

Université de Montréal

**Rôle du cortex pariétal postérieur**  
**dans le processus d'intégration visuomotrice**  
**Connexions anatomiques avec le cortex moteur et activité**  
**cellulaire lors de la locomotion chez le chat**

par

**Jacques-Étienne Andújar**

Département de Physiologie

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures  
en vue de l'obtention du grade Philosophiae Doctor (Ph.D.)  
en Sciences Neurologiques

Août 2011

© Jacques-Étienne Andújar, 2011

Université de Montréal  
Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales

Cette thèse intitulée :

**Rôle du cortex pariétal postérieur  
dans le processus d'intégration visuomotrice  
Connexions anatomiques avec le cortex moteur et activité  
cellulaire lors de la locomotion chez le chat**

présentée par :

**Jacques-Étienne Andújar**

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Paul Cisek ..... Président-rapporteur  
Dr Trevor Drew ..... Directeur de recherche  
Dr John Kalaska ..... Membre du jury  
Dr Martin Deschênes ..... Examineur externe  
Dr Jean-François Bouchard ..... Représentant du Doyen de la FÉS

## Résumé

La progression d'un individu au travers d'un environnement diversifié dépend des informations visuelles qui lui permettent d'évaluer la taille, la forme ou même la distance et le temps de contact avec les obstacles dans son chemin. Il peut ainsi planifier en avance les modifications nécessaires de son patron locomoteur afin d'éviter ou enjamber ces entraves. Ce concept est aussi applicable lorsque le sujet doit atteindre une cible, comme un prédateur tentant d'attraper sa proie en pleine course. Les structures neurales impliquées dans la genèse des modifications volontaires de mouvements locomoteurs ont été largement étudiées, mais relativement peu d'information est présentement disponible sur les processus intégrant l'information visuelle afin de planifier ces mouvements. De nombreux travaux chez le primate suggèrent que le cortex pariétal postérieur (CPP) semble jouer un rôle important dans la préparation et l'exécution de mouvements d'atteinte visuellement guidés. Dans cette thèse, nous avons investigué la proposition que le CPP participe similairement dans la planification et le contrôle de la locomotion sous guidage visuel chez le chat.

Dans notre première étude, nous avons examiné l'étendue des connexions cortico-corticales entre le CPP et les aires motrices plus frontales, particulièrement le cortex moteur, à l'aide d'injections de traceurs fluorescents rétrogrades. Nous avons cartographié la surface du cortex moteur de chats anesthésiés afin d'identifier les représentations somatotopiques distales et proximales du membre antérieur dans la partie rostrale du cortex moteur, la représentation du membre antérieur située dans la partie caudale de l'aire motrice, et enfin la représentation du membre postérieur. L'injection de différents traceurs rétrogrades dans deux régions motrices sélectionnées par chat nous a permis de visualiser la densité des projections divergentes et convergentes pariétales, dirigées vers ces sites moteurs. Notre analyse a révélé une organisation topographique distincte de connexions du CPP avec toutes les régions motrices identifiées. En particulier, nous avons noté que la représentation caudale du membre antérieur reçoit majoritairement des projections du côté rostral du sillon

pariétal, tandis que la partie caudale du CPP projette fortement vers la représentation rostrale du membre antérieur. Cette dernière observation est particulièrement intéressante, parce que le côté caudal du sillon pariétal reçoit de nombreux inputs visuels et sa cible principale, la région motrice rostrale, est bien connue pour être impliquée dans les fonctions motrices volontaires. Ainsi, cette étude anatomique suggère que le CPP, au travers de connexions étendues avec les différentes régions somatotopiques du cortex moteur, pourrait participer à l'élaboration d'un substrat neural idéal pour des processus tels que la coordination inter-membre, intra-membre et aussi la modulation de mouvements volontaires sous guidage visuel.

Notre deuxième étude a testé l'hypothèse que le CPP participe dans la modulation et la planification de la locomotion visuellement guidée chez le chat. En nous référant à la cartographie corticale obtenue dans nos travaux anatomiques, nous avons enregistré l'activité de neurones pariétaux, situés dans les portions des aires 5a et 5b qui ont de fortes connexions avec les régions motrices impliquées dans les mouvements de la patte antérieure. Ces enregistrements ont été effectués pendant une tâche de locomotion qui requiert l'enjambement d'obstacles de différentes tailles. En dissociant la vitesse des obstacles de celle du tapis sur lequel le chat marche, notre protocole expérimental nous a aussi permis de mettre plus d'emphasis sur l'importance de l'information visuelle et de la séparer de l'influx proprioceptif généré pendant la locomotion. Nos enregistrements ont révélé deux groupes de cellules pariétales activées en relation avec l'enjambement de l'obstacle : une population, principalement située dans l'aire 5a, qui décharge seulement pendant le passage du membre au dessus de l'entrave (cellules spécifiques au mouvement) et une autre, surtout localisée dans l'aire 5b, qui est activée au moins un cycle de marche avant l'enjambement (cellules anticipatrices). De plus, nous avons observé que l'activité de ces groupes neuronaux, particulièrement les cellules anticipatrices, était amplifiée lorsque la vitesse des obstacles était dissociée de celle du tapis roulant, démontrant l'importance grandissante de la vision lorsque la tâche devient plus difficile. Enfin, un grand nombre des cellules activées spécifiquement pendant l'enjambement démontraient une corrélation soutenue de leur activité avec le membre controlatéral, même s'il ne menait pas dans le

mouvement (cellules unilatérales). Inversement, nous avons noté que la majorité des cellules anticipatrices avaient plutôt tendance à maintenir leur décharge en phase avec l'activité musculaire du premier membre à enjamber l'obstacle, indépendamment de sa position par rapport au site d'enregistrement (cellules bilatérales). Nous suggérons que cette disparité additionnelle démontre une fonction diversifiée de l'activité du CPP. Par exemple, les cellules unilatérales pourraient moduler le mouvement du membre controlatéral au-dessus de l'obstacle, qu'il mène ou suive dans l'ordre d'enjambement, tandis que les neurones bilatéraux sembleraient plutôt spécifier le type de mouvement volontaire requis pour éviter l'entrave.

Ensembles, nos observations indiquent que le CPP a le potentiel de moduler l'activité des centres moteurs au travers de réseaux corticaux étendus et contribue à différents aspects de la locomotion sous guidage visuel, notamment l'initiation et l'ajustement de mouvements volontaires des membres antérieurs, mais aussi la planification de ces actions afin d'adapter la progression de l'individu au travers d'un environnement complexe.

**Mots-clés** : cortex pariétal postérieur, cortex moteur, traceur rétrograde, projection cortico-corticale, modification de la locomotion, planification du mouvement, chat.

## Abstract

When progressing through a varied environment, an individual will depend on visual information to evaluate the size, shape or the distance and time to contact of objects in his path. This will allow him to plan in advance the gait requirements necessary to avoid or step over these obstacles. This concept is also applicable in situations where the subject must reach a target, as with a predator chasing down its prey. The neural structures involved in generating voluntary gait modifications during locomotion have been extensively studied, but relatively little information is available on the processes that integrate visual information to plan these movements. Numerous studies in the primate suggest that the posterior parietal cortex (PPC) plays an important role in the preparation and execution of visually-guided reaching movements. In this thesis, we investigated the proposition that the PPC is similarly involved in the planning and control of visually-guided locomotion in the cat.

