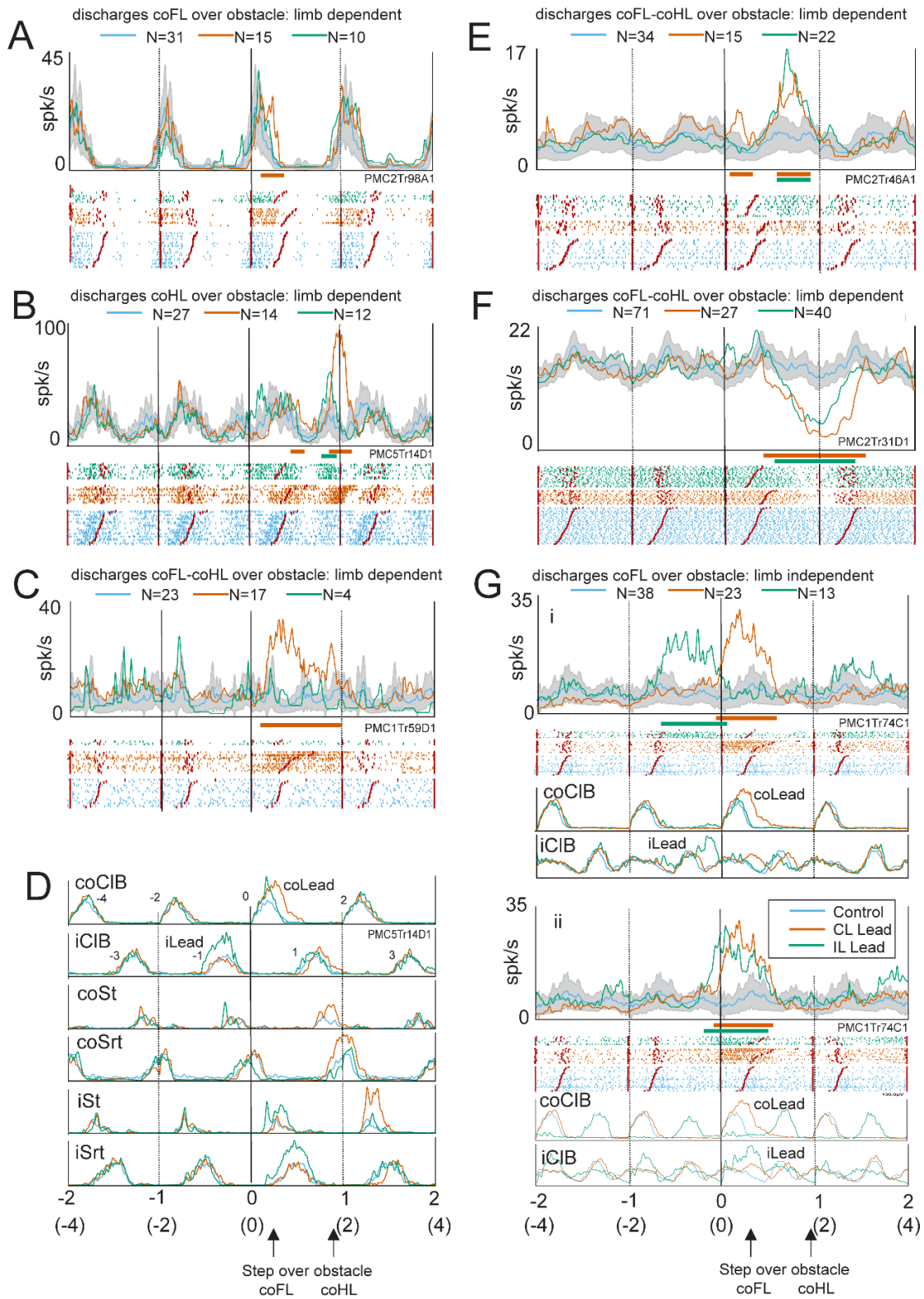
- Wagner, J., Solis-Escalante, T., Scherer, R., Neuper, C., & Müller-Putz, G. (2014). It's how you get there: Walking down a virtual alley activates premotor and parietal areas. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00093>
- Wang, J., Wai, Y., Weng, Y., Ng, K., Huang, Y. Z., Ying, L., Liu, H., & Wang, C. (2009). Functional MRI in the assessment of cortical activation during gait-related imaginary tasks. *J Neural Transm (Vienna)*, 116(9), 1087-1092. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0269-y>
- Wang, Y., Shima, K., Sawamura, H., & Tanji, J. (2001). Spatial distribution of cingulate cells projecting to the primary, supplementary, and pre-supplementary motor areas: a retrograde multiple labeling study in the macaque monkey. *Neurosci Res*, 39(1), 39-49. [https://doi.org/10.1016/s0168-0102\(00\)00198-x](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(00)00198-x)
- Widajewicz, W., Kably, B., & Drew, T. (1994). Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. II. Cells related to the hindlimbs. *J. Neurophysiol.*, 72, 2070-2089.
- Wong, C., Pearson, K. G., & Lomber, S. G. (2017). Contributions of Parietal Cortex to the Working Memory of an Obstacle Acquired Visually or Tactilely in the Locomoting Cat. *Cerebral Cortex*, 1-16. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx186>
- Xing, D., Aghagolzadeh, M., Truccolo, W., & Borton, D. (2019). Low-Dimensional Motor Cortex Dynamics Preserve Kinematics Information During Unconstrained Locomotion in Nonhuman Primates. *Front Neurosci*, 13, 1046. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01046>
- Yakovenko, S., & Drew, T. (2015). Similar Motor Cortical Control Mechanisms for Precise Limb Control during Reaching and Locomotion. *The Journal of Neuroscience*, 35(43), 14476-14490. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1908-15.2015>

## Figures



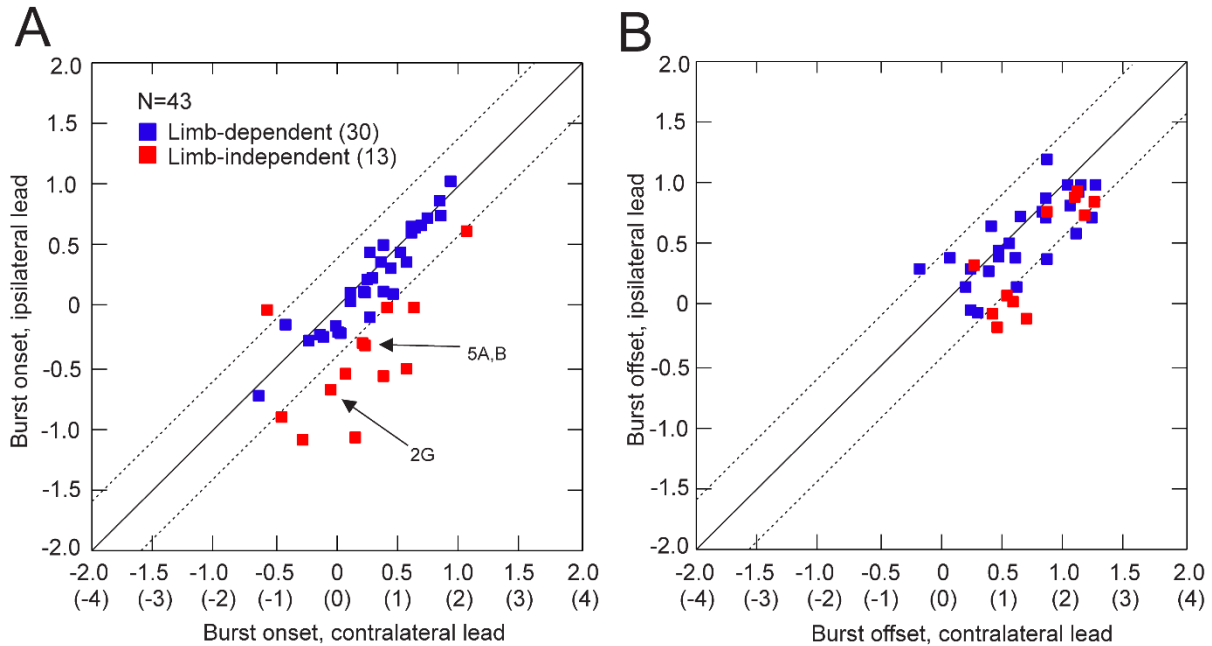
**Figure 1. Histological localization of the recordings:** A-C: reconstructions of selected penetrations in area 4δc in cats P1 (A), P2 (B) and P5 (C) corresponding to cells illustrated in Fig. 2 (correspondence with Fig. 2 in top left of each rectangle). Dashed line indicates layer V

of the cortex and the filled symbol indicates the location of the recording. D: surface view of the cat's brain; the horizontal line indicates the approximate location of the section shown in C. E-G: flattened representation of the pericruciate cortex, illustrating the location of all cells (circles) recorded in areas 4 $\delta$ c and 4 $\delta$ r in each cat. Larger symbols indicate cells that showed changes in activity either during unobstructed locomotion and/or during steps over the obstacle. Cells with identical coordinates have been jittered by 0.2 mm. Dashed lines indicate divisions between cytoarchitectonic regions; solid vertical lines indicate the fundus of the cruciate sulcus (CRU), the lip of the anterior and posterior sigmoid gyrus (ASG and PSG, respectively), the fundus of the ansate sulcus (ANS) and the fundus of the coronal sulcus (COR). Horizontal lines indicate the location of the penetrations illustrated in A-C; the location of the cell illustrated in Fig. 2E is also illustrated in Fig. 1F. Other abbreviations: Lat, lateral sulcus; N, number of modified and/or modulated cells as a function of the number of total cells recorded in areas 4 $\delta$ c and 4 $\delta$ r; SS, suprasylvian sulcus.



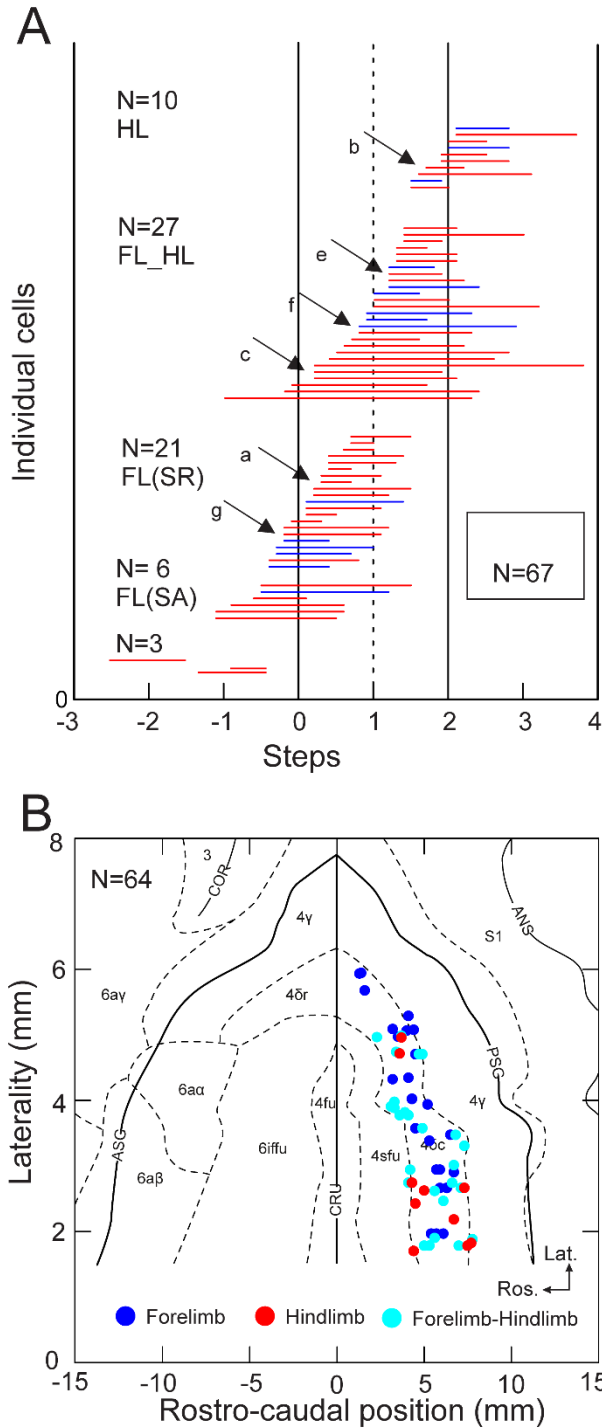
**Figure 2. Examples of task-related cells in area 4 $\delta$ c.** A-C: 3 examples of limb-dependent cells, modified only (A,C) or primarily (B) during the contralateral lead condition (red traces).

E,F: two limb-dependent cells that each discharged similarly during the contralateral and ipsilateral lead conditions. For each of these cells in A-C and E,F, we illustrate peri-event histograms (PEHs), and raster displays of cell activity synchronized to the onset of activity in the cleidobrachialis or brachialis (coCIB/Br) in both the contralateral and ipsilateral lead condition: see EMGs in D and Gi. G: an example of a limb-independent cell. In Gi, the activity is triggered on the coCIB in both conditions, as for A-F, while in Gii, the data are triggered on the onset of activity in the CIB of the lead limb. All raster displays are rank-ordered according to the duration of the flexor burst. Red traces indicate the contralateral lead condition; green traces represent the ipsilateral lead condition; blue traces indicate activity during unobstructed (control) locomotion (see key in part Gii). Shaded areas around the blue traces on the PEHs indicate the interval of confidence ( $P=0.01$ ) of the standard error of the mean of the control activity. Red horizontal line below the PEH indicates significant task-related modifications in discharge activity during contralateral lead; green line indicates significant activity during the ipsilateral lead. D: Averaged EMG activity recorded simultaneously with the cell illustrated in B. Vertical black lines in A-G delimit step cycles (-2 to +2). Numbers in parentheses below the x-axis and adjacent to the coCIB and iCIB muscle bursts indicate steps with respect to the step over the obstacle. Abbreviations: coLead, step over the obstacle when the contralateral limb leads; iLead, activity when the ipsilateral limb leads; N, number of step cycles included for each condition and the control; Srt, anterior head of sartorius; St, semitendinosus. The color key in part Gii pertains to the entire figure.



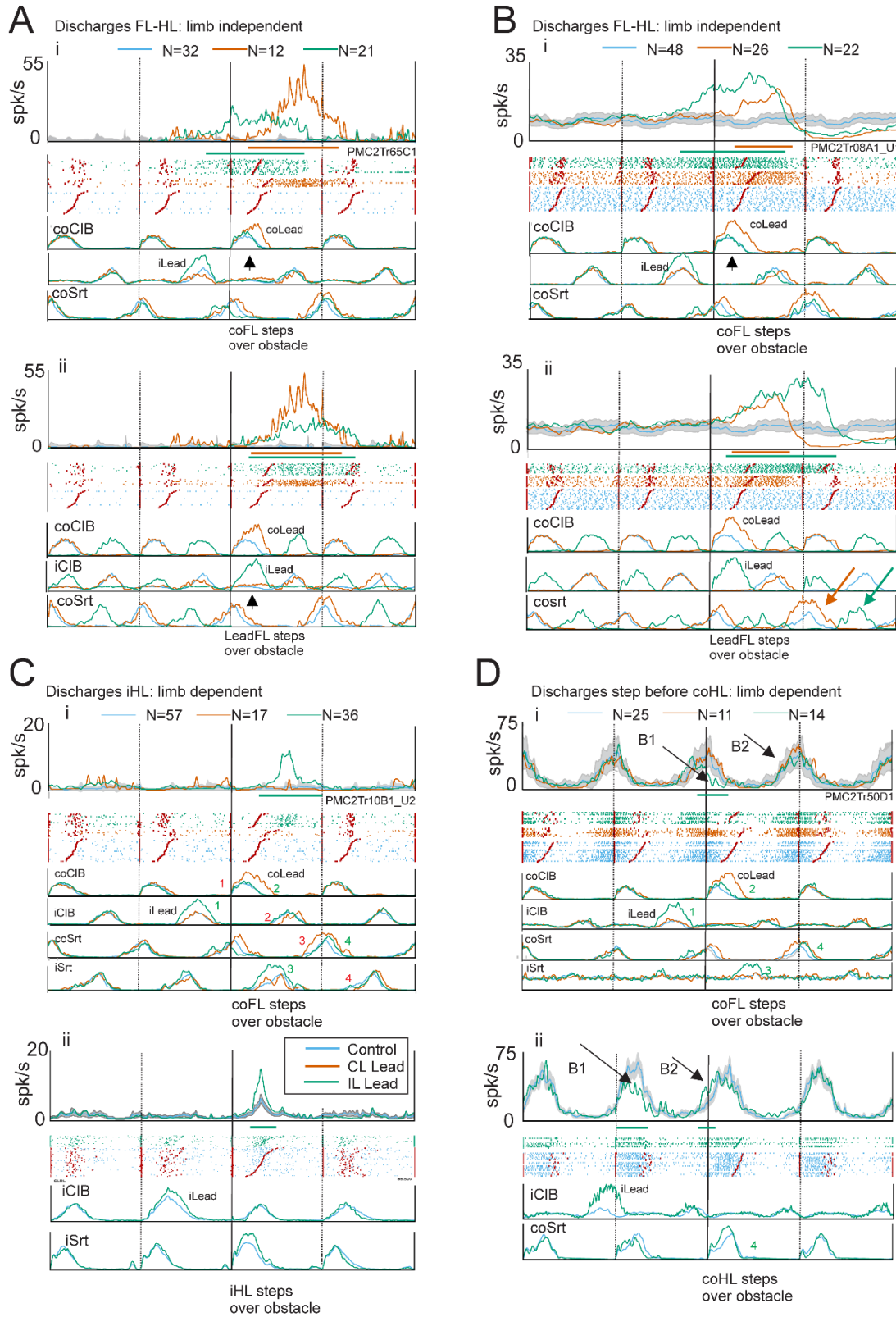
**Figure 3. Relative timing of the onset and offset of cell activity in area 4δc.** A: the phase of the onset of cell activity in the ipsilateral lead condition is plotted as a function of the phase of onset in the contralateral lead condition for those cells that showed task-related activity in both conditions. Blue symbols indicate limb-dependent cells; red symbols indicate limb-independent cells. Solid diagonal line indicates the line of equivalence; dotted lines delimit cells in which the onset of the modification in activity occurred 0.4 step cycles earlier or later in the ipsilateral than the contralateral lead condition. B: similar plot for the phase of offset of activity. In all cases, phases are calculated with respect to the onset of the period of activity in the coCIB/Br. ‘2G’ indicates the cell illustrated in Fig. 2G. ‘5A,B’. indicates the cells illustrated in Figs. 5A,B. Values in parentheses indicate steps.





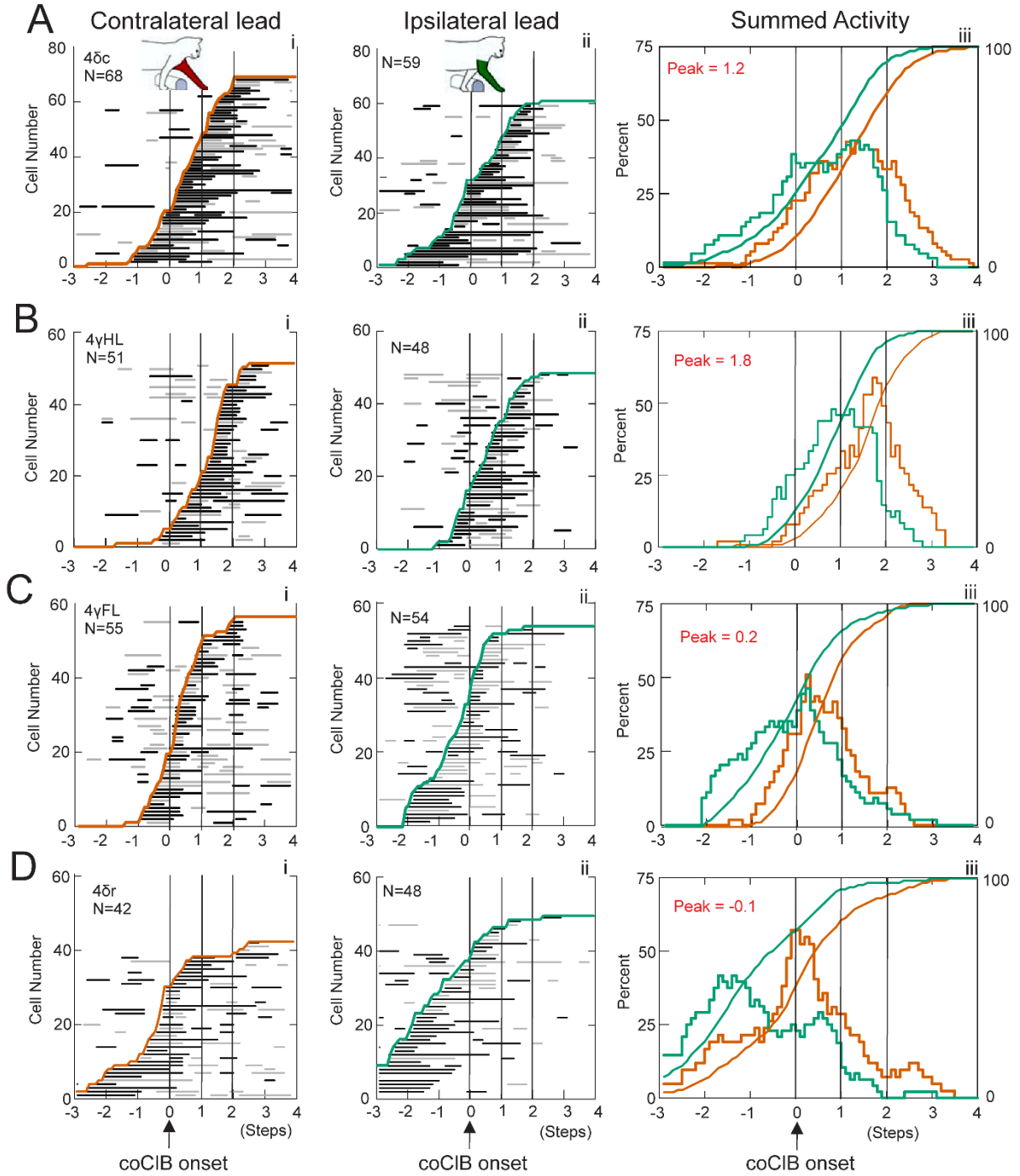
**Figure 4. Spatial representation of the population of cells recorded in area 4δc.** A: the population of cells is divided into three main groups (forelimb, FL; hindlimb, HL; and forelimb-hindlimb, FL-HL) according to the phase of the modified cell activity with respect to the onset of the coClB/Br in the contralateral lead condition. We also show the activity of a small number of cells (N=3) that discharged only in advance of the step over the obstacle. Cells

active during the passage of the forelimb were defined as those in which the onset of activity began before the end of the burst of activity in the coCIB ( $<0.8$  steps,  $\equiv 0.4$  step cycles) and ended  $< 1.6$  steps after the onset of activity in the coCIB, approximating to the onset of activity in the coSrt. These FL cells were then divided into 2 subgroups depending on whether cell discharge began during, or just before (less than 0.2 step cycles) the step over the obstacle (step-related, SR cells) or earlier than that (step-advanced, SA cells). Cells active during the passage of the hindlimb were defined as those whose onset was  $> 1.5$  steps after the onset of activity in the coCIB. Cells discharging between the passage of the forelimb and the hindlimb were defined as those whose discharge began  $<1.5$  steps after the onset of activity in the coCIB and in which the end of the period of discharge was  $> 1.6$ . Only the principal burst of activity is plotted. (One cell was unclassified and is not plotted, hence  $N=67$  and not 68). Cells illustrated in Fig. 2A-G are indicated by the respective letters (a-g) and arrows) B: localization of the 3 main groups of cells morphed onto the flattened map of the cortex taken from cat P1 (see full method in Fortier-Lebel et al., 2021).  $N= 64$  as the 3 cells that did not fall into one of the main groups are not plotted. Cell locations were jittered by a maximum of 0.2mm, as in Fig. 1.



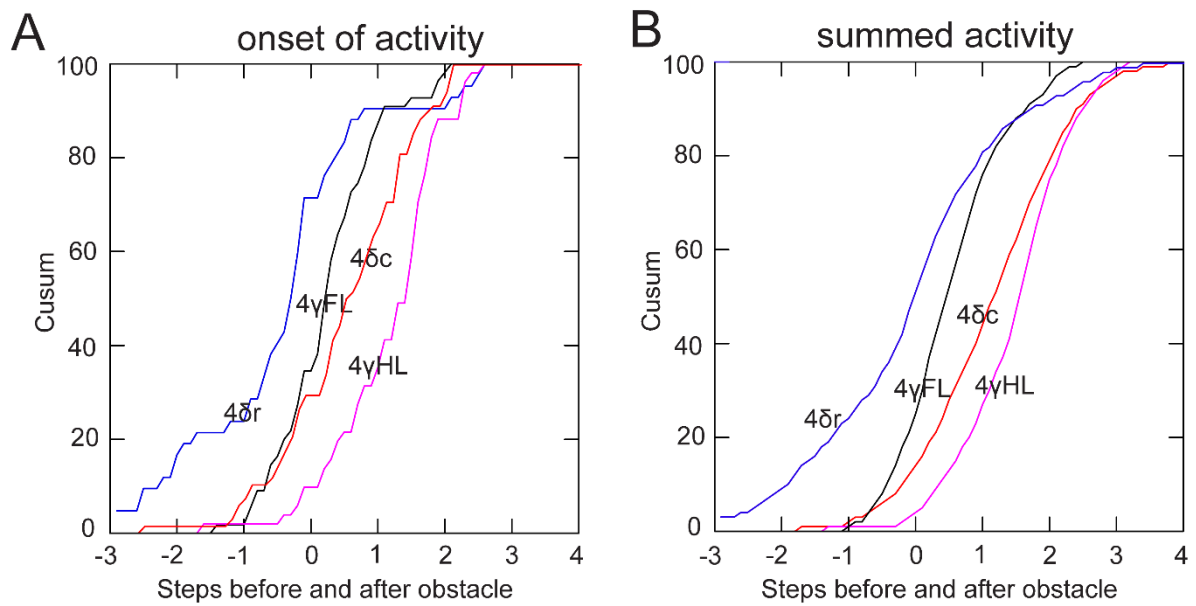
**Figure 5. Cell activity in the ipsilateral lead condition.** A-B: Two examples of limb-independent cells. Ai,Bi illustrate the cell discharge activity of 2 cells, each triggered on the

onset of activity in the coCIB muscle during both the contralateral (red traces) and ipsilateral (green traces) lead condition. Aii,Bii: activity in the same 2 cells is now triggered on the activity of the lead CIB (ie. the period of activity in the first limb to step over the obstacle). These 2 cells are indicated by '5A, B' in Fig. 3. Arrows in Fig. 5Bii indicate the period of activity of the coSrt in the co- and iLead conditions. C-D: 2 cells that showed significant modification of activity only in the ipsilateral lead condition. Ci,Di: the activity of the cells is illustrated triggered on the activity of the coCIB in both coLead and iLead conditions. The numbers beside the periods of EMG activity indicate the sequence of activation of each muscle as each limb in turn steps over the obstacle. Numbers are color-coded in the same way as for the traces. Only the sequence of activity during the iLead condition is illustrated in Di. Cii, the activity of the cell illustrated in Ci is now synchronized to the onset of activity in the ipsilateral sartorius (iSrt) muscle as the ipsilateral hindlimb passes over the obstacle. Dii: the activity of the cell in Di is synchronized to the onset of activity in the coSrt as the contralateral hindlimb passes over the obstacle in the iLead condition. B1,B2 indicate the same two bursts of activity in Di and Dii, displaced because of the difference in the burst used to trigger the display. The EMG burst #4 corresponds to that in Di (green traces). Bars under the histograms indicate the periods of significant modified activity. Figure otherwise arranged as in Fig. 2.

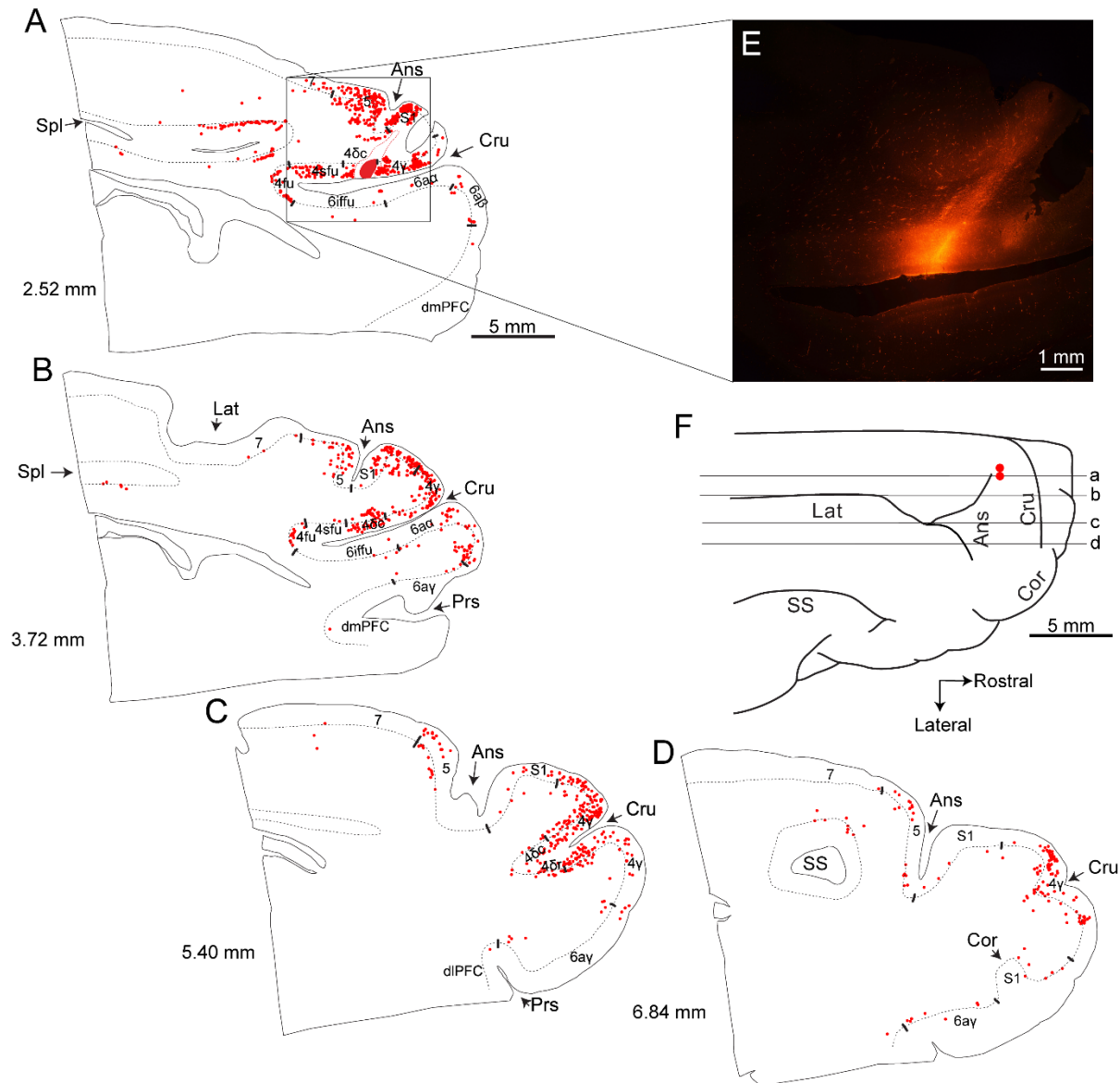


**Figure 6. Population plots of activity in different subregions of area 4.** We compare the phase of the significantly modified periods of discharge activity for the populations of cell recorded in areas 4 $\delta$ c (A), the hindlimb representation of the primary motor cortex, 4 $\gamma$ HL (B), the forelimb representation of the primary motor cortex, 4 $\gamma$ FL (C), and 4 $\delta$ r (D). For each area, we illustrate rank-ordered phase plots of the cell discharge in the contralateral (part i) and the

ipsilateral (part ii) lead condition. Red and green lines in i and ii indicate cusums of the onset of cell discharge. We also illustrate the summed activity of the discharge during the contralateral (red) and ipsilateral (green) lead conditions (part iii), together with cusums of this summed activity (see Methods). Data in all plots are aligned to the onset of activity in the coClB/Br (phase = 0). In cells with more than one burst of activity, the period of discharge showing the largest change in activity was used for the alignment. Black horizontal bars in parts i and ii indicate increases of activity; gray horizontal bars indicate decreases of activity. Binwidth in part iii = 0.1 step, ~ 50 ms. N, number of cells in each plot that show modified activity in the indicated condition.

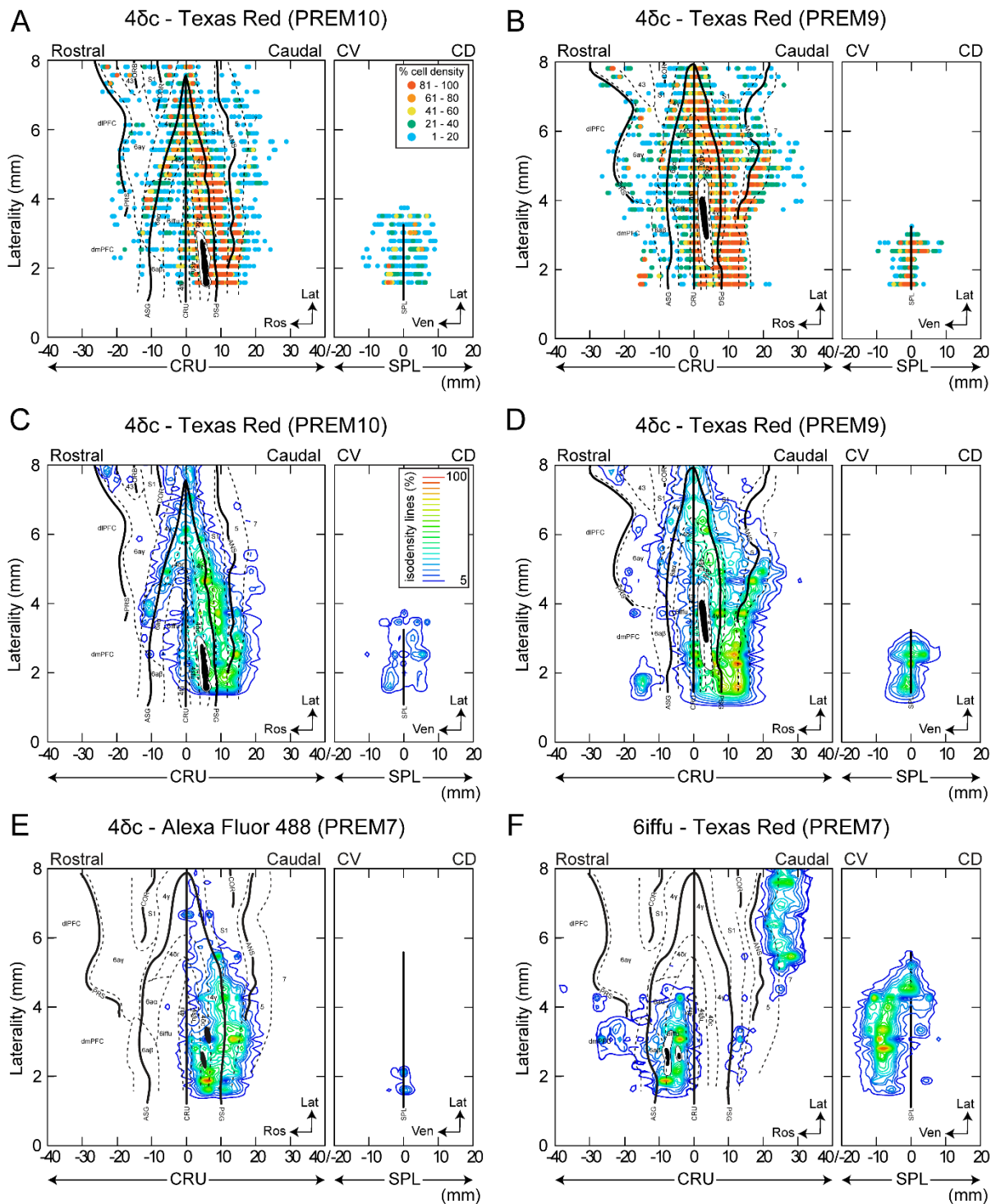


**Figure 7. Distribution of population activity during the contralateral lead condition.** A: Superposed cusums from the 4 subregions of area 4 illustrated in Fig. 6 (part i), calculated from the time of onset of the main period of discharge activity, B: similar plot for the cusums representing the summed activity as illustrated in part iii of Fig. 6.



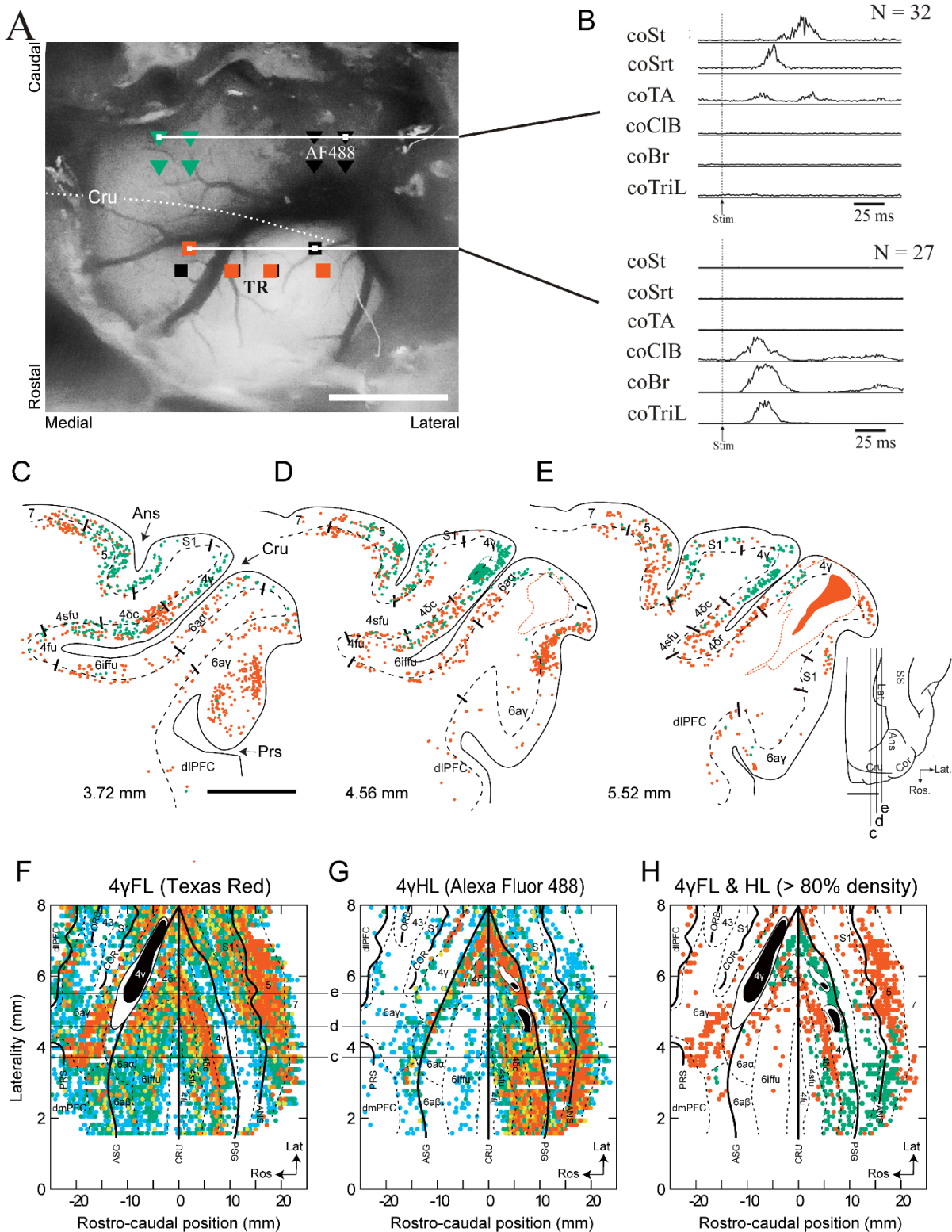
**Figure 8. Examples of cell labelling observed after injections of Texas Red into area 4δc.** A-D: tracings of parasagittal sections showing cells retrogradely labelled in the frontal cortex at 4 different lateralities, ranging from 2.52 - 6.84 mm from the midline, after injection of 0.45μl of dextran amine-bound Texas Red into area 4δc in cat Prem10. Scale in A pertains also to B-D. E: one of the two injection sites in the medial region of area 4δc, located in the dorsal bank of the cruciate sulcus as indicated in A. F: Dorsal view of the cat cortex showing the approximate laterality of the 4 sections illustrated in A-D: red circles indicate the approximate sites of entry for the 2 injections into area 4δc. Abbreviations: dlPFC, dorsolateral prefrontal cortex; dmPFC, dorsomedial prefrontal cortex; Lat, lateral sulcus; Prs, presylvian sulcus; SS, suprasylvian sulcus.





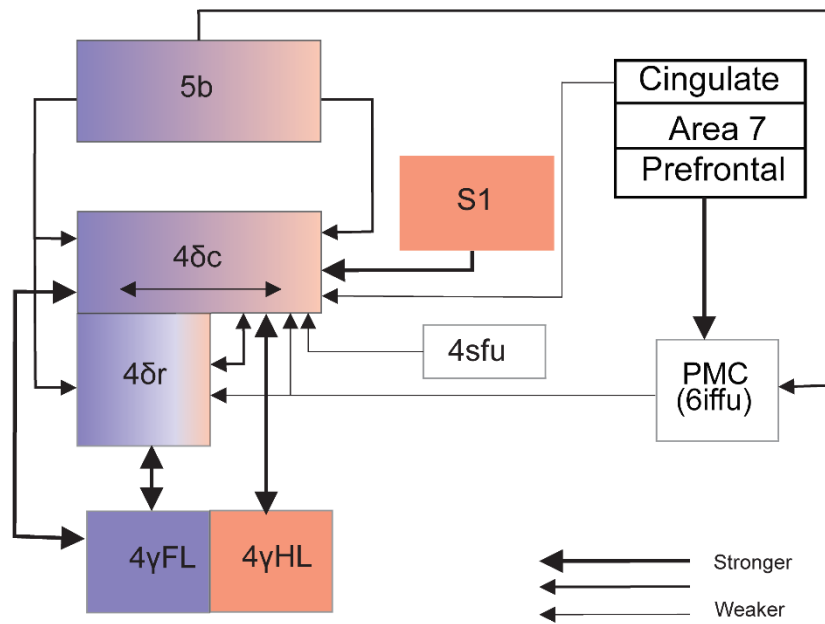
**Figure 9. Quantitative analysis of the distribution of labelled cells following tracer injections in area 4 $\delta$ c.** A, B: Number of labelled cells in different regions of the frontal cortex plotted on flattened representations of the cortex in 2 cats, Prem10 (A, same cat as in Fig. 8) and Prem9. Each circle represents a 200  $\mu$ m bin and the color of that circle indicates the relative

proportion of cells labelled in the bin (see color Key). For example, a red symbol indicates all bins containing between 80-100% of the maximum value (mean+SD; see Methods). C,D: contour plots in which the maximum contour is again set to the mean+ SD and the dataset is divided into 20 levels. E: contour plot of the distribution of cat Prem7, with an injection in area 4δc. F: contour plot of the cells that were labelled following an injection into area 6iffu, also in cat Prem7 (taken from Nakajima T. et al 2019). Filled black areas and surrounding white region in all parts of the figure indicate the location of the injection site and the surrounding exclusion site (same convention in Fig. 10). In the larger of the two boxes in each part of the figure, cells are aligned with respect to the fundus of the cruciate sulcus with negative values indicating cells rostral to the fundus of the cruciate sulcus and positive values cells that are caudal to the fundus. In the smaller box, cells are aligned on the fundus of the splenial sulcus with cells in the cingulate cortex that are caudal and ventral (CV) to the fundus being indicated by negative values and cells that are caudal and dorsal (CD) being indicated by positive values.



**Figure 10. Distribution of retrogradely labelled cells following injections into areas 4γFL and 4γHL.** A. photograph of cortical surface showing sites in which injections of Texas Red

(TR, red squares) and Alexa Fluor 488 (AF488, green triangles) were made. B: averaged EMG responses to intracortical microstimulation at the two sites indicated. C-E three sagittal sections through the pericruciate cortex at different lateralities indicating the location of retrogradely-labelled cells in the dorsal and ventral banks of the cruciate sulcus and in surrounding areas. Red symbols indicate Texas Red labelled cells from the injections in the forelimb representation and green symbols indicate cells labelled by the Alexa Fluor injections in the hindlimb representation. F-G: Distribution of cells labelled from the injections into the forelimb (F) and hindlimb (G) representations of the motor cortex. Color of symbols indicates the percentage of cells in each 200  $\mu\text{m}$  bin (see key in Fig. 9A). H: displays only the areas with the largest percentage of labelled cells ( $\geq 80\%$  per bin). For this part of the figure, red indicates cells labelled from the forelimb representation and green indicates cells labelled from the hindlimb representation. Muscle abbreviations: St, semitendinosus; Srt, anterior head of sartorius; TA, tibialis anterior; TriL, lateral head of triceps brachii.



**Figure 11. Principal corticocortical projections to area 4δ.** We illustrate the principal connections from selected frontoparietal areas and from cingulate cortex to area 4δc. Only those projections quantified in Table V are presented. For comparison, we also present the principal inputs to area 6iffu as determined in a previous publication (Nakajima et al., 2019). In each block, the color indicates hindlimb (red) and forelimb (blue) representations in each of the indicated cortical areas in which somatopy has been established. Note that for areas 5b, 4δc, and 4δr, we use gradations of blue and red to indicate that somatopy is not as well developed as in M1 and S1. The direction and the thickness of the arrows gives an approximation of the relative strength of different connections and are based on our own observations (Table V) as well as those of Ghosh (Ghosh, 1997a).



**- Partie III -**  
**Discussion Générale**





## **Chapitre 9. Rôle du cortex prémoteur du chat dans la locomotion**

Les trois articles présentés aux Chapitres 6 à 8 supportent conjointement notre hypothèse que le cortex prémoteur contribue au contrôle proactif des modifications de la démarche. D'une part, ils suggèrent que l'activité précoce des subdivisions étudiées reflète différentes étapes du traitement de l'information visuelle concernant un obstacle en signaux spécifiant les altérations locomotrices à entreprendre pour le franchir. De l'autre, ils attestent que l'activation de plusieurs de ces subdivisions est effectivement capable de modifier l'activité musculaire de multiples membres en coordination avec la marche. Ce premier chapitre de la discussion générale visera d'abord à approfondir et synthétiser ces éléments clés de la contribution prémotrice au contrôle locomoteur chez le chat. S'ensuivra au Chapitre 10 une interprétation plus fondamentale de nos observations dans une tentative d'analogie fonctionnelle avec le primate sur des bases évolutives. Cette interprétation formera l'assise de considérations translationnelles et cliniques sur la contribution du cortex prémoteur du primate et de l'humain à la marche, lesquelles seront finalement intégrées aux données fragmentaires actuellement disponibles chez ces derniers.

### **9.1 Influence du cortex prémoteur sur la marche**

Nous discuterons d'abord des implications étendues de nos travaux de microstimulation sur l'organisation anatomique et la connectivité fonctionnelle des aires prémotrices du chat puisque ces éléments précisent des différences inter-aréales qui seront importantes aux sections subséquentes. Bien que cela nous amène à réitérer certains des points soulevés au Chapitre 7, je mettrai ici l'emphase sur deux questions majeures touchant à la structure du cortex péricrucié. La première interroge le caractère et la significativité des différences que nous avons rapportées entre l'influence locomotrice du PMC et de M1 ( $4\gamma$ ) ainsi que d'une subdivision prémotrice à l'autre. La seconde aborde les fondements anatomiques de ces différences et leurs implications sur les fonctions naturelles que chaque subdivision pourrait exercer sur l'activité locomotrice.

### *9.1.1 En quoi l'influence locomotrice du PMC est-elle fonctionnellement distinctive?*

Un premier point à adresser est la mesure dans laquelle les multiples aires prémotrices cytoarchitectoniquement identifiées se distinguent fonctionnellement du cortex moteur primaire. C'est en effet une conclusion centrale de nos résultats que plusieurs des subdivisions du PMC félin partagent avec M1 la capacité de robustement modifier l'activité musculaire locomotrice. De plus, la topographie motrice des membres individuels tapissant le cortex péricrucial n'est pas nettement ségréguée d'une aire à l'autre et des réponses de chaque membre peuvent être évoquées de toutes les subdivisions durant la marche, y compris de 4 $\gamma$ . Un aspect parallèle laissant aussi croire à une influence similaire sur la marche est la phase-dépendance homogène que présentent toutes les régions stimulées, suggérant qu'un mécanisme commun module leur connectivité fonctionnelle en fonction du cycle locomoteur. De ces similarités émerge donc cette question importante : existe-t-il une distinction claire entre l'influence de M1 et des subdivisions prémotrices durant la marche? Par extension, chacune de ces subdivisions est-elle fonctionnellement distincte? Je suggère ci-bas qu'un examen nuancé des similarités en jeu supporte leur séparation fonctionnelle.

#### Topographie motrice corticale et parcellement cytoarchitectonique du PMC

D'importance immédiate au reste de la discussion sont donc les évidences supportant la pertinence fonctionnelle du parcellement cytoarchitectonique du cortex péricrucial. Nous dressons en effet des frontières nettes et tranchantes au travers de ses circonvolutions. Cependant, les variations de cytoarchitecture sur lesquelles se basent ces frontières ne sont pas toujours évidentes et il pourrait être défendu qu'elles présentent un aspect transitionnel. Moyennant nos réponses au sein de leurs délimitations, des différences claires émergent entre les subdivisions identifiées, mais les réponses locales supportent-elles le tracé des frontières rationalisant ce moyennage?

Un premier aspect semblant contester l'alignement de frontières fonctionnelles sur les divisions cytoarchitectoniques est notre observation que les réponses musculaires touchant un membre précis s'étendent sur des aires adjacentes. C'est particulièrement le cas avec l'aire 4 $\gamma$ , où tant sa représentation des membres antérieurs que postérieurs courent sans interruption sur

de multiples subdivisions prémotrices contigües (Chap.7. Figs. 7.3, 7.5), une observation aussi rapportée chez le chat anesthésié (Ghosh, 1997c).