Our first study examined the extent of cortico-cortical connections between the PPC and the more frontal motor areas, particularly the motor cortex, using injections of fluorescent retrograde tracers. We mapped the cortical surface of anaesthetized cats to identify the somatotopical representations of the distal and proximal forelimb in the rostral portion of the motor cortex, the forelimb representation in the caudal motor area, and also the hindlimb representation. The injection of different tracers in two selected regions, for every cat, allowed us to visualize the density of divergent and convergent parietal projections to these motor sites. Our analysis revealed a distinct topographical organization of parietal connections with all of the identified motor regions. In particular, the caudal motor representation of the forelimb primarily received projections from the rostral bank of the parietal cortex, while the caudal portion of the PPC strongly projected to the rostral forelimb representation. The latter observation is particularly interesting, since the caudal bank of the PPC receives numerous visual inputs and its target, the rostral motor region, is well-known for its involvement in voluntary motor functions. Therefore, this study suggests that the PPC, through extensive connections

with the different somatotopic representations of the motor cortex, could constitute an ideal neural substrate for processes such as inter- and intra-limb coordination, as well as the modulation of visually-guided voluntary movements.

Our second study tested the hypothesis that the PPC participates in the modulation and planning of voluntary gait modifications during locomotion in the cat. Using the cortical mapping established in our anatomical study, we recorded the activity of parietal neurons, localized in parts of areas 5a and 5b which are known to project strongly towards motor regions involved in forelimb movements. These recordings were obtained during a locomotion task requiring the cat to step over several obstacles of different sizes. By dissociating the speed of the obstacles from that of the treadmill onto which the cat is walking, our experimental protocol also allows us to increase the importance of visual information from the obstacles and to separate it from the influx of proprioceptive influx generated during locomotion. Our recordings revealed two groups of parietal cells on the basis of their activity in relation with the step over the obstacle: one population, mostly localized in area 5a, discharged solely as the lead forelimb passed over the obstacle (step-related cells), and another group, mainly found in area 5b, that showed significant activity at least one step cycle before the gait modification (step-advanced cells). Additionally, we observed an increase of cell activity in these groups, but particularly in step-advanced cells, when the speed of the obstacles was dissociated from that of the treadmill, demonstrating the growing importance of visual information as the task's difficulty is increased. Finally, a great number of step-related cells were found to discharge specifically in correlation with muscle activity in the contralateral forelimb, regardless of whether or not it led over the obstacle (limb-specific cells). Inversely, the majority of step-advanced neurons tended to maintain their discharge in phase with the leading limb during the gait modification, independently of its position in relation with the recording site (limb-independent cells). We suggest that this additional disparity indicates diversified functions in PPC activity. For example, limb-specific cells could be involved in modulating the movement of the contralateral forelimb over the obstacle, regardless of its order of passage, while limb-independent neurons could instead specify the type of voluntary movement required to overcome the obstacle.

Together, our observations indicate that the PPC can potentially influence the activity of motor centers through extensive cortical networks, and contributes to different aspects of visually-guided locomotion, such as initiation and modulation of voluntary forelimb movements, as well as the planning of these gait modifications to allow an individual to walk through a complex environment.

**Keywords** : posterior parietal cortex, motor cortex, retrograde tracers, cortico-cortical projection, gait modification, planning of movement, cat.



## Table des matières

Résumé.....	III
Abstract.....	VI
Liste des tableaux.....	XV
Liste des figures.....	XVI
Liste des abréviations.....	XVIII
Remerciements.....	XXI
<b>Introduction générale .....</b>	<b>1</b>
1. Contrôle neural de la locomotion : une organisation hiérarchique .....	3
1.1 Générateurs du patron locomoteur – les circuits interneuronaux spinaux .....	3
1.2 Modulation du patron locomoteur – les afférences cutanées et proprioception.....	6
1.2.1 Contribution des afférences cutanées.....	6
1.2.2 Contribution des afférences proprioceptives.....	7
1.3 Régulateurs de la locomotion – les voies descendantes supraspinales .....	10
1.3.1 Organisation du système médial .....	10
1.3.1.1 La formation réticulée.....	11
1.3.1.2 Les noyaux vestibulaires.....	12
1.3.2 Organisation du système latéral .....	14
1.3.2.1 Le cortex moteur .....	14
1.3.2.2 Le noyau rouge.....	18
1.3.3 Modulateur des voies médiales et latérales : le cervelet .....	19
1.4 Résumé.....	20
2. Contribution visuelle – la vision pendant l’action .....	22
2.1 L’utilisation du flux optique pour guider la marche .....	22
2.2 Tau ( $\tau$ ) – déterminer le temps de contact avec un obstacle.....	25
2.3 Échantillonnage de l’environnement et fixation constante .....	27

2.4 Input visuel spécifique à l'enjambement d'obstacles : le champ visuel inférieur .....	29
2.5 Fondation anatomique - les voies visuelles ventrales et dorsales .....	30
3. Intégration et modulation des processus visuomoteurs - le Cortex Pariétal	
Postérieur .....	34
3.1 Historique.....	34
3.2 Anatomie générale et inter-connectivité du CPP .....	35
3.3 Associer perception et mouvement : intégration multi-sensorielle et représentations spatiales multimodales .....	37
3.4 Analyses préliminaires de l'activité du CPP pendant le mouvement .....	38
3.5 Division du cortex pariétal en régions fonctionnelles.....	40
3.5.1 Lobule pariétal inférieur.....	42
3.5.1.1 Aire 7a et aire intra-pariétale latérale (LIP).....	42
3.5.1.2 Aire intra-pariétale ventrale (VIP) et aire 7b .....	43
3.5.1.3 Aire intra-pariétale antérieure (AIP) .....	43
3.5.2 Lobule pariétal supérieur.....	44
3.5.2.1 Aires pariétales médiale-dorsale (MDP), 7m, et pariéto-occipitale (PO).....	45
3.5.2.2 Aires 5d et intra-pariétale médiale (MIP) .....	46
3.6 Contribution de l'aire 5 et de MIP à la planification et l'exécution des mouvements .....	48
3.6.1 Planification et exécution des mouvements visuellement guidés .....	50
3.6.2 Nature du signal pariétal – attention à la cible ou intention de bouger ? .....	52
3.6.2.1 L'attention.....	53
3.6.2.2 L'intention.....	54
3.6.3 Adaptations et corrections effectuées pendant le mouvement d'atteinte visuellement guidé .....	56
3.7 Contribution pariétale pendant la locomotion visuellement guidée chez le chat. 57	
3.7.1 Anatomie du CPP chez le chat.....	58

3.7.2 Activité du CPP félin lors des mouvements volontaires et contribution au contrôle de la locomotion.....	59
4. Objectifs et hypothèses de la thèse.....	61
<b>Article # 1.....</b>	<b>63</b>
<b>Organization of the projections from the posterior parietal cortex to the rostral and caudal regions of the motor cortex of the cat.....</b>	<b>63</b>
Abstract.....	64
Introduction.....	65
Materials and methods .....	68
Surgery .....	68
Identification of injection sites.....	68
SMI-32 staining.....	71
Data analysis .....	72
Results.....	75
Cytoarchitecture .....	75
Injections into the proximal and distal forelimb representations of the rostral motor cortex.....	76
Injections into the rostral and caudal forelimb representations .....	79
Injections into the hindlimb representation.....	80
Topographical organization and quantitative summary .....	80
Discussion.....	83
Technical considerations.....	83
Injections of dextran amine tracers .....	83
Method of analysis .....	84
Projections to the rostral and caudal motor cortex.....	86
Topographical organization .....	88
Projections from other cortical areas.....	90
Comparison with the primate .....	92
Conclusions.....	94