Néanmoins, deux aspects déjà observables au repos distinguent clairement dans notre étude le PMC de M1. D'abord est le seuil rapidement et significativement plus élevé des réponses obtenues dans toutes les subdivisions prémotrices pour les représentations continues qu'elles partagent avec l'aire 4 $\gamma$ . Sur ces points, nos résultats sont rapprochés de ceux rapportés chez le primate, où une augmentation soutenue des seuils est notée à mesure que la stimulation sort du territoire de M1 et entre dans les subdivisions prémotrices voisines (Woolsey et al., 1952; Macpherson et al., 1982; Weinrich & Wise, 1982; Godschalk et al., 1995; Preuss et al., 1996; Wu et al., 2000). Ensuite, nous montrons que ces représentations expansives se superposent presque exclusivement sur les différentes aires prémotrices, reflétant pour ces dernières un accès plus étendu à la musculature vis-à-vis des représentations plus ségréguées de 4 $\gamma$ . Cette distinction est observable non seulement au niveau aréal, mais aussi en parcourant les sites individuels ceignant leurs limites frontalières (Fig. 7.3). Chez le primate, une superposition somatotopiques accrue dans les divisions du PMC est aussi une caractéristique les séparant classiquement de M1 (Macpherson et al., 1982; Luppino et al., 1991; Godschalk et al., 1995). Bien que nos résultats ne permettent pas de préciser la somatotopie exacte au sein des subdivisions prémotrices du chat, ils répliquent donc cette distinction.

C'est toutefois principalement durant la marche que les différences les plus importantes sur l'influence fonctionnelle des subdivisions prémotrices apparaissent. Soit, de prime abord, les distinctions frontalières susmentionnées sembleraient s'effacer, puisqu'on note une multiplication de sites activant les différents membres où les réponses de chacun s'étendent alors à la quasi totalité des aires 4 et 6 (Fig. 7.10). C'est cependant l'amplitude concomitante de ces réponses aux quatre membres qui contraste plus concrètement l'influence de chaque subdivision. En ce qui concerne d'abord leur séparation globale de l'aire 4 $\gamma$ , nous avons noté son influence plus focale vis-à-vis des réponses multi-membres des subdivisions prémotrices, où la distribution frontalière nette des réponses obtenues dans les membres ipsilatéraux est particulièrement illuminatrice (Chap.7., Fig.Suppl. 2a, voir aussi plus loin la Figure 9.1). En ce qui concerne ensuite les évidences topographiques de subdivisions prémotrices distincte, c'est aussi durant la marche qu'elles apparaissent les plus fonctionnellement conséquentes.

Spécifiquement, nous rapportons des changements rapides dans l'amplitude relative des réponses élicitées aux quatre membres (pour une intensité de stimulation au même multiple de seuil) au passage des différentes frontières. Ces changements et la nature des réponses au sein de chaque subdivision mènent à l'observation globale que les différences inter-aréales moyennes rapportées au tableau IV du Chapitre 7 sont généralement respectées de façon homogène à l'intérieur des subdivisions excitables. En ce qui concerne toutefois les aires 4sfu et 4fu, tout comme la portion médiale de 6aβ, le faible nombre de sites et l'absence fréquente d'effets préviennent toute tentative de distinction sur ce front. Il reste ainsi à déterminer si la large région continue de cortex inexcitable au repos que forme 6iffu, 4fu et possiblement 4sfu est fonctionnellement uniforme.

Notre découverte d'effets plus distinctifs durant la marche pour chacune des subdivisions prémotrices suffisamment échantillonnées est cohérente avec la littérature chez le primate et l'humain où la stimulation de différentes aires prémotrices durant l'accomplissement de tâches révèle pour chacune des effets qualitativement distinctifs au niveau de l'activité musculaire impliquée dans leur accomplissement (Prabhu et al., 2009; Forna et al., 2020). Toutefois, rares semblent être les études qui se sont intéressées à cartographier ces changements d'effets (voir toutefois Schmidt & McIntosh, 1990 pour M1). À ma connaissance, notre étude semble être la première à cartographier le changement de représentations motrices au travers des frontières du cortex prémoteur durant la poursuite d'une action.

#### Phase-dépendance - influence du PMC sur la structure temporelle de la marche

Bien que les données résumées ci-haut plaident pour des subdivisions fonctionnellement différenciées sur la base des réponses maximales obtenues durant la marche, l'on doit souligner une toute autre similarité : la modulation de leur influence en fonction du cycle locomoteur. Tel que nous l'avons décrit au Chapitre 7, pour 4γ comme pour toutes les subdivisions étudiées du PMC, l'effet sur un muscle était maximal lorsque la stimulation était appliquée autour de sa phase d'activation naturelle et sévèrement inhibé au moment opposé. Cette phase-dépendance similaire semblerait donc suggérer qu'en dépit de représentations distinctes, les commandes issues du cortex prémoteur et de M1 partagent la même influence sur le cycle locomoteur.

À un égard, ce n'est pas trop surprenant : nous avons précédemment suggéré que cette phase-dépendance est conséquente d'une intégration spinale des commandes descendantes par les CPGs où leur activité rythmique modulerait la responsivité des circuits innervant la musculature. En effet, l'observation du même patron général de phase-dépendance lors de la stimulation de M1 ou des pyramides (Rho et al., 1999; Bretzner & Drew, 2005), ainsi que d'autres structures sous-corticales telles que le noyau rouge et la PMRF (Drew, 1991a; Rho et al., 1999) suggère que ce mécanisme de modulation s'opère au point de convergence que forme la circuiterie spinale.

Plus intéressante ici est l'observation qu'en dépit de respecter cette phase générale de modulation, la plupart des muscles rapportent pour les quatre membres un décours temporel de responsivité semblant varier d'une aire à l'autre. Ces subtilités n'ont pas été détaillées au Chapitre 7, mais pourraient hypothétiquement être secondaires à des mécanismes distincts. Plus précisément, nous avons noté deux types de phase-dépendances à la stimulation: certaines réponses sont élicitées sur toute la phase d'activité du muscle tandis que d'autres sont très brèves, stéréotypées et concernent généralement des membres non représentés dans l'aire investiguée au repos. Comparant ces deux types de réponses, j'aimerais suggérer la possibilité que seules les premières reflètent un contrôle multi-membres de l'aire stimulée. En effet, il me semble possible que les réponses transientes, hautement spécifique à une phase donnée puissent plutôt être secondaires à des mécanismes plus rigides – probablement spinaux – interagissant avec des commandes descendantes focales. En exemple, on peut noter pour les aires 4 $\gamma$ , 6 $\alpha\gamma$  et 6iffu le pic pratiquement exclusif d'activité du coSt à la phase 0.7 : une déflexion constante et étroite d'amplitude et de phase dans un muscle non-représenté par ces aires au repos (Figs. 7.10 et 7.11). Il est notable que ce pic apparaisse éventuellement pour toutes les aires, donnant créance à un effet stéréotypique convergeant au niveau spinal.

Comparativement, les aspects principaux suggérant que les autres aires exercent une influence contrôlée sur ces membres est que leurs réponses s'étendent sur toute la durée d'activation de leurs muscles, sont généralement plus larges, et varient d'un site à l'autre sur ces deux points. Prenant encore coSt en exemple, on note ces différents aspects pour les trois subdivisions où ce muscle était le plus clairement représenté au repos: 4 $\gamma$ HL, 4 $\delta$ c et 4 $\delta$ r. Par ailleurs, l'activation maximale du muscle se produit pour toutes ces aires à une autre phase

(0.9), ce qui pourrait indiquer une autre avenue d'intégration phasique par la circuiterie spinale. Plus généralement, cette interprétation montre pour toutes les aires prémotrices suffisamment interrogées une influence complexe et soutenue sur plus d'un membre (p.ex. iSt pour 6 $\gamma$  et 6iffu). En comparaison, seule l'aire 4 $\gamma$  semble dépourvue d'effets non-transitoires notables dans les membres n'appartenant pas à ses représentations. Une illustration exploratoire tentant de capturer cette influence non-stéréotypée spécifique au PMC est fournie à la Figure 9.1. Cette dernière rapporte l'amplitude maximale sur trois phases contiguës (30% du cycle) des réponses aux muscles flexeurs représentatifs des quatre membres, réduisant l'impact d'un pic transitoire de responsivité.

Une autre question ouverte que soulève finalement notre examen des effets phase-dépendants est que notre mention de similarités ne concerne que l'activité EMG totale élicitée à une phase donnée. Nos fenêtres temporelles d'intégration étant fixées pour capturer l'entièreté de la réponse EMG initiale, elles laissent en effet derrière les détails de son déroulement temporel (son enveloppe). Il reste donc à déterminer si l'évaluation détaillée de ces bouffées révélerait plus d'information sur l'influence des aires prémotrices sur la musculature. Par exemple, observerait-on un déroulement temporel particulier aux bouffées EMG des réponses putativement stéréotypées?

Globalement, les points discutés soutiennent fortement que chaque subdivision prémotrice est distincte de l'aire 4 $\gamma$  et distincte des autres. Ainsi, la distribution topographique des réponses montre que toutes présentent des seuils significativement plus élevés par rapport à 4 $\gamma$  et que toutes se distinguent de ce dernier par l'évocation d'activités multi-membres coordonnées durant la marche. Un entrejeu d'influences complexes et de brefs effets stéréotypés semblent ensuite composer les réponses multi-membres des subdivisions prémotrices du cortex péricrucial, où chacune présenterait un accès phase-dépendant différentiel à la musculature des quatre membres. La question suivante concerne désormais le substrat anatomique supportant la capacité de ces subdivisions fonctionnellement distinctes à produire les réponses observées, et ce que suggère globalement ce substrat sur leur rôle durant le comportement locomoteur.

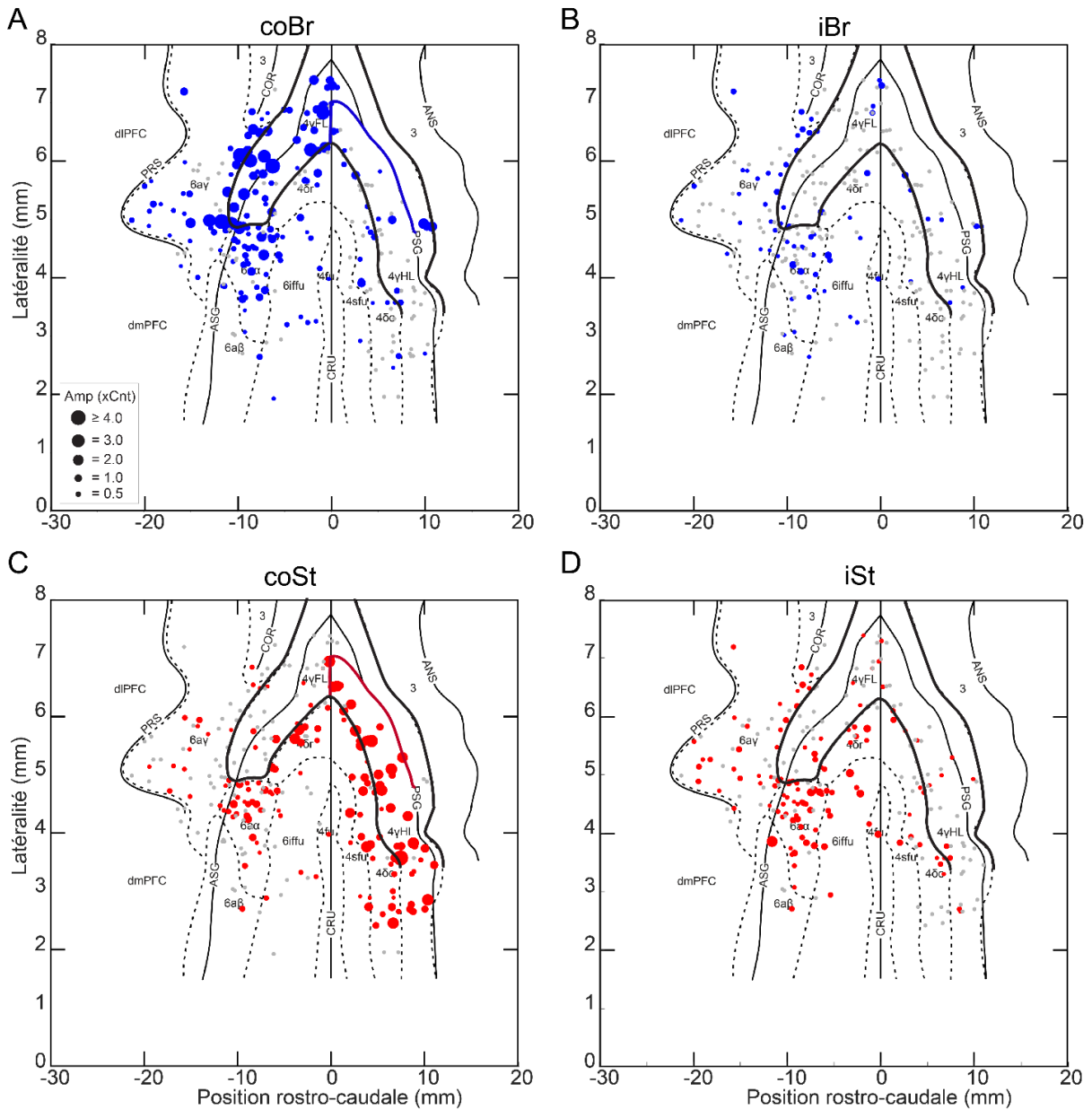


Figure 9.1. Distribution des réponses EMG élicitées durant la marche dans quatre muscles flexeurs représentatifs des membres à leur maximum de phase-dépendance, calculé par moyenne mobile sur trois groupes ( $\sim 30\%$  du cycle). Cette approche distingue les réponses s'étendant sur une phase locomotrice, laquelle traverse normalement plusieurs groupes, de celles hautement transitoires, lesquelles sont atténuées par le moyennage. Cette distinction révèle une distribution claire d'effets significatifs excluant largement de l'aire 4 $\gamma$  les réponses n'appartenant pas à sa somatotopie locale. Elle révèle de même des frontières fonctionnelles nettes entre 4 $\gamma$  et le PMC (la plus apparente, pour iBr (B) et iSt (D), à la transition avec l'aire 6 $\alpha\gamma$ ), ainsi qu'entre les différentes aires prémotrices. En A et C, la ligne de couleur dresse la limite approximative entre la représentation du membre antérieur et postérieur controlatéral de

4 $\gamma$ , où des réponses sont respectivement attendues pour coBr et coSt. Structure et abréviations de la figure autrement identique au Chapitre 7 (voir p.ex. Fig. 7.10). Brièvement, les réponses sont illustrées sur une carte aplatie du cortex où la taille des cercles est proportionnelle à la réponse maximale moyennée sur trois groupes (voir l'encadré). Les cercles remplis indiquent des sites évoquant une activité accrue, les cercles ouverts, une activité diminuée, et les cercles gris, des réponses n'ayant pas dépassé 25% de l'activité contrôle maximale du muscle durant la marche non-stimulée (voir la section 'Methods', Chap. 7).

### *9.1.2 Voies motrices impliquées et fonctions globales potentielles de l'influence du PMC*

Un point majeur pouvant nous illuminer sur la différenciation fonctionnelle des subdivisions prémotrices est l'identification (et, possiblement, la discrimination) des voies efférentes impliquées dans les réponses observées. Sur la base d'études anatomiques passées ainsi que de nos propres investigations, trois sont à suggérer.

#### Projections à la CST

En premier lieu est évidemment la voie corticospinale. Nous avons en effet vu dans l'introduction que certaines aires prémotrices projettent à la moelle épinière, tout particulièrement les portions rostrales et caudales de l'aire 4 $\delta$ , lesquelles innervent substantiellement ses segments cervicaux et lombaires (Groos et al., 1978; Hayes & Rustioni, 1981; Keizer & Kuypers, 1984; Ghosh, 1997c). De plus, là où Ghosh (1997c) montre que les aires 6 $\alpha$  et 6 $\gamma$  projettent aussi à la moelle cervicale, nous montrons de surcroît que l'aire 6 $\alpha$  atteint aussi la moelle lombaire (voir aussi Hayes & Rustioni, 1981). Ces trois subdivisions (4 $\delta$ r, 4 $\delta$ c, 6 $\alpha$ ) représentent essentiellement toutes les aires prémotrices étudiées dont les réponses au repos impliquent tant les membres antérieurs que postérieurs controlatéraux, et qui montrent des réponses complexes non-stéréotypées dans ces membres durant la marche. Cette concordance pourrait ainsi signifier que c'est par la CST que ces effets sont générés, expliquant aussi leurs seuils relativement bas vis-à-vis des aires 6 $\beta$  et 6iffu, lesquelles ne projettent que très peu (voire pratiquement pas) à la moelle épinière (Ghosh, 1997c). Conséquemment, les effets complexes observés dans l'aire 6iffu durant la marche (les plus forts, d'ailleurs ipsilatéraux) sembleraient plutôt transmis plus indirectement.

En termes de rôles, nous avons bien entendu défini que la CST est largement associée à la production des mouvements volontaires. L'influence par cette voie des subdivisions 6 $\alpha$ ,



6 $\gamma$  et 4 $\delta$  pourrait donc être associée à une contribution au contrôle précis des membres en parallèle au cortex moteur primaire. Un autre aspect fonctionnel qui a toutefois été suggéré pour les projections corticospinales du PMC est la modulation anticipatoire de la circuiterie spinale en avance du déclenchement des mouvements (Prut & Fetz, 1999; Bizzi et al., 2000; Maier et al., 2002; Kraskov et al., 2009; voir aussi Giboin et al., 2017). Dans le contexte plus large du contrôle locomoteur entourant l'exécution des modifications de la démarche, cette potentielle fonction plus modulatrice du PMC sur la moelle pourrait être importante au contrôle de l'accès spinal des autres voies détaillés dans cette section.

### Connections cortico-corticales

En second lieu sont les connexions cortico-corticales de nos subdivisions prémotrices, tout particulièrement leurs projections à l'aire 4 $\gamma$ . En effet, différents travaux chez le primate ont montré l'influence substantielle de telles projections sur la production de mouvements par M1. Notamment, en ICMS, la stimulation sous le seuil de PMv, PMd et SMA peut fortement moduler les effets obtenus par stimulation effective de M1, cela à des intervalles suggérant une influence cortico-corticale directe (Cerri et al., 2003; Cote et al., 2017, 2020). Pour PMv en particulier, des travaux supportent que son influence sur la motricité transige même principalement par ses fortes projections à M1 (Schmidlin et al., 2008). À la lumière de nos résultats, cette voie cortico-corticale rend particulièrement intéressantes les projections des aires 4 $\delta$ , 6 $\gamma$  et 6 $\alpha$ , où 4 $\delta$  cible simultanément et fortement les représentations des membres antérieurs et postérieurs controlatéraux de l'aire 4 $\gamma$  tandis que 6 $\gamma$  et 6 $\alpha$  projettent abondamment à la portion antérieure de 4 $\gamma$  (Yumiya & Ghez, 1984; Ghosh, 1997a; Andujar & Drew, 2007). À l'exception de l'influence notable de l'aire 6 $\alpha$  sur les membres postérieurs (quoique notre étude anatomique au Chapitre 8 lui suggère un accès limité à la représentation des membres postérieurs de 4 $\gamma$ ), ces projections pourraient expliquer les représentations motrices des subdivisions les plus excitables du PMC.

Par cette influence via 4 $\gamma$ , il ne serait toutefois pas nécessairement attendu que des effets identiques à sa stimulation directe s'ensuivent. D'une part, la morphologie et l'étendue dans 4 $\gamma$  des terminaisons issues d'un locus prémoteur sont indéterminées chez le chat. Il est possible qu'elles puissent contacter de façon divergente ses représentations, menant à des effets multifocaux dissemblables à ceux élicités par la stimulation d'un locus spécifique de M1. Chez

le primate, Dancause et al. (2006a) exposent par exemple une telle divergence des efférences de PMv sur la somatotopie de M1. Certaines de nos réponses complexes élicitées dans les sites individuels du PMC pourraient donc être le reflet de projections similairement divergentes sur 4 $\gamma$ . Cette organisation fonctionnelle pourrait expliquer la fréquente addition de réponses du membre antérieur à celles de la tête élicitées dans l'aire 6 $\gamma$ , ainsi que les réponses multi-membres controlatérales issues de 4 $\delta$ , visibles au repos et durant la marche. Elle serait aussi immédiatement compatible avec le rôle, vu au Chapitre 3, du PMC dans le contrôle de mouvement plus organisés. À tout le moins, une étude par Ring et al. (2004) montre que le seuil de réponse du membre antérieur de l'aire 6 $\gamma$  augmente chez le chat anesthésié suite à la lésion du cortex moteur primaire.

L'on doit néanmoins mentionner l'influence motrice notable durant la marche d'autres subdivisions ne projetant que très peu à 4 $\gamma$  (ou à la PMRF, voir section suivante), notamment l'aire 6iffu. Ici, son influence pourrait être médiée encore plus indirectement via les aires prémotrices susmentionnées, expliquant d'ailleurs son seuil élevé. On note en effet que 6iffu projette le plus fortement aux aires 6 $\alpha$  et 4 $\delta$ r (Ghosh, 1997a, d). Cet accès pourrait expliquer l'influence maximale étonnante de 6iffu sur le membre postérieur ipsilatéral durant la marche, où 6 $\alpha$  et 4 $\delta$ r sont justement les deux autres subdivisions les plus capables d'activer ce membre.

Finalement, bien que les études anatomiques disponibles chez le chat n'aient considéré que les projections corticales ipsilatérales de ses subdivisions prémotrices, il est aussi possible, comme plusieurs des études citées plus haut le démontrent pour le primate, que ces subdivisions puissent exercer une influence interhémisphérique directe sur M1 ainsi que l'une sur l'autre. Une telle influence pourrait alors vraisemblablement contribuer à nos effets ipsilatéraux.

Bien qu'il soit présentement impossible de statuer sur les voies exactes par lesquelles transigent les réponses que nous avons observé, ces projections prémotrices sur les différentes représentations de 4 $\gamma$  sont très probablement responsables d'une part de leur influence sur l'activité locomotrice. Notons d'ailleurs qu'en dehors du primate, ce mécanisme est aussi important à l'influence des aires motrices secondaires identifiées chez d'autres espèces, telles que le rat (Touvykine et al., 2020), suggérant qu'il puisse être commun aux mammifères présentant un PMC. Dans le cas des aires 4 $\delta$  et 6 $\alpha$ , ce contrôle pourrait participer à l'activation

coordonnée des membres antérieurs et postérieurs. Par ses denses projections à la portion antérieure de 4 $\gamma$ , l'aire 6 $\gamma$  serait quant à elle très bien placée pour contrôler l'activité du membre antérieur controlatéral. Pour certaines autres subdivisions prémotrices ne projetant pas directement à M1, leurs projections à celles présentant un fort accès à la musculature pourraient alors expliquer leur influence.

### Projections à la PMRF

Finalement, un dernier accès potentiellement important et différentiel des aires prémotrices du chat à la musculature est la voie cortico-réticulospinale. Co-localisant en effet nos propres délimitations aux cartes corticales de Rho et al. (1997, c.f. Matsuyama & Drew, 1997), lesquelles montrent la densité des afférences corticoréticulaires issues la région péricruciale, des différences apparentes dans l'accès des subdivisions prémotrices à la PMRF font surface. Ces dernières sont résumées à la Figure 9.2. Présentement pertinentes sont les observations suivantes : les aires 6 $\alpha$  et 6 $\gamma$  semblent toutes deux fortement projeter à la formation réticulée pontique (pRF) et médullaire (mRF) tandis que les aires 4 $\delta$  et 4 $\gamma$  (particulièrement leurs divisions de la banque dorsale) y projettent beaucoup plus faiblement, et majoritairement à la mRF.

Ces différences sont d'une part intéressantes puisque la pRF dans son ensemble exerce un contrôle direct sur l'activité motrice de la mRF (Takakusaki, 2017), indiquant donc un accès hiérarchiquement supérieur de l'aire 6 $\alpha$  sur l'accès réticulospinal de l'aire 4. Ce fort accès à la pRF (composée des noyaux NRPo et NR Pc, voir Figure 9.2 pour abréviations) suggère aussi pour l'aire 6 $\alpha$  une influence englobante sur l'activité posturale des membres. En particulier, NRPo présente une forte influence inhibitrice sur l'activité tonique des extenseurs (Mori, 1987; Iwakiri et al., 1995). Quant à NR Pc, différentes préparations et méthodes de stimulation ont révélé une capacité de potentialiser ou d'inhiber la musculature du cou et des quatre membres (Drew & Rossignol, 1990a; Drew, 1991a; Takakusaki et al., 2016).

En ce qui concerne ensuite la mRF (contenant les noyaux NRGc et NRMc), ses projections à la moelle semblent directement influencer l'activité réciproque des quatre membres puisque sa stimulation à bas seuil active des réponses phase-dépendantes et coordonnées dans leurs muscles flexeurs et extenseurs (Orlovsky, 1972c; Drew, 1991a; Perreault et al., 1994). De ce fait, les réponses de la mRF apparaissent ainsi qualitativement

similaires à celles des divisions du PMC qui y projettent (6a, principalement, puis 4δ), supportant la contribution potentielle de cette voie aux effets multi-membres observés durant la marche. Peut-être l'accès de la portion rostromédiane de 4γ à cette structure expliquerait d'ailleurs notre observation de tels effets, relativement atypiques pour l'aire, lors de sa stimulation à proximité de 4δr (Figure 9.1 de la discussion). Un dernier point d'intérêt concerne en particulier le NRMc, lequel représente la cible principale de la portion dorsale de l'aire 4 (a priori 4γHL et 4δc). D'abord, la morphologie de ses projections est distincte du NRGc et semble adaptée à un contrôle plus fin et focal des membres. Ses efférences spinales sont en effet moins collatéralisées et leurs terminaisons dans la moelle ventrale sont fonctionnellement plus rapprochées de la musculature que celles des autres noyaux réticulaires, envahissant directement les laminae des motoneurones axiaux et des membres (Matsuyama et al., 1999). Couplées à l'influence particulièrement excitatrice du NRMc (Takakusaki et al., 2016), ces projections corticoréticulaires de l'aire 4 sont donc suggestives d'un rôle plus direct dans la modification coordonnée du patron de marche impliquant les membres postérieurs.

Un dernier aspect méritant discussion est la dissemblance morphologique entre les projections corticoréticulaires des aires 6 et 4 au sein de la PMRF. On note d'abord l'arborisation plus divergente des projections de l'aire 6 comparativement aux projections plus restreintes et localisées de l'aire 4 (Matsuyama & Drew, 1997). Secondairement, l'aire 6 envoie des projections descendantes spécifiques à la PMRF tandis que l'aire 4 y projette plus fréquemment sous la forme de collatérales corticospinales (Kably & Drew, 1998a). L'ensemble brosse donc un portrait où l'aire 4δ (et la portion restreinte de 4γ) exerce un rôle plus direct et convergent sur la musculature via la PMRF de façon simultanée à son accès corticospinal, tandis que l'aire 6a laisse supposer un plus haut niveau d'intégration réticulaire de commandes corticales spécifiques.

Globalement, un rôle potentiel majeur de cet accès préférentiel du PMC à la PMRF est qu'en addition de ses projections à M1 – lesquelles contribueraient à organiser les changements d'activité du membre antérieur ou postérieur controlatéral – le PMC (tout particulièrement les régions 6aα, 6aγ et 4δ) pourrait aussi contribuer aux réponses posturales accompagnant les modifications de la démarche. Nous avons en effet déjà été établi que la voie cortico-réticulospinale est fortement impliquée dans les ajustements posturaux anticipatoires. Les

effets multi-membres observés par stimulation durant la marche pourraient donc refléter une influence prémotrice posturale modulée par l'activité locomotrice. De façon additionnelle, d'autres études chez le chat montrent que la PMRF serait aussi directement impliquée dans le contrôle de la composante volontaire des mouvements d'atteinte (Schepens & Drew, 2004, 2006; Schepens et al., 2008), un aspect que d'autres auteurs poussent jusqu'au contrôle fin de la musculature distale des membres chez le primate (Baker, 2011). Cela suggérerait que la voie réticulospinale pourrait aussi permettre au PMC d'influencer la composante focale des modifications de la démarche.

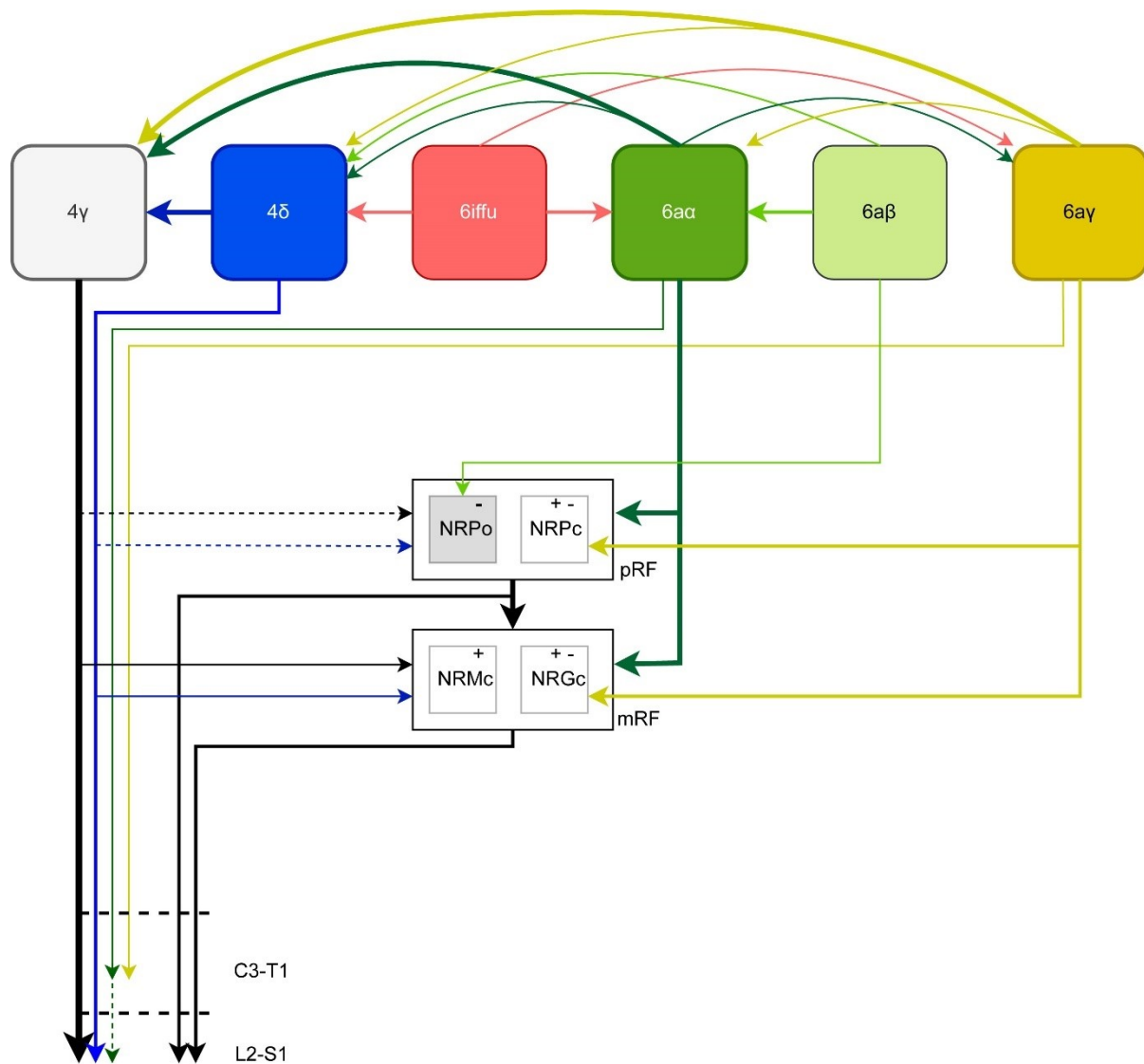


Figure 9.2. Principaux accès descendant des différentes subdivisions du cortex péricrucié. Certaines subdivisions prémotrices (4 $\delta$ , 6 $\alpha\alpha$  et 6 $\alpha\gamma$ ) possèdent directement ou indirectement un accès majeur à la moelle épinière. D'autres (6iffu et 6 $\alpha\beta$ ) projettent plutôt à ces premières aires prémotrices. La taille des flèches indique l'intensité des projections (en pointillé, les projections d'intensité incertaine). Symboles et abréviation : C3-T1 : segments de la moelle épinière cervicale (jusqu'à thoracique) donnant accès à la musculature des membres antérieurs; L2-S1 : segments lombaires (jusqu'à sacré) donnant accès aux membres postérieurs; pRF, mRF : formation réticulée pontique et médullaire, respectivement; NRPO-c : Nucleus Reticularis Pontis Oral, Caudalis ; NRMc: Nucleus Reticularis Magnocellularis, NRGc: Nucleus Reticularis Gigantocellularis. +/- : influence respectivement activatrice ou inhibitrice du noyau réticulaire sur l'activité musculaire.

### 9.1.3 Sommaire

En somme, notre interrogation par microstimulation du PMC du chat montre la capacité de ses différentes subdivisions à produire des changements complexes et coordonnés du patron locomoteur en comparaison aux effets plus focaux du cortex moteur primaire. Les différences fonctionnelles séparant chaque subdivision sont interprétables comme sous-tendant des rôles différents dans le contrôle locomoteur. Les considérations les plus pertinentes pour le reste de cette discussion sont la possibilité d'un rôle de  $\delta$  lié au contrôle volontaire de mouvements discrets coordonnés via sa communication avec M1 et la CST, ainsi qu'un rôle de l'aire 6a dans la coordination posturale liée aux mouvements volontaires ou directement vectrice de ces mouvements. Quant à l'aire 6ffu, la possibilité d'une influence indirecte via ses connexions cortico-corticales prémotrices est évocatrice d'une influence plus reculée ou abstraite sur la démarche. Toutefois, ces suggestions ne peuvent être testées qu'en conjonction avec l'enregistrement de l'activité neuronale lors de tâches locomotrices complexes où ce contrôle est nécessaire.

### 9.1.4 Limitations

Deux limitations à notre étude du Chapitre 7 méritent d'être soulevées en détail au vu des perspectives qu'elles apportent sur les points majeurs mentionnés dans cette discussion.

#### Influence prémotrice sur la structure temporelle du patron locomoteur

Nous avons convenu plus haut que la présence ubiquitaire d'une phase-dépendance dans les réponses élicités au travers du cortex péricrucial signale que les commandes issues du PMC sont intégrées à la marche. Cela n'indique toutefois pas que la rythmicité de la circuiterie spinale régule complètement et unilatéralement l'accès cortical à la musculature. Cet aspect de nos résultats est plutôt une conséquence probable de notre usage de courts trains de stimulation, lesquels n'activent que très brièvement le cortex et n'en extraient qu'une aussi brève contraction musculaire. En comparaison, là où ces courts trains nous informent sur la connectivité fonctionnelle du substrat stimulé, des durées de stimulation prolongées sont de plus en plus regardées comme la stratégie adaptée pour éliciter des réponses informatives au niveau comportemental (Graziano et al., 2002; Stepniewska et al., 2005; Kaas et al., 2013;

Brown & Teskey, 2014; Graziano, 2016). C'est certainement le cas pour le cortex moteur primaire : où les courts trains n'ont pas d'effet sur la structure temporelle du cycle locomoteur, leur prolongation sur 200 ms la modifie significativement. Elle précipite par exemple la phase de balancement de la patte controlatérale (avant ou arrière, suivant la représentation stimulée; Rho et al., 1999; Bretzner & Drew, 2005). Au vu de l'amplitude conséquente des réponses obtenues du PMC dans notre étude et de son influence plus étendue sur les différents membres, une contribution unique et importante de ses subdivisions au contrôle de la structure du patron locomoteur n'est pas à exclure. Visant à répondre à cette question, une étude de longs trains de stimulation appliqués au PMC durant la marche est d'ailleurs en cours d'analyse, où nous avons observé des effets considérables sur le patron spatiotemporel de la marche à de multiples points de stimulation au cœur du territoire du PMC (Fortier-Lebel et Drew, en préparation).

#### Effets de l'amplitude de stimulation sur le recrutement des voies descendantes

Il devrait être noté qu'un facteur possiblement confondant de nos expériences est la différence en intensité de courant absolu utilisée dans les différentes aires. Tel que nous l'avons noté dans la discussion du Chapitre 7, les deux protocoles principaux de stimulation intracorticale sont d'utiliser une intensité constante ou un ratio constant de seuil. Nous avons choisi la seconde option, parce qu'elle nous a permis d'évaluer pleinement les capacités motrices de chaque site dans chaque subdivision pour cette première incursion topographiquement détaillée de l'influence prémotrice sur la marche. Néanmoins, ce choix laisse ouverte une question : à savoir si l'origine de la diversité d'effets observés dans certaines subdivisions est due aux plus hautes intensités utilisées. Il est possible, par exemple, que M1 et les subdivisions du PMC possèdent une influence synaptique similaire au niveau de la PMRF, mais qu'en vertu de l'influence spinale beaucoup plus large de M1, les plus basses intensités utilisées n'expriment pas pleinement son influence cortico-réculospinale. Les intensités plus élevées de stimulation dans les subdivisions du PMC traduiraient par contraste l'atteinte du seuil nécessaire à l'expression par la PMRF de certains des effets caractérisant la région en général. Nous ne pouvons présentement déterminer si c'est effectivement le cas. Quelques évidences allant à l'encontre de cette idée incluent le fait que les projections de l'aire 4 $\gamma$  à la PMRF (lesquelles, rappelons-le, sont principalement limitées à sa portion rostromédiane) sont essentiellement collatérales à ses projections axonales descendant à la moelle épinière. Il suit donc que les effets corticospinaux impliquent à tout le moins l'arrivée de potentiels d'action à



la PMRF. Secondairement, la PMRF est facilement excitable à bas seuil (Drew & Rossignol, 1990b), suggérant un bas seuil cortico-réticulaire (à noter toutefois que les synapses corticoréticulaires sont concentrées sur les processus dendritiques distaux). Finalement, nous avons observé des effets robustes aux 4 membres à plusieurs sites du PMC élicités à des amplitudes comparables aux effets focaux de M1. Ainsi, sans pouvoir conclure sur le niveau d'expression des réponses corticoréticulaires de M1, ces aspects suggèrent à tout le moins que nos résultats sont valides dans leur support d'un accès réellement préférentiel du PMC à la PMRF.

## **9.2 Rôle du cortex prémoteur dans la transformation visuomotrice**

Bien que notre étude de microstimulation soit importante en exposant tant la capacité des aires prémotrices à moduler la locomotion que leurs différences qualitatives et quantitative, elle n'adresse pas comment ces aires emploient leur influence lors des modifications de la démarche. La question de synthèse intéressant désormais cette discussion est donc à savoir comment leur activité en arrive à signaler les modifications correctes à apporter à l'activité locomotrice.

Nous avons vu dans l'Introduction que l'enjambement d'un obstacle s'appuie sur l'intégration des informations visuelles avec le statut locomoteur, laquelle dicte ultimement les détails des mouvements à entreprendre. Dans les études présentées aux Chapitres 6 et 8, nous avons examiné l'activité neuronale de plusieurs aires prémotrices durant la marche entravée d'obstacles, où nous avons découvert différents patrons d'activité compatibles avec certaines étapes d'une telle intégration. Nos résultats montrent globalement que le cortex prémoteur du chat renferme une riche variété de cellules déchargeant à différents moments de la négociation de l'obstacle : de plusieurs pas en avance de son franchissement jusqu'à la conclusion du passage par les pattes postérieures. Aussi variée est la relation temporelle entre les décharges de ces cellules et l'usage contrôlé d'un membre donné, la réalisation d'une étape de la séquence d'enjambement ou la conjonction (conditionnelle) de ces deux aspects.

Ce portrait complexe devient plus intelligible lorsqu'on observe que les populations cellulaires identifiées se concentrent inégalement dans les subdivisions que nous avons

étudiées, soit les aires 6iffu, 4δr et 4δc. Nos enregistrements dans l'aire 6iffu montrent ainsi qu'elle contient des populations variées reflétant particulièrement les premiers aspects d'une transformation sensorimotrice des informations concernant l'obstacle en signaux guidant son franchissement. Poursuivant latéralement et caudalement nos enregistrements dans les aires 4δr et 4δc, nous y retrouvons des populations plus fortement corrélées aux aspect plus tardifs de ce processus. Nous avons suggéré que la distribution de ces différentes populations et les connections anatomiques qui les relient entre elles et aux deux pôle moteurs de la voie dorsale que forment le PPC et M1 pourraient substantifier comment le système nerveux résout ce défi majeur de transformation d'un signal visuel en commandes musculaires. À cette étape de la discussion générale, j'aimerais revisiter ces populations neuronales, me limitant toutefois à celles plus représentatives des aires étudiées, dans le but d'explicitier les étapes transformatives possibles qu'elle pourraient incarner. Mon interprétation s'appuiera principalement sur leur connections anatomiques, lesquelles régissent les informations qu'elles reçoivent, de même que les fonctions associées aux aires prémotrices du primate que nous avons soulevé comme potentielles analogues.

### *9.2.1 Rôle des décharges préparatoires du PMC à distance de l'obstacle*

Débutant dans l'aire 6iffu, nous avons trouvé une majorité de cellules commençant à décharger plusieurs pas en avance du franchissement de l'obstacle et indépendamment de l'ordre de passage des membres. Cette décharge soutenue s'arrêtait le plus fréquemment au début du franchissement et n'exprimait généralement aucune rythmicité en fonction du cycle de marche, suggérant une insensibilité vis-à-vis du statut locomoteur. Nous avons en conséquence proposé – en termes généraux – que cette activité signale certains aspects globaux de planification liés à la présence de l'obstacle. En parallèle, une seconde population de 6iffu, moins fréquente dans nos enregistrements, semblait différencier tardivement l'ordre du passage des membres où, suivant une activation précoce similaire dans les deux conditions, cette dernière s'arrêtait ou perdurait conditionnellement autour de l'enjambement initial de l'obstacle. Sans pouvoir le tester dans notre paradigme expérimental, nous avons évoqué que la sélectivité conditionnelle de cette population pourrait refléter un processus compétitif sélectionnant le premier membre qui franchira l'obstacle.

### 6iffu contribue-t-il au guidage visuospatial des pas?

Il est possible d'approfondir quelque peu les aspects présentés plus haut. En ce qui concerne d'abord la population *limb-independent* de l'aire 6iffu, l'augmentation en rampe et soutenue de son activité à l'approche de l'obstacle apparaît d'emblée similaire à celle observée dans l'aire 5b du PPC du chat (Andujar et al., 2010; Marigold & Drew, 2017). Une interprétation intuitive serait donc que l'activité de 6iffu, tributaire de l'information issue du PPC déterminant la position de l'obstacle, reflète un processus de traduction du signal visuospatial généré par le PPC vers un référentiel visuomoteur encore indépendant du membre. Cette activité contribuerait alors à signaler le placement approprié des pas. Cette relation fonctionnelle rappelle celle proposée au Chapitre 3 pour certaines subdivisions prémotrices du primate impliquées dans le guidage visuospatial du bras, où il a été suggéré qu'il s'y opère, en proche communication avec le PPC, une transformation du cadre de référence des informations spatiales concernant la cible. Suivant cette interprétation, une possible raison pour l'augmentation graduelle d'activité fréquemment observée dans 6iffu pourrait être l'importance progressivement accrue de la précision dans le positionnement des derniers pas à l'approche de l'obstacle (voir Chapitre 2.1). Chez le primate, l'activité du cortex prémoteur est en effet corrélée avec le niveau de précision spatiale requis par un mouvement d'atteinte (Gomez et al., 2000).

Un problème apparent avec cette interprétation est toutefois notre observation que plusieurs cellules de 6iffu commencent à décharger plus d'un pas avant celles rapportées dans l'aire 5b du PPC (Marigold & Drew, 2017), soit donc avant la génération du signal informant putativement sur la position de l'obstacle. Il s'avère que cette antécédence prémotrice à pariétale n'est pas exceptionnelle dans la littérature du cortex prémoteur. Chez le primate, plusieurs études ont par exemple rapporté l'activation de PMd, impliquée dans le guidage spatial des mouvements, en avance des régions du PPC responsables de lui transmettre les informations visuospatiales nécessaires à ce guidage (Kalaska & Crammond, 1992; Pesaran et al., 2008; Westendorff et al., 2010; Archambault et al., 2011). Il a été proposé que cette activité contribuerait à un processus décisionnel où l'action globale à réaliser est précisée frontalement puis communiquée au PPC, entraînant par communication réciproque la transformation visuomotrice permettant son guidage (Pesaran et al., 2008). Cette interprétation est similaire à

d'autres chez le primate et l'humain suggérant que l'activation plus précoce du PMC vis-à-vis du PPC refléterait les processus d'intégration des conditions de la tâche en contexte où la cible spatiale du mouvement est initialement sous-spécifiée (Gertz et al., 2017) ou demande un « remappage » (*remapping*) visuospatial à visuomoteur (Westendorff et al., 2010). L'on rapprochera finalement ces propositions à l'hypothèse de sélection des affordances de Cisek (2007) où des biais de sélection progressent (entre autres) caudalement dans la voie dorsale, intensifiant et éliminant de multiples actions potentielles en cours de spécification le long de l'axe pariéto-frontal.

Dans leur ensemble, ces aspects informationnels sont compatibles avec notre contexte de marche. D'abord, les indices qu'une modification de la démarche est imminente précèdent manifestement la détermination exacte des altérations spatiales à appliquer aux pas. De même, il est possible qu'en comparaison d'une tâche plus rigide de mouvements d'atteinte surentraînés, le contexte libre de la marche puisse demander un remappage constant d'un essai à l'autre. En effet, le placement correct des pas n'est pas rigidement colocalisé avec la position du stimulus (l'obstacle), mais dépend plutôt d'associations spatiales complexes avec la pose de l'animal.

#### Source de l'activité précoce de 6iffu

Une autre question que soulève l'activité précoce enregistrée dans 6iffu est l'origine des informations visuelles qui lui sont fournies en avance du guidage visuomoteur. Il semble d'abord bon de rappeler, chez le primate, qu'au-delà des régions du PPC impliquées dans la transformation visuomotrice (en simplifié : MIP à PMd et AIP/VIP à PMv), d'autres projettent en parallèle au PMC. Notamment, l'aire 7 du lobule pariétal inférieur reçoit des projections directes des aires visuelles extrastriées (Felleman & Van Essen, 1991) et projette à son tour aux différentes aires prémotrices (Tanne et al., 1995). Or, l'aire 7 est très sensible à la saillance d'indices visuels et la poursuites visuelles d'objets mobiles (Sakata et al., 1983), et encode de même le flux optique (Siegel & Read, 1997; Merchant et al., 2001). En ce qui concerne le chat, puisque nos propres données ont confirmé que 6iffu reçoit des projections majeures de l'aire 7, ces dernières pourraient expliquer la sensibilité visuelle de l'aire (incluant au *looming*), et plus largement être à la source de son activité précoce dans le contexte de la tâche.

Une avenue additionnelle pouvant aussi expliquer la décharge précoce de 6iffu pourrait être le cortex préfrontal. En effet, chez le primate, une voie pariéto-préfrontale parallèle à la voie dorsale motrice relie plusieurs aires du lobule pariétal inférieur au cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC; Petrides & Pandya, 1984). De plus, le PFC du primate (principalement sa portion ventrolatérale) est aussi tributaire d'informations non-spatiales contextuelles issues de la voie ventrale (Kravitz et al., 2013). Il projette ensuite aux régions rostrales du PMC (Luppino et al., 1993; Lu et al., 1994). Puisque, nous (Chapitre 6) et d'autres (Ghosh, 1997d) avons confirmé que 6iffu reçoit de fortes projections de tout le cortex préfrontal, cette influence pourrait contribuer à la décharge précoce de 6iffu en avance de 5b. Cette contribution serait particulièrement intéressante puisque le PFC a la capacité de biaiser les processus décisionnels s'opérant dans le PMC (Tanji & Hoshi, 2001, 2008; voir aussi Cisek, 2007). Par ces afférences, 6iffu pourrait donc jouer un rôle dans la détermination initiale qu'une modification de la démarche imminente doit être préparée. Il est toutefois à noter qu'un point de contention serait ici la promptitude de l'influence du PFC sur l'activité de 6iffu. Certaines évidences chez le primate tendent en effet à suggérer que le PFC commence à décharger après le PMC (spécifiquement PMd) lors de tâches motrices instruites visuellement (Wallis & Miller, 2003; voir aussi le modèle de Cisek, 2006). D'autres semblent néanmoins suggérer que le PFC et l'aire pre-SMA du PMC encodent simultanément la tactique générale d'une action motrice dès l'apparition d'indices contextuels (Awan et al., 2020).

Une dernière source d'information précoce pourrait être le cortex cingulaire, lequel projette tant au PMC du primate (Luppino et al. 1993) qu'à celui du chat (tout spécialement l'aire 6iffu : Chap. 6; Olson & Jeffers, 1987). De multiples fonctions ont été attribuées à cette région (pour revue, voir p.ex. Devinsky et al., 1995; Picard & Strick, 1996; Heilbronner & Hayden, 2016; Foster et al., 2022). En ce qui concerne toutefois nos questions de recherche spécifiques, deux aspects intéressants sont à mentionner. Considérant d'abord les fortes afférences de la portion ventro-caudale du cortex cingulaire vers 6iffu, l'on peut noter l'existence dans cette même région chez le macaque et l'humain d'une aire CSv (*cingulate sulcus visual area*) spécifiquement impliquée dans le traitement des informations visuelles durant le mouvement de soi (Wall & Smith, 2008; Smith, 2021). Étant de plus sensible aux

informations proprioceptives, vestibulaires ainsi qu'aux mouvements oculaires, il a été suggéré que cette région pourrait contribuer, via ses connexions aux aires prémotrices médiales, à signaler les obstacles à éviter durant la locomotion (Smith, 2021).

Une telle fonction trouve des parallèles chez le chat, dont le cortex cingulaire caudal est aussi sensible aux stimuli visuel (notamment dans la périphérie, posant la question d'un traitement potentiel du flux optique; Kalia & Whitteridge, 1973). Cette région est de même sensible à d'autres modalités (telles qu'auditive et somatique) ainsi qu'aux mouvements oculaires et fixations, menant à la suggestion qu'elle pourrait contribuer à la vigilance spatiale, notamment de la relation entre les objets et le corps (Olson & Musil, 1992). Considérant ensuite les projections à 6iffu issues du cortex cingulaire antérieur (ACC), les interprétations sont plus difficiles (voir Ebitz & Hayden, 2016 chez le primate). Cette région a particulièrement été étudiée dans des tâches ciblant la sélection économique d'actions ou l'actualisation flexible des règles contextuelles les spécifiant (Shima & Tanji, 1998b; Brown & Braver, 2005; Azab & Hayden, 2017; Takeuchi et al., 2022). Dans les deux cas, sa contribution au système moteur (et son influence présumée sur 6iffu) est généralisable à un aspect immédiatement pertinent à la marche entravée: l'évaluation globale de l'action future à entreprendre. Bien que la précocité d'une telle influence avant l'enjambement soit incertaine, on notera la pertinence d'une étude dans le ACC du primate y rapportant une large population dont l'activité s'accroît en rampe sur plusieurs secondes en anticipation d'agir lors d'une tâche à délai auto-imposé, s'éteignant subitement par la suite (Niki & Watanabe, 1979). Bien que les données sur cette région manquent chez le chat, cette activité rappelle dramatiquement celle observée dans nos propres expériences. Une activité similaire du cortex cingulaire du chat pourrait ainsi contribuer à l'activation précoce de l'aire 6iffu à l'approche imminente de l'obstacle.