Acknowledgements .....	96
Literature cited .....	97
Figure legends .....	107
Tables and Figures .....	113
<b>Article # 2.....</b>	<b>129</b>
<b>A contribution of area 5 of the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion: limb-specific and limb-independent effects.....</b>	<b>129</b>
Abstract .....	130
Introduction .....	131
Materials and methods .....	134
Training and surgery .....	134
Protocol .....	135
Histology .....	137
Data analysis .....	137
Definitions .....	140
Results .....	141
Database .....	141
Parietal activity during normal locomotion: control task.....	141
Parietal activity during voluntary gait modifications.....	143
Step-related cells - Matched task: lead condition .....	144
Matched task: trail condition.....	145
Visual dissociation task.....	147
Step-advanced cells - Matched task: lead condition .....	149
Matched task: trail condition.....	150
Visual dissociation task.....	152
Antidromic identification .....	153
Localization.....	153
Receptive fields.....	153
Microstimulation.....	154
Relationship to saccades .....	155

Discussion .....	156
Contribution of the PPC to the control of locomotion .....	156
Lead condition: step-related neurons .....	156
Lead condition: step-advanced neurons .....	157
Trail condition.....	160
Comparison with the motor cortex.....	162
Contribution of other structures .....	164
Comparison with other experiments on PPC in cats.....	165
Localization of the cells and comparison with work in the primate .....	166
Conclusions .....	168
Acknowledgements .....	170
Grants .....	170
Literature cited .....	171
Figure legends .....	182
Tables and Figures .....	189
<b>Discussion générale .....</b>	<b>202</b>
5. Connectivité du cortex pariétal postérieur avec le cortex moteur.....	204
5.1 Représentations motrices rostrale et caudale du membre antérieur .....	204
5.2 Organisation topographique pariétale fidèle à la somatotopie motrice.....	208
5.3 Place du CPP dans l'organisation neurale hiérarchique du mouvement ?.....	211
6. Rôle du cortex pariétal dans la locomotion guidée visuellement.....	213
6.1 Tâche de locomotion et d'enjambement : stratégies comportementales et rôle du CPP.....	213
6.2 Contribution neurale du CPP au contrôle de la locomotion.....	215
6.2.1 Activité seulement pendant le mouvement d'enjambement .....	215
6.2.2 Activité anticipatrice à l'enjambement .....	218
6.2.3 Spécificité du membre utilisé : activité neurale unilatérale ou indépendante?.....	223
6.2.4 Comparaison avec les autres études du CPP chez le chat.....	228
7. Similarités morphologiques et fonctionnelles chez le primate .....	230

7.1 Similarités anatomiques .....	230
7.2 Similarités fonctionnelles.....	231
8. Mise en perspective et autres projets connexes à nos travaux .....	233
<b>Conclusion.....</b>	<b>236</b>
Bibliographie générale .....	238
Autres publications de l'auteur .....	282
Annexe #1 .....	283

## Liste des tableaux

### Article # 1

Table 1 - Résumé des injections de traceurs rétrogrades et nombre de neurones marqués pour chaque sujet .....	113
---	-----

### Article # 2

Table 1 - Classification des cellules activées lorsque le membre controlatéral au site d'enregistrement mène pendant l'enjambement .....	189
Table 2 - Moyenne des fréquences maximales de décharges neurales .....	190

## Liste des figures

### Introduction

Figure 1 - Représentation schématique de la voie visuelle dorsale .....	32
Figure 2 - Illustration du cerveau de primate spécifiant la position de différentes régions fonctionnelles du cortex pariétal postérieur .....	41

### Article # 1

Figure 1 - Illustration of cortical sulci and of motor, somatosensory and parietal regions in the cat .....	114
Figure 2 - Cytoarchitecture of the posterior parietal cortex .....	115
Figure 3 - Intracortical microstimulation and injection sites in the pericruciate cortex of cat Pcx2 .....	116
Figure 4 - Photomicrographs of retrogradely labeled cells .....	117
Figure 5 - Illustration of Texas Red and Fluorescein labeled cells in parasagittal sections of cat Pcx2 .....	118
Figure 6 - Distribution and density of retrogradely labeled cells following injections into the rostral forelimb motor region of cat Pcx2 .....	119
Figure 7 - Representation of the density contours (70%) of Texas Red and Fluorescein retrogradely labeled cells in cat Pcx2 .....	120
Figure 8 - Histograms showing the percentage of labeled cells found in different cortical areas following injections in cat Pcx2 .....	121
Figure 9 - Distribution and density of retrogradely labeled cells following injections into the rostral and caudal forelimb motor regions of cat Pcx9 .....	122
Figure 10 - Distribution and density of retrogradely labeled cells following injections into the hindlimb motor region of cat Pcx15 .....	123
Figure 11 - Comparison of retrograde tracer injection positions in all cats .....	124
Figure 12 - Superimposed density contours (70%) of selected groups of subjects indicated in figure 11 .....	125



Figure 13 - Superimposed density contours (50% and 90%) of selected groups of subjects indicated in figure 11 .....	126
Figure 14 - Histogram illustrating the average percentage of cells labeled in different cytoarchitectonic areas of groups selected in figure 11.....	127
Figure 15 - Summary of the distribution of parietal projections to distal / proximal forelimb and hindlimb representations of the motor cortex in the cat .....	128

## Article # 2

Figure 1 - Histological examples of parasagittal sections and reconstructed maps of the recording sites in cats PCM2 and PCM5 .....	191
Figure 2 - Phasic discharge and peak frequency during unobstructed locomotion (control condition) .....	192
Figure 3 - Discharge pattern of two examples of Step-related cells during control and when the contralateral forelimb leads over the obstacle .....	193
Figure 4 - Phasic discharge and peak frequency of all Step-related cells during steps over the obstacle when the contralateral forelimb leads .....	194
Figure 5 - Comparison of the discharge pattern of two cells when the contralateral limb leads over the obstacle (lead condition) and when it follows the ipsilateral limb (trail condition) .....	195
Figure 6 - Changes in phase and discharge frequency of Step-related cells when the contralateral limb leads or trails over the obstacle .....	196
Figure 7 - Changes in phase and discharge frequency of Step-related cells during the visual dissociation condition .....	197
Figure 8 - Discharge pattern of three examples of Step-advanced cells during control and when the contralateral forelimb leads over the obstacle .....	198
Figure 9 - Phasic discharge and peak frequency of all Step-advanced cells during steps over the obstacle when the contralateral forelimb leads (matched task) .....	199
Figure 10 - Comparison of the pattern of discharge activity of a Step-advanced cell in the lead and trail conditions in the matched task .....	200
Figure 11 - Changes in phase and discharge frequency of Step-advanced cells during the visual dissociation task .....	201