### Un rôle probablement plus global pour l'aire 6iffu

Dans l'ensemble, ces diverses sources informationnelles sont hautement compatibles avec l'idée que l'activité précoce de 6iffu signale la détermination plus globales qu'une modification de la démarche est imminente. Il est ensuite envisageable que son activité contribue, suivant l'activation de l'aire 5b, au guidage spatial des pas. Pour ce dernier élément, j'aimerais toutefois proposer une organisation alternative – non-développée au Chapitre 6 –

qui me semble plus fortement correspondre aux évidences partielles que nous détenons sur l'organisation du PMC du chat : la persistance d'une contribution parallèle et plus abstraite de 6iffu à la planification locomotrice. Je suggérerai par la suite que ce rôle critique du guidage spatial des pas s'opère probablement ailleurs dans le PMC du chat.

En faisant la balance des connexions que l'aire 6iffu partage avec les aires pariétales et motrices, cette subdivision semble en effet beaucoup plus fortement associée aux aspects globaux de la planification qu'au remappage visuomoteur. D'abord, bien que 6iffu reçoive des projections issues de l'aire 5b, elle n'y projette pas directement (Avendano et al., 1988), indiquant donc que la formation d'une boucle d'activité réciproque sous-tendant la transformation visuomotrice proposée chez le primate ne serait pas un mécanisme valide pour 6iffu. Plutôt, le signal débutant dans 6iffu et fortement corrélé avec l'approche de l'obstacle pourrait simplement refléter de façon persistante l'affordance ou l'intention croissante d'effectuer une modification de la démarche en parallèle à sa proximité, laquelle précéderait, puis coïnciderait avec le *gap closure*. Cette activité parallèle contribuerait alors à la potentialisation (ou supervision, voir plus bas) d'autres régions impliquées dans la transformation visuospatiale spécifique à son guidage. Parmi ses rares cibles corticales, l'aire projette en effet significativement aux régions 4 $\delta$ , 6a $\alpha$  et 6a $\gamma$  du PMC (Ghosh, 1997a, d), chacune desquelles présente des connexions réciproques beaucoup plus développées avec l'aire 5b. En particulier, notons que les aires 6a $\alpha$  et 6a $\gamma$  communiquent avec sa portion latérale (Avendano et al., 1988), où ont été retrouvées la plupart des cellules impliquées dans l'intégration visuospatiale de l'obstacle à son approche (Marigold & Drew, 2017). Il est ainsi plausible que cette intégration soit réalisée par l'une de ces deux aires (voir la section *Limitations*).

En termes de fonctions concrètes, les afférences anatomiques ainsi que l'influence très limitée de 6iffu sur les structures terminales exécutrices des mouvements nous ont amené à considérer cette aire comme un analogue putatif de l'aire pre-SMA du primate. Quelles perspectives pourrait nous fournir cette analogie sur le rôle potentiel de l'activité de 6iffu? Nous avons d'abord mentionné dans l'introduction un rôle distinctif de pre-SMA dans la sélection précoce et l'initiation d'actions appropriées au contexte à un niveau de planification indépendant de l'effecteur. Similairement, d'autres études ont montré que lors de tâches où

différents mouvements sont instruits, c'est plutôt la stratégie générale de l'action plutôt que les paramètres du mouvement, qui sont encodés par cette aire, en collaboration simultanée avec le PFC (Awan et al., 2020).

Enfin, nous avons aussi vu que pre-SMA est impliqué dans l'inhibition d'actions potentielles. Un aspect additionnel de l'activité de 6iffu pourrait donc être de retenir l'exécution du plan locomoteur jusqu'au moment opportun. L'activité de 6iffu reflétant l'affordance ou l'intention imminente de négocier un obstacle pourrait en ce sens inhiber l'expression ouverte de cette intention. Tout comme plusieurs cellules de pre-SMA augmentent graduellement jusqu'à disparaître juste avant le déclenchement du mouvement lors de tâches d'atteinte (Hoshi & Tanji, 2004a), l'extinction typique à plusieurs cellules de 6iffu autour de l'enjambement initial signifierait alors le relâchement opportun du plan d'action. Certaines évidences dans le contexte de la marche pourraient supporter cette interprétation, puisque pre-SMA, aux côtés d'autres régions préfrontales, a été impliqué dans l'arrêt de la marche simple lors de tâches d'imagination en fMRI chez l'humain (Wang et al., 2009). Il semble raisonnable de suggérer que cette contribution ne représente qu'une des facettes d'un rôle plus général à la marche, où pre-SMA contribuerait à la transition (*task-switching*, voir Chapitre 3.2) des différents états de marche, incluant sa prise en charge volontaire. Comme toujours, peu d'évidences neurophysiologiques animales permettent actuellement de tester cette interprétation. Néanmoins, au vu des mécanismes sous-tendant la locomotion de base et son contrôle volontaire détaillés au Chapitres 1 et 2, le fait que pre-SMA soit, chez l'humain, effectivement impliqué dans la transition d'actions automatiques à volontaires (Isoda & Hikosaka, 2007) pointe en ce sens.

### 9.2.2. Sélection de l'ordre de franchissement et intégration du statut locomoteur

Suivant la contribution potentielle de l'aire 6iffu à la préparation globale à l'enjambement d'obstacles, un autre aspect important suggéré aux Chapitres 6 et 8 pour la contribution du PMC aux modifications de la démarche est la sélection de l'ordre de passage des membres. Nous avons suggéré que cette dernière impliquerait potentiellement l'activité des populations *limb-dependent* des aires 6iffu et 4 $\delta$ . Nous avons en effet découvert une activité clairement conditionnelle dans une population minoritaire de cellules de 6iffu déchargeant



longtemps en avance du mouvement, ainsi que différentes grandes populations dans les deux divisions de l'aire 4δ. Ces dernières déchargeaient en plus proche relation avec les pas entourant immédiatement le franchissement de l'obstacle, du *plant step* à l'enjambement par les membres postérieurs. Quel pourrait être le rôle de ces deux aires dans la spécification de l'ordre de passage des membres?

On notera d'abord les cellules *limb-dependent* de 6iffu, dont l'activité précoce ne perdure durant l'enjambement que si un membre spécifique a été choisi. Nous avons mentionné que cette activité rappelle celle observée lors de tâches d'atteinte directionnelles chez le primate où, lorsque plusieurs cibles potentielles sont présentées, différentes populations prémotrices (enregistrées dans PMd) planifient simultanément leur atteinte jusqu'à clarification du mouvement à entériner (Cisek & Kalaska, 2005; Cisek, 2006). On pourrait donc interpréter dans notre contexte que les cellules *limb-dependent* de 6iffu déchargent dans nos deux conditions jusqu'à clarification de l'ordre de passage des membres. Une distinction évidente avec l'étude de Cisek et Kalaska est toutefois que notre contexte met en compétition la sélection de l'effecteur plutôt que le positionnement du pas (la « cible ») avec un effecteur préétabli. Bien que certaines études ont tenté d'investiguer l'encodage simultané par le cortex frontopariétal d'actions potentielles par des effecteurs distincts (Cui & Andersen, 2011; Bernier et al., 2012), elles ne permettent pas d'évaluer si le PMC encode simultanément le plan intégral d'exercer une action spécifique et équivalente avec chacun des membres homologues.

Plus positivement, à défaut de confirmer un encodage simultané de plans moteurs intégraux, les expériences de Hoshi & Tanji (2004a, 2006) montrent que des populations de cellules dans plusieurs aires prémotrices du primate déchargent lorsque la cible d'un mouvement d'atteinte (à gauche ou à droite) est indiquée avant le bras à utiliser. Cette activité en contexte ambigu supporte donc, dans notre tâche, que les informations visuelles dérivées de l'approche de l'obstacle pourraient effectivement être suffisantes à la formation de plans moteurs compétitifs déterminant l'ordre de passage des membres. Dans l'éventualité où 6iffu contribuerait au guidage visuomoteur des pas, l'activité de sa population de cellules *limb-dependent* pourrait alors refléter ces processus compétitifs de façon similaire à celle suggérée pour PMd. Alternativement, suivant l'analogie fonctionnelle entre 6iffu et pre-SMA, cette population pourrait plus globalement contribuer à distinguer les deux conditions comme des

tactiques (ou séquences d'actions) distinctes, où elle contribuerait tardivement à entériner une action préférée (Awan et al., 2020). Tout comme 6iffu, des études montrent effectivement qu'en dépit d'un rôle généralement membre-indépendant, pre-SMA contient une minorité de cellules répondant différenciellement à la réalisation d'une même action ou séquence en fonction du membre (Hoshi & Tanji, 2004a; Nakajima et al., 2013).

Nous tournant désormais vers l'aire 4 $\delta$ , nos études rapportent que c'est particulièrement dans cette aire qu'une sélectivité pour l'ordre de passage des membres au-dessus de l'obstacle est représentée de la façon la plus convaincante. Dans le 1<sup>er</sup> article présenté au Chapitre 6, notre exploration du PMC nous a en effet aussi conduit à l'aire 4 $\delta$ r, dans laquelle nous avons enregistré des cellules présentant des activités distinctes de l'aire 6iffu par leur aspect plus rapproché des paramètres des modifications de la démarche. Nous avons en conséquence suggéré que l'activité de ces cellules pourrait représenter les étapes plus tardives de la planification locomotrice le long d'un continuum où l'activité de 6iffu informerait celle de 4 $\delta$ r. Notamment, à l'inverse de 6iffu, la grande majorité des cellules de 4 $\delta$ r étaient modulées par le cycle de marche, indiquant une sensibilité au statut locomoteur et donc la capacité d'intégrer ce dernier aux informations concernant l'obstacle dont elle serait tributaire. Sur ce point, 4 $\delta$ r diffère crucialement de 6iffu en ce qu'elle possède comparativement de fortes afférences issues de l'aire 5b du PPC ainsi que du cortex somatosensoriel, indiquant qu'elle pourrait intégrer la distance relative de l'obstacle au statut locomoteur. Cette intégration pourrait avoir pour rôle le guidage visuospatial des pas, que nous avons déjà abordé, mais pourrait a fortiori contribuer à orchestrer, de façon plus catégorique, le passage ordonné des membres. Cette seconde possibilité découle de plusieurs observations. D'abord, les cellules de l'aire 4 $\delta$ r présentaient des champs récepteur beaucoup plus somatiques que visuels, une caractéristique contraire aux aires prémotrices impliquées dans le guidage visuospatial (voir Chapitre 3). De plus, un aspect majeur de l'aire étaient le fort couplage entre l'activité cellulaire de 4 $\delta$ r et certains moments précis précédant et entourant l'enjambement de l'obstacle par un membre antérieur spécifique. Notamment, plusieurs populations de l'aire 4 $\delta$ r semblaient impliquées (certaines strictement) dans le placement du *plant limb* au-devant de l'obstacle. Or, comme nous l'avons abordé dans l'Introduction, ce pas régit effectivement tout le reste de la séquence d'enjambement, supportant donc l'interprétation que cette activité pourrait refléter l'initiation d'une séquence d'enjambement donnée.

Par contraste aux cellules les plus caractéristiques de l'aire 4δr, lesquelles déchargeaient généralement en relation avec l'utilisation d'un membre antérieur, notre investigation de l'aire 4δc au Chapitre 8 a révélé une relation différente avec la tâche. En effet, la décharge de ses cellules était plus fortement corrélée avec différents intervalles d'une période s'étendant du début du passage du membre antérieur controlatéral au-dessus de l'obstacle jusqu'à complétion du franchissement par le membre postérieur homolatéral. À la suite d'études anatomiques complémentaires et dirigés par nos résultats d'ICMS, nous en sommes toutefois arrivés à suggérer un rôle commun à ces deux divisions, étendu au contrôle coordonné des membres. Sur la base de ces résultats, nous avons ainsi plus explicitement avancé que les deux régions de l'aire 4δ étaient complémentaires impliquées à différentes étapes de la coordination inter-membres entourant le placement des pas et le franchissement de l'obstacle. Dans le cas de l'aire 4δr, cette coordination impliquerait alors principalement le placement des membres antérieurs au-devant, et leur passage au-dessus, de l'obstacle, tandis que 4δc serait impliqué dans un contrôle similairement coordonné du membre postérieur controlatéral vis-à-vis du membre antérieur. Leur complémentarité pourrait cependant prendre la forme d'un continuum, puisque chaque division de l'aire présentait un ratio inverse des populations cellulaires corrélées à ces étapes.

Un aspect fonctionnel évident découlant des contributions respectives de 4δr et 4δc semblerait alors être dans la stipulation intégrale de la séquence de modifications de la démarche, où chaque étape de l'enjambement serait organisée par l'activité concertée de ces deux régions. Cette organisation pourrait d'ailleurs fournir un mécanisme pour un détail pertinent sur la mémoire de l'obstacle chez le chat dans les tâches de chevauchement avec délai. En effet, le passage préalable du membre antérieur au-dessus de l'obstacle renforce sa mémorisation (McVea & Pearson, 2007; Wong et al., 2018a). Le renforcement de cette trace mnésique pourrait ainsi être dû au commencement du programme moteur par 4δr, lequel mènerait 4δc à planifier l'enjambement par les pattes postérieures via communication réciproque avec l'aire 5b médiale (Avendano et al., 1988; Ghosh, 1997a, Chap. 8). Possiblement, ce plan entièrement spécifié en attente de complétion survivrait plus efficacement à un délai que la mémoire seule de la position de l'obstacle, dont toute détérioration affecterait la formation *de novo* d'un plan moteur ultérieur.

Comme pour 6iffu, ces résultats nous ont amené à suggérer une analogie fonctionnelle entre l'aire 4 $\delta$  du chat et le cortex prémoteur du primate, spécifiquement SMA. Nous avons en effet soulevé divers parallèles anatomo-fonctionnels entre ces deux structures, notamment leurs représentations motrices, leurs seuils, leur grand accès corticospinal, ainsi que leurs fortes connexions avec le cortex moteur primaire. De plus, nous retrouvons dans 4 $\delta$  comme SMA une activité préparatoire peu précoce dont l'activation maximale est plus rapprochée temporellement du déclenchement de l'exécution des mouvements. Cette analogie est aussi cohérente avec notre interprétation du mécanisme par lequel l'activité de populations distribuées de 4 $\delta$  contribuerait à l'activation temporellement coordonnée des altérations locomotrices formant la séquence d'enjambement. Concrètement, plusieurs études ont en effet montré que différentes populations cellulaires de SMA déchargent conditionnellement à la réalisation d'une action particulière à une étape spécifique d'une séquence (voir Chapitre 3). L'on pourrait s'attendre à ce que la plus grande conditionnalité des neurones de 4 $\delta$ , par contraste avec 6iffu, soit analogue à l'encodage plus important dans SMA (vis-à-vis de pre-SMA) du membre à utiliser à chacune de ces étapes (Hoshi & Tanji, 2004a; Nakajima et al., 2013). Cette caractéristique de 4 $\delta$  pourrait alors être vue comme complémentaire à un encodage potentiel par 6iffu des actions générales composant la séquence, lesquelles sont en moyenne équivalentes dans les deux conditions.

Un autre point où nos résultats doivent être comparés avec SMA est l'étendue du contrôle qu'exerce cette dernière sur la production de séquences impliquant les membres postérieurs. Chez le primate, bien que l'aire contienne une représentation de ces membres (Chapitre 3) et qu'elle décharge lors de mouvements les impliquant (Tanji & Kurata, 1981), la plupart des tâches séquentielles dans la littérature ne concernent que la réalisation de différentes actions avec le ou les membres antérieurs. L'on notera toutefois quelques études visant son PMC latéral lors d'une tâche conditionnelle impliquant soit un mouvement de la main ou du pied. Ces dernières montrent que seule une minorité de cellules déchargent en relation avec le mouvement isolé de chaque membre, où les populations spécifiquement reliées à chacun sont plutôt ségréguées (Kurata et al., 1985; Kurata, 1989). Peut-être est-ce alors justement l'aspect de coordination séquentielle qui est important à cette caractéristique de 4 $\delta$ . Comme nous l'avons suggéré, un mécanisme qui pourrait sous-tendre le contrôle inter-membres de 4 $\delta$  est le pont que l'aire constitue entre les représentations autrement peu

communicantes des membres antérieurs et postérieurs de 4 $\gamma$ . Sachant que SMA est fortement concerné par l'ordre d'usage des membres, l'activité de 4 $\gamma$  pourrait permettre à 4 $\delta$  de spécifier l'ordre de passage des membres postérieurs sur la base des mouvements déjà exécutés.

Tant bien que les études manquent chez le primate, on peut se tourner vers l'humain pour des évidences d'une contribution parallèle de 4 $\delta$  et SMA vis-à-vis de la production de séquences impliquant les membres supérieurs et inférieurs. Chez l'humain, le mouvement rythmique et coordonné du poignet et du pied active l'aire motrice supplémentaire, particulièrement pour les membres homolatéraux et lorsque le mouvement de chacun diffère (Debaere et al., 2001; Nakagawa et al., 2016). De plus, une étude en fMRI montre que l'exécution de séquences de mouvements avec le pied est associée avec une augmentation de l'activité de SMA chez l'humain (Lafleur et al., 2002). Un point intéressant de cette dernière étude est d'ailleurs qu'aux côtés de l'association exécutive de SMA, pre-SMA est principalement active durant l'imagination de la même séquence. Cela suggère un autre parallèle fonctionnel avec notre interprétation de l'activité des aires 6 $\text{iffu}$  et 4 $\delta$  où la première contribuerait à planifier (silencieusement) l'occurrence d'une séquence d'enjambement de l'obstacle jusqu'à son initiation par l'activation des différentes populations cellulaires de 4 $\delta$  signalant les étapes de la séquence.

### 9.2.3 *Sommaire*

En somme, nos études d'enregistrements de neurones unitaires dans les aires 6 $\text{iffu}$ , 4 $\delta\text{r}$  et 4 $\delta\text{c}$  du cortex prémoteur du chat montrent que leur activité est significativement corrélée avec différents aspects temporels et conditionnels des modifications de la démarche sous guidage visuel que nous avons étayés au Chapitre 2 (voir Figure 2.1). L'activité préparatoire observée dans l'aire 6 $\text{iffu}$  reflète ainsi un départ précoce de la planification locomotrice lié à l'approche visuelle de l'obstacle. Les caractéristiques anatomo-physiologiques de l'aire suggèrent qu'elle pourrait contribuer aux processus excitateurs ou inhibiteurs supervisant la spécification concrète des modifications de la démarche par le reste du cortex prémoteur. En ce qui concerne les aires 4 $\delta\text{r}$  et 4 $\delta\text{c}$ , nous proposons qu'elle partagent une fonction commune dans la coordination des altérations locomotrices à appliquer aux membres antérieurs et postérieurs. L'aire 4 $\delta\text{r}$  pourrait plus précisément être impliquée dans l'exécution de séquences

de mouvements par les membres antérieurs bilatéraux durant l'enjambement de l'obstacle, tandis que l'aire 4 $\delta$ c contribuerait à ordonner l'exécution subséquente de l'enjambement par les membres postérieurs.

#### *9.2.4 Limitations et considérations pour le reste du PMC du chat*

Nos études ne nous offrent des données complètes que sur la fonction des aires 4 $\delta$  et 6iffu. L'on peut toutefois avancer quelques suggestions sur l'organisation fonctionnelle des autres aires prémotrices. En ce qui concerne d'abord les aires 4fu et 4sfu, nous avons rapporté au Chapitre 6 avoir regroupé les quelques cellules enregistrées de l'aire 4fu dans notre analyse de 6iffu en raison d'un patron d'activité similaire durant la marche entravée. L'on peut aussi brièvement mentionner que certains de nos enregistrements préliminaires dans l'aire 4sfu montraient une activité similaire à 4 $\delta$  durant la marche (observations non publiées). Ces similarités soulèvent donc la possibilité que les aires 4fu et 4sfu représentent respectivement des extensions des régions fonctionnelles que nous avons associées à l'aire 6iffu et 4 $\delta$ c. Cela serait notamment compatible avec la recrudescence dans 4sfu de projections à l'aire 4 $\gamma$  (Chapitre 7, Fig.10). Un support solide à cette suggestion ne peut être trouvé dans nos études de stimulation, où nous avons précédemment mentionné que le faible nombre de sites dans cette région prévient toute conclusion sur ses frontières fonctionnelles. Toutefois, l'on peut mentionner que nos résultats comme ceux de Ghosh (1997c) montrent globalement l'absence de réponses à la stimulation et de projections spinales au travers de 4fu, lesquelles réapparaissent dans 4sfu à sa frontière avec 4 $\delta$ .

Reste finalement l'hétérogène région 6a. Se prononcer sur le rôle individuel de l'aire 6a $\beta$  serait pour l'instant difficile, mais qu'en est-il des aires 6a $\alpha$  et 6a $\gamma$ , toutes deux bien détaillées au Chapitre 7? Dans nos résultats, 6a $\alpha$  s'est distinguée par son influence au repos sur la musculature controlatérale des membres antérieurs, postérieurs et de la tête. Quant à l'aire 6a $\gamma$ , elle était définie par une très forte représentation de la tête et de la face, ainsi que du membre antérieur. Nous avons déterminé que ces deux régions projettent aux représentations correspondantes des membres du cortex moteur primaire (d'ailleurs très fortement à 4 $\gamma$ FLr pour 6a $\gamma$ ), à la moelle cervicale (6a $\gamma$  et 6a $\alpha$ ) et lombaire (6a $\alpha$ ), et présentent toutes deux de fortes projections à la PMRF. Les deux aires reçoivent chacune des afférences des aires 5 et 7

du cortex pariétal, toutefois plus fortes de l'aire 5 pour 6 $\gamma$ , et de l'aire 7 pour 6 $\alpha$ . Une dernière distinction se trouve aussi en leurs afférences somatiques, où 6 $\gamma$  présente de comparativement fortes afférences issues des aires 1, 2 $\text{pri}$  et 3 (Ghosh, 1997d). Ce patron de connexions suggère pour 6 $\gamma$  un rôle dans le guidage visuo-somatique des mouvements du membre antérieur, liant possiblement ce dernier avec la tête et la face. L'aire 6 $\alpha$  semblerait quant à elle plus strictement impliquée dans le guidage visuel du membre antérieur et postérieur.

Les supports fonctionnels pour ces rôles distinctifs sont évidemment maigres. Nos enregistrements préliminaires durant la marche nous ont certainement permis d'observer dans ces deux structures des cellules déchargeant avant et durant l'enjambement d'obstacles, mais les caractéristiques de ces décharges restent à déterminer. En support partiel, nous avons toutefois rapporté dans l'introduction la relation entre l'activité de l'aire 6a médiale (essentiellement 6 $\alpha$  et 6 $\beta$ ) et la vision, où l'activité de ses cellules semblait refléter des aspects attentionnels ou intentionnels liés à de futures saccades, ne répondant anticipativement que dans certaines conditions (Weyand & Gafka, 1998). Dans le même sens, nos résultats préliminaires montrent que les cellules de l'aire 6a présentent fréquemment des champs récepteurs visuels. Naturellement, la tentation est ici grande de proposer, à l'instar de 4 $\delta$  et 6 $\text{iffu}$ , une autre analogie avec le PMC du primate et d'en extraire immédiatement quelques fonctions transitives. Au Chapitre 7, nous avons certainement rapproché 6 $\alpha$  et 6 $\gamma$  au cortex prémoteur latéral (PMd et PMv, respectivement). Des spéculations plus développées sur cette potentielle analogie, principalement soutenues par des aspects de convergence évolutive, devront toutefois attendre au Chapitre 10. Ici, j'aimerais plus succinctement suggérer que l'aire 6a dans son ensemble puisse, sur la base des aspects mentionnés, jouer un rôle préférentiel dans le guidage visuospatial des mouvements.

Cette proposition pourrait réconcilier un aspect important des modifications de la démarche laissé en suspens : l'encodage de la taille de l'obstacle. En effet, nos enregistrements dans 6 $\text{iffu}$  et 4 $\delta$  n'ont permis de révéler qu'une faible proportion de cellules déchargeant conditionnellement en fonction de sa taille. Bien que notre paradigme libre et nos critères minimaux d'essais puissent être insuffisamment sensibles pour détecter une telle conditionnalité, cette faible proportion supporterait mon interprétation que de déterminer la trajectoire spécifique des membres n'est pas une fonction majeure de ces aires. De façons

similaire, peu de cellules répondant à la taille de l'obstacle avaient aussi été trouvées dans l'aire 5 du PPC (Andujar et al., 2010). Cela soulève donc une question d'où et de comment cette information cruciale pourrait en arriver à être intégrée au plan moteur. Bien entendu, il est possible que dans ces enregistrements, tout comme les nôtres, ce signal soit simplement brouillé par d'autres paramètres non contrôlés influençant l'activité du PPC, tels que la direction du regard. Une autre possibilité est que ce n'est pas à la taille de l'obstacle qu'est sensible cette région du PPC, mais plutôt au placement (plus variable) des pas qu'elle invite. Rappelons en effet que la lésion de l'aire 5 chez le chat mène plus à une erreur dans le placement des pas vis-à-vis de l'obstacle que dans l'expression de sa trajectoire d'enjambement (Lajoie & Drew, 2007). Cela rappellerait la distinction entre l'encodage de la position d'une cible (un aspect particulièrement associé au PPC, e.g. Buneo et al., 2002; voir toutefois Mulliken et al., 2008a,b; Torres et al., 2013) et la cinématique du mouvement pour s'y rendre (plus associé au PMC, Hocherman & Wise, 1991; Scott et al., 1997). Chez le primate et l'humain, PMd (mais pas le SPL) a d'ailleurs été impliqué dans la sélection et la trajectoire d'atteintes évitant des obstacles intermédiaires (Pearce & Moran, 2012; Pilacinski & Lindner, 2019). Un signal reflétant la taille de l'obstacle pourrait donc n'émerger que lors de la détermination par le PMC de la trajectoire des pas. La convergence sur l'aire 6a d'afférences issues des aires 5 et 7 ainsi que sa réception d'informations globales issues de l'aire 6iffu la rendent sur ce point prometteuse.

Sur la base des fonctions potentielles que j'ai le plus fortement associé aux aires évaluées dans cette discussion, la Figure 9.3 illustre une proposition globale des mécanismes fronto-pariétaux responsables de la transformation visuomotrice nécessaire à la négociation d'un obstacle. Bien qu'elle soit très probablement réductrice sur plusieurs aspects, elle forme une base de travail concrète pour l'élaboration d'hypothèses testables sur le flux d'information traversant ce système durant la marche entravée.



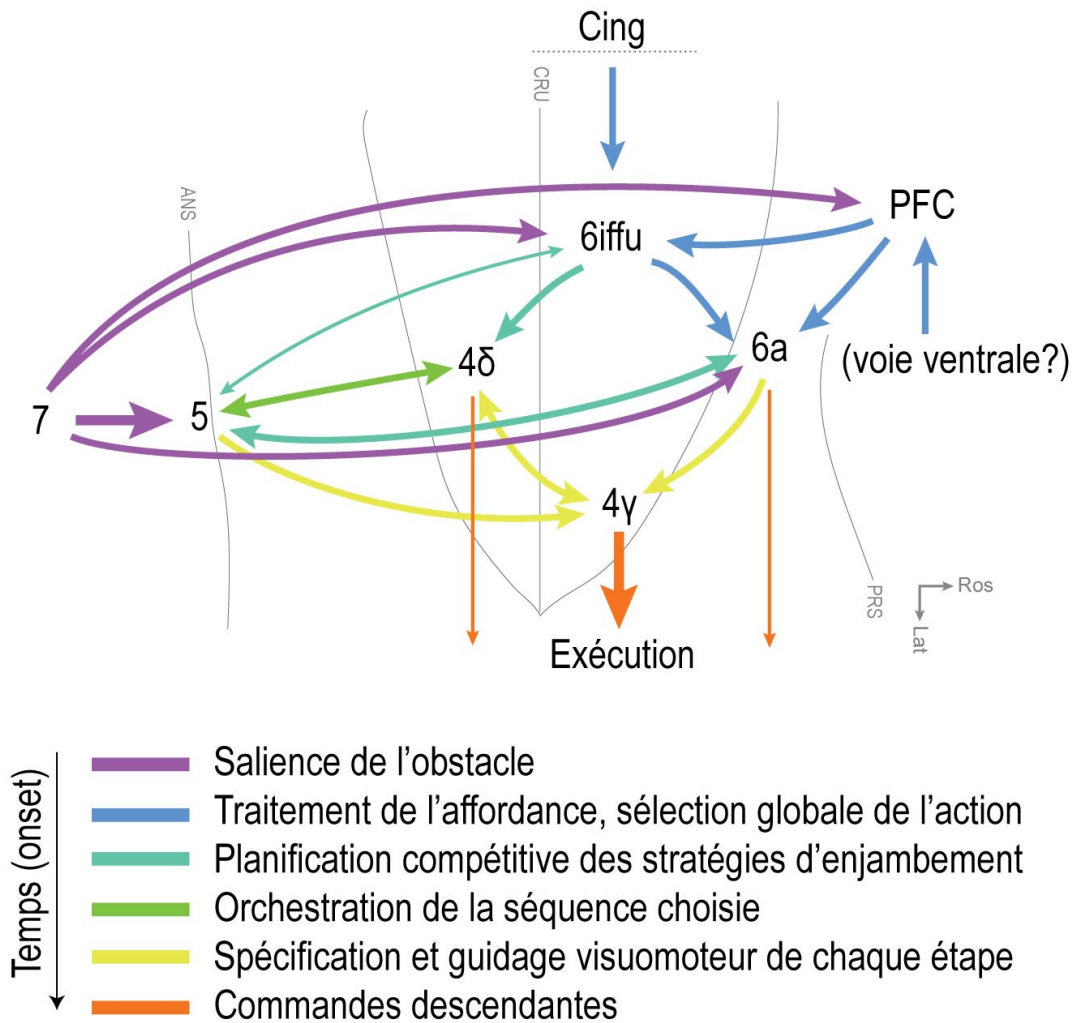


Figure 9.3. Une proposition (parmi plusieurs possibles) des étapes majeures de transformation sensorimotrice s'opérant dans le cortex frontopariétal du chat, de la détection d'un obstacle barrant la marche à la spécification des étapes conditionnelles et paramètres spatiaux de son enjambement. Certaines structures ne sont pas présentées pour simplification (e.g. S1). Abréviations : ANS, sillon ansate; CRU, sillon cruciate; PRS, sillon présylvien; Cing, cortex cingulaire; PFC, cortex préfrontal; Ros, rostral; Lat, latéral. La ligne pointillée sépare la face médiane du cortex où se cache le sillon splénial (dont les banques renferment le cortex cingulaire).



## **Chapitre 10. Convergence évolutive du cortex prémoteur**

Il convient de le répéter une ultime fois : très peu d'études ont examiné l'activité des aires motrices secondaires du primate durant la marche et aucune n'a investigué leur rôle dans son contrôle volontaire. Au vu de l'importance manifeste du cortex prémoteur dans plusieurs aspects critiques de la motricité volontaire et de l'impact sévère, mais encore peu particularisé de sa lésion (ou des voies descendantes l'impliquant) sur la marche humaine (voir Chapitre 4), les présents travaux chez le chat représentent actuellement une importante source d'information sur sa contribution et la seule en ce qui a trait à l'activité cellulaire et la microstimulation. Toutefois, transférer ces connaissances fonctionnelles récemment acquises chez le chat au primate (et éventuellement à l'humain) pose forcément une question de comparabilité inter-espèce.

Au-delà de réitérer les aspects d'analogie immédiate entre les subdivisions prémotrices du chat et du primate que nous avons soulevés dans les articles de cette thèse, ce dernier chapitre prendra une approche plus spéculative sur la question. Nous débiterons par une interrogation plus large sur la genèse du cortex prémoteur en tant que structure critique dans l'évolution des comportements naturels complexes qu'expriment leurs ordres respectifs, laquelle soutiendra la validité de nos analogies fonctionnelles. Nous discuterons ensuite des conséquences potentiellement vastes de ces analogies pour le contrôle locomoteur du primate et de l'humain.

### **10.1 Biologie comparée du chat et du primate**

Une raison majeure de penser que le cortex prémoteur du chat et du primate puissent être analogues se trouve dans les évidences d'homologie primitive ancestrale puis d'évolution convergente de leur systèmes sensorimoteurs au vu des pressions sélectives qu'ont subi leurs branchements phylogéniques respectifs. En effet, d'une part, l'organisation générale du système nerveux des mammifères placentaires est remarquablement bien conservée et contraignante vis-à-vis de la forme que ses modifications évolutives peuvent successivement prendre (Kaas, 2011; Krubitzer & Seelke, 2012b; Grillner & El Manira, 2020; Cisek, 2022). D'autre part, comme nous le verrons, il semble que plusieurs des étapes clés de l'évolution

éthologique des primates auxquelles l'on rattache l'émergence de leurs fonctions sensorimotrices typiques s'appliquent aussi à l'évolution ancestrale des carnivores, dont le chat est membre. Mon retraçage de leur évolution comparative sera ainsi simplifié en trois grands arguments séquentiels : 1) leur séparation initiale est marquée par une divergence évolutive limitée, perpétuant leur homologie ancestrale. 2) l'aptitude de ces deux ordres à guider visuellement leurs actions a évolué de façon convergente dans un contexte arboricole. 3) leurs niches écologiques respectives ont mené au développement de spécialisations divergentes, mais sur plusieurs points analogues des fonctions visuomotrices sous-tendant leurs comportements locomoteurs et d'atteinte.

Après avoir soulevé ces arguments, je résumerai les évidences associant le développement du cortex prémoteur du primate aux étapes de son histoire évolutive, lesquelles se basent principalement sur la comparaison intra- et extraordinaire d'espèces extantes. Je défendrai ensuite sur les mêmes bases le développement fonctionnellement analogue du cortex prémoteur du chat.

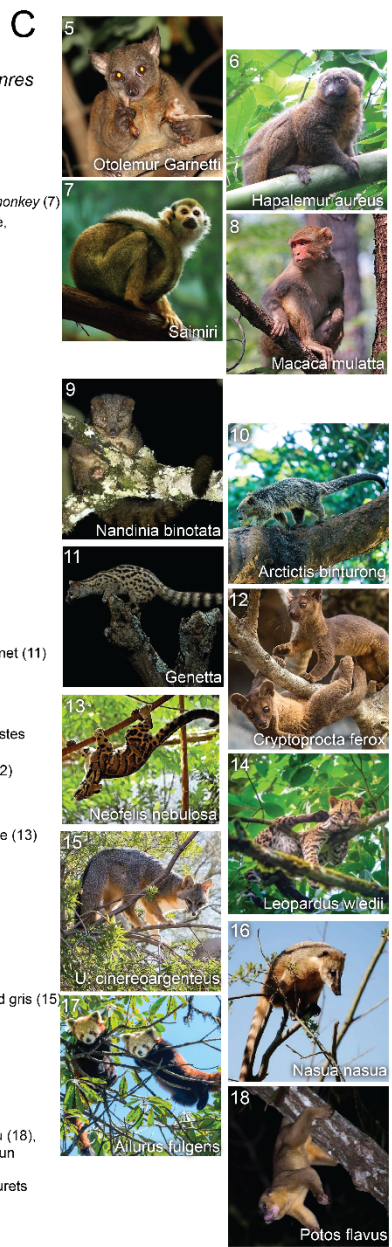
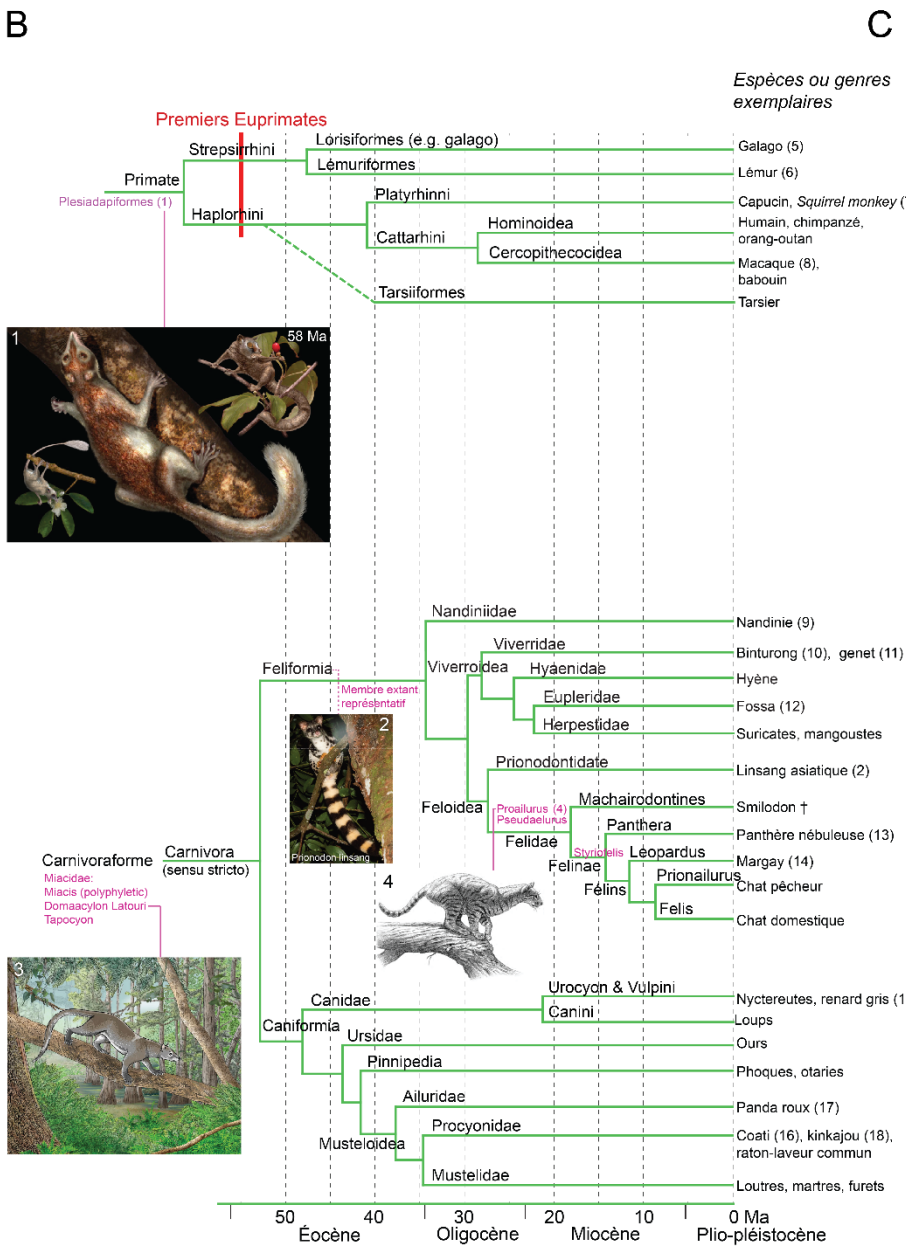
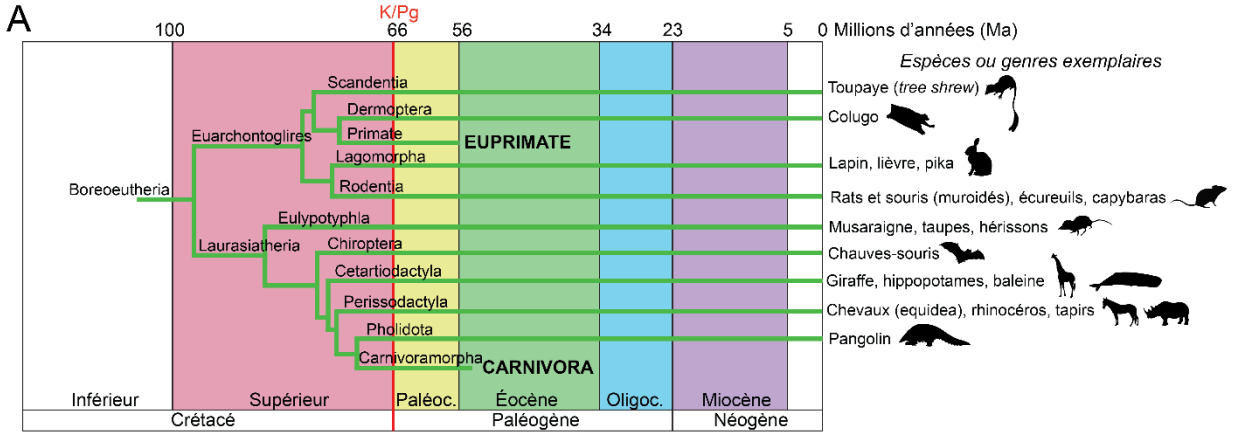


Figure 10.1. Arbres phylogéniques représentant l'origine et l'évolution des espèces extantes des Primates et Carnivores. En A, la relation phylogénique des principales familles de mammifères placentaires dérivés de Boreoeutheria, tirée d'une très récente étude génomique par Foley et al. (2022). En B, arbre phylogénique général des primates et arbre détaillé (tiré de Hassanin et al. 2021; en consensus) des familles et groupes issus de l'ordre Carnivora, où sont illustrées diverses espèces extantes représentatives avec une emphase sur le mode de vie arboricole. Les ancêtres notables respectifs de ces deux ordres (incluant le long de la lignée aboutissant aux félidés) sont identifiés en mauve, où certains sont illustrés sur la base d'évidences fossiles supportant l'adaptation relativement simultanée de ces ordres à la locomotion arboricole sous guidage visuel. Silhouettes en A tirées de *phylopic.org*. Photographies et illustrations en B et C tirées de multiples sources du domaine public, sous licence publique, ou suivant le principe d'utilisation équitable, incluant : 1. Doug M. Boyer (Silcox et al., 2017); 3. Charlène Letenneur et Pascale Golinvaux (Solé et al., 2014); 4. Mauricio Antón (Anton & Turner, 1997).

### 10.1.1 Phylogénie du chat et du primate et perspectives éthologiques

#### Origines des Primates et Carnivores – une homologie ancestrale persistante

Le dernier ancêtre commun aux félins et primates serait un mammifère placentaire appartenant au magnordre Boreoeutheria, duquel ont divergé deux superordres : Euarchontoglires et Laurasiatheria (Figure 10.1). Les Euarchontoglires comprennent tous les prosimiens et primates incluant l'humain, ainsi que les branches phylogéniques des rongeurs et lagomorphes. En comparaison, Laurasiatheria s'est largement plus diversifiée, donnant par exemple naissance aux carnivores, chiroptères ainsi qu'ongulés (Ungulata) terrestres et cétacés.

Bien que les estimations temporelles sur la séparation de ces supergroupes soient contentieuses, plusieurs la situent à la fin du Crétacé, il y a entre 70 et 90 millions d'années (Ma; (Meredith et al., 2011; dos Reis et al., 2012; Springer et al., 2012). Une telle ancienneté pourrait paraître défavorable à l'évolution parallèle de nos groupes, puisque les mammifères placentaires semblaient déjà s'être adaptés à plusieurs niches écologiques durant cette ère (Grossnickle et al., 2019). Toutefois, les évidences sont convaincantes que l'extinction massive du Crétacé-Paléogène (K-Pg) il y a 66 Ma a fortement filtré un phénotype particulier de mammifère essentiellement terrestre, omnivore et peu spécialisé à une niche écologique spécifique (Longrich et al., 2016; Grossnickle et al., 2019). Cela suggère donc une faible divergence phénotypique et éthologique de nos lignées d'intérêt à l'entrée du Paléogène, une

notion supportée par des évidences d'un taux d'évolution limité suivant leur séparation initiale (Wu et al., 2017; Halliday et al., 2019; Upham et al., 2019; Damas et al., 2022).

### Développement arboricole du contrôle visuel des Carnivores et Primates

Différentes théories s'opposent ensuite sur le décours temporel de la large radiation évolutive de ces deux superordres vers les niches écologiques vacantes suivant les conséquences environnementales et climatiques du K-Pg (Springer et al., 2012). Un événement marquant en ce qui concerne l'évolution des traits spécifiques aux primates et carnivores est toutefois le début de l'Éocène, particulièrement autour de son optimum climatique (50-55 Ma), où un monde de forêts tropicales s'est étendu jusqu'aux plus hautes latitudes terrestres (Graham, 1999; Sluijs et al., 2006; Pross et al., 2012). Les premiers fossiles des Carnivores ancestraux (p.ex. *Dormaalocyon latouri*, voir aussi *Miacis*) apparaissent en effet durant cette période, et leur morphologie supporte leur divergence vers un mode de vie arboricole (Samuels et al., 2012; Solé et al., 2014; Hassanin et al., 2021). En ce qui concerne les primates, bien que leurs ancêtres immédiats étaient probablement déjà arboricoles à la manière des écureuils (voir plesiadapiformes), c'est aussi à ce moment qu'on retrouve les premiers fossiles des 'vrais' primates (Euprimates), aux caractéristiques adaptées à la navigation visuelle dans cette niche (p.ex. convergence orbitale et adaptation au saut, voir plus bas; Bloch et al., 2007; Silcox et al., 2017).

En parallèle aux primates, qui perdurent dans les arbres à ce jour, plusieurs branches des carnivores ont longtemps continué à évoluer dans la niche arboricole. C'est notamment le cas des féliiformes, desquels les premiers félidés n'ont émergé qu'il y a 33 Ma, et dont, à titre d'exemple, le Linsang Asiatique (*Prionodontidae*, Fig. 10.1) retient les traits primitifs hautement arboricoles (Gaubert & Veron, 2003). Bien que les félidés aient par la suite conquis les prairies terrestres croissantes du Miocène, ils auraient maintenu une morphologie adaptée aux excursions dans les arbres (voir p.ex. *Proailurus* et *Styriofelis*, Anton & Turner, 1997; Salesa et al., 2011). Tous les félidés extants descendent d'un tel représentant en Asie il y a 10-16 Ma, migrant par la suite globalement (Johnson et al., 2006; Tseng et al., 2014). Dans son ensemble, cet historique évolutif suggère donc la persistance du phénotype arboricole à l'origine de Carnivora le long de sa lignée féliiforme, phénotype que la plupart des félidés

extants expriment à divers degrés à ce jour, incluant certaines espèces passant l'essentiel de leur vie au haut des branches (illustrées à la Fig. 10.1).

La pertinence de mentionner cette pressions évolutive commune à l'origine des carnivores et primates est que l'on relie richement les caractéristiques morpho-fonctionnelles et habiletés visuomotrices développées chez ces derniers à leur spécialisation au contexte arboricole (p.ex. Napier, 1967; Cartmill, 1974; Sussman, 1991). Or, nous verrons que plusieurs de ces éléments, autrement rares dans le monde animal, sont en fait remarquablement partagés par les carnivores. Situer ces parallèles au contexte arboricole nous permettra à la prochaine section de considérer (directement ou en proche analogie) l'application chez le chat des principales interprétations neuroéthologiques développées pour l'émergence des fonctions sensorimotrices du primate. Dans cette optique, les prochains points de comparaison touchent séquentiellement à la spécialisation visuelle de ces ordres, puis leur usage de la vision dans la locomotion arboricole.

*Vision* - Un trait commun caractéristique aux primates et à la majorité des carnivores est d'abord la haute importance de la vision dans le guidage de leurs actions (Le Gros Clark, 1959; Nowak, 2005). Sur ce point, leurs systèmes visuels respectifs présentent plusieurs aspects analogues. On note d'abord une convergence oculaire frontale unique à ces ordres parmi les mammifères, laquelle amplifie fortement leur vision stéréoscopique. Ici, les hypothèses classiques pour cette innovation des primates s'appliquent également aux carnivores. La vision stéréoscopique a ainsi initialement été suggérée être utile à la locomotion arboricole du primate, particulièrement le saut de branche en branche où le jugement adéquat des distances serait crucial (Collins, 1922; voir plus loin). Or, ce comportement est partagé par diverses familles éloignées de carnivores extants (p.ex. viverridés, félidés, ailuridés, procyonidés), supportant parcimonieusement une origine évolutive basale à l'ordre. Une autre théorie influente suggère que la vision binoculaire serait similairement utile à la prédation arboricole, particulièrement en conditions scotopiques (Cartmill, 1970, 1974; Heesy, 2008). Bien que cette explication soit incertaine pour les primates, dont la diète ancestrale reste débattue (Sussman et al., 2013; Wu et al., 2022), elle s'applique parfaitement aux premiers carnivores, cela en continuation ininterrompue pour plusieurs lignées (incluant les félidés) jusqu'à nos jours (Van Valkenburgh, 2007; Slater & Friscia, 2019). Finalement, la vision



stéréoscopique offrirait la capacité de reconstruire l'information visuelle issue de chaque œil portant sur des objets partiellement obstrués par le feuillage (Changizi & Shimojo, 2008), un aspect aussi compatible avec une variété de comportements et diètes arboricoles, incluant la prédation.

Sur plusieurs points, l'information visuelle extraite de cette morphologie optique commune est aussi qualitativement semblable à celles des primates, d'abord puisque l'*area centralis* rétinienne des carnivores est remarquablement similaire à la fovéa des primates nocturnes et des prosimiens (Steinberg et al., 1973; Rapaport & Stone, 1984; Beltran et al., 2014; voir aussi Schall et al., 2017). De plus, au-delà du fait que les carnivores présentent des aires visuelles primaire et extrastriées analogues (Chapitre 2), leur histologie révèle une organisation fonctionnelle intra-aréale autrement unique aux primates et absente des Glires terrestres (Lyon, 2007; Kaschube et al., 2010). Ces parallèles suggèrent donc que les carnivores et primates (particulièrement les strepsirrhines) possèdent un accès informationnel et neurophysiologique similaire à l'environnement visuel dans le guidage de leurs actions.

*Locomotion arboricole chez les primates et carnivores* - Examinant maintenant l'utilisation de cette vision dans la motricité, plusieurs ont suggéré que c'est spécifiquement la locomotion arboricole qui a initialement poussé au développement des mouvements volontaires sous guidage visuel dont le primate est capable (Collins, 1922; Georgopoulos & Grillner, 1989; Toussaint et al., 2020; voir aussi Nudo & Masterton, 1990). Ici aussi, ces mêmes pressions s'appliquent à l'évolution des premiers carnivores, cela jusqu'à plusieurs familles extantes (p.ex. viverridés, félidés, procyonidés). Fondamentalement, la locomotion arboricole sous guidage visuel représente en effet une forme complexifiée de la locomotion terrestre. Le placement précis des pas devient obligatoire, cette fois le long de branches variablement fines et mobiles ou au passage d'un branche à l'autre. Il devient aussi singulièrement tridimensionnel, où le prochain pas peut régulièrement prendre la forme d'un mouvement d'atteinte, par exemple d'un support propice pendu à hauteur des yeux. Les contraintes et les risques de la locomotion arboricole rendent aussi importante la capacité de réaliser ces placement en séquences précises, particulièrement dans le contexte du saut où les différents degrés de projections balistiques du corps rendent son succès hautement sensible au

placement des pas. Dans tous ces types de progression locomotrice, déterminer visuellement les sites propices de réception des pas et contrôler précisément leur atteinte est alors crucial.

#### Spécialisations analogues des actions guidées par la vision chez les Primates et Carnivores

Une spécialisation de la locomotion arboricole dont certains carnivores sont modérément adeptes, mais qui est ultimement la spécialité distinctive des primates est la préhension. C'est un point où primates et carnivores diffèrent plus notablement, ayant dû développer des stratégies distinctes vis-à-vis de l'agrippement sécuritaire du substrat. Essentiellement tous les primates ont au minimum développé une préhension convergente des branches, chez la plupart impliquant une composante hallucale et pollicale (Sustaita et al., 2013). En comparaison, seuls certains carnivores arboricoles extants (p.ex. l'olingo, le binturong et le kincajou, ces deux derniers possédant d'ailleurs une queue préhensile) montrent une préhension relativement développée (McClearn, 1992). Une raison probable du développement préhensile chez ces espèces est qu'elles ont en commun avec le primate la cueillette de fruits, de feuillage et de petits insectes à l'aide de leurs membres antérieurs, laquelle nécessite des adaptations locomotrices et de pose dans les branches terminales de la canopée (MacNeilage et al., 1987; Sussman, 1991; Toussaint et al., 2013). On observe néanmoins une capacité notable de préhension alimentaire chez la plupart des carnivores extants non-spécialistes de la poursuite, particulièrement ceux devenus semi-arboricoles ou ripariens, tels que plusieurs mustélidés (Fabre et al., 2013) et procyonidae (p.ex. le raton-laveur Iwaniuk & Whishaw, 1999). S'étendant sur différents branchements éloignés de Carnivora, ces exemples suggèrent que la capacité de développer des fonctions préhensiles avancées est retraçable à la base de l'ordre. Cette suggestion est à tout le moins supportée pour les mustéloïdes, où l'on estime que leurs fonctions préhensiles ont effectivement émergé de la locomotion arboricole ancestrale (Fabre et al., 2013).

En comparaison, il semble toutefois que les carnivores prédateurs, particulièrement ceux adeptes de la poursuite terrestre, n'ont pas développé ce degré de comportement préhensile. Il a ici été suggéré que la spécialisation du contrôle locomoteur vers la prédation soit entrée en conflit avec le développement de ces capacités (Iwaniuk & Whishaw, 2000). Sous une autre mesure, plusieurs prédateurs félifformes présentent cependant des capacités préhensiles et spécialisations morphologiques développées en ce qui a trait à l'agrippement

distal du substrat arboricole dans le contexte de la poursuite et de l'embuscade (Laborde, 1986; Hubbard et al., 2009; Morales et al., 2018). De même, les demandes de la prédation ont sans doute favorisé un certain degré de dextérité distale chez les prédateurs agrippant leurs proies. C'est en effet pour ces derniers une nécessité fondamentale de sécuriser sa capture et la manipuler en coordination avec la gueule de façon à donner la mort. En dépit d'une dernière phalange rétractable, le chat domestique semble d'ailleurs capable d'un degré plus complexe de préhension qu'il n'y paraît, incluant un *preshaping* précédant le contact et une individuation digitale limitée (Boczek-Funcke et al., 1998). Notons finalement que ces comportements sont, comme chez le primate, principalement guidés par la vision. Bien que le chat soit doté de vibrisses sensibles (Williams & Kramer, 2010), ces dernières ont significativement moins de portée que chez le rongeur et ne sont pas appliquées au '*whisking*' typique de ces derniers (Mitchinson et al., 2011). Il serait finalement ici utile, dans une optique de persuasion, de souligner par l'exemple les remarquables capacités d'atteinte et de préhension de certains félidés arboricoles extant, notamment la panthère nébuleuse (*Neofelis nebulosa*) et le margay (*Leopardus wiedii*). Au-delà d'être capables de sauts prodigieux dans la canopée, ces derniers peuvent tous deux progresser inversés sous une branche à la manière typique des Paresseux, se suspendre verticalement par les pattes arrières et coordonner ces comportements avec la manipulation de proies capturées (Figure 10.2).

### *10.1.2 Limitations*

Une grande partie de cette section est évidemment spéculative. Ses principaux éléments comparatifs trouvent appui dans la littérature, mais leur alignement en un parallélisme continu de l'évolution des fonctions visuomotrices des primates et carnivores traverse inévitablement des périodes obscures. Naturellement, la convergence évolutive des traits visuomoteurs clés de ces deux ordres ne requiert ni l'identité ni encore moins la simultanéité des événements ayant mené à leur spécialisation arboricole. Des pressions analogues suffisent. Comme nous le verrons sous peu, ma proposition ouvre toutefois la porte à une analogie plus profonde, bâtie sur la même base homologique, du substrat neural responsable de ces traits, lequel aurait plus tardivement divergé au gré des spécialisations propres à chaque ordre.

## 10.2 Neuroéthologie comparative du cortex prémoteur du primate et du chat

Le proche historique évolutif à l'origine des premiers Carnivores et Euprimates, suivi du développement analogue de leurs habiletés visuomotrices dans la niche arboricole suggèrent aussi le développement rapproché, puis analogue de leur système moteur. Chez le primate, c'est aux mouvements d'atteinte et de préhension dans le contexte arboricole qu'ont été le plus fortement attribuées l'expansion et l'élaboration des voies pariétofrontales responsables du contrôle visuomoteur (Georgopoulos & Grillner, 1989; Nudo & Masterton, 1990; Wise, 2006). Au vu des parallèles présentés, je propose dans cette section qu'il en est de même chez les carnivores.

### 10.2.1 Homologie ancestrale du contrôle des mouvements volontaires

Pour comprendre comment les pressions éthologiques invoquées plus haut ont pu mener au développement d'un cortex prémoteur différencié, il faut d'abord mentionner qu'elles s'appliquent sur un système nerveux hautement conservé chez les mammifères placentaires. En effet, outre les structures sous-corticales majeures du système nerveux prédatant ce clade et hautement conservées chez ses représentants, le dernier ancêtre commun de tous les mammifères placentaires extants possédait probablement déjà l'organisation corticale générale qui leur est aujourd'hui homologue, notamment une région visuelle caudale, auditive latérale, somatomotrice frontale ainsi qu'une voie corticospinale (Kaas, 2011; Krubitzer & Seelke, 2012b). Par cette organisation contraignante, les mammifères placentaires présentent un système de contrôle des mouvements volontaires relativement conservé, possédant le plus primitivement un circuit pariétofrontal où l'information sensorielle intégrée au niveau pariétal (ancestralement plus somatique) est projetée frontalement pour guider l'exécution du mouvement (Krubitzer et al., 2011).

Il doit aussi être mentionné que l'émergence de nouvelles aires motrices le long des branchements phylogéniques des mammifères est une affaire complexe. Prenant M1 en exemple, il a initialement été suggéré par Lende (1963a, b, c), sur la base d'études chez le marsupial (l'Opossum de Virginie), que le cortex moteur et sensoriel primaire auraient à l'origine constitué une seule et même aire, un « amalgame sensorimoteur » remplissant rudimentairement les fonctions attribuées aux aires M1 et S1 chez d'autres espèces où elles

sont séparées. Cette interprétation fut nuancée par les travaux de Frost et collègues (2000) chez un autre marsupial à la représentation motrice apparemment moins développée (*Monodelphis domestica* ; voir toutefois Halley et al., 2019), lesquels ont suggéré que M1 et son contrôle sur la musculature aurait émergé plus tard et de façon graduelle à l'intérieur d'un cortex sensoriel primaire ancestral. Tous deux s'entendent toutefois sur cette interprétation que le mécanisme de complexification du cortex moteur en tant que structure différenciée serait la graduelle diminution de sa superposition avec le cortex sensoriel, où les rongeurs (chez lesquels M1 et S1 présentent une apparente superposition partielle) occuperaient une position intermédiaire entre marsupiaux et primates. Cette interprétation classiquement acceptée est à contraster avec les travaux récents du laboratoire de Krubitzer (2020 ; voir aussi les revues de Karlen & Krubitzer, 2007; Halley & Krubitzer 2019), qui suggèrent plutôt que les capacités motrices observées au sein de S1 lui sont propres, et que M1 serait apparu séparément suivant les demandes fonctionnelles distinctes d'autres pressions évolutives. Ces théories conflictuelles sont similairement irrésolues vis-à-vis des autres aires motrices, mais il en émerge une question importante en ce qui a trait aux arguments d'homologie ancestrale que l'on pourrait tenter d'avancer pour l'origine du PMC: les aires motrices secondaires des espèces qui en sont dotées se seraient-elles similairement séparées d'une même région ancestrale prenant en charge leurs fonctions rudimentaires, ou seraient-elles apparues de novo, sans identité homologue radicale?

Étendant notre regard au-delà du contexte arboricole, que nous avons associé à l'origine des primates et carnivores, le développement initial des capacités motrices volontaires chez les mammifères terrestres (et, a priori, les ancêtres pré-arboricoles de nos deux ordres) aurait aussi découlé du développement du contrôle locomoteur volontaire, comme l'indiquent certaines évidences chez le rat (Whishaw et al., 2010; Karl & Whishaw, 2013). Toutefois, une différence clé dans la nature de ce contrôle vis-à-vis des primates et carnivores est que les rongeurs terrestres utilisent peu la vision, mais plutôt principalement l'olfaction et leurs vibrisses pour guider ces mouvements (Whishaw, 2003; Hermer-Vazquez et al., 2007; Parmiani et al., 2018). Il en va de même pour l'enjambement d'obstacles par la souris (Warren et al., 2021).

Différents auteurs suggèrent ensuite que plusieurs régions corticales candidates pourraient représenter un cortex prémoteur primitif chez certains membres des Glires, notamment la souris (comparer Yin, 2009; Gremel & Costa, 2013; Li et al., 2015; 2016;

Siniscalchi et al., 2016) et le rat (Donoghue & Wise, 1982; Passingham et al., 1988; Rouiller et al., 1993; Preuss, 1995; Smith et al., 2010; Mohammed & Jain, 2016; Touvykine et al., 2020). Chez le rat, Donoghue et Wise (1982) ont par exemple rapproché le cortex agrulaire médial (AGm ; aussi appelé M2) de l'aire motrice supplémentaire du primate. Similairement, Rouiller et al. (1993) ont entretenu l'idée qu'une autre région corticale du rat, l'aire rostrale du membre antérieur (rostral forelimb area, RFA) puisse être équivalente à SMA ou au cortex prémoteur latéral chez le primate.

Bien que soulevées avec prudence par les auteurs originaux, ces ressemblances pourraient signifier que le cortex prémoteur est une structure homologue aux Euarchontoglires, voire à tous les mammifères placentaires. Cette éventualité, tout comme la forme que prendrait le PMC chez leur dernier ancêtre commun, reste cependant indéterminée (Kaas, 2013). Il est toutefois immédiatement clair qu'à l'inverse des primates (et, comme nous le défendons, du carnivore), ces structures chez le rongeur terrestre sont peu différenciées, et restent principalement associées au traitement d'informations somatiques et vibrissales plutôt que visuelles (particulièrement visuospatiales; Erlich et al., 2015; voir Barthas & Kwan, 2017 pour revue). Cela suggère donc une différence fondamentale non seulement dans la dimensionalité des transformations sensorimotrices guidant ces animaux et les primates, mais aussi pratiquement dans les limitations de ces informations externes et leur usage naturel dans la planification d'actions futures.

### *10.2.2. Genèse et développement des aires prémotrices du primate*

En comparaison de la différenciation relativement primitive d'aires motrices secondaires chez les autres mammifères, il m'apparaît que la distinction clé menant putativement à la formation d'un cortex prémoteur plus profondément analogue entre primates et carnivores se trouve avant tout dans les pressions évolutives parallèles abordées dans la première section. Notamment, l'importance accrue du guidage visuospatial de leurs mouvements locomoteurs et d'atteinte, la multiplication des actions potentielles (préhensiles ou autres), leur flexibilité conditionnelle (détaillée plus loin), ainsi que la mise en relation (parallèle ou séquentielle) de ces différentes actions vers l'obtention du but fixé par l'animal.

En ce qui concerne les évidences liant ces pressions à la genèse du PMC, on note l'existence d'une région prémotrice particulièrement analogue aux primates chez les Scandentiens, laquelle pourrait vraisemblablement être apparue avant leur séparation (Fig. 10.1). On retrouve en effet chez le toupaye (*tree shrew*) une région M2, rostrale à M1 présentant plusieurs parallèles anatomo-fonctionnels avec l'aire PMDc du primate (Remple et al., 2006; 2007; Kaas et al., 2011; voir aussi Baldwin et al., 2017). Or, cet animal à l'apparence murine, mais hautement arboricole est justement défini par un plus grand recours à la vision que ses proches relatifs Glires. Il présente effectivement des aires visuelles, occipitales et temporales plus développées (Lyon et al., 1998) ainsi qu'un cortex pariétal postérieur primitif projetant aux régions motrices frontales (Remple et al., 2007). Néanmoins, la taille très limitée de son PPC et PMC suggère que l'espèce n'incarne que les premiers balbutiements d'un cortex préMOTEUR fonctionnellement différencié. Il a de même été suggéré que ses facultés visuelles se soient développées indépendamment du primate (Schall et al., 2017), posant donc la question d'un développement préMOTEUR tout aussi indépendant.

En comparaison, le galago, un prosimien strepsirrhine considéré comme le plus proche modèle des Euprimates ancestraux (Kaas & Stepniewska, 2016), possède un cortex préMOTEUR plus certainement homologue à celui des autres Primates. Son PMC développé arbore ici des aires PMdc, PMdr, PMv, SMA et pre-SMA identifiables par cytoarchitecture, microstimulation et connexions cortico-corticales (Wu et al., 2000). Or, ce développement coïncide avec l'expression chez le galago des comportements visuomoteurs arboricoles complexes mentionnés dans la section précédente (sauts extrêmes dans la canopée, préhension de substrats verticaux fins et chasse d'insectes). On observe d'ailleurs l'expression de comportements éthologiquement compatibles durant la stimulation prolongée de différentes régions de son PPC (aussi bien développé), activant des zones prémotrices spécifiques à l'escalade et la préhension via des circuits pariétofrontaux modulaires (Stepniewska et al., 2009). Au vu de l'organisation largement identique de son PMC homologue vis-à-vis des primates haplorhine (p.ex *Aotus*, *Cebus*, *Callithrix*), incluant critiqueusement le singe rhésus (*Macaca mulatta*; Kaas & Stepniewska, 2016), cela suggère que les aspects communs et ancestraux de leur éthologie sont à l'origine des subdivisions prémotrices du primate.

Suivant alors ma proposition que le PMC des primates et des carnivores s'est différencié de concert avec le développement évolutif des actions éthologiques complexes qu'ils partagent, à quelle fonction (loco)motrice peut-on alors associer l'émergence de chacune des subdivisions du primate? Comment se compare ce portrait avec nos évidences naissantes issues du chat?

### *10.2.3 Comparaison directe du cortex prémoteur du chat et du primate*

Indépendamment des moyens par lesquels le cortex prémoteur s'est développé chez les primates et le chat, un fait incontestable est que ces espèces présentent un cortex agranulaire hautement différencié et cytoarchitectoniquement similaire. De surcroît, à la lumière des analogies fonctionnelles soulevées dans cette thèse vis-à-vis de leurs subdivisions respectives, il apparaît immédiatement que cette structure présente une disposition similaire chez les deux espèces. Pour s'en convaincre, la correspondance positionnelle du cortex prémoteur du chat et du macaque est illustrée à la Figure 10.2. Une première question se pose alors de savoir comment les pressions évolutives parallèles de ces deux lignées pourraient avoir résulté en la distribution similaire de propriétés dans leurs subdivisions différenciées.

Tel que mentionné plus haut l'explication la plus parcimonieuse pour cette proche relation stipule que c'est sur l'organisation corticale générale homologue aux mammifères placentaires ancestraux que des pressions évolutives comparables ont graduellement favorisé le développement et la modularisation des régions composant la voie visuelle dorsale primitive. Au vu des controverses entourant la spécialisation motrice du cortex frontal du mammifère, l'émergence exacte de ces régions – graduellement hors l'une de l'autre ou *de novo*, est une question ouverte. Dans les deux cas, cependant, la colocalisation de subdivisions prémotrices analogues resterait explicable par diverses contraintes, notamment développementales (p.ex. proximité aréale et probabilité de connexions futures) favorisant leur émergence respective des mêmes zones ancestrales (voir p.ex. Buckner & Krienen, 2013; Beul et al., 2015; 2017; Oligschlager et al., 2019). Ces contraintes situeraient particulièrement ces analogues aux régions possédant déjà microarchitecture et connexions propices, et susceptibles de se développer en support des adaptations éthologiques favorisée par les pressions environnementales (Krubitzer, 1995; voir aussi Graziano, 2010).



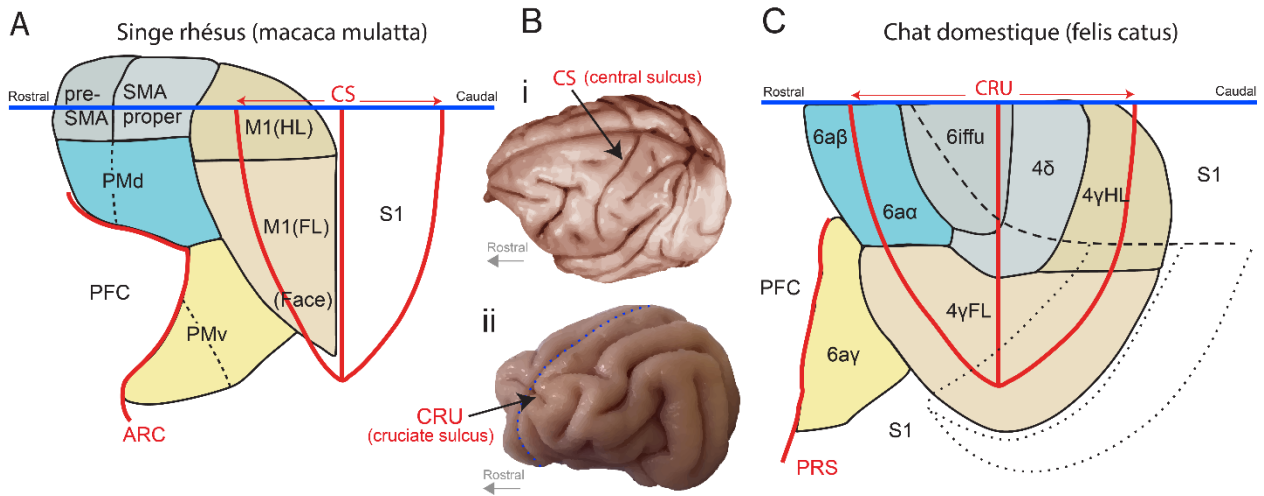


Figure 10.2. Organisation des aires motrices du primate et du chat. Les illustrations en A et C montrent des représentations aplaties du cortex frontal, centrées sur le fundus du sillon central (CS) du primate et du sillon cruciate (CRU) du chat (voir i et ii, respectivement, en B). La ligne bleue horizontale réfère à la ligne médiane (pointillée en B). La correspondance de couleurs pour chacune des aires prémotrices illustrées en A et C indique l'analogie inter-espèces proposée dans cette thèse. Certaines des aires prémotrices du chat sont ici fusionnées sur la base de caractéristiques fonctionnelles similaires (voir Chapitre 9). Les lignes pointillées en C indiquent, à des fins comparatives, la localisation approximative que prendrait la ligne médiane du primate ainsi que les banques et fundus du CS pour situer semblablement chaque paire d'aires analogues entre les deux espèces. Abréviations : ARC, Sillon arcuate; PRS, sillon présylvien; PFC, cortex préfrontal. Tiré de Drew, Fortier-Lebel & Nakajima (*Curr. Opin. Neurobiol.*, en préparation).

Considérant maintenant les subdivisions individuelles du PMC, quelles pressions communes pourraient être avancées pour expliquer leur émergence analogue? Dans ma discussion générale des données du Chapitre 6, j'ai d'abord suggéré que l'aire 6iffu semble impliquée dans le traitement des affordances que les informations visuelles offrent sur une situation donnée. Nous avons dressé en rapport avec cette fonction et d'autres caractéristiques de l'aire une analogie importante avec la pre-SMA du primate. Puisque cette dernière semble être une structure homologue et exclusive aux primates et prosimiens parmi les Euarchontoglires (Wu et al., 2000; Remple et al., 2006), il serait attendu que son développement trouve encore sa source dans l'éthologie arboricole qui leur est communément

propre. Cisek (2022; voir aussi Genovesio et al. 2014) a ici suggéré un trait neuroéthologique original aux primates qui semble cohérent avec la nécessité de développer les fonctions associés à la pre-SMA : la délibération passive des multiples affordances immédiates et futures qu'offre la vision dans la canopée. Il semble en effet probable qu'à l'opposé du comportement de *foraging* actif caractérisant les mammifères guidés par l'olfaction, les risques associés à locomotion arboricole dans la recherche et l'atteinte de récompenses distantes auraient poussé les primates à développer des mécanismes d'inhibition, de sélection et d'enchaînement catégorique des actions offertes par les multiples affordances que révèle le regard.

Naturellement, cette suggestion est aussi valide pour les carnivores guidés par la vision dans cette même niche et similairement soumis aux compromis de la locomotion arboricole. Le contexte de la prédation est d'ailleurs particulièrement concerné ici, étendant l'importance des fonction susmentionnées aux multiples niches, incluant terrestres, qu'ont envahi les carnivores adeptes de l'embuscade. Assurément, non seulement l'inhibition d'action est-elle centrale à l'attente passive et silencieuse à l'approche d'une proie de valeur, mais la détermination et la sélection de l'attaque adaptée à cette proie est aussi hautement importante au succès de prédateurs comme le chat. Chez ce dernier, la chasse de proies diverses implique en effet une large variété de comportements potentiels de fuite où anticiper et urgemment relâcher la réponse adaptée est critique. On note par ailleurs que l'aire 6iffu est une division étonnamment large du cortex prémoteur du chat vis-à-vis de l'espace relatif qu'occupe la pre-SMA des primates. Cette expansion reflèterait-elle l'importance des fonctions susmentionnées pour la survie des carnivores obligés? Alternativement, 6iffu pourrait représenter une structure plus généraliste vis-à-vis de ces fonctions au vu du cortex préfrontal peu développé du chat. Chez le primate, ces dernières pourraient avoir été partiellement prises en charge par le cortex préfrontal au cours de son développement (Preuss & Wise, 2022).

Passant à l'aire 4δ du chat, nous avons proposé au Chapitre 8 que cette dernière est impliquée dans la coordination inter-membres lorsque guidée visuellement, où elle serait analogue à la SMA du primate. Certainement, la coordination basée sur le guidage visuel des membres antérieurs et postérieurs est une fonction essentielle à l'escalade et la locomotion arboricole qu'expriment nos ordres d'intérêt, une notion soulevée en conclusion du Chapitre 8. Tant pour les carnivores que les primates, cette fonction pourrait donc être à la source de

l'émergence convergente de SMA et de 4δ. Un aspect important que soulève ici l'aspect homologue à tous les primates de SMA est qu'elle ne dérive probablement pas d'un mode de locomotion arboricole hautement spécifique à l'ordre. En particulier, elle écarte l'interprétation peut-être intuitive d'une origine liée à la brachiation. En effet, d'une part, seuls certains représentants des primates font usage de cette dernière (Napier, 1967; Fleagle & Lieberman, 2015). De plus, les évidences paléontologique suggèrent que ce mode n'a fait surface qu'à la fin du Miocène, excluant donc une adaptation ancestrale (Fleagle & Lieberman, 2015). Plutôt, l'émergence putative de SMA chez les premiers Euprimates de l'Éocène, alors principalement adeptes de l'agrippement vertical et du saut (*vertical clinging and leaping*) ainsi que de la marche quadrupède suggère à mes yeux que cette région aurait émergé en support du contrôle flexible des multiples formes que doit prendre la coordination locomotrice des membres au haut des arbres. Bien qu'elle aille à l'encontre d'une analogie neuroéthologique avec AGm chez le rat (Donoghue & Wise, 1982), cette interprétation m'apparaîtrait concorder avec l'absence d'une SMA chez le toupaye (Scandentia; Remple et al., 2006), dont la locomotion est généralement considérée proche de l'écureuil (voir toutefois Granatosky et al., 2022), et sa présence susmentionnée chez le galago, où son émergence serait effectivement associée à la coordination plus complexe et flexible des membres par les premiers Euprimates. Rappelons d'ailleurs que la stimulation d'une région du PPC médial projetant à SMA chez le galago, tout comme la stimulation directe de SMA chez le macaque, induisent des comportements coordonnés des membres antérieurs et postérieurs compatibles avec l'escalade et le saut (Stepniewska et al., 2005; Graziano, 2010).

En parallèle à cette interprétation, l'on comparera les divers modes de locomotion arboricole simultanément exprimés par plusieurs membres extants de Carnivora, incluant le chat (Nowak, 2005). Notons ainsi l'escalade de substrats verticaux, le saut de branche en branche et la marche quadrupède sur ces dernières (en couplets et séquences latérales, un patron parfois observé chez le primate; Wallace & Demes, 2008). Pour quelques représentants de l'ordre, notons même l'addition de la marche diagonale et du *clambering* typiques des primates (Lemelin & Cartmill, 2010; Ercoli & Youlatos, 2016). Cette diversité requerrait ici les mêmes principes de contrôle flexible de la coordination visuelle des membres que nous avons établi pour les primates ancestraux. Cela mène alors à la prédiction que l'aire 4δ est l'expression chez le chat d'un analogue Carnivore de SMA fort probablement ancestral aux

félicidés et développé durant le gain de cette avantageuse flexibilité locomotrice. De plus, similairement aux circuits reliant le PPC médial du Galago à SMA, notre démonstration chez le chat de fortes projections à l'aire 4 $\delta$  issues de l'aire 5 médiale, région où ont été enregistrées des populations de cellules reliées aux mouvements volontaires des membres antérieurs et postérieurs (Lajoie et al., 2010), accroît encore les parallèles entre ces structures.

Cela nous amène finalement aux deux dernières aires principales du cortex prémoteur du primate : PMv et PMd, pour lesquelles nos évidences comparatives sont actuellement encore plus limitées. Ces quelques évidences permettent néanmoins d'entretenir la discussion d'aspects analogues intéressants.

Commençant d'abord par PMv, si cette aire a aussi contribué à l'adaptation des premiers primates à la niche arboricole, à quel aspect adaptatif serait-elle liée? L'on pensera immédiatement à la préhension, pour laquelle nous connaissons l'implication centrale de PMv (voir Chapitre 3). Comme nous l'avons décrit un peu plus tôt, plusieurs ont suggéré que la finesse et la flexibilité préhensile du primate serait une exaptation dérivée de l'agrippement des fines branches de la canopée et de la cueillette manuelle de nourriture ou proies dans cette niche. Pour cerner l'émergence de PMv, cette habileté demande toutefois d'être contrastée avec l'évolution de préhensions efficaces dans la même niche chez de multiples espèces ne présentant pas de cortex prémoteur, notamment chez les marsupiaux (p.ex. l'opossum laineux; Schmitt & Lemelin, 2002). On notera dans la même veine que la préhension habile des branches par les primates serait d'abord apparue au niveau des pattes postérieures (Sargis et al., 2007; voir aussi Byron et al., 2011), lesquelles ne sont pas sous le contrôle de PMv. Plutôt, et en cohérence générale avec les aspects de contrôle visuomoteur établis au début de ce chapitre, l'aire PMv du primate semblerait plus spécifiquement avoir émergé avec le guidage visuel (et visuosomatique) de la préhension des branches et cibles alimentaires, lequel concernerait essentiellement les membres antérieurs. Ce point est aussi compatible avec l'autre fonction majeure de PMv que nous avons identifiée dans l'introduction : la coordination du membre antérieur et de la tête ou de la musculature orofaciale. En permettant d'orienter indépendamment tant regard que bouche vers les objets et proies à agripper, cette fonction apparaît particulièrement critique au guidage des actions préhensiles et alimentaires dans

l'environnement arboricole où la posture du reste du corps est hautement contrainte (Wise, 2006).

Chez le chat, nous avons rapporté que l'aire 6ay partageait plusieurs caractéristiques anatomiques et fonctionnelles similaires à PMv. Les suggestions neuroéthologiques que nous venons de mentionner trouvent-elles aussi correspondance entre ces deux aires? À la lumière de nos évidences, il m'apparaît que c'est principalement ce dernier aspect du contrôle coordonné des membres antérieurs et de la tête qui supporte le mieux une potentielle analogie avec PMv. D'abord, le chat fait certainement preuve d'une haute sensibilité visuelle et visuosomatique à l'interaction adroite de ses membres antérieurs et de la gueule lors de la capture de proies. En parallèle à PMv, l'on pourrait donc se demander si, au sein de l'aire 6ay, des mécanismes similaires à ceux guidant chez le primate la préhension d'objets dans l'espace péripersonnel seraient responsables de cette interaction entre les griffes et crocs. Au Chapitre 9, quelques caractéristiques de 6ay m'ont permis de spéculer en ce sens. Ces dernières incluaient sa forte représentation de la tête et de la face ainsi que du membre antérieur à bas seuil de stimulation, ses denses connexions avec M1 et S1, ainsi que ses projections directes à la moelle cervicale. De surcroît, nos expériences préliminaires ont révélé plusieurs cellules unitaires de l'aire montrant des champs récepteurs multimodaux, à la fois visuels et somatiques (ces derniers fréquemment orofaciaux). Néanmoins, il sera nécessaire d'évaluer plus rigoureusement l'activité de ces cellules pour confirmer cette fonction potentiellement analogue. En ce qui a ensuite trait au rôle de PMv dans le contrôle distal des membres lors de la préhension, les évidences physiologiques manquent pour tester un potentiel parallèle avec l'aire 6ay. Puisque l'enjambement d'obstacle sur tapis roulant n'implique pas de préhension à proprement parler, une tâche motrice plus adaptée à cette question sera probablement nécessaire pour évaluer la contribution de l'aire aux fonctions préhensiles.

Arrivant finalement à PMd, cette aire représente potentiellement l'expression chez le primate d'un des premiers modules éthologiques « pré moteurs » différenciable de M1, cela puisque l'aire M2 du toupaye (Scandentia) a été associée à PMDc (Remple et al., 2006). En termes de fonction ancestrale, la relation entre PMd et les mouvements d'atteinte par le primate pourrait avoir comme origine une spécialisation locomotrice dans le placement visuellement guidé des pas dans la canopée, duquel aurait émergé les fonctions plus discrètes d'atteinte

d'insectes mobiles, de fruits et d'autres ressources alimentaires. En parallèle, le rôle de PMd chez les primates modernes dans l'intégration des indices visuels contextuels s'exprimerait aussi dans cette image par la nécessité de choisir adéquatement une cible d'appui parmi plusieurs substrats potentiels durant la progression de branche en branche. Cette fonction est aussi transférable évolutivement au rôle plus classique de sélectionner parmi plusieurs cibles d'atteintes sur la base d'indices contextuels (disons choisir entre deux fruits rapprochés).

Nous avons vu que plusieurs carnivores expriment ces types de comportement, mais en ce qui concerne le chat, l'aspect locomoteur ancestral semble particulièrement plus mûr pour comparaison. Le plus proche analogue anatomo-fonctionnel de PMd, et la seule région restante dans nos études (si l'on assumerait une analogie pour chaque subdivision majeure) était l'aire  $6\alpha/\beta$ . Nos expériences de stimulation et de connexions anatomiques concordent en effet avec une contribution de l'aire au guidage des mouvements des membres antérieurs et postérieurs, et nos résultats préliminaires ont révélé une activité précoce durant la marche ainsi qu'une sensibilité visuelle. Nous ne savons toutefois pas, faute d'analyse détaillée durant la marche obstruée, si les cellules de  $6\alpha/\beta$  présentent une sensibilité visuospatiale cohérente avec les paramètres spatiaux des modifications de la démarche. En ce qui concerne parallèlement la possible participation de  $6\alpha/\beta$  à l'intégration des informations contextuelles guidant le mouvement, au-delà des quelques études mentionnées au Chapitre 3 (une sensibilité à des aspects contextuels d'une tâche visuelle) peu d'évidences concrètes sont actuellement disponibles.

#### *10.2.4 Sommaire*

En conclusion, là où plusieurs caractéristiques fonctionnelles comme anatomiques du PMC du chat et du primate sont remarquablement similaires, la source de cette similarité demeure une question ouverte. À cette dernière, cet essai comparatif des pressions évolutives ayant façonné le développement des impressionnantes capacités visuomotrices de leurs ordres respectifs tente une première (et à coup sûr inexacte) réponse. Pour les subdivisions prémotrices que nous avons présentement étudiées en détail, l'application des innovations neuroéthologiques majeures du primate au contexte évolutif du chat semble particulièrement bien expliquer leur émergence analogue. En ce qui concerne le cortex prémoteur latéral du

primate, bien qu'un substrat responsable de fonctions fondamentalement analogues soit attendu chez le chat au vu des problèmes visuomoteurs similaires auxquels les félins font face en conditions naturelles, il reste à voir comment cette analogie se serait implémentée chez ces derniers. Il doit être souligné que la tâche utilisée dans nos expériences s'avère très simple en comparaison des paradigmes beaucoup plus cognitifs sur lesquels se basent la plupart des opinions actuelles des fonctions du PMC. Elle s'avère aussi paradoxalement complexe au sens où l'analyse de la relation spatiotemporelle et abstractivement contextuelle entre les informations disponibles à l'animal et le spectre des actions qu'il est libre d'entreprendre est particulièrement ardue dans une tâche aussi libre que l'enjambement volitionnel d'obstacles sans restriction.

Plus généralement, et bien qu'elle dépasse largement le cadre de cette thèse, l'hypothèse présentée ici propose également une impulsion à la remarquable radiation de Carnivora au travers de la plus grande variété de biomes conquis par tout ordre de mammifères, ainsi qu'à l'émergence dominante des Felidae comme (super)prédateurs efficaces et flexibles. Ces événements pourraient en partie être dus à la portée des exaptations visuomotrices profitables que l'émergence d'un cortex prémoteur au sein d'une voie dorsale complexifiée aurait fourni aux représentants ancestraux de l'ordre lors de leur divergence précoce en tant que prédateurs arboricoles. Évidemment, des études futures ciblant le PMC d'autres représentants de Carnivora sont hautement nécessaires pour tester cette affirmation.

### 10.3 Perspectives cliniques et translationnelles

Tournons maintenant notre regard vers les conséquences pratiques de nos données au vu des parallèles exposés dans ce chapitre. À cet égard, les analogies directes que nous présentons entre l'organisation du PMC du chat et du primate supportent globalement la proposition que les différentes aires prémotrices de ce dernier pourraient participer au contrôle de la marche sous guidage visuel suivant des mécanismes similaires à ceux que nous avons identifié chez le chat. Ces parallèles soulèvent plusieurs opportunités cliniques et translationnelles potentiellement majeures pour notre compréhension du contrôle cortical de la marche humaine dans la santé et la maladie.

En effet, le cortex prémoteur du primate et de l'humain partagent des similarités anatomiques profondes (Brodmann, 1909; Zilles et al., 1995, 1996; Tomassini et al., 2007; Ruan et al., 2018) et des enregistrements non-invasifs chez l'humain sont concordants avec le primate dans la contribution du PMC au contrôle des mouvements volontaires (Fink et al., 1997; Picard & Strick, 2001; Schubotz & von Cramon, 2003; Chouinard & Paus, 2006). Au vu de l'organisation structurelle et fonctionnelle similaire des aires prémotrices du chat et du primate détaillée plus haut, l'on peut donc extrapoler que des processus également similaires à ceux que nous avons identifié chez le chat pourraient régir le guidage visuel de la locomotion chez l'humain. Au-delà des multiples études d'imageries et d'électrophysiologie non-invasive décrites dans l'Introduction (Chapitre 4), il n'existe pas de données chez des sujets humains permettant de déterminer la nature détaillée de la contribution qu'exerce le PMC au contrôle visuel de la marche. Puisque ces données sont similairement absentes chez le primate, les résultats de cette thèse sont donc à même de fournir les interprétations mécanistiques les plus directes de cette contribution, une suggestion supportée par la confirmation chez l'humain et le primate des multiples mécanismes du contrôle de la marche découverts jusqu'à présent chez le chat (Chapitres 1 et 2).

#### *10.3.1 Aspects diagnostiques et pathophysiologiques*

Nos données suggèrent d'abord au sens large que le cortex prémoteur est une structure importante au contrôle de la marche et supporte donc l'investigation approfondie des



circonstances cliniques où la région (ou ses voies de communication) sont affectées. Bien que nos études ne rapportent pas l'effet de lésions, elles ouvrent des pistes d'interprétation concrètes au regard de la pathogenèse des déficits locomoteurs accompagnant les atteintes cliniques impliquant le PMC ou ses efférences. Considérons ainsi notre conclusion qu'une transformation sensorimotrice s'opère dans le PMC durant le contrôle de la marche : la pertinence clinique de nos résultats englobe alors différentes atteintes neurologiques possiblement en amont, au cœur, ou en aval du PMC.

Un premier exemple clinique général serait ainsi l'atteinte au sens large de la voie dorsale. Certaines fonctions locomotrices associées à cette voie peuvent en effet être affectées par un AVC, notamment le contrôle directionnel de la marche sur la base du flux optique (Lamontagne et al., 2010; Ogourtsova et al., 2018), et les stratégies d'enjambement d'obstacles sur la base de la vision (Aravind & Lamontagne, 2014; Darekar et al., 2017). Bien que l'origine structurelle exacte de tels déficits soit encore imprécise, nos résultats soutiennent qu'ils pourraient directement impliquer le PMC. De même, si des structures plus en amont de la voie dorsale telles que le PPC étaient plutôt impliquées, il reste que ces structures sont selon nos conclusions nécessaires à la génération par le PMC des modifications adaptées de la démarche. Nos résultats suggèrent ainsi que les déficits locomoteurs observables puissent être secondaires à la perte de signaux visuels dont le PMC (ou un sous-ensemble de ses subdivisions; considérer p.ex. une lésion de l'aire 5 versus 7) dépend.

Nous concentrant ensuite plus spécifiquement sur les déficits locomoteurs suivant une atteinte directe au PMC, nos résultats peuvent potentiellement mettre en lumière certains aspects mécanistiques de ces déficits. Particulièrement intéressante est d'abord l'apraxie de la marche (*gait apraxia*), prenant la forme d'une incapacité à démarrer la séquence de marche et généralement associée à une lésion de la SMA (Laplaine et al., 1977b; Della Sala et al., 2002; Liston et al., 2003; Nadeau, 2007; Yada & Kawasaki, 2022). Il est raisonnable d'avancer sur la base des fonctions de la SMA dans le contrôle séquentiel des membres supérieurs qu'à la source de cette apraxie est une dysfonction d'un contrôle analogue des jambes durant la planification de l'action volontaire séquentielle que représente la marche humaine. Nos données agrégées vis-à-vis du rôle de l'aire 4 $\delta$  dans la coordination séquentielle des membres

entourant l'enjambement volontaire d'obstacles supportent plus directement cette interprétation.

Qu'en est-il ensuite d'atteintes cliniques au PMC latéral? Leur impact sur la marche est présentement moins clair dans la littérature, mais certains auteurs ont suggéré, sur la base de différents sujets présentant des AVC multi aréaux impliquant tous le PMC latéral, que sa lésion causerait des troubles d'équilibre durant la marche et de réponse aux stimuli contextuels indiquant cette dernière (Liston et al., 2003). Nos résultats sont alors pertinents sur deux points. D'abord, les troubles d'équilibre rapportés pourraient être explicables par une perte d'influence descendante comparable du PMC latéral à celle, complexe, que nos régions putativement analogues exerçaient sur la musculature durant la marche. Nous avons de même suggéré que cette influence (spécifiquement via la PMRF) pourrait participer au contrôle postural anticipatoire en lien avec les commandes volontaires de la marche. Ensuite, bien que nous n'ayons présentement pas suffisamment de données sur l'activité de la région 6a, notre suggestion générale que les mêmes fonctions fondamentales des subdivisions du PMC aux mouvements discrets s'appliquent au contrôle volontaire de la marche suggèrent que le PMC latéral humain puisse être impliqué dans le guidage spatial des pas et dans leur sélection sur la base des indices contextuels de l'environnement. Il faudra toutefois attendre une étude plus approfondie de l'activité cellulaire des subdivisions 6a $\alpha$  et 6a $\gamma$  pour étayer cette suggestion chez le chat.

Outre les atteintes directes au PMC, deux lésions majeures d'un point de vue démographique restent à soulever. La première est l'ischémie de l'artère cérébrale moyenne, qui représente le plus fréquent type d'AVC (Ng et al., 2007). Bien qu'elle implique à plus forte raison M1 que le PMC (notamment SMA, plutôt desservie par l'artère cérébrale antérieure; Miyai et al., 1999; Kang & Kim, 2008), un aspect capital est que ce type d'AVC atteint généralement la capsule interne. Or, nos études au Chapitre 7 ont identifié les projections descendantes du PMC, notamment corticospinales et corticoréticulaires, comme des contributeurs potentiellement majeurs au contrôle volontaire de la marche. Puisque ces dernières transigent toutes deux par la capsule interne (Kim et al., 2008; Yeo et al., 2012), nos données suggèrent donc de considérer durant le diagnostic fonctionnel qu'au milieu des déficits étendus liés à l'atteinte de M1 et de ses efférences pourraient se présenter de façon

concomitante des déficits locomoteurs plutôt associés à l'atteinte des projections réticulaires et ou spinales issues du PMC. Finalement, outre les atteintes corticales, des considérations similaires s'appliquent aux lésions spinales. C'est en particulier vrai au vu de nos évidences conjointes d'une forte influence locomotrice de l'aire 4 $\delta$ , de ses fortes projections spinales, et de sa participation active au contrôle volontaire de la marche. Ces évidences soutiennent qu'une part des déficits locomoteurs associés à une atteinte spinale chez l'humain pourrait être causée par l'interruption de communications prémotrices descendantes. Rappelons d'ailleurs que la contribution du PMC à la CST humaine est comparable à M1 en termes de volume de fibres descendantes (Seo & Jang, 2013).

### *10.3.2 Aspects contributifs à la réadaptation*

En parallèle de ces considérations diagnostiques, un rôle du PMC dans la récupération locomotrice est aussi à considérer. Une récente revue systématique de l'activité cérébrale durant la marche chez les personnes ayant subi un AVC collige par exemple plusieurs études montrant une activation supérieure ainsi que des changements de connectivité fonctionnelle du PMC après différents protocoles de réadaptation locomotrice ayant amélioré la marche (Lim et al., 2021). De plus, une étude chez des sujets sains suivant un entraînement locomoteur robotiquement assisté (*robot-assisted gait training*; RAGT) montre une corrélation entre l'augmentation de connectivité frontopariétale et une diminution d'erreurs cinématiques (Youssofzadeh et al., 2016). Finalement, une autre étude de réadaptation par RAGT, cette fois sous réalité virtuelle (Calabro et al., 2017) est particulièrement pertinente au rôle que nous détaillons pour le PMC dans son contrôle visuel. Cette dernière montre en effet chez des patients chroniques atteints d'un AVC supratentorial unilatéral que la négociation visuelle d'obstacles cause une augmentation d'activité EEG le long de la voie dorsale ipsilésionnelle impliquant significativement le PMC. Encore une fois, l'activation prémotrice corrélait avec l'amélioration de la performance locomotrice des sujets. Ensemble, ces évidences indiquent que les mécanismes cortico-corticaux sous-jacents aux fonctions locomotrices que nous avons attribuées au PMC en conditions saines pourraient participer à la récupération de la marche après une insulte cérébrale.

Un autre aspect clinique peu touché dans cette thèse, mais qui mérite certainement mention ici concerne la participation majeure du complexe moteur supplémentaire (*supplementary motor complex*, SMC) lequel renferme SMA et pre-SMA, à différentes boucles sous-corticales impliquant les ganglions de la base (*Basal Ganglia*, BGs; Alexander et al., 1986; Akkal et al., 2007). Une dimension clinique évidente à cet égard est la maladie de Parkinson, dont un trait pathophysiologique déterminant est la dégénérescence des cellules dopaminergiques modulant la transmission des commandes motrices corticales intégrées par ces boucles, menant à l'apparition progressive de multiples déficits moteurs généraux, locomoteurs, et cognitifs (Redgrave et al., 2010). Parmi ceux-ci, deux symptômes locomoteurs sont classiquement associés à la maladie: un déficit dans l'initiation de la marche, et le gel de la marche en cours (*freezing of gait*; FOG). Or, une relation est déjà soupçonnée entre l'altération des boucles liant le SMC aux BGs et l'expression de ces déficits (Rahimpour et al., 2022). Notamment, la SMA comme la pre-SMA montrent des différences significatives d'activités chez les patients Parkinsoniens en comparaison de sujets contrôles, notamment une hyperactivation générale lors de la marche, particulièrement présente durant les épisodes de FOG (Shine et al., 2014; Mitchell et al., 2019). Une telle hyperactivation pourrait aussi être compensatrice aux déficits locomoteurs associés à ces sujets durant la tâche, une perspective supportée par les effets bénéfiques de la stimulation par rTMS du SMC sur le FOG et la marche en général (Kim et al., 2018; Mi et al., 2019; 2020; voir toutefois Brugger et al., 2021). Au vu des fonctions que nous avons étayées pour nos analogues agrégés du SMC (spécifiquement l'initiation et l'exécution temporellement adaptée de la coordination volontaire des membres durant la marche), nos résultats seraient à cet égard concordants avec la pertinence fonctionnelle de ces changements d'activation. La richesse d'activité cellulaire que nous avons pour la première fois rapportée dans notre analogue de cette région durant la marche appuierait ici la poursuite de recherches visant à bénéficier de cette fenêtre corticale sur l'adaptation (ou la maladaptation) aux mécanismes aberrants des BGs dans la maladie (voir aussi, pour une perspective interventionnelle, la sous-section *neuroprothèses*).

Un dernier point intéressant entourant plus largement la compensation locomotrice à la maladie concerne d'ailleurs l'usage par les patients parkinsoniens d'indices sensoriels, notamment visuels, pour combattre leurs déficits d'initiation de la marche et de FOG (Rubinstein et al., 2002; Lee et al., 2012). En cohérence, les fonctions de traitement des

affordances locomotrices que nous avons associées à l'intégration des informations visuelles par le PMC consolident cette région comme une cible d'intérêt dans l'étude des mécanismes sous-tendant de telles stratégies compensatrices. En support de cette proposition, notons que l'usage d'indices visuels pour briser le FOG mène effectivement à l'activation accrue du PMC (Hanakawa et al., 1999a).

Plus généralement, les résultats de nos études supportent fortement la conduite de recherches corroboratives chez l'humain. Ces dernières pourraient clarifier les pronostics fonctionnels associés aux atteintes traumatiques et vasculaires mentionnées précédemment et permettre d'optimiser les objectifs thérapeutiques poursuivis en physio- et ergothérapie. Ils pourraient aussi nommer le PMC comme cible directe de traitements pharmacologiques ou fonctionnels, par exemple en précisant le raisonnement de protocoles de stimulation visant l'adaptation neuroplastique aux pathologies de la marche (voir plus haut l'exemple du FOG). Des opportunités similaires s'appliquent aux atteintes spinales, où des évidences suggèrent déjà un potentiel de contrôle compensateur du PMC, lequel augmente proportionnellement en activité avec la sévérité de déficits spinaux lors du contrôle des membres inférieurs (Lundell et al., 2011). De même, l'influence largement préférentielle du PMC vis-à-vis de M1 sur la voie réticulospinale pourrait représenter une cible de thérapie lors de lésions à M1 ou à la CST. Plusieurs évidences animales suggèrent en effet que la voie cortico-réticulospinale subit des événements neuroplastiques importants suite à une lésion de ces deux structures, lesquels seraient associés à une prise en charge du contrôle volontaire descendant, notamment de la marche (Bachmann et al., 2014; Asboth et al., 2018; Darling et al., 2018; voir aussi Ishida et al., 2019). Des opportunités thérapeutiques exploitant ce gain potentiel d'influence prémotrice via la PMRF pourraient ici être instrumentales à la réadaptation locomotrice chez l'humain.

### *10.3.3. Interfaces cerveau-ordinateur et neuroprothèses locomotrices*

Une dernière intervention clinique hautement prometteuse vis-à-vis de nos données se situe dans le champ des neuroprothèses corticales visant le retour des fonctions motrices (Borton et al., 2014; Lebedev & Nicolelis, 2017). Ce type de neuroprothèse est basé sur le concept d'interfaces cerveau-ordinateur (*brain-computer interface*, BCI), dont il existe plusieurs types. Un premier type de BCI appliqué à la réadaptation motrice tente de décoder

l'information dans l'activité de populations neuronales et d'utiliser cette information dans le contrôle des membres, soit en réinjectant des commandes de l'autre côté d'une lésion (p.ex. par stimulation spinale fonctionnelle; Zimmermann & Jackson, 2014) ou via le contrôle d'un actuateur externe (p.ex. un exosquelette ou un bras robotique; Velliste et al., 2008; Hochberg et al., 2012). Un second type vise plutôt la stimulation du cortex sur la base d'informations issues d'autres structures cérébrales ou de signaux prédictifs externes au cerveau (p.ex. activité EMG, capteurs cinétiques ou cinématiques des membres, etc.). Cette seconde méthode peut alors être utilisée pour prendre avantage des influences résiduelles de l'aire stimulée au travers d'une lésion affectant ses fonctions ou pour compenser la lésion d'une structure parallèle. Outre le retour visé d'un contrôle immédiat, ces méthodes peuvent toutes deux intégrer l'encouragement de processus neuroplastiques adaptatifs, améliorant les fonctions motrices à plus long terme (Carmena et al., 2003; Lebedev et al., 2005; Mazurek & Schieber, 2017; Moorjani et al., 2022).

En ce qui concerne la locomotion, bien que des BCIs corticaux de décodage (Bonizzato et al., 2018) et de neurostimulation (Bonizzato & Martinez, 2021; Duguay et al., 2023) aient été appliqués à des neuroprothèses translationnelles visant le contrôle de la marche (généralement après une lésion spinale), tous ciblaient le cortex sensorimoteur primaire. Aucun à ce jour n'a ainsi impliqué le reste de la voie dorsale, incluant le PMC. Nos résultats montrent néanmoins que plusieurs des paramètres importants au contrôle volontaire de la marche pourraient théoriquement être décodés du PMC pour déterminer les actions et mouvements coordonnés des jambes (ou d'un exosquelette) à appliquer durant la marche en conditions naturelles.