## Liste des abréviations

AF488 : Alexa-Fluor 488

AIP : aire intra-pariétale antérieure

ANS : fundus of ansate sulcus

Br : brachialis

c : caudal

CIB : cleidobrachialis

cm : centimètre

co : controlatéral

CPP : cortex pariétal postérieur

CRU : fundus of cruciate sulcus

DAB : glucose oxidase-diaminobenzidine-nickel method

ECR : extensor carpi radialis

EDC : extensor digitorum communis

EMG : activité électromyographique

F : Fluorescein

FL : forelimb

GCP : générateur central de patron

h : heure

HL : hindlimb

Hz : hertz

i : ipsilatéral

IV : intravenous

IU : international unit

kDa : kilodalton

kg : kilogramme

KHz : kilohertz

l : lateral

L-DOPA : précurseur noradrénergique

LFL : left forelimb

LIP : aire intra-pariétale latérale

LS : lateral sulcus

m : medial

M1 : cortex moteur

MDP : aire pariétale médiale-dorsale

mg : milligramme

min : minute

MIP : aire intra-pariétale médiale

MLR : région locomotrice mésencéphalique

mm : millimètre

ms : milliseconde

m/s : mètres/secondes

MW : molecular weight

MΩ : micro-ohm

NEXPO : negative exponentially weighted function

NHS : normal horse serum

nm : nanometer

p : proximal

PBS : phosphate-buffered saline

PO : aire pariéto-occipitale

PPC : posterior parietal cortex

PRR : parietal reach region

r : rostral

RFL : right forelimb

rl : rostralateral

rm : rostromedial

s : seconde

S1 : primary somatosensory cortex

SD : standard deviation

SMI-32 : monoclonal antibody to neurofilament protein

SpD : spinodeltoideus

SS : suprasylvian sulcus

TMS : stimulation magnétique trans-crâniale

TR : Texas Red

TriL : triceps brachii lateral head

TrM : teres major

$\mu$ A : micro-ampère

$\mu$ g : microgramme

$\mu$ l : microlitre

$\mu$ m : micromètre

VIP : aire intra-pariétale ventrale

4FL : forelimb representation

4FLc : caudal forelimb representation

4FLrl : distal forelimb representation

4FLrm : proximal forelimb representation

4HL : hindlimb representation

## Remerciements

C'est avec beaucoup de satisfaction et de fierté que je complète cette étape importante de ma vie. Je sors enrichi par cette expérience et déterminé de poursuivre d'autres projets dans les domaines de la recherche scientifique et médicale.

Tout ceci n'aurait pas été possible sans le support, le dévouement et la patience de mon cher directeur de recherche, Dr. Trevor Drew. Je lui dois beaucoup et j'espère atteindre la hauteur de ses espérances. Je souhaite remercier les membres de mon jury et les membres de mon comité de parrainage pour leur soutien et leurs recommandations. Merci aussi à la Faculté d'Études Supérieures de l'Université de Montréal et à mon superviseur pour leur support financier pendant mes études.

Les travaux de laboratoire n'auraient pas pu être réalisés sans l'aide inestimable de nos techniciennes Natacha De Sylva et France Lebel. Je remercie France Gauthier et Stéphane Ménard pour leur dévouement au bien-être des chats utilisés dans nos expériences. J'ai beaucoup apprécié l'assistance de Jeanne Lavoie pour l'histologie et de Philippe Drapeau dans les analyses de données. Je tiens aussi à remercier mes collègues et camarades de laboratoire pour leurs conversations divertissantes et pour nos activités sociales extracurriculaires (football et bière, paintball, « reaching and pointing tasks »).

Enfin, j'aimerais chaleureusement remercier les membres de ma famille pour leurs encouragements continuels au travers de ma carrière académique. En particulier, je tiens à exprimer toute ma gratitude à ma chère copine, et bientôt épouse, Chan-Monirat, pour son support dévoué et inconditionnel. Merci pour tout chérie.

*Cette thèse est dédiée à mon très cher père.  
Sa détermination, sa philosophie de vie et son propre cheminement  
académique ont toujours été une grande source d'inspiration.  
Gracias, amado padre.*

*... l'agir convenable est affaire d'observation, d'attention, d'incertitude, d'essais, et  
très souvent d'erreurs. Loin des formes substantielles et de la contemplation des idées,  
la vie pratique se définit par un retour constant aux choses et aux faits d'expérience.*

La théorie de la loi naturelle chez Locke et ses sources scholastiques.

Dr. Eduardo Andújar.

Thèse de Philosophie.

Université d'Ottawa, 1987.

# Introduction générale

La locomotion au travers d'un terrain semé d'obstacles requiert, tant chez l'homme que chez les animaux, l'enchaînement d'une série de différents processus neuronaux afin d'assurer une bonne négociation de l'environnement. Un individu doit pouvoir percevoir et encoder des stimuli provenant de nombreuses modalités sensorielles, porter son attention sur les signaux pertinents à la tâche en cours, intégrer cette information afin de planifier la réponse motrice appropriée et finalement initier ou diriger le déplacement volontaire requis.

L'accomplissement d'une telle tâche visuomotrice nécessite donc la contribution de structures corticales, tel que le cortex pariétal postérieur, qui peuvent intégrer l'influx d'information visuelle et proprioceptive afin de moduler et guider le contrôle volontaire de la locomotion. Ce contrôle ambulateur, effectué en partie au niveau du cortex moteur et du cervelet, influence à son tour l'activité intrinsèque des circuits interneuronaux spinaux afin d'assurer la coordination des muscles utilisés dans le cycle de marche.

L'interaction hiérarchique entre ces différentes structures permet alors une versatilité du contrôle de la marche et lui accorde la capacité de s'adapter en avance à un environnement très variable. Dans cette thèse, nous examinerons particulièrement les contributions du cortex pariétal postérieur aux mouvements volontaires et à la locomotion, mais nous décrirons d'abord les autres structures impliquées, afin d'établir l'importance relative du cortex pariétal dans le système locomoteur.

Nous amorcerons notre introduction générale avec une brève description des circuits spinaux impliqués dans l'initiation du rythme locomoteur de base chez le chat. Nous aborderons également l'importance des afférences cutanées et proprioceptives pour la modulation de la marche, ainsi que les caractéristiques régulatrices des différentes voies descendantes émergeant de plusieurs structures supraspinales. Nous décrirons en particulier les évidences de la contribution du cortex moteur et du cervelet au contrôle volontaire de la marche.

Par la suite, nous adresserons l'importance des inputs visuels pendant la locomotion, notamment l'utilisation du flux optique pour guider le sujet, ainsi que la capacité théorique de déterminer le temps de contact avec des entraves potentielles.

Enfin, nous examinerons en détail le rôle du cortex pariétal postérieur en temps que modulateur des effecteurs de la locomotion. Nous décrirons les capacités d'intégration multi-sensorielle qui permettent à cette structure d'élaborer une représentation codée multimodale de l'espace extra-corporel. Nous nous attarderons en particulier sur les évidences suggérant que les différentes aires du cortex pariétal postérieur emploient ce potentiel d'intégration multimodale pour guider et même planifier des mouvements volontaires visuellement guidés, tels que les gestes d'atteinte vers une cible perçue ou la locomotion dans un milieu semé d'entraves.

Ce résumé de la littérature scientifique nous permettra d'avancer nos propres hypothèses de recherche au sujet du rôle du cortex pariétal postérieur lors de la réalisation d'un mouvement volontaire sous contrôle visuel.

Dans le corps principal de cette thèse, nous exposerons les deux études centrales de notre recherche chez le chat intact. Notre premier article décrira en détail l'organisation anatomique des projections cortico-corticales provenant de différentes aires du cortex pariétal postérieur et dirigées vers des régions somatotopiquement définies du cortex moteur. Nous tenterons d'identifier la nature et l'étendue de ces projections afin de peut-être suggérer, grâce aux connaissances déjà établies dans la littérature, leur rôle d'un point de vue fonctionnel pendant la marche.

Notre seconde étude portera sur l'activité électrophysiologique des neurones du cortex pariétal postérieur pendant la locomotion sur un terrain semé d'obstacles. Nous nous concentrerons particulièrement sur les cellules démontrant des activités associées avec les mouvements des pattes antérieures. À l'aide de cette analyse, nous tenterons de démontrer que les différentes aires du cortex pariétal postérieur sont impliquées dans les transformations visuomotrices nécessaires lorsqu'un sujet doit effectuer des modifications volontaires et anticipées de sa marche.



# **1. Contrôle neural de la locomotion : une organisation**

## **hiérarchique**

Les nombreuses formes de locomotion, telles que la marche, la nage, le vol et la reptation, sont toutes caractérisées par une alternance rythmique et stéréotypée des membres ou des côtés du corps. Ces mouvements distinctifs sont influencés par les afférences périphériques sensorielles, et sont également modulés par l'interaction hiérarchique et organisée de nombreuses structures du système nerveux central, telles que la moelle épinière, les projections provenant du tronc cérébral et des régions supraspinales.

### **1.1 Générateurs du patron locomoteur – les circuits interneuronaux spinaux**

Au début du 20<sup>ième</sup> siècle, plusieurs expériences pionnières chez le chat et le chien ont révélé l'existence de réseaux spinaux capables de générer une activité rythmique alternée. Sherrington (1910a,b) a tout d'abord suggéré, grâce à des expériences chez l'animal spinalisé, que la locomotion est maintenue grâce à un simple enchaînement de réflexes générés par l'étirement séquentiel des muscles fléchisseurs et extenseurs des membres. Mais à l'aide de préparations avec transection spinale complète et déafférentation sensorielle, les expériences de Brown (1911) ont démontré que la moelle épinière, malgré son isolement des influences supraspinales et des afférences périphériques, conserve toujours la capacité intrinsèque de générer une activité élémentaire alternée et rythmique entre les muscles de flexion et d'extension. Cette observation a mené à la proposition que la locomotion était réalisée grâce à l'inhibition réciproque d'interneurones spinaux constituant des demi-centres extenseurs et fléchisseurs de la moelle épinière, créant ainsi l'alternance rythmique de l'activation des muscles fléchisseurs et extenseurs lors de la marche (Brown 1911, 1914; pour une revue : Stuart et Hultborn 2008).

Cette théorie de demi-centres a été reprise et approfondie par les expériences subséquentes de Jankowska et Lundberg chez le chat spinalisé (Eccles et Lundberg 1958; Jankowska et al 1965). En effet, la stimulation électrique des afférences impliquées dans le réflexe de flexion-extension entraînait normalement une activité de courte durée dans les motoneurones fléchisseurs et extenseurs de la moelle épinière, mais ils ont observé que l'administration du précurseur noradrénergique L-DOPA prolongeait cette activité considérablement, entraînant la locomotion (Jankowska et al 1967a). L'enregistrement d'interneurones inhibiteurs adjacents a aussi révélé une forte activité réciproque avec celle des motoneurones (Jankowska et al 1967b), suggérant que l'alternance réflexe de flexion et d'extension est influencée par ces interneurones, eux-mêmes modulés par les afférences sensorielles. Ces observations ont mené les auteurs à suggérer que cette organisation neurale pourrait constituer l'assise neurologique du modèle de demi-centres (Engberg et Lundberg 1969) et que le patron locomoteur final serait issu de l'influence des afférences sensorielles sur les circuits des demi-centres (Lundberg 1969).

Toutefois, à la suite d'une série d'enregistrements chez le chat décérébré, spinalisé et déafférenté, Grillner et Zangger ont révélé que la moelle épinière semble toujours capable de générer un patron locomoteur plus complexe qu'une simple alternance d'activité de fléchisseurs et d'extenseurs et ce, sans l'influence des régions supraspinales ou des afférences périphériques (Edgerton et al 1976; Grillner et Zangger 1975). En contraste avec le modèle des demi-centres, les recherches du groupe de Grillner ont donc plutôt ébauché le concept du GCP ou Générateur Central de Patron. En effet, leurs expériences ont suggéré que des réseaux centralisés d'interneurones spinaux seraient impliqués dans l'activation rythmique, séquentielle et ordonnée des muscles impliqués pendant la marche. Enfin, ils ont observé qu'une augmentation de l'intensité de stimulation de la racine dorsale pouvait modifier le patron alterné des membres vers un mouvement bilatéral coordonné, plus caractéristique du galop (Grillner et Zangger 1979).

Suite à ces résultats, les auteurs ont suggéré que la moelle épinière contiendrait des réseaux neuronaux formant un GCP pour chaque membre, facilitant ainsi le mouvement alterné ou simultané des membres pendant la locomotion (Grillner et

Zangger 1979). De plus, au niveau de chaque membre individuel, le GCP serait théoriquement constitué de groupements modulaires d'interneurones organisés en « unités génératrices de bouffées » réciproquement inhibées. Chacune de ces entités neurales influencerait une sélection spécifique de motoneurones impliqués dans l'activation séquentielle de muscles autour de joints spécifiques pendant la locomotion (Grillner 1981; Grillner et Wallen 1985; Pearson et Rossignol 1991). Ces concepts ingénieux permettraient d'expliquer en partie comment un individu peut modifier son patron locomoteur afin de passer de la marche à un comportement plus complexe, tel que le galop (Grillner et Wallen 1985; Grillner et Zangger 1979), la marche en arrière (Buford et al 1990 ; Buford et Smith 1990), ou même l'enjambement d'obstacles (Drew 1991b,c). Ainsi donc, suite à une modification de l'interaction entre les différents modules du GCP, une nouvelle synergie musculaire peut alors être générée afin d'altérer la démarche du sujet par rapport à l'environnement (Stein et Smith 1997).

Plusieurs laboratoires poursuivent leurs études sur la théorie du GCP. Plus récemment, certaines hypothèses suggèrent que les réseaux d'interneurones spinaux seraient divisés en deux groupes fonctionnels, l'un dédié spécifiquement à la génération de rythme et l'autre impliqué dans la formation de patrons locomoteurs (Lennard 1985; McCrea et Rybak 2007, 2008; Rybak et al 2006a,b). Mais malgré les nombreuses expériences réalisées afin d'étudier le concept du GCP, l'organisation exacte des réseaux neuronaux de la moelle épinière demeure toujours peu comprise.

Malgré tout, la pertinence du GCP pour générer la locomotion est indéniable, mais il est toutefois important de noter que l'expression du patron locomoteur n'est pas seulement gérée par le GCP. En effet, l'importance des afférences sensorielles périphériques, tel que les réflexes proprioceptifs et cutanés, était déjà connue (Grillner et Zangger 1975; Grillner et Zangger 1979; Lundberg 1969, 1979; Sherrington 1910a,b). Ces inputs sensoriels sont essentiels afin d'ajuster ou moduler l'activité du GCP en fonction de la variabilité de l'environnement dans lequel un individu évolue.

## **1.2 Modulation du patron locomoteur – les afférences cutanées et proprioception**

En plus de ses observations sur les circuits intrinsèques de la moelle épinière, Sherrington (1910a) avait déjà décrit l'importance des récepteurs cutanés des membres et de leurs propriocepteurs musculaires pendant la locomotion. Les nombreuses expériences qui ont suivi révèlent que les afférences issues de ces structures peuvent influencer l'activité du GCP de différentes façons, dépendant des circonstances de la marche ou la phase présente du patron locomoteur.