Dans le contexte des mouvements discrets du bras, bien que l'emphase soit généralement mise sur le décodage de l'activité musculaire (ou de la cinématique articulaire) du membre commandée en direct par M1, plusieurs ont par le passé pointé vers la richesse des informations extractibles des autres régions de la voie dorsale (PPC et PMC) pour le décodage plus large des actions désirées par un sujet (Andersen et al., 2004; Musallam et al., 2004; Mulliken et al., 2008a; Carpaneto et al., 2012; Aflalo et al., 2015; Schaffelhofer et al., 2015). En particulier, dans le contexte de la marche, des attraits importants du PMC comme source de signaux pour BCI sont d'abord la représentation potentiellement plus directe de paramètres

tels que la trajectoire extrinsèque du pied ou la séquence des mouvements désirés ainsi que leur décodage en avance du moment où le sujet souhaite les entreprendre. En effet, être en mesure de décoder de façon anticipatoire les modifications planifiées de la démarche pourrait répondre, lors de l'utilisation de tels systèmes en environnements non-contrôlés, aux fortes contraintes temporelles associées au caractère dynamique et mécaniquement instable de la marche. Un décodage préemptif serait aussi à même de permettre une plus longue fenêtre d'extraction des intentions futures plutôt que d'être limité par un paradigme résolutif quasi-instantané tel qu'on s'attendrait de M1 dans ce contexte dynamique. Sur ce dernier point, une application simple de l'activité préparatoire du PMC que nous avons rapporté pourrait d'ailleurs être de permettre le changement préemptif de stratégie de décodage (*decoder switching*) d'un BCI moteur lorsqu'une modification significative de la démarche est imminente, passant d'un module décodant la locomotion simple à un autre optimisé pour la modification de la démarche. En effet, une relation inverse est fréquemment observée entre la puissance de décodage d'un BCI et sa généralisabilité à de multiples contextes et actions, menant à l'approche répandue d'assembler ou d'alterner l'usage de différents décodeurs plus spécifiques (Kim et al., 2003; Wu et al., 2004; Fitzsimmons et al., 2009). Une très récente étude a d'ailleurs justement rapporté chez le primate que le décodage dans M1 de la cinématique du membre lors de la locomotion de base était difficilement généralisable au contexte de l'enjambement d'obstacles, et vice-versa (Xing et al. 2022).

Dernièrement, il y a aussi un avantage informationnel à tenter d'extraire des signaux d'aires plus abstraitement impliquées dans la spécification d'actions vers un but (p.ex. le placement d'un pied donné à un endroit sécuritaire du sol : sur un trottoir enneigé ou dans son propre salon). À partir de tels signaux et sur la base de son propre contrôle du système musculosquelettique ou d'effecteurs robotiques, un BCI pourrait être mieux outillé pour résoudre optimalement les libertés et contraintes (p.ex. problème inverse en cinématique) entourant la réalisation de l'action désirée.

#### **10.4 Conclusion finale et futurs travaux**

Dans son ensemble, la présente thèse a entrepris de déterminer de façon directe la contribution du cortex prémoteur au contrôle de la marche. Elle fournit les toutes premières

données sur l'activité de l'aire au niveau neuronal durant la marche sous guidage visuel, suggérant une participation différentielle et complémentaire de ses subdivisions à la planification et l'exécution de cette fonction naturelle critique à notre mobilité. Spécifiquement, nous proposons que le PMC contribue, sur la base d'informations visuelles rapportant la présence d'un obstacle sur le chemin, à déterminer les modifications de la démarche nécessaires pour l'enjamber. De plus, nous démontrons par microstimulation que le PMC peut exercer une profonde influence sur la marche en modifiant l'activité phasique des membres sous-tendant son expression, supportant parallèlement la pertinence de l'activité neuronale rapportée vis-à-vis du contrôle de la marche. Plus largement, cette thèse suggère qu'un PMC fonctionnellement différencié est partagé par Primates et Carnivores, deux ordres phylogénétiquement distants, où il semble remplir des rôles fondamentalement similaires dans l'expression de comportements moteurs et locomoteurs complexes. Ces parallèles ouvrent la voie à une évaluation comparative plus développée des événements, pressions et chemins évolutifs ayant mené à l'émergence des capacités visuomotrices des mammifères. Plus pratiquement, cette similarité de structure et de fonction suggère que nos résultats sont pertinents à la compréhension de la locomotion humaine, réitérant la valeur de longue date du chat comme modèle animal adapté à l'étude de la vision et de la motricité. En conséquence, les conclusions de nos travaux favorisent déjà certaines pistes d'investigation translationnelle et clinique sur la contribution du cortex prémoteur humain à la marche sous guidage visuel. Satisfaire ces suggestions requerra néanmoins la poursuite de multiples directions de recherche : plusieurs questions soulevées dans cette discussion générale sont encore sans réponses et les défis techniques pour les résoudre, particulièrement lorsqu'associés au contexte locomoteur, sont de taille.

Une prolongation immédiate de cette thèse comptera naturellement la complétion par notre laboratoire du portrait fonctionnel des subdivisions prémotrices du chat. Au vu des hypothèses soulevées dans ce dernier chapitre, déterminer en particulier la participation des régions 6a $\alpha$  et 6a $\gamma$  à la marche sous guidage visuel représente un objectif évident. Nos études de longs trains de stimulation du PMC durant la locomotion seront de même importantes pour apprécier l'étendue, l'organisation et la pertinence éthologique de son influence sur la marche, ainsi que pour évaluer sa validité comme cible de neuromodulation clinique.



En termes de travaux futurs, nos questions de recherche bénéficieront plus largement d'être reproduites chez le primate, particulièrement au vu des récentes avancées techniques facilitant l'étude des comportements locomoteurs chez le singe libre (Foster et al., 2014; Schwarz et al., 2014; Berger et al., 2020; Xing et al., 2022). Ces études faciliteraient de même l'évaluation de mon hypothèse d'évolution convergente du PMC liant primate et chat. Pour ce dernier, une montagne d'opportunités de recherche s'élève désormais. Je me limiterai donc à en suggérer quelques cimes représentatives de ses grands thèmes.

Une première avenue de recherche concerne l'examen plus approfondi des fonctions que nous avons attribuées aux différentes subdivisions du PMC en enregistrant leur activité cellulaire lors de paradigmes expérimentaux plus discriminatifs de ces fonctions. Par exemple, l'usage d'indices conditionnels instruisant l'ordre de passage des membres à différents moments avant l'enjambement d'un obstacle pourrait permettre de corroborer si l'activité *step-advanced* du PMC (notamment des cellules *limb-dependent* de l'aire 6iffu) reflète une compétition entre les options possibles, tardivement résolue en conditions normales. Cette approche permettrait similairement de tester de façon plus robuste la sélectivité du PMC (tout spécialement 4δ) à une séquence donnée d'enjambement. Une addition importante aux enregistrements neuronaux entrepris dans cette thèse serait également l'analyse cinématique du corps et des membres ainsi que l'intégration de mesures informant sur l'orientation du regard, notamment en référence à l'obstacle, tant durant son approche que son enjambement. Ensemble, ces aspects permettraient de déterminer si et comment l'activité du PMC (par exemple de l'aire 6αα) corrèle avec les paramètres visuomoteurs des modifications de la démarche. Cette corrélation encoderait-elle robustement les mouvements futurs dans un cadre de référence particulier, tel que précédemment suggéré pour les composantes pariétales, prémotrices et motrices de la voie dorsale du primate (Kalaska et al., 1997; Scott & Kalaska, 1997; Scott et al., 1997; Kakei et al., 2001; Pesaran et al., 2006)? Dernièrement, ces questions de recherches bénéficieraient d'évaluer l'information contenue dans l'activité simultanée d'ensembles de neurones du PMC. Des méthodes analytiques récentes, particulièrement celles basées sur l'aspect dynamique multidimensionnel que prennent les changements d'activité de tels ensembles, connaissent en effet un succès croissant à préciser les mécanismes de traitement qui sous-tendent les fonctions associées aux aires corticales (et aux voies auxquelles elles participent) dans la motricité (Churchland et al., 2010; Ebitz & Hayden, 2021). De telles

approches aideraient aussi à clarifier l'étendue et la robustesse des informations cliniquement pertinentes pouvant être décodées en temps réel du PMC, un élément critique aux neuroprothèses locomotrices suggérées plus haut.

Au-delà d'évaluer l'activité cellulaire du PMC, en soi une approche fondamentalement corrélationnelle, une force de cette thèse résidait en l'usage d'une méthode interventionnelle, la microstimulation, pour clarifier l'influence effective que cette activité pourrait exercer sur la marche. Des travaux futurs usant d'autres approches interventionnelles permettraient similairement d'éclaircir l'importance fonctionnelle du PMC à son contrôle, notamment par des études de lésion ou d'inactivation réversible de l'aire conçues pour identifier les déficits conséquents dans l'enjambement d'obstacles. De telles études pourraient éprouver notre interprétation des fonctions auxquelles les différentes subdivisions de l'aire prennent part durant la tâche, tout particulièrement vis-à-vis de paramètres critiques tels que la détermination de l'action globale à entreprendre, la sélection de la séquence d'enjambement adéquate ainsi que le guidage spatial de ses éléments. Similairement, l'usage de la microstimulation dans un but perturbateur à l'approche de l'obstacle et durant son enjambement pourrait permettre de clarifier l'influence de chaque subdivision sur la formation (sélection et spécification) temporellement dépendante des étapes planificatrices susmentionnées. Chez le primate, Thura et Cisek (2020) ont par exemple récemment montré que la microstimulation sous-seuil de PMd durant la préparation à un mouvement d'atteinte retardait la décision finale de l'animal sur l'action à poser (présumément en perturbant le processus d'accrétion des évidences compétitives s'y opérant). Il serait ainsi intéressant d'observer les altérations à la stratégie d'enjambement ou à son décours temporel en fonction du moment de stimulation et du *limb state* (dont l'impérativité mécanique représente a priori la source principale d'évidences pour la sélection d'un ordre d'enjambement).

Dans un ordre d'idée similaire, la réalité de l'environnement naturel, où les attributs et la position relative d'un obstacle ou la cible privilégiée des prochains pas peuvent changer soudainement (pensons p.ex. à la course en montagne, la plupart des sports collectifs, ou la traversée d'une zone de construction active), apporte avec elle des questions hautement intéressantes sur les mécanismes nous permettant de sélectionner robustement et rapidement un cours d'action donné en contexte dynamique. L'on sait que lors des mouvements d'atteinte,

le système moteur s'ajuste à des perturbations inattendues non seulement de façon extrêmement rapide, mais aussi adaptée aux buts de l'action, changeant d'approche ou de cible lorsque les conséquences estimées de la perturbation le préconisent (Pruszynski et al., 2008; Nashed et al., 2012, 2014; voir Scott et al., 2015 pour revue). Ces mécanismes de correction sensorimotrice optimisée vers le but de l'agent sont pertinents pour l'étude du cortex prémoteur puisqu'ils ont été interprétés comme faisant partie intégrante d'un processus continu de prise de décision entre les multiples actions qui lui sont disponibles. Par la nature des informations à intégrer et mettre en compétition, il a en effet été suggéré qu'une part de ce processus s'opère au sein du PMC (Cisek & Pastor-Bernier, 2014; voir aussi Chapitre 3.2). Sur ces bases, notre compréhension du contrôle volitionnel de la marche dans le contexte changeant du monde naturel bénéficierait d'évaluer ensemble l'activité prémotrice et la temporalité des événements décisionnels que rapporte la démarche d'un animal exposé, par exemple, à des perturbations mécaniques ou variations inattendues du terrain autour de l'enjambement d'obstacles.

Enfin, un dernier aspect qui aura été hautement utile à la formation de nos interprétations fonctionnelles tant de l'activité cellulaire du PMC que de son influence locomotrice était de situer ces données par rapport aux connexions neuroanatomiques disponibles à chaque subdivision. Une troisième avenue de recherche potentielle méritant mention est donc celle ouverte par les techniques de dissection fonctionnelle des circuits sensorimoteurs basées sur l'opto- et la chémogénétique (Isa, 2022). Pairées avec les approches d'enregistrement neural et de stimulation mentionnées précédemment, ces méthodes permettraient en effet de tester – plutôt que la contribution isolée des subdivisions prémotrices aux processus qui nous intéressent – leur place au sein des circuits plus larges que forment par exemple la voie pariétofrontale dorsale et le système moteur descendant. Ainsi, l'inactivation temporaire ou l'application précise de perturbations à des connexions spécifiques de ces circuits (p.ex. de l'aire 7 à 6iffu à l'approche d'un obstacle, ou de l'aire 4 $\delta$  à l'aire 4 $\gamma$ HL durant son enjambement), permettraient de préciser par enregistrement neuronal concomitant les informations qui y transigent et comment elles sont traitées. De même, l'inactivation temporaire ou la stimulation sélective de projections du PMC à M1 ou aux voies descendantes (p.ex. à la CST) permettraient de déterminer sans effet compensatoire leur participation à son influence locomotrice. Les outils génétiques nécessaires à de tels projets, lesquels ont déjà fait leurs preuves chez le rongeur (Miri et al., 2017) et le primate (Kinoshita et al., 2012; O'Shea

et al., 2019; Oguchi & Sakagami, 2022), sont aussi applicables au chat (Fortier-Lebel et al., 2017), où ils n'attendent qu'à être utilisés à la marche sous guidage visuel, cette habileté qui nous serait radicalement commune.



## Références

- Aflalo, T., Kellis, S., Klaes, C., Lee, B., Shi, Y., Pejsa, K., Shanfield, K., Hayes-Jackson, S., Aisen, M., Heck, C., Liu, C., & Andersen, R. A. (2015). Neurophysiology. Decoding motor imagery from the posterior parietal cortex of a tetraplegic human. *Science*, 348(6237), 906-910. <https://doi.org/10.1126/science.aaa5417>
- Akkal, D., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2007). Supplementary motor area and presupplementary motor area: targets of basal ganglia and cerebellar output. *J Neurosci*, 27(40), 10659-10673. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3134-07.2007>
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, 9, 357-381. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Amos, A., Armstrong, D. M., & Marple-Horvat, D. E. (1990). Changes in the discharge patterns of motor cortical neurones associated with volitional changes in stepping in the cat. *Neurosci Lett*, 109(1-2), 107-112. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(90\)90546-1](https://doi.org/10.1016/0304-3940(90)90546-1)
- Andersen, R. A., Andersen, K. N., Hwang, E. J., & Hauschild, M. (2014). Optic ataxia: from Balint's syndrome to the parietal reach region. *Neuron*, 81(5), 967-983. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.025>
- Andersen, R. A., & Buneo, C. A. (2002). Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annu Rev Neurosci*, 25, 189-220. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142922>
- Andersen, R. A., & Cui, H. (2009). Intention, action planning, and decision making in parietal-frontal circuits. *Neuron*, 63(5), 568-583. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.08.028>
- Andersen, R. A., Musallam, S., & Pesaran, B. (2004). Selecting the signals for a brain-machine interface. *Curr Opin Neurobiol*, 14(6), 720-726. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.10.005>
- Andersson, O., Forssberg, H., Grillner, S., & Lindquist, M. (1978). Phasic gain control of the transmission in cutaneous reflex pathways to motoneurons during 'fictive' locomotion. *Brain Res*, 149(2), 503-507. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90493-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90493-6)

- Andersson, O., & Grillner, S. (1983). Peripheral control of the cat's step cycle. II. Entrainment of the central pattern generators for locomotion by sinusoidal hip movements during "fictive locomotion". *Acta Physiol Scand*, *118*(3), 229-239.  
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1983.tb07267.x>
- Andujar, J. E., & Drew, T. (2007). Organization of the projections from the posterior parietal cortex to the rostral and caudal regions of the motor cortex of the cat. *J Comp Neurol*, *504*(1), 17-41. <https://doi.org/10.1002/cne.21434>
- Andujar, J. E., Lajoie, K., & Drew, T. (2010). A contribution of area 5 of the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion: limb-specific and limb-independent effects. *J Neurophysiol*, *103*(2), 986-1006.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00912.2009>
- Anton, M., & Turner, A. D. (1997). *The Big Cats and Their Fossil Relatives*. Columbia University Press.
- Aravind, G., & Lamontagne, A. (2014). Perceptual and locomotor factors affect obstacle avoidance in persons with visuospatial neglect. *J Neuroeng Rehabil*, *11*, 38.  
<https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-38>
- Archambault, P. S., Ferrari-Toniolo, S., & Battaglia-Mayer, A. (2011). Online control of hand trajectory and evolution of motor intention in the parietofrontal system. *J Neurosci*, *31*(2), 742-752. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2623-10.2011>
- Armand, J. (1982). The Origin, Course and Terminations of Corticospinal Fibers in Various Mammals. *Prog Brain Res*, *57*, 329-360.
- Armstrong, D. M. (1986). Supraspinal contributions to the initiation and control of locomotion in the cat. *Prog Neurobiol*, *26*(4), 273-361. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(86\)90021-3](https://doi.org/10.1016/0301-0082(86)90021-3)
- Armstrong, D. M. (1988). The supraspinal control of mammalian locomotion. *J Physiol*, *405*, 1-37. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1988.sp017319>
- Armstrong, D. M., & Drew, T. (1984a). Discharges of pyramidal tract and other motor cortical neurones during locomotion in the cat. *J Physiol*, *346*, 471-495.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1984.sp015036>

- Armstrong, D. M., & Drew, T. (1985). Forelimb electromyographic responses to motor cortex stimulation during locomotion in the cat. *J Physiol*, 367, 327-351. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1985.sp015827>
- Armstrong, D. M., & Drew, T. (1984b). Locomotor-related neuronal discharges in cat motor cortex compared with peripheral receptive fields and evoked movements. *J Physiol*, 346, 497-517. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1984.sp015037>
- Artoni, F., Fanciullacci, C., Bertolucci, F., Panarese, A., Makeig, S., Micera, S., & Chisari, C. (2017). Unidirectional brain to muscle connectivity reveals motor cortex control of leg muscles during stereotyped walking. *Neuroimage*, 159, 403-416. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.013>
- Asante, C. O., Chu, A., Fisher, M., Benson, L., Beg, A., Scheiffle, P., & Martin, J. (2010). Cortical control of adaptive locomotion in wild-type mice and mutant mice lacking the ephrin-Eph effector protein alpha2-chimaerin. *J Neurophysiol*, 104(6), 3189-3202. <https://doi.org/10.1152/jn.00671.2010>
- Asboth, L., Friedli, L., Beauparlant, J., Martinez-Gonzalez, C., Anil, S., Rey, E., Baud, L., Pidpruzhnykova, G., Anderson, M. A., Shkorbatova, P., Batti, L., Pages, S., Kreider, J., Schneider, B. L., Barraud, Q., & Courtine, G. (2018). Cortico-reticulo-spinal circuit reorganization enables functional recovery after severe spinal cord contusion. *Nat Neurosci*, 21(4), 576-588. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0093-5>
- Avendano, C., Isla, A. J., & Rausell, E. (1992). Area 3a in the cat. II. Projections to the motor cortex and their relations to other corticocortical connections. *J Comp Neurol*, 321(3), 373-386. <https://doi.org/10.1002/cne.903210306>
- Avendano, C., Rausell, E., Perez-Aguilar, D., & Isorna, S. (1988). Organization of the association cortical afferent connections of area 5: a retrograde tracer study in the cat. *J Comp Neurol*, 278(1), 1-33. <https://doi.org/10.1002/cne.902780102>
- Avendaño, C., Rausell, E., Perez-Aguilar, D., & Isorna, S. (1988). Organization of the association cortical afferent connections of area 5: a retrograde tracer study in the cat. *J Comp Neurol*, 278(1), 1-33. <https://doi.org/10.1002/cne.902780102>
- Avendano, C., Rausell, E., & Reinoso-Suarez, F. (1985). Thalamic projections to areas 5a and 5b of the parietal cortex in the cat: a retrograde horseradish peroxidase study. *J Neurosci*, 5(6), 1446-1470. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4009242>

- Awan, M. A. H., Mushiake, H., & Matsuzaka, Y. (2020). Neuronal Representations of Tactic-Based Sensorimotor Transformations in the Primate Medial Prefrontal, Presupplementary, and Supplementary Motor Areas: A Comparative Study. *Front Syst Neurosci*, 14, 536246. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.536246>
- Azab, H., & Hayden, B. Y. (2017). Correlates of decisional dynamics in the dorsal anterior cingulate cortex. *PLoS Biol*, 15(11), e2003091. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003091>
- Bachmann, L. C., Lindau, N. T., Felder, P., & Schwab, M. E. (2014, Feb 26). Sprouting of brainstem-spinal tracts in response to unilateral motor cortex stroke in mice. *J Neurosci*, 34(9), 3378-3389. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4384-13.2014>
- Baird, E., Srinivasan, M. V., Zhang, S., & Cowling, A. (2005). Visual control of flight speed in honeybees. *J Exp Biol*, 208(Pt 20), 3895-3905. <https://doi.org/10.1242/jeb.01818>
- Baker, S. N. (2011, Dec 1). The primate reticulospinal tract, hand function and functional recovery. *J Physiol*, 589(Pt 23), 5603-5612. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.215160>
- Baldwin, M. K., Cooke, D. F., & Krubitzer, L. (2017, Feb 1). Intracortical Microstimulation Maps of Motor, Somatosensory, and Posterior Parietal Cortex in Tree Shrews (*Tupaia belangeri*) Reveal Complex Movement Representations. *Cereb Cortex*, 27(2), 1439-1456. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv329>
- Bálint, R. (1909). Seelenlähmung des "Schauens", optische Ataxie, räumliche Störung der Aufmerksamkeit. *Monatschr. Psychiat. Neurol.*, 25, 51-81.
- Barbas, H., & Pandya, D. N. (1987, Feb 8). Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 256(2), 211-228. <https://doi.org/10.1002/cne.902560203>
- Bardy, B. G., Warren, W. H., Jr., & Kay, B. A. (1999). The role of central and peripheral vision in postural control during walking. *Percept Psychophys*, 61(7), 1356-1368. <https://doi.org/10.3758/bf03206186>
- Barthas, F., & Kwan, A. C. (2017). Secondary Motor Cortex: Where 'Sensory' Meets 'Motor' in the Rodent Frontal Cortex. *Trends Neurosci*, 40(3), 181-193. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.11.006>



- Barthelemy, D., Alain, S., Grey, M. J., Nielsen, J. B., & Bouyer, L. J. (2012). Rapid changes in corticospinal excitability during force field adaptation of human walking. *Exp Brain Res*, 217(1), 99-115. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2977-4>
- Barthelemy, D., Grey, M. J., Nielsen, J. B., & Bouyer, L. (2011). Involvement of the corticospinal tract in the control of human gait. *Prog Brain Res*, 192, 181-197. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53355-5.00012-9>
- Barthelemy, D., Knudsen, H., Willerslev-Olsen, M., Lundell, H., Nielsen, J. B., & Biering-Sorensen, F. (2013). Functional implications of corticospinal tract impairment on gait after spinal cord injury. *Spinal Cord*, 51(11), 852-856. <https://doi.org/10.1038/sc.2013.84>
- Barthelemy, D., & Nielsen, J. B. (2010). Corticospinal contribution to arm muscle activity during human walking. *J Physiol*, 588(Pt 6), 967-979. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.185520>
- Barthelemy, D., Willerslev-Olsen, M., Lundell, H., Conway, B. A., Knudsen, H., Biering-Sorensen, F., & Nielsen, J. B. (2010). Impaired transmission in the corticospinal tract and gait disability in spinal cord injured persons. *J Neurophysiol*, 104(2), 1167-1176. <https://doi.org/10.1152/jn.00382.2010>
- Barton, S. L., Matthis, J. S., & Fajen, B. R. (2017). Visual regulation of gait: Zeroing in on a solution to the complex terrain problem. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 43(10), 1773-1790. <https://doi.org/10.1037/xhp0000435>
- Batista, A. P., & Andersen, R. A. (2001). The parietal reach region codes the next planned movement in a sequential reach task. *J Neurophysiol*, 85(2), 539-544. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.2.539>
- Batista, A. P., Buneo, C. A., Snyder, L. H., & Andersen, R. A. (1999). Reach plans in eye-centered coordinates. *Science*, 285(5425), 257-260. <https://doi.org/10.1126/science.285.5425.257>
- Batuev, A. S., Cherenkova, L. V., & Yunatov Yu, A. (1983). Association brain systems and visually guided movements in the cat. *Physiol Behav*, 31(1), 29-38. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(83\)90092-6](https://doi.org/10.1016/0031-9384(83)90092-6)
- Belmalih, A., Borra, E., Contini, M., Gerbella, M., Rozzi, S., & Luppino, G. (2007). A multiarchitectonic approach for the definition of functionally distinct areas and

- domains in the monkey frontal lobe. *J Anat*, 211(2), 199-211.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2007.00775.x>
- Beloozerova, I. N., & Sirota, M. G. (2003). Integration of motor and visual information in the parietal area 5 during locomotion. *J Neurophysiol*, 90(2), 961-971.  
<https://doi.org/10.1152/jn.01147.2002>
- Beloozerova, I. N., & Sirota, M. G. (1988). Role of Motor Cortex in Control of Locomotion. In V. S. Gurfinkel, M. E. Ioffe, J. Massion, & J. P. Roll (Eds.), *Stance and Motion: Facts and Concepts* (pp. 163-176). Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0821-6\\_15](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0821-6_15)
- Beloozerova, I. N., & Sirota, M. G. (1993a). The role of the motor cortex in the control of accuracy of locomotor movements in the cat. *J Physiol*, 461, 1-25.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1993.sp019498>
- Beloozerova, I. N., & Sirota, M. G. (1993b). The role of the motor cortex in the control of vigour of locomotor movements in the cat. *J Physiol*, 461, 27-46.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1993.sp019499>
- Beltran, W. A., Cideciyan, A. V., Guzewicz, K. E., Iwabe, S., Swider, M., Scott, E. M., Savina, S. V., Ruthel, G., Stefano, F., Zhang, L., Zorger, R., Sumaroka, A., Jacobson, S. G., & Aguirre, G. D. (2014). Canine retina has a primate fovea-like bouquet of cone photoreceptors which is affected by inherited macular degenerations. *PLoS One*, 9(3), e90390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090390>
- Berger, M., Agha, N. S., & Gail, A. (2020). Wireless recording from unrestrained monkeys reveals motor goal encoding beyond immediate reach in frontoparietal cortex. *Elife*, 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.51322>
- Bernier, P. M., Cieslak, M., & Grafton, S. T. (2012). Effector selection precedes reach planning in the dorsal parietofrontal cortex. *J Neurophysiol*, 108(1), 57-68.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00011.2012>
- Bernstein, N. A. (1967). *The Coordination and Regulation of Movements*. Pergamon Press.
- Beul, S. F., Barbas, H., & Hilgetag, C. C. (2017). A Predictive Structural Model of the Primate Connectome. *Sci Rep*, 7, 43176. <https://doi.org/10.1038/srep43176>

- Beul, S. F., Grant, S., & Hilgetag, C. C. (2015). A predictive model of the cat cortical connectome based on cytoarchitecture and distance. *Brain Struct Funct*, 220(6), 3167-3184. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0849-y>
- Bhagavatula, P. S., Claudianos, C., Ibbotson, M. R., & Srinivasan, M. V. (2011). Optic flow cues guide flight in birds. *Curr Biol*, 21(21), 1794-1799. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.09.009>
- Binkofski, F., Dohle, C., Posse, S., Stephan, K. M., Hefter, H., Seitz, R. J., & Freund, H. J. (1998). Human anterior intraparietal area subserves prehension: a combined lesion and functional MRI activation study. *Neurology*, 50(5), 1253-1259. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.5.1253>
- Bizzi, E., Cheung, V. C., d'Avella, A., Saltiel, P., & Tresch, M. (2008). Combining modules for movement. *Brain Res Rev*, 57(1), 125-133. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.08.004>
- Bizzi, E., Tresch, M. C., Saltiel, P., & d'Avella, A. (2000). New perspectives on spinal motor systems. *Nat Rev Neurosci*, 1(2), 101-108. <https://doi.org/10.1038/35039000>
- Bloch, J. I., Silcox, M. T., Boyer, D. M., & Sargis, E. J. (2007). New Paleocene skeletons and the relationship of plesiadapiforms to crown-clade primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(4), 1159-1164. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610579104>
- Boczek-Funcke, A., Kutz-Buschbeck, J. P., Raethjen, J., Paschmeyer, B., & Illert, M. (1998). Shaping of the cat paw for food taking and object manipulation: an X-ray analysis. *Eur J Neurosci*, 10(12), 3885-3897. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00399.x>
- Bonizzato, M., & Martinez, M. (2021). An intracortical neuroprosthesis immediately alleviates walking deficits and improves recovery of leg control after spinal cord injury. *Sci Transl Med*, 13(586). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb4422>
- Bonizzato, M., Pidpruzhnykova, G., DiGiovanna, J., Shkorbatova, P., Pavlova, N., Micera, S., & Courtine, G. (2018). Brain-controlled modulation of spinal circuits improves recovery from spinal cord injury. *Nat Commun*, 9(1), 3015. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05282-6>
- Borton, D., Bonizzato, M., Beauparlant, J., DiGiovanna, J., Moraud, E. M., Wenger, N., Musienko, P., Mineev, I. R., Lacour, S. P., Millan Jdel, R., Micera, S., & Courtine, G. (2014). Corticospinal neuroprostheses to restore locomotion after spinal cord injury. *Neurosci Res*, 78, 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.10.001>

- Bostan, A. C., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2013). Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends Cogn Sci*, 17(5), 241-254. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.03.003>
- Boudrias, M. H., Belhaj-Saif, A., Park, M. C., & Cheney, P. D. (2006). Contrasting properties of motor output from the supplementary motor area and primary motor cortex in rhesus macaques. *Cereb Cortex*, 16(5), 632-638. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj009>
- Boudrias, M. H., Lee, S. P., Svojanovsky, S., & Cheney, P. D. (2010). Forelimb muscle representations and output properties of motor areas in the mesial wall of rhesus macaques. *Cereb Cortex*, 20(3), 704-719. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp136>
- Boussaoud, D. (1995). Primate premotor cortex: modulation of preparatory neuronal activity by gaze angle. *J Neurophysiol*, 73(2), 886-890. <https://doi.org/10.1152/jn.1995.73.2.886>
- Bouyer, L. J., & Rossignol, S. (2003a). Contribution of cutaneous inputs from the hindpaw to the control of locomotion. I. Intact cats. *J Neurophysiol*, 90(6), 3625-3639. <https://doi.org/10.1152/jn.00496.2003>
- Bouyer, L. J., & Rossignol, S. (2003b). Contribution of cutaneous inputs from the hindpaw to the control of locomotion. II. Spinal cats. *J Neurophysiol*, 90(6), 3640-3653. <https://doi.org/10.1152/jn.00497.2003>
- Bretzner, F., & Brownstone, R. M. (2013). Lhx3-Chx10 reticulospinal neurons in locomotor circuits. *J Neurosci*, 33(37), 14681-14692. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5231-12.2013>
- Bretzner, F., & Drew, T. (2005). Contribution of the motor cortex to the structure and the timing of hindlimb locomotion in the cat: a microstimulation study. *J Neurophysiol*, 94(1), 657-672. <https://doi.org/10.1152/jn.01245.2004>
- Brinkman, C. (1984). Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: short- and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. *J Neurosci*, 4(4), 918-929. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6716131>
- Brodman, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Verlag von Johann Ambrosius Barth.

- Brosseau-Lachaine, O., Faubert, J., & Casanova, C. (2001). Functional sub-regions for optic flow processing in the posteromedial lateral suprasylvian cortex of the cat. *Cereb Cortex*, *11*(10), 989-1001. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.10.989>
- Brown, A. R., & Teskey, G. C. (2014). Motor cortex is functionally organized as a set of spatially distinct representations for complex movements. *J Neurosci*, *34*(41), 13574-13585. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2500-14.2014>
- Brown, J. W., & Braver, T. S. (2005). Learned predictions of error likelihood in the anterior cingulate cortex. *Science*, *307*(5712), 1118-1121. <https://doi.org/10.1126/science.1105783>
- Brugger, F., Wegener, R., Baty, F., Walch, J., Kruger, M. T., Hagele-Link, S., Bohlhalter, S., & Kagi, G. (2021). Facilitatory rTMS over the Supplementary Motor Cortex Impedes Gait Performance in Parkinson Patients with Freezing of Gait. *Brain Sci*, *11*(3). <https://doi.org/10.3390/brainsci11030321>
- Bruijn, S. M., Van Dieen, J. H., & Daffertshofer, A. (2015). Beta activity in the premotor cortex is increased during stabilized as compared to normal walking. *Front Hum Neurosci*, *9*, 593. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00593>
- Brustein, E., & Rossignol, S. (1998). Recovery of locomotion after ventral and ventrolateral spinal lesions in the cat. I. Deficits and adaptive mechanisms. *J Neurophysiol*, *80*(3), 1245-1267. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.3.1245>
- Buckner, R. L., & Krienen, F. M. (2013). The evolution of distributed association networks in the human brain. *Trends Cogn Sci*, *17*(12), 648-665. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.017>
- Bulea, T. C., Kim, J., Damiano, D. L., Stanley, C. J., & Park, H. S. (2015). Prefrontal, posterior parietal and sensorimotor network activity underlying speed control during walking. *Front Hum Neurosci*, *9*, 247. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00247>
- Buneo, C. A., & Andersen, R. A. (2006). The posterior parietal cortex: sensorimotor interface for the planning and online control of visually guided movements. *Neuropsychologia*, *44*(13), 2594-2606. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.011>
- Buneo, C. A., Jarvis, M. R., Batista, A. P., & Andersen, R. A. (2002). Direct visuomotor transformations for reaching. *Nature*, *416*(6881), 632-636. <https://doi.org/10.1038/416632a>

- Bussi eres, L., & Casanova, C. (2017). Neural Processing of Second-Order Motion in the Suprasylvian Cortex of the Cat. *Cereb Cortex*, 27(2), 1347-1357. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv320>
- Byron, C., Kunz, H., Matuszek, H., Lewis, S., & Van Valkinburgh, D. (2011). Rudimentary pedal grasping in mice and implications for terminal branch arboreal quadrupedalism. *J Morphol*, 272(2), 230-240. <https://doi.org/10.1002/jmor.10909>
- Calabro, R. S., Naro, A., Russo, M., Leo, A., De Luca, R., Balletta, T., Buda, A., La Rosa, G., Bramanti, A., & Bramanti, P. (2017). The role of virtual reality in improving motor performance as revealed by EEG: a randomized clinical trial. *J Neuroeng Rehabil*, 14(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12984-017-0268-4>
- Campbell, A. W. (1905). *Histological studies on the localisation of cerebral function*. University Press.
- Capaday, C., Lavoie, B. A., Barbeau, H., Schneider, C., & Bonnard, M. (1999). Studies on the corticospinal control of human walking. I. Responses to focal transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *J Neurophysiol*, 81(1), 129-139. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.81.1.129>
- Capelli, P., Pivetta, C., Soledad Esposito, M., & Arber, S. (2017). Locomotor speed control circuits in the caudal brainstem. *Nature*, 551(7680), 373-377. <https://doi.org/10.1038/nature24064>
- Capogrosso, M., Milekovic, T., Borton, D., Wagner, F., Moraud, E. M., Mignardot, J. B., Buse, N., Gandar, J., Barraud, Q., Xing, D., Rey, E., Duis, S., Jianzhong, Y., Ko, W. K., Li, Q., Detemple, P., Denison, T., Micera, S., Bezaud, E., Bloch, J., & Courtine, G. (2016). A brain-spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates. *Nature*, 539(7628), 284-288. <https://doi.org/10.1038/nature20118>
- Carmena, J. M., Lebedev, M. A., Crist, R. E., O'Doherty, J. E., Santucci, D. M., Dimitrov, D. F., Patil, P. G., Henriquez, C. S., & Nicolelis, M. A. (2003). Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. *PLoS Biol*, 1(2), E42. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0000042>
- Carpaneto, J., Raos, V., Umilta, M. A., Fogassi, L., Murata, A., Gallese, V., & Micera, S. (2012). Continuous decoding of grasping tasks for a prospective implantable cortical neuroprosthesis. *J Neuroeng Rehabil*, 9, 84. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-9-84>

- Carpenter, R. H., & Williams, M. L. (1995). Neural computation of log likelihood in control of saccadic eye movements. *Nature*, 377(6544), 59-62. <https://doi.org/10.1038/377059a0>
- Cartmill, M. (1970). *The orbits of arboreal mammals: a reassessment of the arboreal theory of primate evolution* [Doctoral Dissertation, University of Chicago].
- Cartmill, M. (1974). Rethinking primate origins. *Science*, 184(4135), 436-443. <https://doi.org/10.1126/science.184.4135.436>
- Castermans, T., Duvinage, M., Cheron, G., & Dutoit, T. (2014). About the cortical origin of the low-delta and high-gamma rhythms observed in EEG signals during treadmill walking. *Neurosci Lett*, 561, 166-170. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.12.059>
- Catsman-Berrevoets, C. E., & Kuypers, H. G. (1981). A search for corticospinal collaterals to thalamus and mesencephalon by means of multiple retrograde fluorescent tracers in cat and rat. *Brain Res*, 218(1-2), 15-33. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)90986-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)90986-0)
- Cerri, G., Shimazu, H., Maier, M. A., & Lemon, R. N. (2003). Facilitation from ventral premotor cortex of primary motor cortex outputs to macaque hand muscles. *J Neurophysiol*, 90(2), 832-842. <https://doi.org/10.1152/jn.01026.2002>
- Changizi, M. A., & Shimojo, S. (2008). "X-ray vision" and the evolution of forward-facing eyes. *J Theor Biol*, 254(4), 756-767. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2008.07.011>
- Chen, H.-C., Ashton-Miller, J. A., Alexander, N. B., & Schultz, A. B. (1994). Age effects on strategies used to avoid obstacles. *Gait & Posture*, 2(3), 139-146. [https://doi.org/10.1016/0966-6362\(94\)90001-9](https://doi.org/10.1016/0966-6362(94)90001-9)
- Cheney, P. D. (1985). Role of cerebral cortex in voluntary movements. A review. *Phys Ther*, 65(5), 624-635. <https://doi.org/10.1093/ptj/65.5.624>
- Cheney, P. D., Abderraouf, B. S., & Boudrias, M. H. (2004). *Principles of corticospinal system organization and function - Handbook of Clinical Neurophysiology* (Vol. 4). Elsevier B. V.
- Choi, J. T., Bouyer, L. J., & Nielsen, J. B. (2015). Disruption of Locomotor Adaptation with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Motor Cortex. *Cereb Cortex*, 25(7), 1981-1986. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu015>

- Chouinard, P. A., & Paus, T. (2006). The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *Neuroscientist*, *12*(2), 143-152.  
<https://doi.org/10.1177/1073858405284255>
- Chu, K. M. I., Seto, S. H., Beloozerova, I. N., & Marlinski, V. (2017). Strategies for obstacle avoidance during walking in the cat. *J Neurophysiol*, *118*(2), 817-831.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00033.2017>
- Churchland, M. M., Cunningham, J. P., Kaufman, M. T., Ryu, S. I., & Shenoy, K. V. (2010). Cortical preparatory activity: representation of movement or first cog in a dynamical machine? *Neuron*, *68*(3), 387-400. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.015>
- Cisek, P. (2007). Cortical mechanisms of action selection: the affordance competition hypothesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *362*(1485), 1585-1599.  
<https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2054>
- Cisek, P. (2022). Evolution of behavioural control from chordates to primates. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *377*(1844), 20200522. <https://doi.org/10.1098/rstb.2020.0522>
- Cisek, P. (2006). Integrated neural processes for defining potential actions and deciding between them: a computational model. *J Neurosci*, *26*(38), 9761-9770.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5605-05.2006>
- Cisek, P., Crammond, D. J., & Kalaska, J. F. (2003). Neural activity in primary motor and dorsal premotor cortex in reaching tasks with the contralateral versus ipsilateral arm. *J Neurophysiol*, *89*(2), 922-942. <https://doi.org/10.1152/jn.00607.2002>
- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2005). Neural correlates of reaching decisions in dorsal premotor cortex: specification of multiple direction choices and final selection of action. *Neuron*, *45*(5), 801-814. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.01.027>
- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2002). Simultaneous encoding of multiple potential reach directions in dorsal premotor cortex. *J Neurophysiol*, *87*(2), 1149-1154.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00443.2001>
- Cisek, P., & Pastor-Bernier, A. (2014). On the challenges and mechanisms of embodied decisions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *369*(1655).  
<https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0479>



- Cisek, P., Puskas, G. A., & El-Murr, S. (2009). Decisions in changing conditions: the urgency-gating model. *J Neurosci*, *29*(37), 11560-11571. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1844-09.2009>
- Clarac, F. (2008). Some historical reflections on the neural control of locomotion. *Brain Res Rev*, *57*(1), 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.07.015>
- Clark, S. L., & Ward, J. W. (1937). Electrical stimulation of the cortex cerebri of cats - Responses elicitable in chronic experiments through implanted electrodes. *Arch NeurPsych.*, *38*(5), 927-943.
- Clower, W. T., & Alexander, G. E. (1998). Movement sequence-related activity reflecting numerical order of components in supplementary and presupplementary motor areas. *J Neurophysiol*, *80*(3), 1562-1566. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.3.1562>
- Collins, E. T. (1922). Arboreal life and the evolution of the human eye. *Ophthalmological Society of the United Kingdom. Transactions.*
- Conway, B. A., Hultborn, H., & Kiehn, O. (1987). Proprioceptive input resets central locomotor rhythm in the spinal cat. *Exp Brain Res*, *68*(3), 643-656. <https://doi.org/10.1007/BF00249807>
- Cooke, D. F., & Graziano, M. S. (2003). Defensive movements evoked by air puff in monkeys. *J Neurophysiol*, *90*(5), 3317-3329. <https://doi.org/10.1152/jn.00513.2003>
- Cooke, D. F., & Graziano, M. S. (2004a). Sensorimotor integration in the precentral gyrus: polysensory neurons and defensive movements. *J Neurophysiol*, *91*(4), 1648-1660. <https://doi.org/10.1152/jn.00955.2003>
- Cooke, D. F., & Graziano, M. S. (2004b). Super-flinchers and nerves of steel: defensive movements altered by chemical manipulation of a cortical motor area. *Neuron*, *43*(4), 585-593. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.07.029>
- Cormack, L. K., Czuba, T. B., Knoll, J., & Huk, A. C. (2017). Binocular Mechanisms of 3D Motion Processing. *Annu Rev Vis Sci*, *3*, 297-318. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-102016-061259>
- Cos, I., Belanger, N., & Cisek, P. (2011). The influence of predicted arm biomechanics on decision making. *J Neurophysiol*, *105*(6), 3022-3033. <https://doi.org/10.1152/jn.00975.2010>

- Cote, S. L., Elgbeili, G., Quessy, S., & Dancause, N. (2020). Modulatory effects of the supplementary motor area on primary motor cortex outputs. *J Neurophysiol*, *123*(1), 407-419. <https://doi.org/10.1152/jn.00391.2019>
- Cote, S. L., Hamadjida, A., Quessy, S., & Dancause, N. (2017). Contrasting Modulatory Effects from the Dorsal and Ventral Premotor Cortex on Primary Motor Cortex Outputs. *J Neurosci*, *37*(24), 5960-5973. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0462-17.2017>
- Courtine, G., Roy, R. R., Raven, J., Hodgson, J., McKay, H., Yang, H., Zhong, H., Tuszynski, M. H., & Edgerton, V. R. (2005). Performance of locomotion and foot grasping following a unilateral thoracic corticospinal tract lesion in monkeys (*Macaca mulatta*). *Brain*, *128*(Pt 10), 2338-2358. <https://doi.org/10.1093/brain/awh604>
- Crammond, D. J., & Kalaska, J. F. (1996). 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*(1), 45-61. <https://doi.org/10.1007/BF00242903>
- Crammond, D. J., & Kalaska, J. F. (2000). Prior information in motor and premotor cortex: activity during the delay period and effect on pre-movement activity. *J Neurophysiol*, *84*(2), 986-1005. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.2.986>
- Criaud, M., & Boulinguez, P. (2013). Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neurosci Biobehav Rev*, *37*(1), 11-23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.003>
- Cui, H., & Andersen, R. A. (2011). Different representations of potential and selected motor plans by distinct parietal areas. *J Neurosci*, *31*(49), 18130-18136. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6247-10.2011>
- Cumming, B. G., & DeAngelis, G. C. (2001). The physiology of stereopsis. *Annu Rev Neurosci*, *24*, 203-238. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.203>
- Cutting, J. E., Vishton, P. M., Fluckiger, M., Baumberger, B., & Gerndt, J. D. (1997). Heading and path information from retinal flow in naturalistic environments. *Percept Psychophys*, *59*(3), 426-441. <https://doi.org/10.3758/bf03211909>
- Czuba, T. B., Huk, A. C., Cormack, L. K., & Kohn, A. (2014). Area MT encodes three-dimensional motion. *J Neurosci*, *34*(47), 15522-15533. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1081-14.2014>

- d'Avella, A., Saltiel, P., & Bizzi, E. (2003). Combinations of muscle synergies in the construction of a natural motor behavior. *Nat Neurosci*, 6(3), 300-308. <https://doi.org/10.1038/nm1010>
- Dalla Volta, R., Fasano, F., Cerasa, A., Mangone, G., Quattrone, A., & Buccino, G. (2015). Walking indoors, walking outdoors: an fMRI study. *Front Psychol*, 6, 1502. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01502>
- Damas, J., Corbo, M., Kim, J., Turner-Maier, J., Farre, M., Larkin, D. M., Ryder, O. A., Steiner, C., Houck, M. L., Hall, S., Shiue, L., Thomas, S., Swale, T., Daly, M., Korlach, J., Uliano-Silva, M., Mazzoni, C. J., Birren, B. W., Genereux, D. P., Johnson, J., Lindblad-Toh, K., Karlsson, E. K., Nweeia, M. T., Johnson, R. N., Zoonomia, C., & Lewin, H. A. (2022). Evolution of the ancestral mammalian karyotype and syntenic regions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 119(40), e2209139119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2209139119>
- Dancause, N., Barbay, S., Frost, S. B., Plautz, E. J., Popescu, M., Dixon, P. M., Stowe, A. M., Friel, K. M., & Nudo, R. J. (2006a). Topographically divergent and convergent connectivity between premotor and primary motor cortex. *Cereb Cortex*, 16(8), 1057-1068. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj049>
- Dancause, N., Barbay, S., Frost, S. B., Plautz, E. J., Stowe, A. M., Friel, K. M., & Nudo, R. J. (2006b). Ipsilateral connections of the ventral premotor cortex in a new world primate. *J Comp Neurol*, 495(4), 374-390. <https://doi.org/10.1002/cne.20875>
- Dancause, N., Duric, V., Barbay, S., Frost, S. B., Stylianou, A., & Nudo, R. J. (2008). An additional motor-related field in the lateral frontal cortex of squirrel monkeys. *Cereb Cortex*, 18(12), 2719-2728. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn050>
- Darekar, A., Lamontagne, A., & Fung, J. (2017). Locomotor circumvention strategies are altered by stroke: I. Obstacle clearance. *J Neuroeng Rehabil*, 14(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s12984-017-0264-8>
- Darling, W. G., Ge, J., Stilwell-Morecraft, K. S., Rotella, D. L., Pizzimenti, M. A., & Morecraft, R. J. (2018). Hand Motor Recovery Following Extensive Frontoparietal Cortical Injury Is Accompanied by Upregulated Corticoreticular Projections in Monkey. *J Neurosci*, 38(28), 6323-6339. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0403-18.2018>
- Dea, M., Hamadjida, A., Elgbeili, G., Quessy, S., & Dancause, N. (2016). Different Patterns of Cortical Inputs to Subregions of the Primary Motor Cortex Hand Representation in *Cebus apella*. *Cereb Cortex*, 26(4), 1747-1761. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv324>

- Debaere, F., Swinnen, S. P., Beatse, E., Sunaert, S., Van Hecke, P., & Duysens, J. (2001). Brain areas involved in interlimb coordination: a distributed network. *Neuroimage*, *14*(5), 947-958. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0892>
- Degtyarenko, A. M., Zavadskaya, T. V., & Baev, K. V. (1993). Mechanisms of supraspinal correction of locomotor activity generator. *Neuroscience*, *52*(2), 323-332. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90160-h](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90160-h)
- Delgado, J. M. (1952a). Hidden motor cortex of the cat. *Am J Physiol*, *170*(3), 673-681. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1952.170.3.673>
- Delgado, J. M. (1952b). Responses evoked in waking cat by electrical stimulation of motor cortex. *Am J Physiol*, *171*(2), 436-446. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1952.171.2.436>
- Delgado, J. M., & Livingston, R. B. (1955). Motor representation in the frontal sulci of the cat. *Yale J Biol Med*, *28*(3-4), 245-252. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13291849>
- Della Sala, S., Francescani, A., & Spinnler, H. (2002). Gait apraxia after bilateral supplementary motor area lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *72*(1), 77-85. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.1.77>
- Den Otter, A. R., Geurts, A. C., de Haart, M., Mulder, T., & Duysens, J. (2005). Step characteristics during obstacle avoidance in hemiplegic stroke. *Exp Brain Res*, *161*(2), 180-192. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-2057-0>
- Desrochers, E., Harnie, J., Doelman, A., Hurteau, M. F., & Frigon, A. (2019). Spinal control of muscle synergies for adult mammalian locomotion. *J Physiol*, *597*(1), 333-350. <https://doi.org/10.1113/JP277018>
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, *118* (Pt 1), 279-306. <https://doi.org/10.1093/brain/118.1.279>
- di Pellegrino, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (1992). Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res*, *91*(1), 176-180. <https://doi.org/10.1007/BF00230027>