### **1.2.1 Contribution des afférences cutanées**

Les travaux initiaux de Sherrington (1910b) chez le chat avaient démontré que l'élimination totale des afférences cutanées périphériques n'empêchait pas le sujet de se déplacer normalement sur une surface plane. Toutefois, des expériences plus récentes ont indiqué que les inputs sensoriels de la peau peuvent jouer un rôle dans le placement précis des pattes pendant la locomotion (Bouyer et Rossignol 2003a). En effet, des études chez le chat, impliquant la dénervation périphérique totale de l'extrémité des pattes postérieures, ont révélé un déficit net de la marche précise sur les barreaux d'une échelle, tandis que la marche normale sur un tapis roulant n'était que légèrement affectée (Bouyer et Rossignol 2003a; Rossignol et al 2006). Une récupération graduelle avait été observée, mais le positionnement des pattes postérieures sur l'échelle n'avait jamais atteint de nouveau la normale. De plus, ces chats déafférentés ayant aussi subi une spinalisation de la moelle épinière à T13, et ayant déjà récupéré la marche, démontraient toutefois un fort déficit du positionnement plantaire normal de la patte postérieure pendant la locomotion sur un tapis roulant (Bouyer et Rossignol 2003b). Les extrémités des pattes traînaient sur la surface du tapis et les pas effectués étaient beaucoup plus courts que la normale. Chez ces animaux, une déafférentation totale de l'extrémité des pattes postérieures ne laissait aucune possibilité de recouvrement ou de compensation fonctionnelle. Ces constatations indiquent donc que les circuits du GCP

nécessitent l'information fournie par les récepteurs cutanés de la peau pour ajuster le positionnement des membres distaux pendant la marche.

Les afférences sensorielles de la peau semblent aussi fortement impliquées dans l'ajustement de la marche suite à la détection de perturbations externes. En effet, plusieurs expériences ont démontré qu'une stimulation mécanique ou électrique de la partie dorsale de la patte antérieure (Drew et Rossignol 1985, 1987) ou postérieure (Forssberg et al 1975, 1977; Prochazka et al 1978; Wand et al 1980) du chat entraîne un retrait rapide de la patte, suivie d'une flexion afin d'élever le membre au-dessus de l'obstacle perçu.

Il est important de noter que cette correction locomotrice disparaît lorsque la surface dorsale de la patte est anesthésiée, indiquant donc qu'elle est uniquement initiée par l'activation de ces récepteurs cutanés (Prochazka et al 1978; Wand et al 1980). Des enregistrements électromyographiques ont révélé que cette « réaction de placement » implique une forte activation des muscles fléchisseurs et extenseurs pendant la phase de balancement. De plus, lorsque la stimulation est appliquée pendant la phase appui, la réponse musculaire des extenseurs est initialement inhibée, puis augmentée afin de stabiliser la position du membre. Ces modulations musculaires variées, suite à un même type de stimulus, sont considérées phase-dépendantes parce que la réponse musculaire dépend ultimement du moment de la stimulation cutanée pendant le cycle locomoteur. Ce phénomène a été observé chez le chat spinalisé (Forssberg et al 1975, 1977) et intact (Forssberg 1979), pendant des expériences de locomotion fictive chez le chat (Andersson et al 1978; Andersson et Grillner 1981; LaBella et al 1992; Quevedo et al 2005) et aussi chez l'être humain (Duysens et al 1996; Baken et al 2005).

### **1.2.2 Contribution des afférences proprioceptives**

Plusieurs études montrent que les afférences proprioceptives jouent aussi un rôle dans la modulation du rythme locomoteur, notamment en influençant la durée relative de la phase d'appui par rapport à celle de balancement et modulant ainsi le moment de transition d'une phase à l'autre. En effet, chez le chat spinalisé, l'augmentation de la

vitesse de marche sur un tapis roulant mène à une réduction de la durée de la phase d'appui tandis que la phase de balancement reste constante (Barbeau et Rossignol 1987; Grillner 1981). L'animal spinalisé peut également adapter sa locomotion lorsque ses membres postérieurs sont sujets à des vitesses différentes sur deux tapis indépendants (Forssberg et al 1980). Cette adaptation ressemble beaucoup à celle observée chez le chat intact, indiquant donc que certaines afférences périphériques, affectées par le mouvement des membres, entrent en jeu (Pearson et al 1998).

Les récepteurs proprioceptifs détectent la tension et l'étirement des muscles, grâce à leur localisation dans les tendons (fibres Ib) et dans les fuseaux neuromusculaires (fibres Ia et II). Ils permettent ainsi d'estimer l'angle d'un joint par rapport à un autre et d'évaluer la position des membres entiers par rapport au reste du corps. Pendant la locomotion, ces afférences musculaires semblent avoir la capacité d'influencer l'entrain du rythme de la marche et régulent aussi la transition entre les différentes phases du cycle locomoteur à la suite de mouvements perturbateurs externes (pour une revue, voir : Rossignol et al 2006).

Comme nous avons mentionné précédemment, Sherrington (1910a) avait originalement observé que l'extension rapide de la hanche chez le chat spinalisé menait à l'activation réflexive des muscles fléchisseurs, générant ce qui ressemblait à un patron stéréotypé de la marche. En revanche, la flexion de la hanche semble inhiber l'amorce de cette réponse musculaire. Cette observation avait mené à la suggestion que les propriocepteurs de la hanche déclenchaient la locomotion et participaient à son entrain grâce à l'alternance séquentielle de réflexes musculaires. Plus récemment, les expériences de Grillner et de Rossignol (1978) chez les chats spinaux chroniques ont proposé que l'extension de la hanche pendant la locomotion semble initier la phase de balancement, tandis que sa flexion préviendrait cette initiation. Ils ont également suggéré que ce mécanisme proprioceptif puisse potentiellement interagir avec le GCP pour moduler la locomotion. Des expériences chez le chat décérébré et paralysé ont plus tard confirmé ces hypothèses en démontrant qu'un mouvement rythmique sinusoïdal de la hanche ou de la cheville peut promouvoir l'entraînement du rythme de la marche fictive (Andersson et Grillner 1983; Conway et al 1987). De plus, cette activité

rythmique était graduellement perdue lorsque les afférences proprioceptives de la hanche étaient progressivement éliminées (Kriellaars et al 1994).

L'information proprioceptive en provenance de l'articulation de la hanche est donc très importante pour l'initiation de la phase de balancement, mais il est important de noter que la hanche n'est pas la seule jointure qui semble être impliquée dans ce phénomène. En effet, l'initiation d'un rythme locomoteur pouvait aussi être engendrée suite à la stimulation électrique des afférences proprioceptives Ib des muscles extenseurs de la cheville (Pearson et al 1992). Cette activité rythmique pouvait être inhibée lorsqu'une tension était appliquée à ces mêmes muscles extenseurs (Duysens et Pearson 1980). D'autre part, des expériences de stimulation des afférences proprioceptives ont démontré qu'elles peuvent aussi affecter le rythme de la locomotion en interrompant et réinitialisant le cycle de marche. En effet, une brève stimulation du nerf plantaire pendant la flexion de la patte provoque une interruption abrupte de la phase de balancement et l'initiation immédiate de la phase d'appui (Conway et al 1987). Le cycle locomoteur réinitialisé se poursuit alors normalement à partir de cette stimulation. Inversement, lorsque la stimulation est appliquée lors de l'extension des muscles, la phase d'appui est alors nettement prolongée (Duysens et Pearson 1980; Hiebert et al 1996; Pearson 1995).

Finalement, les afférences proprioceptives semblent aussi essentielles pour modifier l'activité musculaire en relation avec les changements soudains de charge au niveau des membres. Un pas inattendu au-dessus d'un trou (Gorassini et al 1994; Hiebert et al 1994) ou la marche sur une barre plus basse que prévue (Donelan et Pearson 2004) crée un débalancement du membre qui élicite alors une interruption de la phase d'appui et une flexion anticipée du membre pour la retirer du trou. Cette réponse correctrice, observée chez le chat intact (Gorassini et al 1994), spinal (Hiebert et al 1994) et décérébré (Hiebert et Pearson 1999), démontre encore l'importance des afférences proprioceptives pour la modulation phasique du patron locomoteur.

Pour résumer, il semble donc que les afférences périphériques proprioceptives, tout comme les récepteurs cutanés décrits plus hauts, jouent un rôle substantiel dans la régulation de la locomotion en influençant le rythme d'alternation des flexions et

extensions des membres. Mais cette activité locomotrice demeure tout de même simple et générale.

### **1.3 Régulateurs de la locomotion – les voies descendantes supraspinales**

Dans des circonstances plus réalistes que la marche sur un tapis roulant, la locomotion devient plutôt un défi. Un individu doit être capable d'ajuster sa posture pour effectuer des mouvements volontaires pour éviter ou enjamber des obstacles, tout en maintenant son équilibre pendant la locomotion. Les animaux spinalisés utilisés dans les expériences décrites plus haut ne peuvent pas compenser pour ces comportements (Grillner et Zangger 1979; Rossignol et al 2006; Sherrington 1910a,b). En effet, la contribution de structures supraspinales est nécessaire.

Comme nous avons décrit précédemment, un patron de base de locomotion peut être généré au niveau du GCP de la moelle épinière et cette activité semble être modulée par les afférences sensorielles de la peau et des muscles. Mais cette activité locomotrice stéréotypée doit aussi être constamment ajustée et guidée afin de surmonter les variabilités de l'environnement. Ces régulations de la locomotion sont donc plutôt effectuées au travers des voies descendantes spinales issues de différents noyaux du tronc cérébral et provenant de certaines régions corticales. Ces projections ont été classifiées par Kuypers (1963, 1981) en deux groupes distincts : le système médial et le système latéral.

#### **1.3.1 Organisation du système médial**

Le système médial est composé principalement des voies réticulo- et vestibulospinales. Ces structures envoient des connexions vers les interneurons et motoneurons situés dans la partie médiale de la matière grise en passant par le fascicule ventromédial et ventrolatéral de la moelle épinière. Ces motoneurons innervent surtout



les muscles du tronc et les muscles plus proximaux des membres. Par conséquent, une lésion totale des projections du système médial engendre surtout des déficits nets du maintien de la posture, du support du poids et de la coordination inter-membre, mais n'affecte pas la fonctionnalité des extrémités distales (Brustein et Rossignol 1998; Gorska et al 1990; Rossignol et al 1999; Vilensky et al 1992).

### *1.3.1.1 La formation réticulée*

La voie réticulospinale émerge principalement des régions pontique et médullaire de la formation réticulée (PMRF). Cette structure reçoit de nombreuses afférences en provenance de plusieurs structures bien reconnues pour être impliquées dans l'initiation de la locomotion. En particulier, elle reçoit des projections de la région locomotrice mésencéphalique (MLR), un noyau pontique ayant la capacité d'initier la locomotion lorsque stimulé (Mori et al 1989; Shik et al 1966). En effet, l'augmentation de la fréquence de stimulation de la MLR entraîne progressivement une augmentation du rythme de la locomotion, soit de la marche, au trot, et jusqu'au galop (Shik et al 1966; Dubuc et al 2008). La PMRF reçoit également plusieurs connexions provenant du noyau pédonculopontique, de la substance péri-aqueuse, des ganglions de la base, de l'hypothalamus et du noyau fastigial du cervelet – toutes des régions aussi impliquées dans l'initiation de la locomotion dans certaines situations comportementales particulières, telle que l'exploration, la défense et l'alimentation (Jordan 1998). De plus, les projections cérébelleuses dirigées vers la PMRF participent aux ajustements locomoteurs et à la compensation de la posture (Mori et al 1998). Enfin, un grand nombre de projections issues du cortex moteur et prémoteur sont aussi dirigées vers la PMRF (Matsuyama et Drew 1997; Rho et al 1997) (voir *Organisation du système latéral*). Ces connexions suggèrent que le cortex pourrait fournir l'information appropriée afin d'ajuster de façon anticipatoire ou de maintenir la posture dynamique d'un individu pendant l'exécution d'un mouvement volontaire (Kably et Drew 1998a,b; Matsuyama et al 1999).

La PMRF projette bilatéralement, aux niveaux cervicaux et lombaires de la moelle épinière, principalement sur les interneurons et les neurones propriospinaux de la zone intermédiaire ventromédiale (Matsuyama et al 1988, 1999, 2004). Une lésion totale de la voie réticulospinale ou de la PMRF provoque des déficits visibles de la posture pendant la locomotion, ainsi que des problèmes de coordination entre les membres antérieurs et postérieurs (Bem et al 1995; Brustein et Rossignol 1998; Eidelberg 1981; Luccarini et al 1990; Mori 1987). Chez le chat debout et en locomotion libre, la stimulation de différentes régions pontiques de la PMRF mène à une diminution ou à une augmentation posturale, respectivement, du tonus musculaire des quatre membres (Mori 1989; Mori et al 1989). De plus, la stimulation de la région médullaire de la PMRF élicite une combinaison réciproque de réponses musculaires entre les quatre membres, qui est ensuite intégrée dans le rythme locomoteur (Degtyarenko et al 1993; Drew 1991a; Drew et Rossignol 1984; Orlovsky 1972a). Enfin, de nombreuses études d'enregistrements cellulaires chez le chat intact ont aussi révélé que les neurones de ces régions réticulaires semblent décharger en phase avec l'activité de plusieurs muscles fléchisseurs et extenseurs pendant la locomotion libre (Drew et al 1986; Drew et Rossignol 1986; Orlovsky 1970; Shimamura et Kogure 1983). Cette modulation en phase de l'activité réticulospinale a aussi été observée lors de la marche sur des surfaces inclinées (Matsuyama et Drew 2000a,b), pendant l'enjambement d'obstacles (Prentice et Drew 2001) et même lors de mouvements d'atteinte visuellement guidés (Schepens et Drew 2003, 2004, 2006 – voir aussi la revue : Drew et al 2004). Toutes ces observations suggèrent donc que la voie réticulospinale, avec l'influence des nombreuses projections dirigées vers celle-ci, participerait à la coordination des membres et à l'ajustement précis de la posture pendant le déplacement de l'animal dans un environnement non-uniforme.