- di Pellegrino, G., & Wise, S. P. (1993). Visuospatial versus visuomotor activity in the premotor and prefrontal cortex of a primate. *J Neurosci*, *13*(3), 1227-1243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8441009>
- DiGiovanna, J., Dominici, N., Friedli, L., Rigosa, J., Duis, S., Kreider, J., Beauparlant, J., van den Brand, R., Schieppati, M., Micera, S., & Courtine, G. (2016). Engagement of the Rat Hindlimb Motor Cortex across Natural Locomotor Behaviors. *J Neurosci*, *36*(40), 10440-10455. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4343-15.2016>
- Dominici, N., Ivanenko, Y. P., Cappellini, G., d'Avella, A., Mondì, V., Cicchese, M., Fabiano, A., Silei, T., Di Paolo, A., Giannini, C., Poppele, R. E., & Lacquaniti, F. (2011). Locomotor primitives in newborn babies and their development. *Science*, *334*(6058), 997-999. <https://doi.org/10.1126/science.1210617>
- Donelan, J. M., McVea, D. A., & Pearson, K. G. (2009). Force regulation of ankle extensor muscle activity in freely walking cats. *J Neurophysiol*, *101*(1), 360-371. <https://doi.org/10.1152/jn.90918.2008>
- Donoghue, J. P., & Wise, S. P. (1982). The motor cortex of the rat: cytoarchitecture and microstimulation mapping. *J Comp Neurol*, *212*(1), 76-88. <https://doi.org/10.1002/cne.902120106>
- dos Reis, M., Inoue, J., Hasegawa, M., Asher, R. J., Donoghue, P. C., & Yang, Z. (2012). Phylogenomic datasets provide both precision and accuracy in estimating the timescale of placental mammal phylogeny. *Proc Biol Sci*, *279*(1742), 3491-3500. <https://doi.org/10.1098/rspb.2012.0683>
- Dreher, B., Wang, C., Turlejski, K. J., Djavadian, R. L., & Burke, W. (1996). Areas PMLS and 21a of cat visual cortex: two functionally distinct areas. *Cereb Cortex*, *6*(4), 585-599. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.4.585>
- Drew, T. (1991a). Functional organization within the medullary reticular formation of the intact unanesthetized cat. III. Microstimulation during locomotion. *J Neurophysiol*, *66*(3), 919-938. <https://doi.org/10.1152/jn.1991.66.3.919>
- Drew, T. (1993). Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *J Neurophysiol*, *70*(1), 179-199. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.70.1.179>
- Drew, T. (1988). Motor cortical cell discharge during voluntary gait modification. *Brain Res*, *457*(1), 181-187. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90073-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90073-x)

- Drew, T. (1991b). Visuomotor coordination in locomotion. *Curr Opin Neurobiol*, 1(4), 652-657. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(05\)80044-3](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(05)80044-3)
- Drew, T., Andujar, J. E., Lajoie, K., & Yakovenko, S. (2008a). Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Res Rev*, 57(1), 199-211. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.07.017>
- Drew, T., Cabana, T., & Rossignol, S. (1996a). Responses of medullary reticulospinal neurones to stimulation of cutaneous limb nerves during locomotion in intact cats. *Exp Brain Res*, 111(2), 153-168. <https://doi.org/10.1007/BF00227294>
- Drew, T., Dubuc, R., & Rossignol, S. (1986). Discharge patterns of reticulospinal and other reticular neurons in chronic, unrestrained cats walking on a treadmill. *J Neurophysiol*, 55(2), 375-401. <https://doi.org/10.1152/jn.1986.55.2.375>
- Drew, T., Fortier-Lebel, N., & Nakajima, T. (in prep). Cortical contributions to the visuomotor coordination of locomotion. *Curr Opin Neurobiol*.
- Drew, T., Jiang, W., Kably, B., & Lavoie, S. (1996b). Role of the motor cortex in the control of visually triggered gait modifications. *Can J Physiol Pharmacol*, 74(4), 426-442. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8828889>
- Drew, T., Jiang, W., & Widajewicz, W. (2002). Contributions of the motor cortex to the control of the hindlimbs during locomotion in the cat. *Brain Res Brain Res Rev*, 40(1-3), 178-191. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(02\)00200-x](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(02)00200-x)
- Drew, T., Kalaska, J., & Krouchev, N. (2008b). Muscle synergies during locomotion in the cat: a model for motor cortex control. *J Physiol*, 586(5), 1239-1245. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.146605>
- Drew, T., & Marigold, D. S. (2015). Taking the next step: cortical contributions to the control of locomotion. *Curr Opin Neurobiol*, 33, 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.01.011>
- Drew, T., Prentice, S., & Schepens, B. (2004). Cortical and brainstem control of locomotion. *Prog Brain Res*, 143, 251-261. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)43025-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)43025-2)
- Drew, T., & Rossignol, S. (1990a). Functional organization within the medullary reticular formation of intact unanesthetized cat. I. Movements evoked by microstimulation. *J Neurophysiol*, 64(3), 767-781. <https://doi.org/10.1152/jn.1990.64.3.767>

- Drew, T., & Rossignol, S. (1990b). Functional organization within the medullary reticular formation of intact unanesthetized cat. II. Electromyographic activity evoked by microstimulation. *J Neurophysiol*, *64*(3), 782-795. <https://doi.org/10.1152/jn.1990.64.3.782>
- Drew, T., & Rossignol, S. (1987). A kinematic and electromyographic study of cutaneous reflexes evoked from the forelimb of unrestrained walking cats. *J Neurophysiol*, *57*(4), 1160-1184. <https://doi.org/10.1152/jn.1987.57.4.1160>
- Drew, T., & Rossignol, S. (1984). Phase-dependent responses evoked in limb muscles by stimulation of medullary reticular formation during locomotion in thalamic cats. *J Neurophysiol*, *52*(4), 653-675. <https://doi.org/10.1152/jn.1984.52.4.653>
- Drummond, S. R., & Dutton, G. N. (2007). Simultanagnosia following perinatal hypoxia: a possible pediatric variant of Balint syndrome. *J AAPOS*, *11*(5), 497-498. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2007.03.007>
- Dubuc, R., Brocard, F., Antri, M., Fenelon, K., Gariépy, J. F., Smetana, R., Menard, A., Le Ray, D., Viana Di Prisco, G., Pearlstein, E., Sirota, M. G., Derjean, D., St-Pierre, M., Zielinski, B., Auclair, F., & Veilleux, D. (2008). Initiation of locomotion in lampreys. *Brain Res Rev*, *57*(1), 172-182. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.07.016>
- Duffy, C. J. (1998). MST neurons respond to optic flow and translational movement. *J Neurophysiol*, *80*(4), 1816-1827. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.4.1816>
- Duffy, C. J. (2000). Optic flow analysis for self-movement perception. *Int Rev Neurobiol*, *44*, 199-218. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(08\)60743-6](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(08)60743-6)
- Duffy, C. J., & Wurtz, R. H. (1997, Apr 15). Medial superior temporal area neurons respond to speed patterns in optic flow. *J Neurosci*, *17*(8), 2839-2851. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-08-02839.1997>
- Duffy, C. J., & Wurtz, R. H. (1995). Response of monkey MST neurons to optic flow stimuli with shifted centers of motion. *J Neurosci*, *15*(7 Pt 2), 5192-5208. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.15-07-05192.1995>
- Duffy, C. J., & Wurtz, R. H. (1991a). Sensitivity of MST neurons to optic flow stimuli. I. A continuum of response selectivity to large-field stimuli. *J Neurophysiol*, *65*(6), 1329-1345. <https://doi.org/10.1152/jn.1991.65.6.1329>

- Duffy, C. J., & Wurtz, R. H. (1991b). Sensitivity of MST neurons to optic flow stimuli. II. Mechanisms of response selectivity revealed by small-field stimuli. *J Neurophysiol*, 65(6), 1346-1359. <https://doi.org/10.1152/jn.1991.65.6.1346>
- Duguay, M., Bonizzato, M., Delivet-Mongrain, H., Fortier-Lebel, N., & Martinez, M. (2023). Uncovering and leveraging the return of voluntary motor programs after paralysis using a bi-cortical neuroprosthesis. *Prog Neurobiol*, 228, 102492. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2023.102492>
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (2005). Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci*, 25(6), 1375-1386. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3902-04.2005>
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (2002). Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiol Behav*, 77(4-5), 677-682. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(02\)00929-0](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(02)00929-0)
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (1991). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci*, 11(3), 667-689. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1705965>
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (1996). Spinal cord terminations of the medial wall motor areas in macaque monkeys. *J Neurosci*, 16(20), 6513-6525. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8815929>
- Dusenbery, D. B. (1992). *Sensory Ecology: How Organisms Acquire and Respond to Information* (W. H. F. Co, Ed.).
- Duysens, J. (1977). Reflex control of locomotion as revealed by stimulation of cutaneous afferents in spontaneously walking preammillary cats. *J Neurophysiol*, 40(4), 737-751. <https://doi.org/10.1152/jn.1977.40.4.737>
- Duysens, J., & Pearson, K. G. (1980). Inhibition of flexor burst generation by loading ankle extensor muscles in walking cats. *Brain Res*, 187(2), 321-332. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(80\)90206-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(80)90206-1)
- Ebitz, R. B., & Hayden, B. Y. (2016). Dorsal anterior cingulate: a Rorschach test for cognitive neuroscience. *Nat Neurosci*, 19(10), 1278-1279. <https://doi.org/10.1038/nn.4387>
- Ebitz, R. B., & Hayden, B. Y. (2021). The population doctrine in cognitive neuroscience. *Neuron*, 109(19), 3055-3068. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.07.011>



- Eidelberg, E., & Yu, J. (1981). Effects of corticospinal lesions upon treadmill locomotion by cats. *Exp Brain Res*, 43(1), 101-103. <https://doi.org/10.1007/BF00238815>
- Ercoli, M. D., & Youlatos, D. (2016). Integrating locomotion, postures and morphology: The case of the tayra, *Eira barbara* (Carnivora, Mustelidae). *Mammalian Biology*, 81(5), 464-476. <https://doi.org/10.1016/j.mambio.2016.06.002>
- Erlich, J. C., Brunton, B. W., Duan, C. A., Hanks, T. D., & Brody, C. D. (2015). Distinct effects of prefrontal and parietal cortex inactivations on an accumulation of evidence task in the rat. *Elife*, 4. <https://doi.org/10.7554/eLife.05457>
- Evarts, E. V. (1968). Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *J Neurophysiol*, 31(1), 14-27. <https://doi.org/10.1152/jn.1968.31.1.14>
- Fabre, A. C., Cornette, R., Slater, G., Argot, C., Peigne, S., Goswami, A., & Pouydebat, E. (2013). Getting a grip on the evolution of grasping in musteloid carnivorans: a three-dimensional analysis of forelimb shape. *J Evol Biol*, 26(7), 1521-1535. <https://doi.org/10.1111/jeb.12161>
- Fabre, M., & Buser, P. (1981). Effects of lesioning the anterior suprasylvian cortex on visuo-motor guidance performance in the cat. *Exp Brain Res*, 41(2), 81-88. <https://doi.org/10.1007/BF00236597>
- Fang, P. C., Stepniewska, I., & Kaas, J. H. (2005). Ipsilateral cortical connections of motor, premotor, frontal eye, and posterior parietal fields in a prosimian primate, *Otolemur garnetti*. *J Comp Neurol*, 490(3), 305-333. <https://doi.org/10.1002/cne.20665>
- Felleman, D. J., & Van Essen, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 1(1), 1-47. <https://doi.org/10.1093/cercor/1.1.1-a>
- Ferrier, D. (1886). *The Functions of the Brain*. Smith, Elder.
- Ferrier, D. (1876). *The functions of the brain*. G P Putnam's Sons.
- Findling, C., & Wyart, V. (2021). Computation noise in human learning and decision-making: origin, impact, function. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 38, 124-132. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2021.02.018>

- Fink, G. R., Frackowiak, R. S., Pietrzyk, U., & Passingham, R. E. (1997). Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *J Neurophysiol*, 77(4), 2164-2174. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.77.4.2164>
- Fitzsimmons, N. A., Lebedev, M. A., Peikon, I. D., & Nicolelis, M. A. (2009). Extracting kinematic parameters for monkey bipedal walking from cortical neuronal ensemble activity. *Front Integr Neurosci*, 3, 3. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.003.2009>
- Fleagle, J. G., & Lieberman, D. E. (2015). Major Transformations in the Evolution of Primate Locomotion. In K. P. Dial, N. Shubin, & E. L. Brainerd (Eds.), *Great Transformations in Vertebrate Evolution*. University Chicago Press.
- Fogassi, L., Gallese, V., Buccino, G., Craighero, L., Fadiga, L., & Rizzolatti, G. (2001). Cortical mechanism for the visual guidance of hand grasping movements in the monkey: A reversible inactivation study. *Brain*, 124(Pt 3), 571-586. <https://doi.org/10.1093/brain/124.3.571>
- Fogassi, L., Gallese, V., Fadiga, L., Luppino, G., Matelli, M., & Rizzolatti, G. (1996). Coding of peripersonal space in inferior premotor cortex (area F4). *J Neurophysiol*, 76(1), 141-157. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.76.1.141>
- Fogassi, L., Raos, V., Franchi, G., Gallese, V., Luppino, G., & Matelli, M. (1999). Visual responses in the dorsal premotor area F2 of the macaque monkey. *Exp Brain Res*, 128(1-2), 194-199. <https://doi.org/10.1007/s002210050835>
- Foley, N. M., Mason, V. C., Harris, A. J., Bredemeyer, K. R., Damas, J., Lewin, H. A., Eizirik, E., Gatesy, J., Springer, M. S., & Murphy, W. J. (2022). A genomic timescale for placental mammal evolution. <https://doi.org/10.1101/2022.08.10.503388>
- Fornia, L., Rossi, M., Rabuffetti, M., Leonetti, A., Puglisi, G., Vigano, L., Simone, L., Howells, H., Bellacicca, A., Bello, L., & Cerri, G. (2020). Direct Electrical Stimulation of Premotor Areas: Different Effects on Hand Muscle Activity during Object Manipulation. *Cereb Cortex*, 30(1), 391-405. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz139>
- Forsberg, H., Grillner, S., Halbertsma, J., & Rossignol, S. (1980). The locomotion of the low spinal cat. II. Interlimb coordination. *Acta Physiol Scand*, 108(3), 283-295. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1980.tb06534.x>
- Forsberg, H., Grillner, S., & Rossignol, S. (1975). Phase dependent reflex reversal during walking in chronic spinal cats. *Brain Res*, 85(1), 103-107. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)91013-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)91013-6)

- Forsberg, H., Grillner, S., & Rossignol, S. (1977). Phasic gain control of reflexes from the dorsum of the paw during spinal locomotion. *Brain Res*, 132(1), 121-139. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(77\)90710-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(77)90710-7)
- Fortier-Label, N., Boehm, J., & Drew, T. (2017). Applying Optogenetics to the Feline Model in Motor Control. 11th Annual Canadian Association for Neuroscience Meeting, Montreal, Canada.
- Foster, B. L., Koslov, S. R., Aponik-Gremillion, L., Monko, M. E., Hayden, B. Y., & Heilbronner, S. R. (2022). A tripartite view of the posterior cingulate cortex. *Nat Rev Neurosci*. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00661-x>
- Foster, J. D., Nuyujukian, P., Freifeld, O., Gao, H., Walker, R., S, I. R., T, H. M., Murmann, B., M, J. B., & Shenoy, K. V. (2014). A freely-moving monkey treadmill model. *J Neural Eng*, 11(4), 046020. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/11/4/046020>
- Fowler, G. A., & Sherk, H. (2003). Gaze during visually-guided locomotion in cats. *Behav Brain Res*, 139(1-2), 83-96. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(02\)00096-7](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(02)00096-7)
- Fregosi, M., Contestabile, A., Hamadjida, A., & Rouiller, E. M. (2017). Corticobulbar projections from distinct motor cortical areas to the reticular formation in macaque monkeys. *Eur J Neurosci*, 45(11), 1379-1395. <https://doi.org/10.1111/ejn.13576>
- Friedli, L., Rosenzweig, E. S., Barraud, Q., Schubert, M., Dominici, N., Awai, L., Nielson, J. L., Musienko, P., Nout-Lomas, Y., Zhong, H., Zdunowski, S., Roy, R. R., Strand, S. C., van den Brand, R., Havton, L. A., Beattie, M. S., Bresnahan, J. C., Bezard, E., Bloch, J., Edgerton, V. R., Ferguson, A. R., Curt, A., Tuszynski, M. H., & Courtine, G. (2015). Pronounced species divergence in corticospinal tract reorganization and functional recovery after lateralized spinal cord injury favors primates. *Sci Transl Med*, 7(302), 302ra134. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac5811>
- Friedman, N. P., & Robbins, T. W. (2022). The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 72-89. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01132-0>
- Friel, K. M., Drew, T., & Martin, J. H. (2007). Differential activity-dependent development of corticospinal control of movement and final limb position during visually guided locomotion. *J Neurophysiol*, 97(5), 3396-3406. <https://doi.org/10.1152/jn.00750.2006>

- Frigon, A., Hurteau, M. F., Thibaudier, Y., Leblond, H., Telonio, A., & D'Angelo, G. (2013). Split-belt walking alters the relationship between locomotor phases and cycle duration across speeds in intact and chronic spinalized adult cats. *J Neurosci*, *33*(19), 8559-8566. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3931-12.2013>
- Fritsch, G., & Hitzig, E. (1870). Uber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch Anat Physiol Wissen*, *37*, 300-332
- Fujii, N., Mushiake, H., & Tanji, J. (2002). Distribution of eye- and arm-movement-related neuronal activity in the SEF and in the SMA and Pre-SMA of monkeys. *J Neurophysiol*, *87*(4), 2158-2166. <https://doi.org/10.1152/jn.00867.2001>
- Fukuyama, H., Ouchi, Y., Matsuzaki, S., Nagahama, Y., Yamauchi, H., Ogawa, M., Kimura, J., & Shibasaki, H. (1997). Brain functional activity during gait in normal subjects: a SPECT study. *Neurosci Lett*, *228*(3), 183-186. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(97\)00381-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(97)00381-9)
- Galea, M. P., & Darian-Smith, I. (1994). Multiple corticospinal neuron populations in the macaque monkey are specified by their unique cortical origins, spinal terminations, and connections. *Cereb Cortex*, *4*(2), 166-194. <https://doi.org/10.1093/cercor/4.2.166>
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., & Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, *119* (Pt 2), 593-609. <https://doi.org/10.1093/brain/119.2.593>
- Garcia-Rill, E., Skinner, R. D., & Fitzgerald, J. A. (1983). Activity in the mesencephalic locomotor region during locomotion. *Exp Neurol*, *82*(3), 609-622. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(83\)90084-5](https://doi.org/10.1016/0014-4886(83)90084-5)
- Gaubert, P., & Veron, G. (2003). Exhaustive sample set among Viverridae reveals the sister-group of felids: the linsangs as a case of extreme morphological convergence within Feliformia. *Proc Biol Sci*, *270*(1532), 2523-2530. <https://doi.org/10.1098/rspb.2003.2521>
- Genovesio, A., Wise, S. P., & Passingham, R. E. (2014). Prefrontal-parietal function: from foraging to foresight. *Trends Cogn Sci*, *18*(2), 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.11.007>
- Gentilucci, M., Fogassi, L., Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., & Rizzolatti, G. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. I. Somatotopy and the control of proximal movements. *Exp Brain Res*, *71*(3), 475-490. <https://doi.org/10.1007/BF00248741>

- Georgopoulos, A. P., & Grillner, S. (1989). Visuomotor coordination in reaching and locomotion. *Science*, 245(4923), 1209-1210. <https://doi.org/10.1126/science.2675307>
- Georgopoulos, A. P., Kalaska, J. F., Caminiti, R., & Massey, J. T. (1982). On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J Neurosci*, 2(11), 1527-1537. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7143039>
- Gerin-Lajoie, M., Richards, C. L., & McFadyen, B. J. (2005). The negotiation of stationary and moving obstructions during walking: anticipatory locomotor adaptations and preservation of personal space. *Motor Control*, 9(3), 242-269. <https://doi.org/10.1123/mcj.9.3.242>
- Gertz, H., Lingnau, A., & Fiehler, K. (2017). Decoding Movement Goals from the Fronto-Parietal Reach Network. *Front Hum Neurosci*, 11, 84. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00084>
- Ghosh, S. (1997a). Comparison of the cortical connections of areas 4 gamma and 4 delta in the cat cerebral cortex. *J Comp Neurol*, 388(3), 371-396. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19971124\)388:3<371::aid-cne3>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19971124)388:3<371::aid-cne3>3.0.co;2-y)
- Ghosh, S. (1997b). Cytoarchitecture of sensorimotor areas in the cat cerebral cortex. *J Comp Neurol*, 388(3), 354-370. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19971124\)388:3<354::aid-cne2>3.0.co;2-#](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19971124)388:3<354::aid-cne2>3.0.co;2-#)
- Ghosh, S. (1997c). Identification of motor areas of the cat cerebral cortex based on studies of cortical stimulation and corticospinal connections. *J Comp Neurol*, 380(2), 191-214. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19970407\)380:2<191::aid-cne4>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19970407)380:2<191::aid-cne4>3.0.co;2-z)
- Ghosh, S. (1997d). Ipsilateral cortical connections of area 6 in the cat cerebral cortex. *J Comp Neurol*, 388(3), 397-414. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19971124\)388:3<397::aid-cne4>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19971124)388:3<397::aid-cne4>3.0.co;2-w)
- Ghosh, S., & Gattera, R. (1995). A comparison of the ipsilateral cortical projections to the dorsal and ventral subdivisions of the macaque premotor cortex. *Somatosens Mot Res*, 12(3-4), 359-378. <https://doi.org/10.3109/08990229509093668>
- Giboin, L. S., Sangari, S., Lackmy-Vallee, A., Messe, A., Pradat-Diehl, P., & Marchand-Pauvert, V. (2017). Corticospinal control from M1 and PMv areas on inhibitory

- cervical propriospinal neurons in humans. *Physiol Rep*, 5(20).  
<https://doi.org/10.14814/phy2.13387>
- Gibson, J. J. (1950). *The perception of the visual world*. Houghton Mifflin.
- Gibson, J. J. (1958). Visually controlled locomotion and visual orientation in animals. *Br J Psychol*, 49(3), 182-194. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1958.tb00656.x>
- Gillen, J. A., & Dutton, G. N. (2003). Balint's syndrome in a 10-year-old male. *Dev Med Child Neurol*, 45(5), 349-352. <https://doi.org/10.1017/s0012162203000641>
- Godschalk, M., Mitz, A. R., van Duin, B., & van der Burg, H. (1995). Somatotopy of monkey premotor cortex examined with microstimulation. *Neurosci Res*, 23(3), 269-279. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(95\)00950-7](https://doi.org/10.1016/0168-0102(95)00950-7)
- Gomez, J. E., Fu, Q., Flament, D., & Ebner, T. J. (2000). Representation of accuracy in the dorsal premotor cortex. *Eur J Neurosci*, 12(10), 3748-3760. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00232.x>
- Goodale, M. A., Meenan, J. P., Bühlhoff, H. H., Nicolle, D. A., Murphy, K. J., & Racicot, C. I. (1994). Separate neural pathways for the visual analysis of object shape in perception and prehension. *Curr Biol*, 4(7), 604-610. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(00\)00132-9](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(00)00132-9)
- Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci*, 15(1), 20-25. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(92\)90344-8](https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90344-8)
- Gorassini, M. A., Prochazka, A., Hiebert, G. W., & Gauthier, M. J. (1994). Corrective responses to loss of ground support during walking. I. Intact cats. *J Neurophysiol*, 71(2), 603-610. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.71.2.603>
- Graham, A. (1999). Late Cretaceous through Early Eocene North American Vegetational History: 70-50 Ma. In *Late Cretaceous and Cenozoic History of North American Vegetation (North of Mexico)* (pp. 142-186). Oxford Academic. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/oso/9780195113426.003.0008>
- Graham Brown, T. (1911). The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. *Proceedings of The Royal Society B: Biological Sciences*, 84, 308-319.

- Granatosky, M. C., Toussaint, S. L. D., Young, M. W., Panyutina, A., & Youlatos, D. (2022). The northern treeshrew (Scandentia: Tupaiidae: *Tupaia belangeri*) in the context of primate locomotor evolution: A comprehensive analysis of gait, positional, and grasping behavior. *J Exp Zool A Ecol Integr Physiol*, 337(6), 645-665. <https://doi.org/10.1002/jez.2597>
- Grant, S., & Hilgetag, C. C. (2005). Graded classes of cortical connections: quantitative analyses of laminar projections to motion areas of cat extrastriate cortex. *Eur J Neurosci*, 22(3), 681-696. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04232.x>
- Gratsch, S., Auclair, F., Demers, O., Auguste, E., Hanna, A., Buschges, A., & Dubuc, R. (2019). A Brainstem Neural Substrate for Stopping Locomotion. *J Neurosci*, 39(6), 1044-1057. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1992-18.2018>
- Gray, R., & Regan, D. (1998). Accuracy of estimating time to collision using binocular and monocular information. *Vision Res*, 38(4), 499-512. [https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(97\)00230-7](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(97)00230-7)
- Graziano, M. (2006). The organization of behavioral repertoire in motor cortex. *Annu Rev Neurosci*, 29, 105-134. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112924>
- Graziano, M. S., Andersen, R. A., & Snowden, R. J. (1994). Tuning of MST neurons to spiral motions. *J Neurosci*, 14(1), 54-67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8283251>
- Graziano, M. S., & Cooke, D. F. (2006a). Parieto-frontal interactions, personal space, and defensive behavior. *Neuropsychologia*, 44(6), 845-859. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.09.009>
- Graziano, M. S., & Cooke, D. F. (2006b). Parieto-frontal interactions, personal space, and defensive behavior. *Neuropsychologia*, 44(13), 2621-2635. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.09.011>
- Graziano, M. S., Hu, X. T., & Gross, C. G. (1997). Visuospatial properties of ventral premotor cortex. *J Neurophysiol*, 77(5), 2268-2292. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.77.5.2268>
- Graziano, M. S., Taylor, C. S., Moore, T., & Cooke, D. F. (2002). The cortical control of movement revisited. *Neuron*, 36(3), 349-362. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01003-6](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01003-6)
- Graziano, M. S. A. (2016). Ethological Action Maps: A Paradigm Shift for the Motor Cortex. *Trends Cogn Sci*, 20(2), 121-132. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.10.008>

- Graziano, M. S. A. (2010). Ethologically Relevant Movements Mapped on the Motor Cortex. In M. L. Platt & A. Ghazanfar (Eds.), *Primate Neuroethology* (pp. 454–470). Oxford University Press.
- Grefkes, C., & Fink, G. R. (2005). The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *J Anat*, 207(1), 3-17. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2005.00426.x>
- Gremel, C. M., & Costa, R. M. (2013). Premotor cortex is critical for goal-directed actions. *Front Comput Neurosci*, 7, 110. <https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00110>
- Grillner, S. (1981). Control of locomotion in bipeds, tetrapods and fish. In *Handbook of Physiology - The Nervous System II. Motor Control* (pp. 1170–1236). Waverly Press.
- Grillner, S. (1975). Locomotion in vertebrates: central mechanisms and reflex interaction. *Physiol Rev*, 55(2), 247-304. <https://doi.org/10.1152/physrev.1975.55.2.247>
- Grillner, S., & El Manira, A. (2020). Current Principles of Motor Control, with Special Reference to Vertebrate Locomotion. *Physiol Rev*, 100(1), 271-320. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2019>
- Grillner, S., & Kozlov, A. (2021). The CPGs for Limbed Locomotion-Facts and Fiction. *Int J Mol Sci*, 22(11). <https://doi.org/10.3390/ijms22115882>
- Grillner, S., & Rossignol, S. (1978). On the initiation of the swing phase of locomotion in chronic spinal cats. *Brain Res*, 146(2), 269-277. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90973-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90973-3)
- Grillner, S., & Zangger, P. (1975). How detailed is the central pattern generation for locomotion? *Brain Res*, 88(2), 367-371. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90401-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90401-1)
- Grillner, S., & Zangger, P. (1979). On the central generation of locomotion in the low spinal cat. *Exp Brain Res*, 34(2), 241-261. <https://doi.org/10.1007/BF00235671>
- Groos, W. P., Ewing, L. K., Carter, C. M., & Coulter, J. D. (1978). Organization of corticospinal neurons in the cat. *Brain Res*, 143(3), 393-419. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90353-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90353-0)



- Grossnickle, D. M., Smith, S. M., & Wilson, G. P. (2019). Untangling the Multiple Ecological Radiations of Early Mammals. *Trends Ecol Evol*, 34(10), 936-949. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2019.05.008>
- Guertin, P., Angel, M. J., Perreault, M. C., & McCrea, D. A. (1995). Ankle extensor group I afferents excite extensors throughout the hindlimb during fictive locomotion in the cat. *J Physiol*, 487(1), 197-209. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp020871>
- Guertin, P. A. (2009). The mammalian central pattern generator for locomotion. *Brain Res Rev*, 62(1), 45-56. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.08.002>
- Guitton, D., & Mandl, G. (1974). The effect of frontal eye field stimulation on unit activity in the superior colliculus of the cat. *Brain Res*, 68(2), 330-334. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(74\)90401-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(74)90401-6)
- Guitton, D., & Mandl, G. (1978a). Frontal 'oculomotor' area in alert cat. II. Unit discharges associated with eye movements and neck muscle activity. *Brain Res*, 149(2), 313-327. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90478-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90478-x)
- Guitton, D., & Mandl, G. (1978b). Frontal 'oculomotor' area in alert cat. I. Eye movements and neck activity evoked by stimulation. *Brain Res*, 149(2), 295-312. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90477-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90477-8)
- Gwin, J. T., Gramann, K., Makeig, S., & Ferris, D. P. (2011). Electrocortical activity is coupled to gait cycle phase during treadmill walking. *Neuroimage*, 54(2), 1289-1296. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.066>
- Hadjidimitrakis, K., Breveglieri, R., Bosco, A., & Fattori, P. (2012). Three-dimensional eye position signals shape both peripersonal space and arm movement activity in the medial posterior parietal cortex. *Front Integr Neurosci*, 6, 37. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00037>
- Hadjidimitrakis, K., De Vitis, M., Ghodrati, M., Filippini, M., & Fattori, P. (2022). Anterior-posterior gradient in the integrated processing of forelimb movement direction and distance in macaque parietal cortex. *Cell Rep*, 41(6), 111608. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111608>
- Halliday, T. J. D., Dos Reis, M., Tamuri, A. U., Ferguson-Gow, H., Yang, Z., & Goswami, A. (2019). Rapid morphological evolution in placental mammals post-dates the origin of the crown group. *Proc Biol Sci*, 286(1898), 20182418. <https://doi.org/10.1098/rspb.2018.2418>

- Halsband, U., & Passingham, R. (1982). The role of premotor and parietal cortex in the direction of action. *Brain Res*, 240(2), 368-372. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90239-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90239-6)
- Hamadjida, A., Dea, M., Deffeyes, J., Quessy, S., & Dancause, N. (2016). Parallel Cortical Networks Formed by Modular Organization of Primary Motor Cortex Outputs. *Curr Biol*, 26(13), 1737-1743. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.068>
- Hanakawa, T., Fukuyama, H., Katsumi, Y., Honda, M., & Shibasaki, H. (1999a). Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 45(3), 329-336. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199903\)45:3<329::aid-ana8>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199903)45:3<329::aid-ana8>3.0.co;2-s)
- Hanakawa, T., Katsumi, Y., Fukuyama, H., Honda, M., Hayashi, T., Kimura, J., & Shibasaki, H. (1999b). Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. *Brain*, 122 ( Pt 7), 1271-1282. <https://doi.org/10.1093/brain/122.7.1271>
- Hassanin, A., Veron, G., Ropiquet, A., Jansen van Vuuren, B., Lecu, A., Goodman, S. M., Haider, J., & Nguyen, T. T. (2021). Evolutionary history of Carnivora (Mammalia, Laurasiatheria) inferred from mitochondrial genomes. *PLoS One*, 16(2), e0240770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240770>
- Hassler, R., & Muhs-Clement, K. (1964). Architektonischer Aufbau des sensomotorischen und parietalen Cortex der Katze. *J Hirnforsch*, 7, 377-420. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14248566> (Architektonischer aufbau des sensomotorischen und parietalen cortex de katze.)
- Hatanaka, N., Nambu, A., Yamashita, A., Takada, M., & Tokuno, H. (2001). Somatotopic arrangement and corticocortical inputs of the hindlimb region of the primary motor cortex in the macaque monkey. *Neurosci Res*, 40(1), 9-22. [https://doi.org/10.1016/s0168-0102\(01\)00210-3](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(01)00210-3)
- Hayes, N. L., & Rustioni, A. (1981). Descending projections from brainstem and sensorimotor cortex to spinal enlargements in the cat. Single and double retrograde tracer studies. *Exp Brain Res*, 41(2), 89-107. <https://doi.org/10.1007/BF00236598>
- He, S. Q., Dum, R. P., & Strick, P. L. (1993). Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci*, 13(3), 952-980. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680069>

- He, S. Q., Dum, R. P., & Strick, P. L. (1995). Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the medial surface of the hemisphere. *J Neurosci*, *15*(5 Pt 1), 3284-3306. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538558>
- He, X. W., & Wu, C. P. (1985). Connections between pericruciate cortex and the medullary reticulospinal neurons in cat: an electrophysiological study. *Exp Brain Res*, *61*(1), 109-116. <https://doi.org/10.1007/BF00235626>
- Heesy, C. P. (2008). Ecomorphology of orbit orientation and the adaptive significance of binocular vision in primates and other mammals. *Brain Behav Evol*, *71*(1), 54-67. <https://doi.org/10.1159/000108621>
- Heilbronner, S. R., & Hayden, B. Y. (2016). Dorsal Anterior Cingulate Cortex: A Bottom-Up View. *Annu Rev Neurosci*, *39*, 149-170. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070815-013952>
- Hermer-Vazquez, L., Hermer-Vazquez, R., & Chapin, J. K. (2007). The reach-to-grasp-food task for rats: a rare case of modularity in animal behavior? *Behav Brain Res*, *177*(2), 322-328. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.11.029>
- Hiebert, G. W., Gorassini, M. A., Jiang, W., Prochazka, A., & Pearson, K. G. (1994). Corrective responses to loss of ground support during walking. II. Comparison of intact and chronic spinal cats. *J Neurophysiol*, *71*(2), 611-622. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.71.2.611>
- Hiebert, G. W., Whelan, P. J., Prochazka, A., & Pearson, K. G. (1996). Contribution of hind limb flexor muscle afferents to the timing of phase transitions in the cat step cycle. *J Neurophysiol*, *75*(3), 1126-1137. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.3.1126>
- Hiebert, G. W., Whelan, P. J., Prochazka, A., & Pearson, K. G. (1995). Suppression of the corrective response to loss of ground support by stimulation of extensor group I afferents. *J Neurophysiol*, *73*(1), 416-420. <https://doi.org/10.1152/jn.1995.73.1.416>
- Hilgetag, C. C., & Grant, S. (2000). Uniformity, specificity and variability of corticocortical connectivity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *355*(1393), 7-20. <https://doi.org/10.1098/rstb.2000.0546>
- Hochberg, L. R., Bacher, D., Jarosiewicz, B., Masse, N. Y., Simeral, J. D., Vogel, J., Haddadin, S., Liu, J., Cash, S. S., van der Smagt, P., & Donoghue, J. P. (2012). Reach and grasp

- by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature*, 485(7398), 372-375. <https://doi.org/10.1038/nature11076>
- Hocherman, S., & Wise, S. P. (1991). Effects of hand movement path on motor cortical activity in awake, behaving rhesus monkeys. *Exp Brain Res*, 83(2), 285-302. <https://doi.org/10.1007/BF00231153>
- Hollands, M. A., & Marple-Horvat, D. E. (1996). Visually guided stepping under conditions of step cycle-related denial of visual information. *Exp Brain Res*, 109(2), 343-356. <https://doi.org/10.1007/BF00231792>
- Holmes, G. (1918). Disturbances of Visual Orientation. *Br J Ophthalmol*, 2(9), 449-468. <https://doi.org/10.1136/bjo.2.9.449>
- Holmes, G., & Horrax, G. (1919). Disturbances of spatial orientation and visual attention, with loss of stereoscopic vision. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 1(4), 385-407. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1919.02180040002001> %J Archives of Neurology & Psychiatry
- Hoshi, E., & Tanji, J. (2002). Contrasting neuronal activity in the dorsal and ventral premotor areas during preparation to reach. *J Neurophysiol*, 87(2), 1123-1128. <https://doi.org/10.1152/jn.00496.2001>
- Hoshi, E., & Tanji, J. (2006). Differential involvement of neurons in the dorsal and ventral premotor cortex during processing of visual signals for action planning. *J Neurophysiol*, 95(6), 3596-3616. <https://doi.org/10.1152/jn.01126.2005>
- Hoshi, E., & Tanji, J. (2004a). Differential roles of neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas: from information retrieval to motor planning and execution. *J Neurophysiol*, 92(6), 3482-3499. <https://doi.org/10.1152/jn.00547.2004>
- Hoshi, E., & Tanji, J. (2004b). Functional specialization in dorsal and ventral premotor areas. *Prog Brain Res*, 143, 507-511. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)43047-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)43047-1)
- Hoshi, E., & Tanji, J. (2000). Integration of target and body-part information in the premotor cortex when planning action. *Nature*, 408(6811), 466-470. <https://doi.org/10.1038/35044075>
- Hosl, M., Egger, M., Bergmann, J., Amberger, T., Mueller, F., & Jahn, K. (2019). Temporo-spatial gait adaptations in stroke patients when approaching and crossing an elevated surface. *Gait Posture*, 73, 279-285. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2019.07.378>

- Houk, J. C. (1991). Red nucleus: role in motor control. *Curr Opin Neurobiol*, 1(4), 610-615. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(05\)80037-6](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(05)80037-6)
- Hubbard, C., Naples, V., Ross, E., & Carlon, B. (2009). Comparative analysis of paw pad structure in the clouded leopard (*Neofelis nebulosa*) and domestic cat (*Felis catus*). *Anat Rec (Hoboken)*, 292(8), 1213-1228. <https://doi.org/10.1002/ar.20930>
- Hutchins, K. D., Martino, A. M., & Strick, P. L. (1988). Corticospinal projections from the medial wall of the hemisphere. *Exp Brain Res*, 71(3), 667-672. <https://doi.org/10.1007/BF00248761>
- Hwang, E. J., Hauschild, M., Wilke, M., & Andersen, R. A. (2012). Inactivation of the parietal reach region causes optic ataxia, impairing reaches but not saccades. *Neuron*, 76(5), 1021-1029. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.030>
- Hyvarinen, J. (1982). Posterior parietal lobe of the primate brain. *Physiol Rev*, 62(3), 1060-1129. <https://doi.org/10.1152/physrev.1982.62.3.1060>
- Ilg, U. J., & Thier, P. (2003). Visual tracking neurons in primate area MST are activated by smooth-pursuit eye movements of an "imaginary" target. *J Neurophysiol*, 90(3), 1489-1502. <https://doi.org/10.1152/jn.00272.2003>
- Ingram, W. R., & Ranson, S. W. (1932). Effects of lesions in the red nuclei in cats. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 28(3), 483-512. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1932.02240030003001>
- Isa, T. (2022). Double viral vector intersectional approaches for pathway-selective manipulation of motor functions and compensatory mechanisms. *Exp Neurol*, 349, 113959. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113959>
- Iseki, K., Hanakawa, T., Shinozaki, J., Nankaku, M., & Fukuyama, H. (2008). Neural mechanisms involved in mental imagery and observation of gait. *Neuroimage*, 41(3), 1021-1031. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.010>
- Ishida, A., Kobayashi, K., Ueda, Y., Shimizu, T., Tajiri, N., Isa, T., & Hida, H. (2019). Dynamic Interaction between Cortico-Brainstem Pathways during Training-Induced Recovery in Stroke Model Rats. *J Neurosci*, 39(37), 7306-7320. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0649-19.2019>

- Isoda, M., & Hikosaka, O. (2007). Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nat Neurosci*, *10*(2), 240-248. <https://doi.org/10.1038/nn1830>
- Ivanenko, Y. P., Poppele, R. E., & Lacquaniti, F. (2004). Five basic muscle activation patterns account for muscle activity during human locomotion. *J Physiol*, *556*(Pt 1), 267-282. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.057174>
- Iwakiri, H., Oka, T., Takakusaki, K., & Mori, S. (1995). Stimulus effects of the medial pontine reticular formation and the mesencephalic locomotor region upon medullary reticulospinal neurons in acute decerebrate cats. *Neurosci Res*, *23*(1), 47-53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7501300>
- Iwaniuk, A. N., & Whishaw, I. Q. (1999). How skilled are the skilled limb movements of the raccoon (*Procyon lotor*)? *Behav Brain Res*, *99*(1), 35-44. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(98\)00067-9](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(98)00067-9)
- Iwaniuk, A. N., & Whishaw, I. Q. (2000). On the origin of skilled forelimb movements. *Trends Neurosci*, *23*(8), 372-376. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01618-0](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01618-0)
- Iwata, K., Muramatsu, H., Tsuboi, Y., & Sumino, R. (1990). Input-output relationships in the jaw and orofacial motor zones of the cat cerebral cortex. *Brain Res*, *507*(2), 337-340. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90293-k](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90293-k)
- Jacobs, J. V., Lou, J. S., Kraakevik, J. A., & Horak, F. B. (2009). The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. *Neuroscience*, *164*(2), 877-885. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.002>
- Jankowska, E., Jukes, M. G., Lund, S., & Lundberg, A. (1967a). The effect of DOPA on the spinal cord. 5. Reciprocal organization of pathways transmitting excitatory action to alpha motoneurons of flexors and extensors. *Acta Physiol Scand*, *70*(3), 369-388. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1967.tb03636.x>
- Jankowska, E., Jukes, M. G., Lund, S., & Lundberg, A. (1967b). The effect of DOPA on the spinal cord. 6. Half-centre organization of interneurons transmitting effects from the flexor reflex afferents. *Acta Physiol Scand*, *70*(3), 389-402. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1967.tb03637.x>
- Jensen, P., Jensen, N. J., Terkildsen, C. U., Choi, J. T., Nielsen, J. B., & Geertsen, S. S. (2018). Increased central common drive to ankle plantar flexor and dorsiflexor muscles during visually guided gait. *Physiol Rep*, *6*(3). <https://doi.org/10.14814/phy2.13598>

- Jha, A., Nachev, P., Barnes, G., Husain, M., Brown, P., & Litvak, V. (2015). The Frontal Control of Stopping. *Cereb Cortex*, 25(11), 4392-4406. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv027>
- Jiang, W., & Drew, T. (1996). Effects of bilateral lesions of the dorsolateral funiculi and dorsal columns at the level of the low thoracic spinal cord on the control of locomotion in the adult cat. I. Treadmill walking. *J Neurophysiol*, 76(2), 849-866. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.76.2.849>
- Johnson, P. B., Ferraina, S., Bianchi, L., & Caminiti, R. (1996). Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb Cortex*, 6(2), 102-119. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.2.102>
- Johnson, P. B., Ferraina, S., & Caminiti, R. (1993). Cortical networks for visual reaching. *Exp Brain Res*, 97(2), 361-365. <https://doi.org/10.1007/BF00228707>
- Johnson, W. E., Eizirik, E., Pecon-Slattery, J., Murphy, W. J., Antunes, A., Teeling, E., & O'Brien, S. J. (2006). The late Miocene radiation of modern Felidae: a genetic assessment. *Science*, 311(5757), 73-77. <https://doi.org/10.1126/science.1122277>
- Kaas, J. H. (2013). The evolution of brains from early mammals to humans. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 4(1), 33-45. <https://doi.org/10.1002/wcs.1206>
- Kaas, J. H. (2011). Reconstructing the areal organization of the neocortex of the first mammals. *Brain Behav Evol*, 78(1), 7-21. <https://doi.org/10.1159/000327316>
- Kaas, J. H., Gharbawie, O. A., & Stepniewska, I. (2013). Cortical networks for ethologically relevant behaviors in primates. *Am J Primatol*, 75(5), 407-414. <https://doi.org/10.1002/ajp.22065>
- Kaas, J. H., Gharbawie, O. A., & Stepniewska, I. (2011). The organization and evolution of dorsal stream multisensory motor pathways in primates. *Front Neuroanat*, 5, 34. <https://doi.org/10.3389/fnana.2011.00034>
- Kaas, J. H., & Stepniewska, I. (2016). Evolution of posterior parietal cortex and parietal-frontal networks for specific actions in primates. *J Comp Neurol*, 524(3), 595-608. <https://doi.org/10.1002/cne.23838>

- Kably, B., & Drew, T. (1998a). Corticoreticular pathways in the cat. I. Projection patterns and collaterization. *J Neurophysiol*, *80*(1), 389-405.  
<https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.389>
- Kably, B., & Drew, T. (1998b). Corticoreticular pathways in the cat. II. Discharge activity of neurons in area 4 during voluntary gait modifications. *J Neurophysiol*, *80*(1), 406-424.  
<https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.406>
- Kakei, S., Hoffman, D. S., & Strick, P. L. (2001). Direction of action is represented in the ventral premotor cortex. *Nat Neurosci*, *4*(10), 1020-1025.  
<https://doi.org/10.1038/nn726>
- Kakei, S., Hoffman, D. S., & Strick, P. L. (1999). Muscle and movement representations in the primary motor cortex. *Science*, *285*(5436), 2136-2139.  
<https://doi.org/10.1126/science.285.5436.2136>
- Kalaska, J. F. (2009). From Intention to Action: Motor Cortex and the Control of Reaching Movements. In D. Sternad (Ed.), *Progress in Motor Control: A Multidisciplinary Perspective* (pp. 139-178). Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-77064-2\\_8](https://doi.org/10.1007/978-0-387-77064-2_8)
- Kalaska, J. F. (1996). Parietal cortex area 5 and visuomotor behavior. *Can J Physiol Pharmacol*, *74*(4), 483-498. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8828894>
- Kalaska, J. F., Caminiti, R., & Georgopoulos, A. P. (1983). Cortical mechanisms related to the direction of two-dimensional arm movements: relations in parietal area 5 and comparison with motor cortex. *Exp Brain Res*, *51*(2), 247-260.  
<https://doi.org/10.1007/BF00237200>
- Kalaska, J. F., & Crammond, D. J. (1992). Cerebral cortical mechanisms of reaching movements. *Science*, *255*(5051), 1517-1523. <https://doi.org/10.1126/science.1549781>
- Kalaska, J. F., Scott, S. H., Cisek, P., & Sergio, L. E. (1997). Cortical control of reaching movements. *Curr Opin Neurobiol*, *7*(6), 849-859. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(97\)80146-8](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(97)80146-8)
- Kalia, M., & Whitteridge, D. (1973). The visual areas in the splenial sulcus of the cat. *J Physiol*, *232*(2), 275-283. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010269>
- Kang, S. Y., & Kim, J. S. (2008). Anterior cerebral artery infarction: stroke mechanism and clinical-imaging study in 100 patients. *Neurology*, *70*(24 Pt 2), 2386-2393.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000314686.94007.d0>



- Karl, J. M., & Whishaw, I. Q. (2013). Different evolutionary origins for the reach and the grasp: an explanation for dual visuomotor channels in primate parietofrontal cortex. *Front Neurol*, 4, 208. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00208>
- Kaschube, M., Schnabel, M., Lowel, S., Coppola, D. M., White, L. E., & Wolf, F. (2010). Universality in the evolution of orientation columns in the visual cortex. *Science*, 330(6007), 1113-1116. <https://doi.org/10.1126/science.1194869>
- Keifer, J., & Houk, J. C. (1994). Motor function of the cerebellorubrospinal system. *Physiol Rev*, 74(3), 509-542. <https://doi.org/10.1152/physrev.1994.74.3.509>
- Keizer, K., & Kuypers, H. G. (1984). Distribution of corticospinal neurons with collaterals to lower brain stem reticular formation in cat. *Exp Brain Res*, 54(1), 107-120. <https://doi.org/10.1007/BF00235823>
- Keizer, K., & Kuypers, H. G. (1989). Distribution of corticospinal neurons with collaterals to the lower brain stem reticular formation in monkey (*Macaca fascicularis*). *Exp Brain Res*, 74(2), 311-318. <https://doi.org/10.1007/BF00248864>
- Khan, A. Z., Pisella, L., Rossetti, Y., Vighetto, A., & Crawford, J. D. (2005a). Impairment of gaze-centered updating of reach targets in bilateral parietal-occipital damaged patients. *Cereb Cortex*, 15(10), 1547-1560. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi033>
- Khan, A. Z., Pisella, L., Vighetto, A., Cotton, F., Luaute, J., Boisson, D., Salemme, R., Crawford, J. D., & Rossetti, Y. (2005b). Optic ataxia errors depend on remapped, not viewed, target location. *Nat Neurosci*, 8(4), 418-420. <https://doi.org/10.1038/mn1425>
- Kiehn, O. (2006). Locomotor circuits in the mammalian spinal cord. *Annu Rev Neurosci*, 29, 279-306. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112910>
- Kilner, J. M., & Lemon, R. N. (2013). What we know currently about mirror neurons. *Curr Biol*, 23(23), R1057-1062. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.10.051>
- Kim, S. J., Paeng, S. H., & Kang, S. Y. (2018). Stimulation in Supplementary Motor Area Versus Motor Cortex for Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *J Clin Neurol*, 14(3), 320-326. <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.3.320>
- Kim, S. P., Sanchez, J. C., Erdogmus, D., Rao, Y. N., Wessberg, J., Principe, J. C., & Nicolelis, M. (2003). Divide-and-conquer approach for brain machine interfaces: nonlinear

- mixture of competitive linear models. *Neural Netw*, 16(5-6), 865-871. [https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(03\)00108-4](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(03)00108-4)
- Kim, Y. H., Kim, D. S., Hong, J. H., Park, C. H., Hua, N., Bickart, K. C., Byun, W. M., & Jang, S. H. (2008). Corticospinal tract location in internal capsule of human brain: diffusion tensor tractography and functional MRI study. *Neuroreport*, 19(8), 817-820. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328300a086>
- Kinoshita, M., Matsui, R., Kato, S., Hasegawa, T., Kasahara, H., Isa, K., Watakabe, A., Yamamori, T., Nishimura, Y., Alstermark, B., Watanabe, D., Kobayashi, K., & Isa, T. (2012). Genetic dissection of the circuit for hand dexterity in primates. *Nature*, 487(7406), 235-238. <https://doi.org/10.1038/nature11206>
- Koenraadt, K. L., Roelofsen, E. G., Duysens, J., & Keijsers, N. L. (2014). Cortical control of normal gait and precision stepping: an fNIRS study. *Neuroimage*, 85 Pt 1, 415-422. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.070>
- Kovács, G., Raabe, M., & Greenlee, M. W. (2008). Neural correlates of visually induced self-motion illusion in depth. *Cereb Cortex*, 18(8), 1779-1787. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm203>
- Kozlov, A. K., Kardamakis, A. A., Hellgren Kotaleski, J., & Grillner, S. (2014). Gating of steering signals through phasic modulation of reticulospinal neurons during locomotion. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(9), 3591-3596. <https://doi.org/10.1073/pnas.1401459111>
- Kraskov, A., Dancause, N., Quallo, M. M., Shepherd, S., & Lemon, R. N. (2009). Corticospinal neurons in macaque ventral premotor cortex with mirror properties: a potential mechanism for action suppression? *Neuron*, 64(6), 922-930. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.010>
- Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (2013). The ventral visual pathway: an expanded neural framework for the processing of object quality. *Trends Cogn Sci*, 17(1), 26-49. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.011>
- Kreiner, J. (1971). The neocortex of the cat. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 31(2), 151-201.
- Krouchev, N., & Drew, T. (2013). Motor cortical regulation of sparse synergies provides a framework for the flexible control of precision walking. *Front Comput Neurosci*, 7, 83. <https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00083>

- Krouchev, N., Kalaska, J. F., & Drew, T. (2006). Sequential activation of muscle synergies during locomotion in the intact cat as revealed by cluster analysis and direct decomposition. *J Neurophysiol*, *96*(4), 1991-2010. <https://doi.org/10.1152/jn.00241.2006>
- Krubitzer, L. (1995). The organization of neocortex in mammals: are species differences really so different? *Trends Neurosci*, *18*(9), 408-417. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)93938-t](https://doi.org/10.1016/0166-2236(95)93938-t)
- Krubitzer, L., Campi, K. L., & Cooke, D. F. (2011). All rodents are not the same: a modern synthesis of cortical organization. *Brain Behav Evol*, *78*(1), 51-93. <https://doi.org/10.1159/000327320>
- Krubitzer, L. A., & Seelke, A. M. (2012a). Cortical evolution in mammals: the bane and beauty of phenotypic variability. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *109* Suppl 1, 10647-10654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1201891109>
- Krubitzer, L. A., & Seelke, A. M. (2012b). Cortical evolution in mammals: the bane and beauty of phenotypic variability. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *109* Suppl 1(Suppl 1), 10647-10654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1201891109>
- Kubota, K. (1996). Motor cortical muscimol injection disrupts forelimb movement in freely moving monkeys. *Neuroreport*, *7*(14), 2379-2384. <https://doi.org/10.1097/00001756-199610020-00020>
- Kunimune, S., & Okada, S. (2017). The effects of object height and visual information on the control of obstacle crossing during locomotion in healthy older adults. *Gait Posture*, *55*, 126-130. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.04.016>
- Kurata, K. (2010). Conditional selection of contra- and ipsilateral forelimb movements by the dorsal premotor cortex in monkeys. *J Neurophysiol*, *103*(1), 262-277. <https://doi.org/10.1152/jn.91241.2008>
- Kurata, K. (1991). Corticocortical inputs to the dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of macaque monkeys. *Neurosci Res*, *12*(1), 263-280. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(91\)90116-g](https://doi.org/10.1016/0168-0102(91)90116-g)
- Kurata, K. (1989). 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*(2), 245-256. <https://doi.org/10.1007/BF00274982>

- Kurata, K. (1993). Premotor cortex of monkeys: set- and movement-related activity reflecting amplitude and direction of wrist movements. *J Neurophysiol*, 69(1), 187-200. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.69.1.187>
- Kurata, K., & Hoffman, D. S. (1994). Differential effects of muscimol microinjection into dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of monkeys. *J Neurophysiol*, 71(3), 1151-1164. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.71.3.1151>
- Kurata, K., Okano, K., & Tanji, J. (1985). Distribution of neurons related to a hindlimb as opposed to forelimb movement in the monkey premotor cortex. *Exp Brain Res*, 60(1), 188-191. <https://doi.org/10.1007/BF00237031>
- Kurata, K., & Tanji, J. (1986). Premotor cortex neurons in macaques: activity before distal and proximal forelimb movements. *J Neurosci*, 6(2), 403-411. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3950703>
- Kurata, K., Tsuji, T., Naraki, S., Seino, M., & Abe, Y. (2000). Activation of the dorsal premotor cortex and pre-supplementary motor area of humans during an auditory conditional motor task. *J Neurophysiol*, 84(3), 1667-1672. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.3.1667>
- Kurz, M. J., Wilson, T. W., & Arpin, D. J. (2012). Stride-time variability and sensorimotor cortical activation during walking. *Neuroimage*, 59(2), 1602-1607. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.084>
- la Fougere, C., Zwergal, A., Rominger, A., Forster, S., Fesl, G., Dieterich, M., Brandt, T., Strupp, M., Bartenstein, P., & Jahn, K. (2010). Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison. *Neuroimage*, 50(4), 1589-1598. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.060>
- LaBella, L. A., Niechaj, A., & Rossignol, S. (1992). Low-threshold, short-latency cutaneous reflexes during fictive locomotion in the "semi-chronic" spinal cat. *Exp Brain Res*, 91(2), 236-248. <https://doi.org/10.1007/BF00231657>
- Laborde, C. (1986). Description de la locomotion arboricole de *Cryptoprocta ferox* (Carnivore Viverridé malgache). *Mammalia*, 50(3). <https://doi.org/10.1515/mamm.1986.50.3.369>
- Lacroix-Ouellette, P., & Dubuc, R. (2023). Brainstem neural mechanisms controlling locomotion with special reference to basal vertebrates. *Front Neural Circuits*, 17, 910207. <https://doi.org/10.3389/fncir.2023.910207>

- Lafleur, M. F., Jackson, P. L., Malouin, F., Richards, C. L., Evans, A. C., & Doyon, J. (2002). Motor learning produces parallel dynamic functional changes during the execution and imagination of sequential foot movements. *Neuroimage*, *16*(1), 142-157. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.1048>
- Lajoie, K., Andujar, J. E., Pearson, K., & Drew, T. (2010). Neurons in area 5 of the posterior parietal cortex in the cat contribute to interlimb coordination during visually guided locomotion: a role in working memory. *J Neurophysiol*, *103*(4), 2234-2254. <https://doi.org/10.1152/jn.01100.2009>
- Lajoie, K., & Drew, T. (2007). Lesions of area 5 of the posterior parietal cortex in the cat produce errors in the accuracy of paw placement during visually guided locomotion. *J Neurophysiol*, *97*(3), 2339-2354. <https://doi.org/10.1152/jn.01196.2006>
- Lamontagne, A., Fung, J., McFadyen, B., Faubert, J., & Paquette, C. (2010). Stroke affects locomotor steering responses to changing optic flow directions. *Neurorehabil Neural Repair*, *24*(5), 457-468. <https://doi.org/10.1177/1545968309355985>
- Land, M. F., & Tatler, B. W. (2009). Chapter 6. Locomotion on foot. In *Looking and Acting: Vision and eye movements in natural behaviour* (pp. 100-115). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198570943.003.0006>
- Laplane, D., Talairach, J., Meininger, V., Bancaud, J., & Bouchareine, A. (1977a). Motor consequences of motor area ablations in man. *J Neurol Sci*, *31*(1), 29-49. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(77\)90004-1](https://doi.org/10.1016/0022-510x(77)90004-1)
- Laplane, D., Talairach, J., Meininger, V., Bancaud, J., & Orgogozo, J. M. (1977b). Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man. *J Neurol Sci*, *34*(3), 301-314. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(77\)90148-4](https://doi.org/10.1016/0022-510x(77)90148-4)
- Laurent, M., & Thomson, J. A. (1988). The role of visual information in control of a constrained locomotor task. *J Mot Behav*, *20*(1), 17-37. <https://doi.org/10.1080/00222895.1988.10735430>
- Lavoie, S., & Drew, T. (2002). Discharge characteristics of neurons in the red nucleus during voluntary gait modifications: a comparison with the motor cortex. *J Neurophysiol*, *88*(4), 1791-1814. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.88.4.1791>
- Lawrence, D. G., & Kuypers, H. G. (1968). The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain*, *91*(1), 1-14. <https://doi.org/10.1093/brain/91.1.1>

- Le Gros Clark, W. E. (1959). *The Antecedents of Man - An introduction to the evolution of the primates*. Edinburgh University Press. (1959)
- Lebedev, M. A., Carmena, J. M., O'Doherty, J. E., Zacksenhouse, M., Henriquez, C. S., Principe, J. C., & Nicolelis, M. A. (2005). Cortical ensemble adaptation to represent velocity of an artificial actuator controlled by a brain-machine interface. *J Neurosci*, 25(19), 4681-4693. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4088-04.2005>
- Lebedev, M. A., & Nicolelis, M. A. (2017). Brain-Machine Interfaces: From Basic Science to Neuroprostheses and Neurorehabilitation. *Physiol Rev*, 97(2), 767-837. <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2016>
- Lee, D., & Quessy, S. (2003). Activity in the supplementary motor area related to learning and performance during a sequential visuomotor task. *J Neurophysiol*, 89(2), 1039-1056. <https://doi.org/10.1152/jn.00638.2002>
- Lee, D. N. (1976). A theory of visual control of braking based on information about time-to-collision. *Perception*, 5(4), 437-459. <https://doi.org/10.1068/p050437>
- Lee, D. N., Davies, M. N. O., Green, P. R., & Van der Weel, F. R. (1993). Visual control of velocity of approach by pigeons when landing. *J Exp Biol*, 180, 85-104. <https://doi.org/10.4324/9780203936672>
- Lee, D. N., Lishman, J. R., & Thompson, J. (1977). Visual guidance in the long jump. *Athletics Coach*, 11, 12, 26-30, 17-23.
- Lee, D. N., Lishman, J. R., & Thomson, J. A. (1982). Regulation of gait in long jumping. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 8(3), 448-459.
- Lee, D. N., & Reddish, P. E. (1981). Plummeting gannets: a paradigm of ecological optics. *Nature*, 293(5830), 293-294. <https://doi.org/10.1038/293293a0>
- Lee, S. J., Yoo, J. Y., Ryu, J. S., Park, H. K., & Chung, S. J. (2012). The effects of visual and auditory cues on freezing of gait in patients with Parkinson disease. *Am J Phys Med Rehabil*, 91(1), 2-11. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31823c7507>
- Lemelin, P., & Cartmill, M. (2010). The Effect of Substrate Size on the Locomotion and Gait Patterns of the Kinkajou (*Potos flavus*). *Journal of Experimental Zoology Part a- Ecological Genetics and Physiology*, 313a(3), 157-168. <https://doi.org/10.1002/jez.591>

- Lemieux, M., & Bretzner, F. (2019). Glutamatergic neurons of the gigantocellular reticular nucleus shape locomotor pattern and rhythm in the freely behaving mouse. *PLoS Biol*, *17*(4), e2003880. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003880>
- Lemon, R. (2019). Recent advances in our understanding of the primate corticospinal system. *F1000Res*, *8*. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17445.1>
- Lemon, R. N., Maier, M. A., Armand, J., Kirkwood, P. A., & Yang, H. W. (2002). Functional differences in corticospinal projections from macaque primary motor cortex and supplementary motor area. *Adv Exp Med Biol*, *508*, 425-434. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0713-0\\_48](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0713-0_48)
- Lende, R. A. (1963a). Cerebral cortex: a sensorimotor amalgam in the marsupialia. *Science*, *141*(3582), 730-732. <https://doi.org/10.1126/science.141.3582.730>
- Lende, R. A. (1963b). Motor Representation in the Cerebral Cortex of the Opossum (*Didelphis Virginia*). *J Comp Neurol*, *121*, 405-415. <https://doi.org/10.1002/cne.901210308>
- Lende, R. A. (1963c). Sensory Representation in the Cerebral Cortex of the Opossum (*Didelphis Virginia*). *J Comp Neurol*, *121*, 395-403. <https://doi.org/10.1002/cne.901210307>
- Li, F.-X., & Laurent, M. (2001). Dodging a Ball Approaching on a Collision Path: Effects of Eccentricity and Velocity. *Ecological Psychology*, *13*(1), 31-47. [https://doi.org/10.1207/S15326969ECO1301\\_2](https://doi.org/10.1207/S15326969ECO1301_2)
- Li, N., Chen, T. W., Guo, Z. V., Grefen, C. R., & Svoboda, K. (2015, Mar 5). A motor cortex circuit for motor planning and movement. *Nature*, *519*(7541), 51-56. <https://doi.org/10.1038/nature14178>
- Li, N., Daie, K., Svoboda, K., & Druckmann, S. (2016). Robust neuronal dynamics in premotor cortex during motor planning. *Nature*, *532*(7600), 459-464. <https://doi.org/10.1038/nature17643>
- Liddell, E. G. T., & Phillips, C. G. (1944). Pyramidal section in the cat. *Brain*, *67*(1), 1-9. <https://doi.org/10.1093/brain/67.1.1>
- Lim, S. B., Louie, D. R., Peters, S., Liu-Ambrose, T., Boyd, L. A., & Eng, J. J. (2021). Brain activity during real-time walking and with walking interventions after stroke: a

- systematic review. *J Neuroeng Rehabil*, 18(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s12984-020-00797-w>
- Liston, R., Mickelborough, J., Bene, J., & Tallis, R. (2003). A new classification of higher level gait disorders in patients with cerebral multi-infarct states. *Age Ageing*, 32(3), 252-258. <https://doi.org/10.1093/ageing/32.3.252>
- Liu, J., Morel, A., Wannier, T., & Rouiller, E. M. (2002). Origins of callosal projections to the supplementary motor area (SMA): a direct comparison between pre-SMA and SMA-proper in macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 443(1), 71-85. <https://doi.org/10.1002/cne.10087>
- Logan, D. J., & Duffy, C. J. (2006). Cortical area MSTd combines visual cues to represent 3-D self-movement. *Cereb Cortex*, 16(10), 1494-1507. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj082>
- Lomber, S. G., Payne, B. R., & Cornwell, P. (1996a). Learning and recall of form discriminations during reversible cooling deactivation of ventral-posterior suprasylvian cortex in the cat. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(4), 1654-1658. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.4.1654>
- Lomber, S. G., Payne, B. R., Cornwell, P., & Long, K. D. (1996b). Perceptual and cognitive visual functions of parietal and temporal cortices in the cat. *Cereb Cortex*, 6(5), 673-695. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.5.673>
- Longrich, N. R., Scriberas, J., & Wills, M. A. (2016). Severe extinction and rapid recovery of mammals across the Cretaceous-Palaeogene boundary, and the effects of rarity on patterns of extinction and recovery. *J Evol Biol*, 29(8), 1495-1512. <https://doi.org/10.1111/jeb.12882>
- López-Moliner, J., Supèr, H., & Keil, M. S. (2013). The time course of estimating time-to-contact: switching between sources of information. *Vision Res*, 92, 53-58. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2013.09.007>
- Lu, M. T., Preston, J. B., & Strick, P. L. (1994). Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe. *J Comp Neurol*, 341(3), 375-392. <https://doi.org/10.1002/cne.903410308>
- Lundberg, A. (1969). Convergence of excitatory and inhibitory action on interneurons in the spinal cord. *UCLA Forum Med Sci*, 11, 231-265. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4319852>



- Lundell, H., Christensen, M. S., Barthelemy, D., Willerslev-Olsen, M., Biering-Sorensen, F., & Nielsen, J. B. (2011). Cerebral activation is correlated to regional atrophy of the spinal cord and functional motor disability in spinal cord injured individuals. *Neuroimage*, 54(2), 1254-1261. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.009>
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., & Rizzolatti, G. (1993). Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 338(1), 114-140. <https://doi.org/10.1002/cne.903380109>
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., & Rizzolatti, G. (1994). Corticospinal projections from mesial frontal and cingulate areas in the monkey. *Neuroreport*, 5(18), 2545-2548. <https://doi.org/10.1097/00001756-199412000-00035>
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. M., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (1991). Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 311(4), 463-482. <https://doi.org/10.1002/cne.903110403>
- Luppino, G., Rozzi, S., Calzavara, R., & Matelli, M. (2003). Prefrontal and agranular cingulate projections to the dorsal premotor areas F2 and F7 in the macaque monkey. *Eur J Neurosci*, 17(3), 559-578. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02476.x>
- Lynch, J. C., Mountcastle, V. B., Talbot, W. H., & Yin, T. C. (1977). Parietal lobe mechanisms for directed visual attention. *J Neurophysiol*, 40(2), 362-389. <https://doi.org/10.1152/jn.1977.40.2.362>
- Lyon, D. C. (2007). The Evolution of Visual Cortex and Visual Systems. In J. H. Kaas (Ed.), *Evolution of Nervous Systems* (Vol. 3, pp. 267-306). Academic Press, Elsevier.
- Lyon, D. C., & Connolly, J. D. (2012). The case for primate V3. *Proc Biol Sci*, 279(1729), 625-633. <https://doi.org/10.1098/rspb.2011.2048>
- Lyon, D. C., Jain, N., & Kaas, J. H. (1998). Cortical connections of striate and extrastriate visual areas in tree shrews. *J Comp Neurol*, 401(1), 109-128. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19981109\)401:1<109::aid-cne7>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19981109)401:1<109::aid-cne7>3.0.co;2-i)
- MacNeilage, P. F., Studdert-Kennedy, M. G., & Lindblom, B. (1987). Primate handedness reconsidered. *Behavioral and Brain Sciences*, 10(2), 247 - 263. <https://doi.org/https://doi.org/10.1017/S0140525X00047695>

- MacNeilage, P. R., Zhang, Z., DeAngelis, G. C., & Angelaki, D. E. (2012). Vestibular facilitation of optic flow parsing. *PLoS One*, 7(7), e40264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040264>
- Macpherson, J. M., Marangoz, C., Miles, T. S., & Wiesendanger, M. (1982). Microstimulation of the supplementary motor area (SMA) in the awake monkey. *Exp Brain Res*, 45(3), 410-416. <https://doi.org/10.1007/BF01208601>
- Maier, M. A., Armand, J., Kirkwood, P. A., Yang, H. W., Davis, J. N., & Lemon, R. N. (2002). Differences in the corticospinal projection from primary motor cortex and supplementary motor area to macaque upper limb motoneurons: an anatomical and electrophysiological study. *Cereb Cortex*, 12(3), 281-296. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.3.281>
- Malouin, F., Richards, C. L., Jackson, P. L., Dumas, F., & Doyon, J. (2003). Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: a PET study. *Hum Brain Mapp*, 19(1), 47-62. <https://doi.org/10.1002/hbm.10103>
- Manger, P. R., Masiello, I., & Innocenti, G. M. (2002). Areal organization of the posterior parietal cortex of the ferret (*Mustela putorius*). *Cereb Cortex*, 12(12), 1280-1297. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.12.1280>
- Marigold, D. S. (2008). Role of peripheral visual cues in online visual guidance of locomotion. *Exerc Sport Sci Rev*, 36(3), 145-151. <https://doi.org/10.1097/JES.0b013e31817bff72>
- Marigold, D. S., & Drew, T. (2011). Contribution of cells in the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion in the cat: effects of temporary visual interruption. *J Neurophysiol*, 105(5), 2457-2470. <https://doi.org/10.1152/jn.00992.2010>
- Marigold, D. S., & Drew, T. (2017). Posterior parietal cortex estimates the relationship between object and body location during locomotion. *Elife*, 6. <https://doi.org/10.7554/eLife.28143>
- Marigold, D. S., & Patla, A. E. (2007). Gaze fixation patterns for negotiating complex ground terrain. *Neuroscience*, 144(1), 302-313. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.09.006>
- Marigold, D. S., Weerdesteyn, V., Patla, A. E., & Duysens, J. (2007). Keep looking ahead? Re-direction of visual fixation does not always occur during an unpredictable obstacle

- avoidance task. *Exp Brain Res*, 176(1), 32-42. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0598-0>
- Markin, S. N., Lemay, M. A., Prilutsky, B. I., & Rybak, I. A. (2012). Motoneuronal and muscle synergies involved in cat hindlimb control during fictive and real locomotion: a comparison study. *J Neurophysiol*, 107(8), 2057-2071. <https://doi.org/10.1152/jn.00865.2011>
- Markowitsch, H. J., & Pritzel, M. (1976). Learning and the prefrontal cortex of the cat: Anatomico-behavioral interrelations. *Physiological Psychology*, 4(3), 247-261.
- Marlinsky, V. V. (1992). Activity of lateral vestibular nucleus neurons during locomotion in the decerebrate guinea pig. *Exp Brain Res*, 90(3), 583-588. <https://doi.org/10.1007/BF00230942>
- Massion, J. (1988). Red nucleus: past and future. *Behav Brain Res*, 28(1-2), 1-8. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(88\)90071-x](https://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90071-x)
- Matelli, M., & Luppino, G. (2001). Parietofrontal circuits for action and space perception in the macaque monkey. *Neuroimage*, 14(1 Pt 2), S27-32. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0835>
- Matelli, M., Luppino, G., Fogassi, L., & Rizzolatti, G. (1989). Thalamic input to inferior area 6 and area 4 in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 280(3), 468-488. <https://doi.org/10.1002/cne.902800311>
- Matelli, M., Luppino, G., & Rizzolatti, G. (1985). Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of the macaque monkey. *Behav Brain Res*, 18(2), 125-136. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(85\)90068-3](https://doi.org/10.1016/0166-4328(85)90068-3)
- Matsuyama, K., & Drew, T. (1997). Organization of the projections from the pericruciate cortex to the pontomedullary brainstem of the cat: a study using the anterograde tracer Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J Comp Neurol*, 389(4), 617-641. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19971229\)389:4<617::aid-cne6>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19971229)389:4<617::aid-cne6>3.0.co;2-3)
- Matsuyama, K., & Drew, T. (2000a). Vestibulospinal and reticulospinal neuronal activity during locomotion in the intact cat. I. Walking on a level surface. *J Neurophysiol*, 84(5), 2237-2256. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.5.2237>

- Matsuyama, K., & Drew, T. (2000b). Vestibulospinal and reticulospinal neuronal activity during locomotion in the intact cat. II. Walking on an inclined plane. *J Neurophysiol*, 84(5), 2257-2276. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.5.2257>
- Matsuyama, K., Mori, F., Kuze, B., & Mori, S. (1999). Morphology of single pontine reticulospinal axons in the lumbar enlargement of the cat: a study using the anterograde tracer PHA-L. *J Comp Neurol*, 410(3), 413-430. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10404409>
- Matsuyama, K., Mori, F., Nakajima, K., Drew, T., Aoki, M., & Mori, S. (2004). Locomotor role of the corticoreticular-reticulospinal-spinal interneuronal system. *Prog Brain Res*, 143, 239-249. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)43024-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)43024-0)
- Matsuyama, K., Ohta, Y., & Mori, S. (1988). Ascending and descending projections of the nucleus reticularis gigantocellularis in the cat demonstrated by the anterograde neural tracer, Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L). *Brain Res*, 460(1), 124-141. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)91212-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91212-7)
- Matsuyama, K., Takakusaki, K., Nakajima, K., & Mori, S. (1997). Multi-segmental innervation of single pontine reticulospinal axons in the cervico-thoracic region of the cat: anterograde PHA-L tracing study. *J Comp Neurol*, 377(2), 234-250. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8986883>
- Matsuzaka, Y., Aizawa, H., & Tanji, J. (1992). A motor area rostral to the supplementary motor area (presupplementary motor area) in the monkey: neuronal activity during a learned motor task. *J Neurophysiol*, 68(3), 653-662. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.68.3.653>
- Matsuzaka, Y., & Tanji, J. (1996). Changing directions of forthcoming arm movements: neuronal activity in the presupplementary and supplementary motor area of monkey cerebral cortex. *J Neurophysiol*, 76(4), 2327-2342. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.76.4.2327>
- Matthis, J. S., Muller, K. S., Bonnen, K. L., & Hayhoe, M. M. (2022). Retinal optic flow during natural locomotion. *PLoS Comput Biol*, 18(2), e1009575. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009575>
- Matthis, J. S., Yates, J. L., & Hayhoe, M. M. (2018). Gaze and the Control of Foot Placement When Walking in Natural Terrain. *Curr Biol*, 28(8), 1224-1233 e1225. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.03.008>

- Maunz, R. A., Pitts, N. G., & Peterson, B. W. (1978). Cat spinoreticular neurons: locations, responses and changes in responses during repetitive stimulation. *Brain Res*, *148*(2), 365-379. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90725-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90725-4)
- Mazurek, K. A., & Schieber, M. H. (2017). Injecting Instructions into Premotor Cortex. *Neuron*, *96*(6), 1282-1289 e1284. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.006>
- McClearn, D. (1992). Locomotion, Posture, and Feeding Behavior of Kinkajous, Coatis, and Raccoons. *Journal of Mammalogy*, *73*(2), 245–261. <https://doi.org/https://doi.org/10.2307/1382055>
- McCrimmon, C. M., Wang, P. T., Heydari, P., Nguyen, A., Shaw, S. J., Gong, H., Chui, L. A., Liu, C. Y., Nenadic, Z., & Do, A. H. (2018). Electrocorticographic Encoding of Human Gait in the Leg Primary Motor Cortex. *Cereb Cortex*, *28*(8), 2752-2762. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx155>
- McGuire, P. K., Bates, J. F., & Goldman-Rakic, P. S. (1991). Interhemispheric integration: I. Symmetry and convergence of the corticocortical connections of the left and the right principal sulcus (PS) and the left and the right supplementary motor area (SMA) in the rhesus monkey. *Cereb Cortex*, *1*(5), 390-407. <https://doi.org/10.1093/cercor/1.5.390>
- McVea, D. A., & Pearson, K. G. (2006). Long-lasting memories of obstacles guide leg movements in the walking cat. *J Neurosci*, *26*(4), 1175-1178. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4458-05.2006>
- McVea, D. A., & Pearson, K. G. (2007). Stepping of the forelegs over obstacles establishes long-lasting memories in cats. *Curr Biol*, *17*(16), R621-623. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.06.026>
- McVea, D. A., Taylor, A. J., & Pearson, K. G. (2009). Long-lasting working memories of obstacles established by foreleg stepping in walking cats require area 5 of the posterior parietal cortex. *J Neurosci*, *29*(29), 9396-9404. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0746-09.2009>
- Merchant, H., Battaglia-Mayer, A., & Georgopoulos, A. P. (2001). Effects of optic flow in motor cortex and area 7a. *J Neurophysiol*, *86*(4), 1937-1954. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.4.1937>
- Meredith, R. W., Janecka, J. E., Gatesy, J., Ryder, O. A., Fisher, C. A., Teeling, E. C., Goodbla, A., Eizirik, E., Simao, T. L., Stadler, T., Rabosky, D. L., Honeycutt, R. L., Flynn, J. J., Ingram, C. M., Steiner, C., Williams, T. L., Robinson, T. J., Burk-Herrick, A.,

- Westerman, M., Ayoub, N. A., Springer, M. S., & Murphy, W. J. (2011). Impacts of the Cretaceous Terrestrial Revolution and KPg extinction on mammal diversification. *Science*, 334(6055), 521-524. <https://doi.org/10.1126/science.1211028>
- Messier, J., & Kalaska, J. F. (2000). Covariation of primate dorsal premotor cell activity with direction and amplitude during a memorized-delay reaching task. *J Neurophysiol*, 84(1), 152-165. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.1.152>
- Mi, T. M., Garg, S., Ba, F., Liu, A. P., Liang, P. P., Gao, L. L., Jia, Q., Xu, E. H., Li, K. C., Chan, P., & McKeown, M. J. (2020). Repetitive transcranial magnetic stimulation improves Parkinson's freezing of gait via normalizing brain connectivity. *NPJ Parkinsons Dis*, 6, 16. <https://doi.org/10.1038/s41531-020-0118-0>
- Mi, T. M., Garg, S., Ba, F., Liu, A. P., Wu, T., Gao, L. L., Dan, X. J., Chan, P., & McKeown, M. J. (2019). High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves freezing of gait in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord*, 68, 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.10.009>
- Miller, E. K. (2000). The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci*, 1(1), 59-65. <https://doi.org/10.1038/35036228>
- Miller, E. K., Freedman, D. J., & Wallis, J. D. (2002). The prefrontal cortex: categories, concepts and cognition. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 357(1424), 1123-1136. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1099>
- Minassian, K., Hofstoetter, U. S., Dzeladini, F., Guertin, P. A., & Ijspeert, A. (2017). The Human Central Pattern Generator for Locomotion: Does It Exist and Contribute to Walking? *Neuroscientist*, 23(6), 649-663. <https://doi.org/10.1177/1073858417699790>
- Miri, A., Warriner, C. L., Seely, J. S., Elsayed, G. F., Cunningham, J. P., Churchland, M. M., & Jessell, T. M. (2017). Behaviorally Selective Engagement of Short-Latency Effector Pathways by Motor Cortex. *Neuron*, 95(3), 683-696 e611. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.042>
- Mitchell, T., Potvin-Desrochers, A., Lafontaine, A. L., Monchi, O., Thiel, A., & Paquette, C. (2019). Cerebral Metabolic Changes Related to Freezing of Gait in Parkinson Disease. *J Nucl Med*, 60(5), 671-676. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.218248>
- Mitchinson, B., Grant, R. A., Arkley, K., Rankov, V., Perkon, I., & Prescott, T. J. (2011). Active vibrissal sensing in rodents and marsupials. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 366(1581), 3037-3048. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0156>

- Mitz, A. R., & Wise, S. P. (1987). The somatotopic organization of the supplementary motor area: intracortical microstimulation mapping. *J Neurosci*, 7(4), 1010-1021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3572473>
- Miyai, I., Suzuki, T., Kang, J., Kubota, K., & Volpe, B. T. (1999). Middle cerebral artery stroke that includes the premotor cortex reduces mobility outcome. *Stroke*, 30(7), 1380-1383. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.7.1380>
- Miyai, I., Tanabe, H. C., Sase, I., Eda, H., Oda, I., Konishi, I., Tsunazawa, Y., Suzuki, T., Yanagida, T., & Kubota, K. (2001). Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. *Neuroimage*, 14(5), 1186-1192. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0905>
- Mohagheghi, A. A., Moraes, R., & Patla, A. E. (2004). The effects of distant and on-line visual information on the control of approach phase and step over an obstacle during locomotion. *Exp Brain Res*, 155(4), 459-468. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1751-7>
- Mohammed, H., & Jain, N. (2016). Ipsilateral cortical inputs to the rostral and caudal motor areas in rats. *J Comp Neurol*, 524(15), 3104-3123. <https://doi.org/10.1002/cne.24011>
- Moorjani, S., Walvekar, S., Fetz, E. E., & Perlmutter, S. I. (2022). Movement-dependent electrical stimulation for volitional strengthening of cortical connections in behaving monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 119(27), e2116321119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2116321119>
- Moraes, R., Allard, F., & Patla, A. E. (2007). Validating determinants for an alternate foot placement selection algorithm during human locomotion in cluttered terrain. *J Neurophysiol*, 98(4), 1928-1940. <https://doi.org/10.1152/jn.00044.2006>
- Morales, M. M., Moyano, S. R., Ortiz, A. M., Ercoli, M. D., Aguado, L. I., Cardozo, S. A., & Giannini, N. P. (2018). Comparative myology of the ankle of *Leopardus wiedii* and *L. geoffroyi* (Carnivora: Felidae): functional consistency with osteology, locomotor habits and hunting in captivity. *Zoology (Jena)*, 126, 46-57. <https://doi.org/10.1016/j.zool.2017.12.004>
- Mori, S. (1987). Integration of posture and locomotion in acute decerebrate cats and in awake, freely moving cats. *Prog Neurobiol*, 28(2), 161-195. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(87\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0301-0082(87)90010-4)

- Mountcastle, V. B., Lynch, J. C., Georgopoulos, A., Sakata, H., & Acuna, C. (1975). Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol*, *38*(4), 871-908.  
<https://doi.org/10.1152/jn.1975.38.4.871>
- Muakkassa, K. F., & Strick, P. L. (1979). Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotopically organized 'premotor' areas. *Brain Res*, *177*(1), 176-182.  
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90928-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90928-4)
- Muir, G. D., & Whishaw, I. Q. (1999). Complete locomotor recovery following corticospinal tract lesions: measurement of ground reaction forces during overground locomotion in rats. *Behav Brain Res*, *103*(1), 45-53. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00018-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00018-2)
- Mulliken, G. H., Musallam, S., & Andersen, R. A. (2008a). Decoding trajectories from posterior parietal cortex ensembles. *J Neurosci*, *28*(48), 12913-12926.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1463-08.2008>
- Mulliken, G. H., Musallam, S., & Andersen, R. A. (2008b). Forward estimation of movement state in posterior parietal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *105*(24), 8170-8177.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0802602105>
- Murata, A., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., Raos, V., & Rizzolatti, G. (1997). Object representation in the ventral premotor cortex (area F5) of the monkey. *J Neurophysiol*, *78*(4), 2226-2230. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.4.2226>
- Murata, A., Gallese, V., Kaseda, M., & Sakata, H. (1996). Parietal neurons related to memory-guided hand manipulation. *J Neurophysiol*, *75*(5), 2180-2186.  
<https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.5.2180>
- Murata, A., Gallese, V., Luppino, G., Kaseda, M., & Sakata, H. (2000). Selectivity for the shape, size, and orientation of objects for grasping in neurons of monkey parietal area AIP. *J Neurophysiol*, *83*(5), 2580-2601. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.83.5.2580>
- Musallam, S., Corneil, B. D., Greger, B., Scherberger, H., & Andersen, R. A. (2004). Cognitive control signals for neural prosthetics. *Science*, *305*(5681), 258-262.  
<https://doi.org/10.1126/science.1097938>
- Musil, S. Y., & Olson, C. R. (1988). Organization of cortical and subcortical projections to anterior cingulate cortex in the cat. *J Comp Neurol*, *272*(2), 203-218.  
<https://doi.org/10.1002/cne.902720205>



- Mustile, M., Kourtis, D., Ladouce, S., Learmonth, G., Edwards, M. G., Donaldson, D. I., & Ietswaart, M. (2021). Mobile EEG reveals functionally dissociable dynamic processes supporting real-world ambulatory obstacle avoidance: Evidence for early proactive control. *Eur J Neurosci*, *54*(12), 8106-8119. <https://doi.org/10.1111/ejn.15120>
- Nachev, P., Kennard, C., & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci*, *9*(11), 856-869. <https://doi.org/10.1038/nrn2478>
- Nachev, P., Rees, G., Parton, A., Kennard, C., & Husain, M. (2005). Volition and conflict in human medial frontal cortex. *Curr Biol*, *15*(2), 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.01.006>
- Nachev, P., Wydell, H., O'Neill, K., Husain, M., & Kennard, C. (2007). The role of the pre-supplementary motor area in the control of action. *Neuroimage*, *36 Suppl 2*, T155-163. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.034>
- Nadeau, S. E. (2007). Gait apraxia: further clues to localization. *Eur Neurol*, *58*(3), 142-145. <https://doi.org/10.1159/000104714>
- Nakagawa, K., Kawashima, S., Mizuguchi, N., & Kanosue, K. (2016). Difference in Activity in the Supplementary Motor Area Depending on Limb Combination of Hand-Foot Coordinated Movements. *Front Hum Neurosci*, *10*, 499. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00499>
- Nakajima, T., Fortier-Lebel, N., Yahiaoui, N., & Drew, T. (2015). Characteristics of neuronal activity in putative premotor cortical areas of the cat during visually-guided locomotion. Society for Neuroscience 2015 Annual Meeting, Chicago.
- Nakajima, T., Hosaka, R., & Mushiake, H. (2022). Complementary roles of primate dorsal premotor and pre-supplementary motor areas to the control of motor sequences. *J Neurosci*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2356-21.2022>
- Nakajima, T., Hosaka, R., Mushiake, H., & Tanji, J. (2009). Covert representation of second-next movement in the pre-supplementary motor area of monkeys. *J Neurophysiol*, *101*(4), 1883-1889. <https://doi.org/10.1152/jn.90636.2008>
- Nakajima, T., Hosaka, R., Tsuda, I., Tanji, J., & Mushiake, H. (2013). Two-dimensional representation of action and arm-use sequences in the presupplementary and supplementary motor areas. *J Neurosci*, *33*(39), 15533-15544. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0855-13.2013>

- Napier, J. R. (1967). Evolutionary aspects of primate locomotion. *Am J Phys Anthropol*, 27(3), 333-341. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330270306>
- Nashed, J. Y., Crevecoeur, F., & Scott, S. H. (2012). Influence of the behavioral goal and environmental obstacles on rapid feedback responses. *J Neurophysiol*, 108(4), 999-1009. <https://doi.org/10.1152/jn.01089.2011>
- Nashed, J. Y., Crevecoeur, F., & Scott, S. H. (2014). Rapid online selection between multiple motor plans. *J Neurosci*, 34(5), 1769-1780. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3063-13.2014>
- Nathan, P. W. (1994). Effects on movement of surgical incisions into the human spinal cord. *Brain*, 117 ( Pt 2), 337-346. <https://doi.org/10.1093/brain/117.2.337>
- Nathan, P. W., Smith, M., & Deacon, P. (1996). Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibres in man. *Brain*, 119 ( Pt 6), 1809-1833. <https://doi.org/10.1093/brain/119.6.1809>
- Nathan, P. W., & Smith, M. C. (1982). The rubrospinal and central tegmental tracts in man. *Brain*, 105(Pt 2), 223-269. <https://doi.org/10.1093/brain/105.2.223>
- Ng, Y. S., Stein, J., Ning, M., & Black-Schaffer, R. M. (2007). Comparison of clinical characteristics and functional outcomes of ischemic stroke in different vascular territories. *Stroke*, 38(8), 2309-2314. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.475483>
- Nielsen, J. B. (2003). How we walk: central control of muscle activity during human walking. *Neuroscientist*, 9(3), 195-204. <https://doi.org/10.1177/1073858403009003012>
- Nieoullon, A., & Rispal-Padel, L. (1976). Somatotopic localization in cat motor cortex. *Brain Res*, 105(3), 405-422. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(76\)90590-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(76)90590-4)
- Niki, H., & Watanabe, M. (1979). Prefrontal and cingulate unit activity during timing behavior in the monkey. *Brain Res*, 171(2), 213-224. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90328-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90328-7)
- Nityananda, V., & Read, J. C. A. (2017). Stereopsis in animals: evolution, function and mechanisms. *J Exp Biol*, 220(Pt 14), 2502-2512. <https://doi.org/10.1242/jeb.143883>

- Noga, B. R., Kriellaars, D. J., Brownstone, R. M., & Jordan, L. M. (2003). Mechanism for activation of locomotor centers in the spinal cord by stimulation of the mesencephalic locomotor region. *J Neurophysiol*, *90*(3), 1464-1478. <https://doi.org/10.1152/jn.00034.2003>
- Nordin, A. D., Hairston, W. D., & Ferris, D. P. (2019). Human electrocortical dynamics while stepping over obstacles. *Sci Rep*, *9*(1), 4693. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41131-2>
- Nowak, R. M. (2005). *Walker's Carnivores of the World*. Johns Hopkins University Press.
- Nudo, R. J., & Masterton, R. B. (1990). Descending pathways to the spinal cord, IV: Some factors related to the amount of cortex devoted to the corticospinal tract. *J Comp Neurol*, *296*(4), 584-597. <https://doi.org/10.1002/cne.902960406>
- Nyberg-Hansen, R., & Brodal, A. (1964). Sites and Mode of Termination of Rubrospinal Fibres in the Cat. An Experimental Study with Silver Impregnation Methods. *J Anat*, *98*, 235-253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14154426>
- O'Shea, D. J., Kalanithi, P., Ferenczi, E. A., Hsueh, B., Chandrasekaran, C., Goo, W., Diester, I., Ramakrishnan, C., Kaufman, M. T., Ryu, S. I., Yeom, K. W., Deisseroth, K., & Shenoy, K. V. (2019). Development of an optogenetic toolkit for neural circuit dissection in squirrel monkeys. *Sci Rep*, *9*(1), 18775. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55025-w>
- Obeso, I., Cho, S. S., Antonelli, F., Houle, S., Jahanshahi, M., Ko, J. H., & Strafella, A. P. (2013). Stimulation of the pre-SMA influences cerebral blood flow in frontal areas involved with inhibitory control of action. *Brain Stimul*, *6*(5), 769-776. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.02.002>
- Ogourtsova, T., Archambault, P. S., & Lamontagne, A. (2018). Post-stroke visual neglect affects goal-directed locomotion in different perceptuo-cognitive conditions and on a wide visual spectrum. *Restor Neurol Neurosci*, *36*(3), 313-331. <https://doi.org/10.3233/RNN-170766>
- Oguchi, M., & Sakagami, M. (2022). Dissecting the Prefrontal Network With Pathway-Selective Manipulation in the Macaque Brain-A Review. *Front Neurosci*, *16*, 917407. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.917407>
- Oligschlager, S., Xu, T., Baczkowski, B. M., Falkiewicz, M., Falchier, A., Linn, G., & Margulies, D. S. (2019). Gradients of connectivity distance in the cerebral cortex of the

- macaque monkey. *Brain Struct Funct*, 224(2), 925-935.  
<https://doi.org/10.1007/s00429-018-1811-1>
- Olson, C. R., & Jeffers, I. (1987). Organization of cortical and subcortical projections to area 6m of the cat. *J Comp Neurol*, 266(1), 73-94. <https://doi.org/10.1002/cne.902660107>
- Olson, C. R., & Lawler, K. (1987). Cortical and subcortical afferent connections of a posterior division of feline area 7 (area 7p). *J Comp Neurol*, 259(1), 13-30.  
<https://doi.org/10.1002/cne.902590103>
- Olson, C. R., & Musil, S. Y. (1992). Topographic organization of cortical and subcortical projections to posterior cingulate cortex in the cat: evidence for somatic, ocular, and complex subregions. *J Comp Neurol*, 324(2), 237-260.  
<https://doi.org/10.1002/cne.903240207>
- Orban, G. A. (2008). Higher order visual processing in macaque extrastriate cortex. *Physiol Rev*, 88(1), 59-89. <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2007>
- Orlovskii, G. N. (1970). [Relations between reticulo-spinal neurons and locomotor regions of the brain stem]. *Biofizika*, 15(1), 171-178.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5457895>
- Orlovsky, G. N. (1972a). Activity of rubrospinal neurons during locomotion. *Brain Res*, 46, 99-112. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(72\)90008-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90008-x)
- Orlovsky, G. N. (1972b). Activity of vestibulospinal neurons during locomotion. *Brain Res*, 46, 85-98. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(72\)90007-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90007-8)
- Orlovsky, G. N. (1972c). The effect of different descending systems on flexor and extensor activity during locomotion. *Brain Res*, 40(2), 359-371. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(72\)90139-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90139-4)
- Orlovsky, G. N. (1970). Work of the reticulo-spinal neurones during locomotion. *Biophysics*, 15, 761-771.
- Page, W. K., & Duffy, C. J. (1999). MST neuronal responses to heading direction during pursuit eye movements. *J Neurophysiol*, 81(2), 596-610.  
<https://doi.org/10.1152/jn.1999.81.2.596>

- Pandya, D. N., & Seltzer, B. (1982). Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 204(2), 196-210. <https://doi.org/10.1002/cne.902040208>
- Parmiani, P., Lucchetti, C., & Franchi, G. (2018). Whisker and Nose Tactile Sense Guide Rat Behavior in a Skilled Reaching Task. *Front Behav Neurosci*, 12, 24. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00024>
- Passingham, R. E. (1989). Premotor cortex and the retrieval of movement. *Brain Behav Evol*, 33(2-3), 189-192. <https://doi.org/10.1159/000115927>
- Passingham, R. E. (1985). Premotor cortex: sensory cues and movement. *Behav Brain Res*, 18(2), 175-185. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(85\)90073-7](https://doi.org/10.1016/0166-4328(85)90073-7)
- Passingham, R. E., Myers, C., Rawlins, N., Lightfoot, V., & Fearn, S. (1988). Premotor cortex in the rat. *Behav Neurosci*, 102(1), 101-109. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.102.1.101>
- Patla, A. E. (1998). How is human gait controlled by vision? *Ecological Psychology*, 10, 287-302. [https://doi.org/10.1207/s15326969eco103&4\\_7](https://doi.org/10.1207/s15326969eco103&4_7)
- Patla, A. E., Adkin, A., Martin, C., Holden, R., & Prentice, S. (1996). Characteristics of voluntary visual sampling of the environment for safe locomotion over different terrains. *Exp Brain Res*, 112(3), 513-522. <https://doi.org/10.1007/BF00227957>
- Patla, A. E., & Goodale, M. A. (1996). Obstacle avoidance during locomotion is unaffected in a patient with visual form agnosia. *Neuroreport*, 8(1), 165-168. <https://doi.org/10.1097/00001756-199612200-00033>
- Patla, A. E., & Greig, M. (2006). Any way you look at it, successful obstacle negotiation needs visually guided on-line foot placement regulation during the approach phase. *Neurosci Lett*, 397(1-2), 110-114. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.12.016>
- Patla, A. E., & Vickers, J. N. (2003). How far ahead do we look when required to step on specific locations in the travel path during locomotion? *Exp Brain Res*, 148(1), 133-138. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1246-y>
- Patla, A. E., & Vickers, J. N. (1997). Where and when do we look as we approach and step over an obstacle in the travel path? *Neuroreport*, 8(17), 3661-3665. <https://doi.org/10.1097/00001756-199712010-00002>

- Payne, B. R. (1993). Evidence for visual cortical area homologs in cat and macaque monkey. *Cereb Cortex*, 3(1), 1-25. <https://doi.org/10.1093/cercor/3.1.1>
- Pearce, T. M., & Moran, D. W. (2012). Strategy-dependent encoding of planned arm movements in the dorsal premotor cortex. *Science*, 337(6097), 984-988. <https://doi.org/10.1126/science.1220642>
- Pearson, K. G., Ramirez, J. M., & Jiang, W. (1992). Entrainment of the locomotor rhythm by group Ib afferents from ankle extensor muscles in spinal cats. *Exp Brain Res*, 90(3), 557-566. <https://doi.org/10.1007/BF00230939>
- Pearson, K. G., & Rossignol, S. (1991). Fictive motor patterns in chronic spinal cats. *J Neurophysiol*, 66(6), 1874-1887. <https://doi.org/10.1152/jn.1991.66.6.1874>
- Peltier, N. E., Angelaki, D. E., & DeAngelis, G. C. (2020). Optic flow parsing in the macaque monkey. *J Vis*, 20(10), 8. <https://doi.org/10.1167/jov.20.10.8>
- Perenin, M. T., & Vighetto, A. (1988). Optic ataxia: a specific disruption in visuomotor mechanisms. I. Different aspects of the deficit in reaching for objects. *Brain*, 111 ( Pt 3), 643-674. <https://doi.org/10.1093/brain/111.3.643>
- Perreault, M. C., Rossignol, S., & Drew, T. (1994). Microstimulation of the medullary reticular formation during fictive locomotion. *J Neurophysiol*, 71(1), 229-245. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.71.1.229>
- Perry, C. J., & Fallah, M. (2014). Feature integration and object representations along the dorsal stream visual hierarchy. *Front Comput Neurosci*, 8, 84. <https://doi.org/10.3389/fncom.2014.00084>
- Pesaran, B., Nelson, M. J., & Andersen, R. A. (2006). Dorsal premotor neurons encode the relative position of the hand, eye, and goal during reach planning. *Neuron*, 51(1), 125-134. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.05.025>
- Pesaran, B., Nelson, M. J., & Andersen, R. A. (2008). Free choice activates a decision circuit between frontal and parietal cortex. *Nature*, 453(7193), 406-409. <https://doi.org/10.1038/nature06849>
- Petersen, N. T., Butler, J. E., Marchand-Pauvert, V., Fisher, R., Ledebt, A., Pyndt, H. S., Hansen, N. L., & Nielsen, J. B. (2001, Dec 1). Suppression of EMG activity by

- transcranial magnetic stimulation in human subjects during walking. *J Physiol*, 537(Pt 2), 651-656. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00651.x>
- Petersen, T. H., Willerslev-Olsen, M., Conway, B. A., & Nielsen, J. B. (2012). The motor cortex drives the muscles during walking in human subjects. *J Physiol*, 590(10), 2443-2452. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.227397>
- Peterson, B. W., & Abzug, C. (1975). Properties of projections from vestibular nuclei to medial reticular formation in the cat. *J Neurophysiol*, 38(6), 1421-1435. <https://doi.org/10.1152/jn.1975.38.6.1421>
- Peterson, B. W., & Fempel, L. P. (1971). Excitation and inhibition of reticulospinal neurons by vestibular, cortical and cutaneous stimulation. *Brain Res*, 27(2), 373-376. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90264-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90264-2)
- Peterson, B. W., Maunz, R. A., Pitts, N. G., & Mackel, R. G. (1975). Patterns of projection and branching of reticulospinal neurons. *Exp Brain Res*, 23(4), 333-351. <https://doi.org/10.1007/BF00238019>
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (1984). Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 228(1), 105-116. <https://doi.org/10.1002/cne.902280110>
- Picard, N., & Strick, P. L. (2001). Imaging the premotor areas. *Curr Opin Neurobiol*, 11(6), 663-672. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(01\)00266-5](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(01)00266-5)
- Picard, N., & Strick, P. L. (1996). Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex*, 6(3), 342-353. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.3.342>
- Pigarev, I. N. (1984). [New visual area on the inferior wall of the cruciate sulcus of the cat brain]. *Neirofiziologija*, 16(6), 766-773. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6441123>
- Pilacinski, A., & Lindner, A. (2019). Distinct contributions of human posterior parietal and dorsal premotor cortex to reach trajectory planning. *Sci Rep*, 9(1), 1962. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39188-0>
- Pitzalis, S., Hadj-Bouziane, F., Dal Bò, G., Guedj, C., Strappini, F., Meunier, M., Farnè, A., Fattori, P., & Galletti, C. (2021). Optic flow selectivity in the macaque parieto-occipital

- sulcus. *Brain Struct Funct*, 226(9), 2911-2930. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02293-w>
- Porter, R., & Lemon, R. N. (1993). *Corticospinal function and voluntary movement / Robert Porter and Roger Lemon*. Clarendon Press ; Oxford University Press. <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0636/93014881-t.html>
- Prabhu, G., Shimazu, H., Cerri, G., Brochier, T., Spinks, R. L., Maier, M. A., & Lemon, R. N. (2009). Modulation of primary motor cortex outputs from ventral premotor cortex during visually guided grasp in the macaque monkey. *J Physiol*, 587(Pt 5), 1057-1069. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.165571>
- Prentice, S. D., & Drew, T. (2001). Contributions of the reticulospinal system to the postural adjustments occurring during voluntary gait modifications. *J Neurophysiol*, 85(2), 679-698. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.2.679>
- Preuss, T. M. (1995). Do rats have prefrontal cortex? The rose-woolsey-akert program reconsidered. *J Cogn Neurosci*, 7(1), 1-24. <https://doi.org/10.1162/jocn.1995.7.1.1>
- Preuss, T. M., Stepniewska, I., & Kaas, J. H. (1996). Movement representation in the dorsal and ventral premotor areas of owl monkeys: a microstimulation study. *J Comp Neurol*, 371(4), 649-676. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960805\)371:4<649::AID-CNE12>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960805)371:4<649::AID-CNE12>3.0.CO;2-E)
- Preuss, T. M., & Wise, S. P. (2022). Evolution of prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 3-19. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01076-5>
- Prochazka, A., Sontag, K. H., & Wand, P. (1978). Motor reactions to perturbations of gait: proprioceptive and somesthetic involvement. *Neurosci Lett*, 7(1), 35-39. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(78\)90109-x](https://doi.org/10.1016/0304-3940(78)90109-x)
- Pross, J., Contreras, L., Bijl, P. K., Greenwood, D. R., Bohaty, S. M., Schouten, S., Bendle, J. A., Rohl, U., Tauxe, L., Raine, J. I., Huck, C. E., van de Flierdt, T., Jamieson, S. S., Stickley, C. E., van de Schootbrugge, B., Escutia, C., Brinkhuis, H., & Integrated Ocean Drilling Program Expedition, S. (2012). Persistent near-tropical warmth on the Antarctic continent during the early Eocene epoch. *Nature*, 488(7409), 73-77. <https://doi.org/10.1038/nature11300>
- Pruszynski, J. A., Kurtzer, I., & Scott, S. H. (2008). Rapid motor responses are appropriately tuned to the metrics of a visuospatial task. *J Neurophysiol*, 100(1), 224-238. <https://doi.org/10.1152/jn.90262.2008>



- Prut, Y., & Fetz, E. E. (1999). Primate spinal interneurons show pre-movement instructed delay activity. *Nature*, *401*(6753), 590-594. <https://doi.org/10.1038/44145>
- Ptito, M., Lepore, F., & Guillemot, J. P. (1991). Stereopsis in the cat: behavioral demonstration and underlying mechanisms. *Neuropsychologia*, *29*(6), 443-464. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(91\)90004-r](https://doi.org/10.1016/0028-3932(91)90004-r)
- Quevedo, J., Stecina, K., Gosgnach, S., & McCrea, D. A. (2005). Stumbling corrective reaction during fictive locomotion in the cat. *J Neurophysiol*, *94*(3), 2045-2052. <https://doi.org/10.1152/jn.00175.2005>
- Quiroga, R. Q., Snyder, L. H., Batista, A. P., Cui, H., & Andersen, R. A. (2006). Movement intention is better predicted than attention in the posterior parietal cortex. *J Neurosci*, *26*(13), 3615-3620. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3468-05.2006>
- Rahimpour, S., Rajkumar, S., & Hallett, M. (2022). The Supplementary Motor Complex in Parkinson's Disease. *J Mov Disord*, *15*(1), 21-32. <https://doi.org/10.14802/jmd.21075>
- Raos, V., Franchi, G., Gallese, V., & Fogassi, L. (2003). Somatotopic organization of the lateral part of area F2 (dorsal premotor cortex) of the macaque monkey. *J Neurophysiol*, *89*(3), 1503-1518. <https://doi.org/10.1152/jn.00661.2002>
- Raos, V., Umiltà, M. A., Murata, A., Fogassi, L., & Gallese, V. (2006). Functional properties of grasping-related neurons in the ventral premotor area F5 of the macaque monkey. *J Neurophysiol*, *95*(2), 709-729. <https://doi.org/10.1152/jn.00463.2005>
- Rapaport, D. H., & Stone, J. (1984). The area centralis of the retina in the cat and other mammals: focal point for function and development of the visual system. *Neuroscience*, *11*(2), 289-301. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(84\)90024-1](https://doi.org/10.1016/0306-4522(84)90024-1)
- Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M. C., Lehericy, S., Bergman, H., Agid, Y., DeLong, M. R., & Obeso, J. A. (2010). Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci*, *11*(11), 760-772. <https://doi.org/10.1038/nrn2915>
- Regan, D., & Hamstra, S. J. (1993). Dissociation of discrimination thresholds for time to contact and for rate of angular expansion. *Vision Res*, *33*(4), 447-462. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(93\)90252-r](https://doi.org/10.1016/0042-6989(93)90252-r)

- Regan, D., & Vincent, A. (1995). Visual processing of looming and time to contact throughout the visual field. *Vision Res*, 35(13), 1845-1857. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)00274-p](https://doi.org/10.1016/0042-6989(94)00274-p)
- Remple, M. S., Reed, J. L., Stepniewska, I., & Kaas, J. H. (2006). Organization of frontoparietal cortex in the tree shrew (*Tupaia belangeri*). I. Architecture, microelectrode maps, and corticospinal connections. *J Comp Neurol*, 497(1), 133-154. <https://doi.org/10.1002/cne.20975>
- Remple, M. S., Reed, J. L., Stepniewska, I., Lyon, D. C., & Kaas, J. H. (2007). The organization of frontoparietal cortex in the tree shrew (*Tupaia belangeri*): II. Connectional evidence for a frontal-posterior parietal network. *J Comp Neurol*, 501(1), 121-149. <https://doi.org/10.1002/cne.21226>
- Rho, M. J., Cabana, T., & Drew, T. (1997). Organization of the projections from the pericruciate cortex to the pontomedullary reticular formation of the cat: a quantitative retrograde tracing study. *J Comp Neurol*, 388(2), 228-249. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19971117\)388:2<228::aid-cne4>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19971117)388:2<228::aid-cne4>3.0.co;2-3)
- Rho, M. J., Lavoie, S., & Drew, T. (1999). Effects of red nucleus microstimulation on the locomotor pattern and timing in the intact cat: a comparison with the motor cortex. *J Neurophysiol*, 81(5), 2297-2315. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.81.5.2297>
- Riehle, A., & Requin, J. (1989). Monkey primary motor and premotor cortex: single-cell activity related to prior information about direction and extent of an intended movement. *J Neurophysiol*, 61(3), 534-549. <https://doi.org/10.1152/jn.1989.61.3.534>
- Rind, F. C., & Simmons, P. J. (1999). Seeing what is coming: building collision-sensitive neurones. *Trends Neurosci*, 22(5), 215-220. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(98\)01332-0](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(98)01332-0)
- Ring, A., Rajandran, H., Harvey, A., & Ghosh, S. (2004). Changes in electrical thresholds for evoking movements from the cat cerebral cortex following lesions of the sensori-motor area. *Somatosens Mot Res*, 21(2), 117-136. <https://doi.org/10.1080/08990220410001721275>
- Rivers, T. J., Sirota, M. G., Guttentag, A. I., Ogorodnikov, D. A., Shah, N. A., & Beloozerova, I. N. (2014). Gaze shifts and fixations dominate gaze behavior of walking cats. *Neuroscience*, 275, 477-499. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.06.034>

- Rizzolatti, G., Camarda, R., Fogassi, L., Gentilucci, M., Luppino, G., & Matelli, M. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. II. Area F5 and the control of distal movements. *Exp Brain Res*, 71(3), 491-507. <https://doi.org/10.1007/BF00248742>
- Rizzolatti, G., Cattaneo, L., Fabbri-Destro, M., & Rozzi, S. (2014). Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. *Physiol Rev*, 94(2), 655-706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2013>
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*, 3(2), 131-141. [https://doi.org/10.1016/0926-6410\(95\)00038-0](https://doi.org/10.1016/0926-6410(95)00038-0)
- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nat Rev Neurosci*, 2(9), 661-670. <https://doi.org/10.1038/35090060>
- Rizzolatti, G., Gentilucci, M., Camarda, R. M., Gallese, V., Luppino, G., Matelli, M., & Fogassi, L. (1990). Neurons related to reaching-grasping arm movements in the rostral part of area 6 (area 6a beta). *Exp Brain Res*, 82(2), 337-350. <https://doi.org/10.1007/BF00231253>
- Rizzolatti, G., & Luppino, G. (2001). The cortical motor system. *Neuron*, 31(6), 889-901. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00423-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00423-8)
- Rizzolatti, G., & Matelli, M. (2003). Two different streams form the dorsal visual system: anatomy and functions. *Exp Brain Res*, 153(2), 146-157. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1588-0>
- Rizzolatti, G., Matelli, M., & Pavesi, G. (1983). Deficits in attention and movement following the removal of postarcuate (area 6) and prearcuate (area 8) cortex in macaque monkeys. *Brain*, 106 (Pt 3), 655-673. <https://doi.org/10.1093/brain/106.3.655>
- Roeder, L., Boonstra, T. W., Smith, S. S., & Kerr, G. K. (2018). Dynamics of corticospinal motor control during overground and treadmill walking in humans. *J Neurophysiol*, 120(3), 1017-1031. <https://doi.org/10.1152/jn.00613.2017>
- Roland, P. E. (1984). Organization of motor control by the normal human brain. *Hum Neurobiol*, 2(4), 205-216. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6715206>

- Rolls, E. T., Deco, G., Huang, C. C., & Feng, J. (2022a). The human posterior parietal cortex: effective connectome, and its relation to function. *Cereb Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac266>
- Rolls, E. T., Deco, G., Huang, C. C., & Feng, J. (2022b). Multiple cortical visual streams in humans. *Cereb Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac276>
- Rosenzweig, E. S., Courtine, G., Jindrich, D. L., Brock, J. H., Ferguson, A. R., Strand, S. C., Nout, Y. S., Roy, R. R., Miller, D. M., Beattie, M. S., Havton, L. A., Bresnahan, J. C., Edgerton, V. R., & Tuszynski, M. H. (2010). Extensive spontaneous plasticity of corticospinal projections after primate spinal cord injury. *Nat Neurosci*, *13*(12), 1505-1510. <https://doi.org/10.1038/nn.2691>
- Rossignol, S., Dubuc, R., & Gossard, J. P. (2006). Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. *Physiol Rev*, *86*(1), 89-154. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2005>
- Rouiller, E. M., Babalian, A., Kazennikov, O., Moret, V., Yu, X. H., & Wiesendanger, M. (1994). Transcallosal connections of the distal forelimb representations of the primary and supplementary motor cortical areas in macaque monkeys. *Exp Brain Res*, *102*(2), 227-243. <https://doi.org/10.1007/BF00227511>
- Rouiller, E. M., Moret, V., & Liang, F. (1993). Comparison of the connectional properties of the two forelimb areas of the rat sensorimotor cortex: support for the presence of a premotor or supplementary motor cortical area. *Somatosens Mot Res*, *10*(3), 269-289. <https://doi.org/10.3109/08990229309028837>
- Ruan, J., Bludau, S., Palomero-Gallagher, N., Caspers, S., Mohlberg, H., Eickhoff, S. B., Seitz, R. J., & Amunts, K. (2018). Cytoarchitecture, probability maps, and functions of the human supplementary and pre-supplementary motor areas. *Brain Struct Funct*, *223*(9), 4169-4186. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1738-6>
- Rubinstein, T. C., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2002). The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *17*(6), 1148-1160. <https://doi.org/10.1002/mds.10259>
- Rybak, I. A., Dougherty, K. J., & Shevtsova, N. A. (2015). Organization of the Mammalian Locomotor CPG: Review of Computational Model and Circuit Architectures Based on Genetically Identified Spinal Interneurons(1,2,3). *eNeuro*, *2*(5). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0069-15.2015>

- Sacheli, L. M., Zapparoli, L., De Santis, C., Preti, M., Pelosi, C., Ursino, N., Zerbi, A., Banfi, G., & Paulesu, E. (2017). Mental steps: Differential activation of internal pacemakers in motor imagery and in mental imitation of gait. *Hum Brain Mapp*, 38(10), 5195-5216. <https://doi.org/10.1002/hbm.23725>
- Said, C. M., Goldie, P. A., Culham, E., Sparrow, W. A., Patla, A. E., & Morris, M. E. (2005). Control of lead and trail limbs during obstacle crossing following stroke. *Phys Ther*, 85(5), 413-427. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15842190>
- Said, C. M., Goldie, P. A., Patla, A. E., & Sparrow, W. A. (2001). Effect of stroke on step characteristics of obstacle crossing. *Arch Phys Med Rehabil*, 82(12), 1712-1719. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.26247>
- Said, C. M., Goldie, P. A., Patla, A. E., Sparrow, W. A., & Martin, K. E. (1999). Obstacle crossing in subjects with stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 80(9), 1054-1059. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(99\)90060-6](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(99)90060-6)
- Sakata, H., Shibutani, H., & Kawano, K. (1983). Functional properties of visual tracking neurons in posterior parietal association cortex of the monkey. *J Neurophysiol*, 49(6), 1364-1380. <https://doi.org/10.1152/jn.1983.49.6.1364>
- Sakata, H., Taira, M., Murata, A., & Mine, S. (1995). Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. *Cereb Cortex*, 5(5), 429-438. <https://doi.org/10.1093/cercor/5.5.429>
- Salesa, M. J., Antón, M., Morales, J., & Peigné, S. (2011). Functional anatomy of the postcranial skeleton of *Styriofelis lorteti* (Carnivora, Felidae, Felinae) from the Middle Miocene (MN 6) locality of Sansan (Gers, France). *Estudios Geológicos*, 67(2), 223-243. <https://doi.org/10.3989/egeol.40590.186>
- Samuels, J. X., Meachen, J. A., & Sakai, S. A. (2012). Postcranial morphology and the locomotor habits of living and extinct carnivorans. *Journal of Morphology*, 274(2), 121-146.
- Sargis, E. J., Boyer, D. M., Bloch, J. I., & Silcox, M. T. (2007). Evolution of pedal grasping in Primates. *J Hum Evol*, 53(1), 103-107. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2007.01.008>
- Schaffelhofer, S., Agudelo-Toro, A., & Scherberger, H. (2015). Decoding a wide range of hand configurations from macaque motor, premotor, and parietal cortices. *J Neurosci*, 35(3), 1068-1081. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3594-14.2015>

- Schall, J. D., Zinke, W., Cosman, J. D., Schall, M. S., Paré, M., & Pouget, P. (2017). On the Evolution of the Frontal Eye Field: Comparisons of Monkeys, Apes, and Humans In J. H. Kaas (Ed.), *Evolution of Nervous Systems*. Elsevier.
- Schepens, B., & Drew, T. (2006). Descending signals from the pontomedullary reticular formation are bilateral, asymmetric, and gated during reaching movements in the cat. *J Neurophysiol*, 96(5), 2229-2252. <https://doi.org/10.1152/jn.00342.2006>
- Schepens, B., & Drew, T. (2004). Independent and convergent signals from the pontomedullary reticular formation contribute to the control of posture and movement during reaching in the cat. *J Neurophysiol*, 92(4), 2217-2238. <https://doi.org/10.1152/jn.01189.2003>
- Schepens, B., Stapley, P., & Drew, T. (2008). Neurons in the pontomedullary reticular formation signal posture and movement both as an integrated behavior and independently. *J Neurophysiol*, 100(4), 2235-2253. <https://doi.org/10.1152/jn.01381.2007>
- Schieber, M. H. (2000). Inactivation of the ventral premotor cortex biases the laterality of motoric choices. *Exp Brain Res*, 130(4), 497-507. <https://doi.org/10.1007/s002219900270>
- Schieber, M. H. (2013). Mirror neurons: reflecting on the motor cortex and spinal cord. *Curr Biol*, 23(4), R151-152. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.01.004>
- Schlag, J., & Schlag-Rey, M. (1987). Evidence for a supplementary eye field. *J Neurophysiol*, 57(1), 179-200. <https://doi.org/10.1152/jn.1987.57.1.179>
- Schlag, J., & Schlag-Rey, M. (1970). Induction of oculomotor responses by electrical stimulation of the prefrontal cortex in the cat. *Brain Res*, 22(1), 1-13. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(70\)90398-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(70)90398-7)
- Schmidlin, E., Brochier, T., Maier, M. A., Kirkwood, P. A., & Lemon, R. N. (2008). Pronounced reduction of digit motor responses evoked from macaque ventral premotor cortex after reversible inactivation of the primary motor cortex hand area. *J Neurosci*, 28(22), 5772-5783. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0944-08.2008>
- Schmidt, E. M., & McIntosh, J. S. (1990). Microstimulation mapping of precentral cortex during trained movements. *J Neurophysiol*, 64(6), 1668-1682. <https://doi.org/10.1152/jn.1990.64.6.1668>

- Schmitt, D., & Lemelin, P. (2002). Origins of primate locomotion: gait mechanics of the woolly opossum. *Am J Phys Anthropol*, *118*(3), 231-238.  
<https://doi.org/10.1002/ajpa.10048>
- Schomburg, E. D., Petersen, N., Barajon, I., & Hultborn, H. (1998). Flexor reflex afferents reset the step cycle during fictive locomotion in the cat. *Exp Brain Res*, *122*(3), 339-350. <https://doi.org/10.1007/s002210050522>
- Schubert, M., Curt, A., Colombo, G., Berger, W., & Dietz, V. (1999). Voluntary control of human gait: conditioning of magnetically evoked motor responses in a precision stepping task. *Exp Brain Res*, *126*(4), 583-588. <https://doi.org/10.1007/s002210050767>
- Schubert, M., Curt, A., Jensen, L., & Dietz, V. (1997). Corticospinal input in human gait: modulation of magnetically evoked motor responses. *Exp Brain Res*, *115*(2), 234-246. <https://doi.org/10.1007/pl00005693>
- Schubotz, R. I., & von Cramon, D. Y. (2003). Functional-anatomical concepts of human premotor cortex: evidence from fMRI and PET studies. *Neuroimage*, *20 Suppl 1*, S120-131. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.014>
- Schwarz, D. A., Lebedev, M. A., Hanson, T. L., Dimitrov, D. F., Lehew, G., Meloy, J., Rajangam, S., Subramanian, V., Ifft, P. J., Li, Z., Ramakrishnan, A., Tate, A., Zhuang, K. Z., & Nicolelis, M. A. (2014). Chronic, wireless recordings of large-scale brain activity in freely moving rhesus monkeys. *Nat Methods*, *11*(6), 670-676. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2936>
- Scott, S. H. (2004). Optimal feedback control and the neural basis of volitional motor control. *Nat Rev Neurosci*, *5*(7), 532-546. <https://doi.org/10.1038/nrn1427>
- Scott, S. H., Cluff, T., Lowrey, C. R., & Takei, T. (2015). Feedback control during voluntary motor actions. *Curr Opin Neurobiol*, *33*, 85-94. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.03.006>
- Scott, S. H., & Kalaska, J. F. (1997). Reaching movements with similar hand paths but different arm orientations. I. Activity of individual cells in motor cortex. *J Neurophysiol*, *77*(2), 826-852. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.77.2.826>
- Scott, S. H., Sergio, L. E., & Kalaska, J. F. (1997). Reaching movements with similar hand paths but different arm orientations. II. Activity of individual cells in dorsal premotor cortex and parietal area 5. *J Neurophysiol*, *78*(5), 2413-2426. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.5.2413>

- Seelke, A. M., Padberg, J. J., Disbrow, E., Purnell, S. M., Recanzone, G., & Krubitzer, L. (2012). Topographic Maps within Brodmann's Area 5 of macaque monkeys. *Cereb Cortex*, 22(8), 1834-1850. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr257>
- Seo, J. P., & Jang, S. H. (2013). Different characteristics of the corticospinal tract according to the cerebral origin: DTI study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(7), 1359-1363. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3389>
- Shankar, S., & Ellard, C. (2000). Visually guided locomotion and computation of time-to-collision in the mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): the effects of frontal and visual cortical lesions. *Behav Brain Res*, 108(1), 21-37. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00131-x](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00131-x)
- Shen, L., & Alexander, G. E. (1997). Preferential representation of instructed target location versus limb trajectory in dorsal premotor area. *J Neurophysiol*, 77(3), 1195-1212. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.77.3.1195>
- Sherk, H., & Fowler, G. A. (2002). Lesions of extrastriate cortex and consequences for visual guidance during locomotion. *Exp Brain Res*, 144(2), 159-171. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1027-7>
- Sherrington, C. S. (1910a). Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *J Physiol*, 40(1-2), 28-121. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1910.sp001362>
- Sherrington, C. S. (1910b). Remarks on the reflex mechanism of the step. *Brain*, 33, 1-25.
- Shik, M. L., & Orlovsky, G. N. (1976). Neurophysiology of locomotor automatism. *Physiol Rev*, 56(3), 465-501. <https://doi.org/10.1152/physrev.1976.56.3.465>
- Shik, M. L., Severin, F. V., & Orlovskii, G. N. (1966). [Control of walking and running by means of electric stimulation of the midbrain]. *Biofizika*, 11(4), 659-666. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6000625>
- Shima, K., & Tanji, J. (1998a). Both supplementary and presupplementary motor areas are crucial for the temporal organization of multiple movements. *J Neurophysiol*, 80(6), 3247-3260. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.6.3247>



- Shima, K., & Tanji, J. (2000). Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements. *J Neurophysiol*, 84(4), 2148-2160. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.4.2148>
- Shima, K., & Tanji, J. (1998b). Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward. *Science*, 282(5392), 1335-1338. <https://doi.org/10.1126/science.282.5392.1335>
- Shimamura, M., & Kogure, I. (1983). Discharge patterns of reticulospinal neurons corresponding with quadrupedal leg movements in thalamic cats. *Brain Res*, 260(1), 27-34. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)90761-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)90761-8)
- Shine, J. M., Handojoseno, A. M., Nguyen, T. N., Tran, Y., Naismith, S. L., Nguyen, H., & Lewis, S. J. (2014). Abnormal patterns of theta frequency oscillations during the temporal evolution of freezing of gait in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 125(3), 569-576. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.09.006>
- Sibeaux, A., Karlsson, C., Newport, C., & Burt De Perera, T. (2022). Distance estimation in the goldfish (*Carassius auratus*). *Proceedings of The Royal Society B: Biological Sciences*, 289. <https://doi.org/https://doi.org/10.1098/rspb.2022.1220>
- Siegel, R. M., & Read, H. L. (1997). Analysis of optic flow in the monkey parietal area 7a. *Cereb Cortex*, 7(4), 327-346. <https://doi.org/10.1093/cercor/7.4.327>
- Silcox, M. T., Bloch, J. I., Boyer, D. M., Chester, S. G. B., & Lopez-Torres, S. (2017). The evolutionary radiation of plesiadapiforms. *Evol Anthropol*, 26(2), 74-94. <https://doi.org/10.1002/evan.21526>
- Siniscalchi, M. J., Phoumthippavong, V., Ali, F., Lozano, M., & Kwan, A. C. (2016). Fast and slow transitions in frontal ensemble activity during flexible sensorimotor behavior. *Nat Neurosci*, 19(9), 1234-1242. <https://doi.org/10.1038/nn.4342>
- Slater, G. J., & Friscia, A. R. (2019). Hierarchy in adaptive radiation: A case study using the Carnivora (Mammalia). *Evolution*, 73(3), 524-539. <https://doi.org/10.1111/evo.13689>
- Sluijs, A., Schouten, S., Pagani, M., Woltering, M., Brinkhuis, H., Sinninghe Damste, J. S., Dickens, G. R., Huber, M., Reichart, G. J., Stein, R., Matthiessen, J., Lourens, L. J., Pedentchouk, N., Backman, J., Moran, K., & Expedition, S. (2006). Subtropical Arctic Ocean temperatures during the Palaeocene/Eocene thermal maximum. *Nature*, 441(7093), 610-613. <https://doi.org/10.1038/nature04668>

- Smith, A. T. (2021). Cortical visual area CSv as a cingulate motor area: a sensorimotor interface for the control of locomotion. *Brain Struct Funct*, 226(9), 2931-2950. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02325-5>
- Smith, N. J., Horst, N. K., Liu, B., Caetano, M. S., & Laubach, M. (2010). Reversible Inactivation of Rat Premotor Cortex Impairs Temporal Preparation, but not Inhibitory Control, During Simple Reaction-Time Performance. *Front Integr Neurosci*, 4, 124. <https://doi.org/10.3389/fnint.2010.00124>
- Snyder, L. H., Batista, A. P., & Andersen, R. A. (1997). Coding of intention in the posterior parietal cortex. *Nature*, 386(6621), 167-170. <https://doi.org/10.1038/386167a0>
- Snyder, L. H., Batista, A. P., & Andersen, R. A. (2000). Intention-related activity in the posterior parietal cortex: a review. *Vision Res*, 40(10-12), 1433-1441. [https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(00\)00052-3](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(00)00052-3)
- Sohn, J. W., & Lee, D. (2007). Order-dependent modulation of directional signals in the supplementary and presupplementary motor areas. *J Neurosci*, 27(50), 13655-13666. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2982-07.2007>
- Solé, F., Smith, R., Coillot, T., de Bast, E., & Smith, T. (2014). Dental and tarsal anatomy of 'Miacid' latouri and a phylogenetic analysis of the earliest carnivoriforms (Mammalia, Carnivoramorpha). *Journal of Vertebrate Paleontology*, 34(1), 1-21. <https://doi.org/10.1080/02724634.2013.793195>
- Spedden, M. E., Beck, M. M., West, T. O., Farmer, S. F., Nielsen, J. B., & Lundbye-Jensen, J. (2022). Dynamics of cortical and corticomuscular connectivity during planning and execution of visually guided steps in humans. *Cereb Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac066>
- Spedden, M. E., Choi, J. T., Nielsen, J. B., & Geertsen, S. S. (2019). Corticospinal control of normal and visually guided gait in healthy older and younger adults. *Neurobiol Aging*, 78, 29-41. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.005>
- Springer, M. S., Meredith, R. W., Gatesy, J., Emerling, C. A., Park, J., Rabosky, D. L., Stadler, T., Steiner, C., Ryder, O. A., Janecka, J. E., Fisher, C. A., & Murphy, W. J. (2012). Macroevolutionary dynamics and historical biogeography of primate diversification inferred from a species supermatrix. *PLoS One*, 7(11), e49521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049521>

- Srinivasan, M. V., Zhang, S., Altwein, M., & Tautz, J. (2000). Honeybee navigation: nature and calibration of the "odometer". *Science*, 287(5454), 851-853. <https://doi.org/10.1126/science.287.5454.851>
- Stapley, P. J., & Drew, T. (2009). The pontomedullary reticular formation contributes to the compensatory postural responses observed following removal of the support surface in the standing cat. *J Neurophysiol*, 101(3), 1334-1350. <https://doi.org/10.1152/jn.91013.2008>
- Stein, P. S. (2018). Central pattern generators in the turtle spinal cord: selection among the forms of motor behaviors. *J Neurophysiol*, 119(2), 422-440. <https://doi.org/10.1152/jn.00602.2017>
- Stein, P. S. (2008). Motor pattern deletions and modular organization of turtle spinal cord. *Brain Res Rev*, 57(1), 118-124. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.07.008>
- Steinberg, R. H., Reid, M., & Lacy, P. L. (1973). The distribution of rods and cones in the retina of the cat (*Felis domesticus*). *J Comp Neurol*, 148(2), 229-248. <https://doi.org/10.1002/cne.901480209>
- Stepień, I. (1974). The magnet reaction, a symptom of prefrontal ablation. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 34(1), 145-160.
- Stepniewska, I., Fang, P. C., & Kaas, J. H. (2005). Microstimulation reveals specialized subregions for different complex movements in posterior parietal cortex of prosimian galagos. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(13), 4878-4883. <https://doi.org/10.1073/pnas.0501048102>
- Stepniewska, I., Fang, P. C., & Kaas, J. H. (2009). Organization of the posterior parietal cortex in galagos: I. Functional zones identified by microstimulation. *J Comp Neurol*, 517(6), 765-782. <https://doi.org/10.1002/cne.22181>
- Stepniewska, I., Preuss, T. M., & Kaas, J. H. (1993). Architectonics, somatotopic organization, and ipsilateral cortical connections of the primary motor area (M1) of owl monkeys. *J Comp Neurol*, 330(2), 238-271. <https://doi.org/10.1002/cne.903300207>
- Stepniewska, I., Preuss, T. M., & Kaas, J. H. (2006). Ipsilateral cortical connections of dorsal and ventral premotor areas in New World owl monkeys. *J Comp Neurol*, 495(6), 691-708. <https://doi.org/10.1002/cne.20906>

- Stewart, E. E. M., Valsecchi, M., & Schutz, A. C. (2020). A review of interactions between peripheral and foveal vision. *J Vis*, 20(12), 2. <https://doi.org/10.1167/jov.20.12.2>
- Stoffregen, T. A., & Riccio, G. E. (1990). Responses to Optical Looming in the Retinal Center and Periphery. *Ecological Psychology*, 2(3), 251-274. [https://doi.org/10.1207/s15326969eco0203\\_3](https://doi.org/10.1207/s15326969eco0203_3)
- Stout, J. D. (1917). On the Motor Functions of the Cerebral Cortex of the Cat. *Psychobiology*, 1, 177-229.
- Strick, P. L., & Kim, C. C. (1978). Input to primate motor cortex from posterior parietal cortex (area 5). I. Demonstration by retrograde transport. *Brain Res*, 157(2), 325-330. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90035-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90035-5)
- Stuphorn, V. (2015). The role of supplementary eye field in goal-directed behavior. *J Physiol Paris*, 109(1-3), 118-128. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2015.02.002>
- Sun, H., & Frost, B. J. (1998). Computation of different optical variables of looming objects in pigeon nucleus rotundus neurons. *Nat Neurosci*, 1(4), 296-303. <https://doi.org/10.1038/1110>
- Sun, H. J., Carey, D. P., & Goodale, M. A. (1992). A mammalian model of optic-flow utilization in the control of locomotion. *Exp Brain Res*, 91(1), 171-175. <https://doi.org/10.1007/BF00230026>
- Sussman, R. W. (1991). Primate origins and the evolution of angiosperms. *Am J Primatol*, 23(4), 209-223. <https://doi.org/10.1002/ajp.1350230402>
- Sussman, R. W., Tab Rasmussen, D., & Raven, P. H. (2013). Rethinking primate origins again. *Am J Primatol*, 75(2), 95-106. <https://doi.org/10.1002/ajp.22096>
- Sustaita, D., Pouydebat, E., Manzano, A., Abdala, V., Hertel, F., & Herrel, A. (2013). Getting a grip on tetrapod grasping: form, function, and evolution. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 88(2), 380-405. <https://doi.org/10.1111/brv.12010>
- Suzuki, M., Miyai, I., Ono, T., & Kubota, K. (2008). Activities in the frontal cortex and gait performance are modulated by preparation. An fNIRS study. *Neuroimage*, 39(2), 600-607. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.044>

- Symonds, L. L., & Rosenquist, A. C. (1984). Corticocortical connections among visual areas in the cat. *J Comp Neurol*, 229(1), 1-38. <https://doi.org/10.1002/cne.902290103>
- Takakusaki, K. (2017). Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *J Mov Disord*, 10(1), 1-17. <https://doi.org/10.14802/jmd.16062>
- Takakusaki, K., Chiba, R., Nozu, T., & Okumura, T. (2016). Brainstem control of locomotion and muscle tone with special reference to the role of the mesopontine tegmentum and medullary reticulospinal systems. *J Neural Transm (Vienna)*, 123(7), 695-729. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1475-4>
- Takeuchi, D., Roy, D., Muralidhar, S., Kawai, T., Bari, A., Lovett, C., Sullivan, H. A., Wickersham, I. R., & Tonegawa, S. (2022). Cingulate-motor circuits update rule representations for sequential choice decisions. *Nat Commun*, 13(1), 4545. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32142-1>
- Tanji, J. (1994). The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci Res*, 19(3), 251-268. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(94\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0168-0102(94)90038-8)
- Tanji, J., & Hoshi, E. (2001). Behavioral planning in the prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol*, 11(2), 164-170. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00192-6](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00192-6)
- Tanji, J., & Hoshi, E. (2008). Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. *Physiol Rev*, 88(1), 37-57. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2007>
- Tanji, J., & Kurata, K. (1982). Comparison of movement-related activity in two cortical motor areas of primates. *J Neurophysiol*, 48(3), 633-653. <https://doi.org/10.1152/jn.1982.48.3.633>
- Tanji, J., & Kurata, K. (1981). Contrasting neuronal activity in the ipsilateral and contralateral supplementary motor areas in relation to a movement of monkey's distal hindlimb. *Brain Res*, 222(1), 155-158. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)90951-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)90951-3)
- Tanji, J., Okano, K., & Sato, K. C. (1988). Neuronal activity in cortical motor areas related to ipsilateral, contralateral, and bilateral digit movements of the monkey. *J Neurophysiol*, 60(1), 325-343. <https://doi.org/10.1152/jn.1988.60.1.325>
- Tanji, J., & Shima, K. (1994). Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature*, 371(6496), 413-416. <https://doi.org/10.1038/371413a0>

- Tanne-Gariepy, J., Rouiller, E. M., & Boussaoud, D. (2002). Parietal inputs to dorsal versus ventral premotor areas in the macaque monkey: evidence for largely segregated visuomotor pathways. *Exp Brain Res*, *145*(1), 91-103. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1078-9>
- Tanne, J., Boussaoud, D., Boyer-Zeller, N., & Rouiller, E. M. (1995). Direct visual pathways for reaching movements in the macaque monkey. *Neuroreport*, *7*(1), 267-272. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8742467>
- Telonio, A., Blanchet, S., Maganaris, C. N., Baltzopoulos, V., & McFadyen, B. J. (2013). The detailed measurement of foot clearance by young adults during stair descent. *J Biomech*, *46*(7), 1400-1402. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.02.013>
- Thura, D., & Cisek, P. (2014). Deliberation and commitment in the premotor and primary motor cortex during dynamic decision making. *Neuron*, *81*(6), 1401-1416. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.031>
- Thura, D., & Cisek, P. (2020). Microstimulation of dorsal premotor and primary motor cortex delays the volitional commitment to an action choice. *J Neurophysiol*, *123*(3), 927-935. <https://doi.org/10.1152/jn.00682.2019>
- Tomassini, V., Jbabdi, S., Klein, J. C., Behrens, T. E., Pozzilli, C., Matthews, P. M., Rushworth, M. F., & Johansen-Berg, H. (2007). Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human lateral premotor cortex identifies dorsal and ventral subregions with anatomical and functional specializations. *J Neurosci*, *27*(38), 10259-10269. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2144-07.2007>
- Torres, E. B., Quian Quiroga, R., Cui, H., & Buneo, C. A. (2013). Neural correlates of learning and trajectory planning in the posterior parietal cortex. *Front Integr Neurosci*, *7*, 39. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00039>
- Toussaint, S., Llamasi, A., Morino, L., & Youlatos, D. (2020). The Central Role of Small Vertical Substrates for the Origin of Grasping in Early Primates. *Curr Biol*, *30*(9), 1600-1613 e1603. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.02.012>
- Toussaint, S., Reghem, E., Chotard, H., Herrel, A., Ross, C. F., & Pouydebat, E. (2013). Food acquisition on arboreal substrates by the grey mouse lemur: implication for primate grasping evolution. *Journal of Zoology*, *291*(4), 235-242. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jzo.12073>

- Touvykine, B., Elgbeili, G., Quessy, S., & Dancause, N. (2020). Interhemispheric modulations of motor outputs by the rostral and caudal forelimb areas in rats. *J Neurophysiol*, 123(4), 1355-1368. <https://doi.org/10.1152/jn.00591.2019>
- Travis, A. M. (1955). Neurological deficiencies after ablation of the precentral motor area in *Macaca mulatta*. *Brain*, 78(2), 155-173. <https://doi.org/10.1093/brain/78.2.155>
- Tresch, M. C., & Jarc, A. (2009). The case for and against muscle synergies. *Curr Opin Neurobiol*, 19(6), 601-607. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2009.09.002>
- Tresilian, J. R. (1999). Visually timed action: time-out for 'tau'? *Trends Cogn Sci*, 3(8), 301-310. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(99\)01352-2](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(99)01352-2)
- Tseng, Z. J., Wang, X., Slater, G. J., Takeuchi, G. T., Li, Q., Liu, J., & Xie, G. (2014). Himalayan fossils of the oldest known pantherine establish ancient origin of big cats. *Proc Biol Sci*, 281(1774), 20132686. <https://doi.org/10.1098/rspb.2013.2686>
- Turano, K. A., Yu, D., Hao, L., & Hicks, J. C. (2005). Optic-flow and egocentric-direction strategies in walking: central vs peripheral visual field. *Vision Res*, 45(25-26), 3117-3132. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2005.06.017>
- Ueno, M., & Yamashita, T. (2011). Kinematic analyses reveal impaired locomotion following injury of the motor cortex in mice. *Exp Neurol*, 230(2), 280-290. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.05.006>
- Uesaki, M., & Ashida, H. (2015). Optic-flow selective cortical sensory regions associated with self-reported states of vection. *Front Psychol*, 6, 775. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00775>
- Ungerleider, L., & Mishkin, M. (1982). *Two cortical visual systems*. MIT Press: Cambridge, MA.
- Upham, N. S., Esselstyn, J. A., & Jetz, W. (2019). Inferring the mammal tree: Species-level sets of phylogenies for questions in ecology, evolution, and conservation. *PLoS Biol*, 17(12), e3000494. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000494>
- Van Valkenburgh, B. (2007). Deja vu: the evolution of feeding morphologies in the Carnivora. *Integr Comp Biol*, 47(1), 147-163. <https://doi.org/10.1093/icb/icm016>

- Vater, C., Wolfe, B., & Rosenholtz, R. (2022). Peripheral vision in real-world tasks: A systematic review. *Psychon Bull Rev*, 29(5), 1531-1557. <https://doi.org/10.3758/s13423-022-02117-w>
- Veilleux, C. C., & Kirk, E. C. (2014). Visual acuity in mammals: effects of eye size and ecology. *Brain Behav Evol*, 83(1), 43-53. <https://doi.org/10.1159/000357830>
- Velliste, M., Perel, S., Spalding, M. C., Whitford, A. S., & Schwartz, A. B. (2008). Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature*, 453(7198), 1098-1101. <https://doi.org/10.1038/nature06996>
- Vogt, C., & Vogt, O. (1919). Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J Psychol Neurol*, 25, 279-468.
- Von Economo, C., & Koskinas, G. N. (1925). *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Textband und Atlas*. Springer.
- Wagner, J., Solis-Escalante, T., Scherer, R., Neuper, C., & Muller-Putz, G. (2014). It's how you get there: walking down a virtual alley activates premotor and parietal areas. *Front Hum Neurosci*, 8, 93. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00093>
- Wall, M. B., & Smith, A. T. (2008). The representation of egomotion in the human brain. *Curr Biol*, 18(3), 191-194. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.12.053>
- Wallace, I. J., & Demes, B. (2008). Symmetrical gaits of *Cebus apella*: implications for the functional significance of diagonal sequence gait in primates. *Journal of Human Evolution*, 54(6), 783-794. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2007.10.008>
- Wallis, J. D., & Miller, E. K. (2003). From rule to response: neuronal processes in the premotor and prefrontal cortex. *J Neurophysiol*, 90(3), 1790-1806. <https://doi.org/10.1152/jn.00086.2003>
- Wand, P., Prochazka, A., & Sontag, K. H. (1980). Neuromuscular responses to gait perturbations in freely moving cats. *Exp Brain Res*, 38(1), 109-114. <https://doi.org/10.1007/BF00237937>
- Wang, C., Wai, Y., Weng, Y., Yu, J., & Wang, J. (2008). The cortical modulation from the external cues during gait observation and imagination. *Neurosci Lett*, 443(3), 232-235. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.07.084>



- Wang, J., Wai, Y., Weng, Y., Ng, K., Huang, Y. Z., Ying, L., Liu, H., & Wang, C. (2009). Functional MRI in the assessment of cortical activation during gait-related imaginary tasks. *J Neural Transm (Vienna)*, *116*(9), 1087-1092. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0269-y>
- Wang, S., Itthipuripat, S., & Ku, Y. (2019). Electrical Stimulation Over Human Posterior Parietal Cortex Selectively Enhances the Capacity of Visual Short-Term Memory. *J Neurosci*, *39*(3), 528-536. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1959-18.2018>
- Wang, Y., & Frost, B. J. (1992). Time to collision is signalled by neurons in the nucleus rotundus of pigeons. *Nature*, *356*(6366), 236-238. <https://doi.org/10.1038/356236a0>
- Wang, Y., Isoda, M., Matsuzaka, Y., Shima, K., & Tanji, J. (2005). Prefrontal cortical cells projecting to the supplementary eye field and presupplementary motor area in the monkey. *Neurosci Res*, *53*(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2005.05.005>
- Wardle, S. G., Bex, P. J., Cass, J., & Alais, D. (2012). Stereoacuity in the periphery is limited by internal noise. *J Vis*, *12*(6), 12. <https://doi.org/10.1167/12.6.12>
- Warren, P. A., & Rushton, S. K. (2009). Perception of scene-relative object movement: Optic flow parsing and the contribution of monocular depth cues. *Vision Res*, *49*(11), 1406-1419. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2009.01.016>
- Warren, R. A., Zhang, Q., Hoffman, J. R., Li, E. Y., Hong, Y. K., Bruno, R. M., & Sawtell, N. B. (2021). A rapid whisker-based decision underlying skilled locomotion in mice. *Elife*, *10*. <https://doi.org/10.7554/eLife.63596>
- Warren, W. H., Jr., & Hannon, D. J. (1990). Eye movements and optical flow. *J Opt Soc Am A*, *7*(1), 160-169. <https://doi.org/10.1364/josaa.7.000160>
- Warren, W. H., Jr., Kay, B. A., Zosh, W. D., Duchon, A. P., & Sahuc, S. (2001). Optic flow is used to control human walking. *Nat Neurosci*, *4*(2), 213-216. <https://doi.org/10.1038/84054>
- Warren, W. H., & Kurtz, K. J. (1992). The role of central and peripheral vision in perceiving the direction of self-motion. *Percept Psychophys*, *51*(5), 443-454. <https://doi.org/10.3758/bf03211640>
- Watanabe, T., Hanajima, R., Shirota, Y., Tsutsumi, R., Shimizu, T., Hayashi, T., Terao, Y., Ugawa, Y., Katsura, M., Kunimatsu, A., Ohtomo, K., Hirose, S., Miyashita, Y., & Konishi, S. (2015). Effects of rTMS of pre-supplementary motor area on fronto basal

- ganglia network activity during stop-signal task. *J Neurosci*, 35(12), 4813-4823. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3761-14.2015>
- Weinrich, M., & Wise, S. P. (1982). The premotor cortex of the monkey. *J Neurosci*, 2(9), 1329-1345. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7119878>
- Welchman, A. E. (2016). The Human Brain in Depth: How We See in 3D. *Annu Rev Vis Sci*, 2, 345-376. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-111815-114605>
- Westendorff, S., Klaes, C., & Gail, A. (2010). The cortical timeline for deciding on reach motor goals. *J Neurosci*, 30(15), 5426-5436. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4628-09.2010>
- Weyand, T. G., & Gafka, A. C. (1998). Activity of neurons in area 6 of the cat during fixation and eye movements. *Vis Neurosci*, 15(1), 123-140. <https://doi.org/10.1017/s0952523898151088>
- Weyand, T. G., Updyke, B. V., & Gafka, A. C. (1999). Widespread distribution of visual responsiveness in frontal, prefrontal, and prelimbic cortical areas of the cat: an electrophysiologic investigation. *J Comp Neurol*, 405(1), 99-127. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022199>
- Whishaw, I. Q. (2003). Did a change in sensory control of skilled movements stimulate the evolution of the primate frontal cortex? *Behav Brain Res*, 146(1-2), 31-41. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.027>
- Whishaw, I. Q., Travis, S. G., Koppe, S. W., Sacrey, L. A., Gholamrezaei, G., & Gorny, B. (2010). Hand shaping in the rat: conserved release and collection vs. flexible manipulation in overground walking, ladder rung walking, cylinder exploration, and skilled reaching. *Behav Brain Res*, 206(1), 21-31. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.08.030>
- Widajewicz, W., Kably, B., & Drew, T. (1994). Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. II. Cells related to the hindlimbs. *J Neurophysiol*, 72(5), 2070-2089. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.5.2070>
- Wilkie, R. M., & Wann, J. P. (2003). Eye-movements aid the control of locomotion. *Journal of Vision*, 3(11), 3-3. <https://doi.org/10.1167/3.11.3> %J Journal of Vision

- Wilkinson, E. J., & Sherk, H. A. (2005). The use of visual information for planning accurate steps in a cluttered environment. *Behav Brain Res*, *164*(2), 270-274. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.06.023>
- Williams, C. M., & Kramer, E. M. (2010). The advantages of a tapered whisker. *PLoS One*, *5*(1), e8806. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008806>
- Wise, S. P. (1985). The primate premotor cortex: past, present, and preparatory. *Annu Rev Neurosci*, *8*, 1-19. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.08.030185.000245>
- Wise, S. P. (2006). The ventral premotor cortex, corticospinal region C, and the origin of primates. *Cortex*, *42*(4), 521-524. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70391-5](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70391-5)
- Wise, S. P., Boussaoud, D., Johnson, P. B., & Caminiti, R. (1997). Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci*, *20*, 25-42. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.20.1.25>
- Wong, C., & Lomber, S. G. (2017). Reversible Cooling-induced Deactivations to Study Cortical Contributions to Obstacle Memory in the Walking Cat. *J Vis Exp*(130). <https://doi.org/10.3791/56196>
- Wong, C., & Lomber, S. G. (2019). Stable Delay Period Representations in the Posterior Parietal Cortex Facilitate Working-Memory-Guided Obstacle Negotiation. *Curr Biol*, *29*(1), 70-80 e73. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.11.021>
- Wong, C., Pearson, K. G., & Lomber, S. G. (2018a). Contributions of Parietal Cortex to the Working Memory of an Obstacle Acquired Visually or Tactilely in the Locomoting Cat. *Cereb Cortex*, *28*(9), 3143-3158. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx186>
- Wong, C., Wong, G., Pearson, K. G., & Lomber, S. G. (2018b). Memory-Guided Stumbling Correction in the Hindlimb of Quadrupeds Relies on Parietal Area 5. *Cereb Cortex*, *28*(2), 561-573. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw391>
- Woolsey, C. N., Settlage, P. H., Meyer, D. R., Sencer, W., Pinto Hamuy, T., & Travis, A. M. (1952). Patterns of localization in precentral and "supplementary" motor areas and their relation to the concept of a premotor area. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, *30*, 238-264. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12983675>
- Wu, C. W., Bichot, N. P., & Kaas, J. H. (2000). Converging evidence from microstimulation, architecture, and connections for multiple motor areas in the frontal and cingulate

- cortex of prosimian primates. *J Comp Neurol*, 423(1), 140-177.  
[https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20000717\)423:1<140::aid-cne12>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20000717)423:1<140::aid-cne12>3.0.co;2-3)
- Wu, J., Yonezawa, T., & Kishino, H. (2017). Rates of Molecular Evolution Suggest Natural History of Life History Traits and a Post-K-Pg Nocturnal Bottleneck of Placentals. *Curr Biol*, 27(19), 3025-3033 e3025. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.08.043>
- Wu, W., Black, M. J., Mumford, D., Gao, Y., Bienenstock, E., & Donoghue, J. P. (2004). Modeling and decoding motor cortical activity using a switching Kalman filter. *IEEE Trans Biomed Eng*, 51(6), 933-942. <https://doi.org/10.1109/TBME.2004.826666>
- Wu, Y., Fan, L., Bai, L., Li, Q., Gu, H., Sun, C., Jiang, T., & Feng, J. (2022). Ambush predation and the origin of euprimates. *Sci Adv*, 8(37), eabn6248.  
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abn6248>
- Wylie, D. R. (2013). Processing of visual signals related to self-motion in the cerebellum of pigeons. *Front Behav Neurosci*, 7, 4. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00004>
- Xing, D., Aghagolzadeh, M., Truccolo, W., & Borton, D. (2019). Low-Dimensional Motor Cortex Dynamics Preserve Kinematics Information During Unconstrained Locomotion in Nonhuman Primates. *Front Neurosci*, 13, 1046.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01046>
- Xing, D., Truccolo, W., & Borton, D. A. (2022). Emergence of distinct neural subspaces in motor cortical dynamics during volitional adjustments of ongoing locomotion. *J Neurosci*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0746-22.2022>
- Yada, T., & Kawasaki, T. (2022). Circumscribed supplementary motor area injury with gait apraxia including freezing of gait and shuffling gait: a case report. *Neurocase*, 28(2), 231-234. <https://doi.org/10.1080/13554794.2022.2071628>
- Yamagata, T., Nakayama, Y., Tanji, J., & Hoshi, E. (2009). Processing of visual signals for direct specification of motor targets and for conceptual representation of action targets in the dorsal and ventral premotor cortex. *J Neurophysiol*, 102(6), 3280-3294.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00452.2009>
- Yang, H. S., Kwon, H. G., Hong, J. H., Hong, C. P., & Jang, S. H. (2011). The rubrospinal tract in the human brain: diffusion tensor imaging study. *Neurosci Lett*, 504(1), 45-48.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.08.054>

- Yeo, S. S., Chang, M. C., Kwon, Y. H., Jung, Y. J., & Jang, S. H. (2012). Corticoreticular pathway in the human brain: diffusion tensor tractography study. *Neurosci Lett*, *508*(1), 9-12. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.11.030>
- Yin, H. H. (2009). The role of the murine motor cortex in action duration and order. *Front Integr Neurosci*, *3*, 23. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.023.2009>
- Yokoyama, H., Kaneko, N., Masugi, Y., Ogawa, T., Watanabe, K., & Nakazawa, K. (2021). Gait-phase-dependent and gait-phase-independent cortical activity across multiple regions involved in voluntary gait modifications in humans. *Eur J Neurosci*, *54*(12), 8092-8105. <https://doi.org/10.1111/ejn.14867>
- Youssofzadeh, V., Zanotto, D., Wong-Lin, K., Agrawal, S. K., & Prasad, G. (2016). Directed Functional Connectivity in Fronto-Centroparietal Circuit Correlates With Motor Adaptation in Gait Training. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, *24*(11), 1265-1275. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2016.2551642>
- Yu, J., & Eidelberg, E. (1981). Effects of vestibulospinal lesions upon locomotor function in cats. *Brain Res*, *220*(1), 179-183. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)90222-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)90222-5)
- Yumiya, H., & Ghez, C. (1984). Specialized subregions in the cat motor cortex: anatomical demonstration of differential projections to rostral and caudal sectors. *Exp Brain Res*, *53*(2), 259-276. <https://doi.org/10.1007/BF00238155>
- Zeki, S. (2002). *A Vision of the Brain*. John Wiley & Sons. <https://books.google.ca/books?id=-hV7kQEACAAJ>
- Zilles, K., Schlaug, G., Geyer, S., Luppino, G., Matelli, M., Qu, M., Schleicher, A., & Schormann, T. (1996). Anatomy and transmitter receptors of the supplementary motor areas in the human and nonhuman primate brain. *Adv Neurol*, *70*, 29-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8615210>
- Zilles, K., Schlaug, G., Matelli, M., Luppino, G., Schleicher, A., Qu, M., Dabringhaus, A., Seitz, R., & Roland, P. E. (1995). Mapping of human and macaque sensorimotor areas by integrating architectonic, transmitter receptor, MRI and PET data. *J Anat*, *187* ( Pt 3)(Pt 3), 515-537. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8586553>
- Zimmermann, J. B., & Jackson, A. (2014). Closed-loop control of spinal cord stimulation to restore hand function after paralysis. *Front Neurosci*, *8*, 87. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00087>

Zimnik, A. J., Lara, A. H., & Churchland, M. M. (2019). Perturbation of Macaque Supplementary Motor Area Produces Context-Independent Changes in the Probability of Movement Initiation. *J Neurosci*, 39(17), 3217-3233.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2335-18.2019>

Zubair, H. N., Chu, K. M. I., Johnson, J. L., Rivers, T. J., & Beloozerova, I. N. (2019). Gaze coordination with strides during walking in the cat. *J Physiol*, 597(21), 5195-5229.  
<https://doi.org/10.1113/JP278108>