### *1.3.1.2 Les noyaux vestibulaires*

La voie vestibulospinale origine des noyaux vestibulaires latéraux et médiaux du tronc cérébral et innerve, tout comme la voie réticulospinale, la zone intermédiaire ventromédiale de la moelle épinière. Les noyaux vestibulaires reçoivent aussi des

projections directes des canaux semi-circulaires des labyrinthes vestibulaires de l'oreille interne. Ces structures sont fortement impliquées dans la stabilisation posturale des yeux et de la tête lorsque le corps est en mouvement (Goldberg et Fernandez 1975). La lésion des labyrinthes vestibulaires (Marchand et Amblard 1990; Thomson et al 1991), des noyaux vestibulaires (Yu et Eidelberg 1981) ou des projections ventromédiales de la moelle épinière (Bem et al 1995; Brustein et Rossignol 1998; Gorska et al 1990) mènent toutes à une diminution nette du tonus musculaire extenseur, ainsi que l'incapacité de maintenir une bonne posture, surtout lorsque la tête est en mouvement (Macpherson et al 2007; Stapley et al 2006). Ces observations sont aussi renforcées par les résultats obtenus suite à la stimulation du noyau vestibulaire latéral. En effet, les travaux d'Orlovsky (1972a,b) ont démontré que cette stimulation provoque une augmentation de l'activité des muscles extenseurs pendant la phase d'appui. Ces résultats indiquent donc que la voie vestibulospinale semble définitivement impliquée dans le contrôle de la posture, grâce à la modulation active du tonus des muscles extenseurs. D'ailleurs, les études d'enregistrements cellulaires pendant la locomotion renforcent cette théorie. Effectivement, les travaux plus récents de Matsuyama et Drew (2000a,b), ont démontré que la majorité des neurones vestibulospinaux affichaient une décharge rythmique maximale en phase avec l'activité des muscles extenseurs de plusieurs membres, et que la modulation de cette activité pourrait être influencée par le patron de coordination entre les différents membres. Enfin, cette activité était aussi renforcée lorsque le degré de pente de la surface de locomotion était augmenté, mais conservait le même rythme (Matsuyama et Drew 2000b).

Pour résumer, le système médial joue un rôle critique dans la modulation de la posture et pour la coordination des membres pendant la locomotion. Il semble que la voie vestibulospinale joue un rôle plus général dans la régulation de l'activité électromyographique des membres, tandis que la voie réticulospinale produit des signaux plus spécifiques avec la capacité de moduler l'activité simultanée de muscles extenseurs et fléchisseurs dans plusieurs membres.

### 1.3.2 Organisation du système latéral

Le système latéral est surtout impliqué dans les mouvements volontaires, particulièrement le contrôle précis et la coordination des membres. Il est composé des voies corticospinales (cortex moteur) et rubrospinales (noyau rouge) qui projettent principalement dans la partie dorsolatérale de la moelle épinière, vers les motoneurons qui contrôlent les muscles distaux des membres. Une lésion totale de ce système limite sévèrement le positionnement précis des membres pendant la locomotion ou les mouvements d'atteinte, entraîne aussi un déficit soutenu de la coordination inter-membre, et affecte également la séquence appropriée du patron locomoteur (Jiang et Drew 1996; Kuypers 1963; Rossignol et al 1999). Les expériences qui suivent ont permis de déterminer quelles voies du système latéral sont responsables de ces activités.

#### 1.3.2.1 *Le cortex moteur*

La voie corticospinale latérale constitue le tractus principal au travers duquel le cortex moteur primaire (aire 4 de Brodmann), une structure largement reconnue comme indispensable pour le contrôle volontaire du mouvement et de la locomotion, influence l'activité de la moelle épinière. Cette projection effectue une décussation au niveau médullo-spinal de la pyramide (Lance et Manning 1954; Wiesendanger 1981), se prolonge au travers de la colonne latérale de la moelle épinière, et connecte directement, chez le primate (Bernhard et al 1953; Lemon et Griffiths 2005; Liu et Chambers 1964), avec les motoneurons dans la zone dorsolatérale de la matière grise. Chez le chat, cette connexion est exclusivement effectuée au travers de connexions synaptiques interneuronales (Chambers et Liu 1957; Kuypers 1963; Lundberg 1969, 1979).

Cette projection semble plus impliquée dans l'activation de muscles distaux, particulièrement ceux des mains et des doigts chez le primate (Dum et Strick 1996, 2002; Illert et al 1976; Kuypers 1981; Landgren et al 1962). En effet, des lésions de la projection pyramidale (Eidelberg et Yu 1981; Liddell et Phillips 1944), de la voie

corticospinale (Jiang et Drew 1996), ou du cortex moteur lui-même (Adkins et al 1971; Beloozerova et Sirota 1988; Martin et Ghez 1993) n'affectent pas substantiellement la marche libre, mais entraînent toutefois des défaillances au niveau de la manipulation fine d'aliments avec les doigts, ou pendant la locomotion précise sur les barreaux d'une échelle, par exemple. En plus de ces projections motrices, la voie corticospinale latérale comporte également des projections issues des régions corticales somatosensorielles qui s'étendent au travers de collatérales vers la corne dorsale de la moelle épinière. Cette voie sensorimotrice pourrait donc potentiellement influencer ses propres afférences sensorielles (Coulter 1974; Ghez et Pisa, 1972; Lemon 2008; Martin 1996). Tel que suggéré par plusieurs études impliquant la lésion de la corne dorsale (Barthélemy et al 2007; Darian-Smith 2007; Glendinning et al 1992), ces interconnexions entre les collatérales de la voie corticospinale et les afférences sensorielles de la corne dorsale pourraient être essentielles pour l'accomplissement de tâches motrices fines à l'aide des extrémités distales des membres antérieurs, tels que la manipulation d'objets, les mouvements d'atteinte vers une cible ou le placement précis des pattes lors de la marche (Canedo 1997; Lemon et Griffiths 2005; Rathelot et Strick 2009; Vicario et al 1983). Le cortex semble donc, au travers de la voie corticospinale, avoir la capacité de directement influencer l'activité du GCP et de nombreux circuits de la moelle épinière.

Le cortex moteur primaire (aire 4 de Brodmann) est organisé somatotopiquement (Nieoullon et Rispal-Padel 1976; Penfield et Boldrey 1937; Woolsey et al 1979) et est situé dans le lobe frontal, au niveau du gyrus antérieur du sillon central chez l'humain ou chez le primate, et autour du sillon crucié chez le chat. Il est interconnecté avec de nombreuses régions corticales aussi impliquées lors de la genèse des mouvements volontaires. En effet, le cortex moteur reçoit et réciproque de riches connexions avec, en particulier, les aires prémotrices, pariétales et somatosensorielles, tant chez le chat (Andujar et Drew 2007; Burton et Kopf 1984; Ghosh 1997a; Yumiya et Ghez 1984), que chez le primate (Dum et Strick 2002; Jones et al 1978; Luppino et al 1993; Strick et Kim 1978; Tokuno et Tanji 1993) et l'être humain (Gordon et al 1998; Münchau et al 2002). Ces interconnexions facilitent la modulation de l'activité du cortex moteur en relation avec les différents inputs sensoriels obtenus lors du mouvement. Entre autres,

elles permettent au cortex moteur de participer dans la modification prédictive des mouvements volontaires sous guidage visuel.

Comment donc évaluer l'activité du cortex moteur dans ces circonstances ? La locomotion, avec l'enjambement d'obstacles par exemple, constitue un excellent modèle pour étudier l'activité des neurones moteurs pendant le mouvement libre. Grâce au développement de techniques permettant l'enregistrement de l'activité de neurones individuels *in vivo* pendant la locomotion (Armstrong et de Drew 1980; Palmer 1976; Palmer et al 1979), plusieurs études ont porté beaucoup d'attention sur l'activité des neurones du cortex moteur pendant la locomotion chez le chat. En particulier, les expériences de Armstrong et Drew (1984a,b,c) ont révélé que les cellules de la région de la patte antérieure du cortex moteur déchargent rythmiquement et sont modulées en relation avec le cycle de marche pendant la locomotion sur une surface plane sans obstacles. La majorité de ces neurones déchargeaient une seule fois par cycle et la fréquence de cette activité était parfois dépendante de la vitesse de la locomotion (Armstrong 1986; Armstrong et Drew 1984a,b; Armstrong et Marple-Horvat 1996).

Des études subséquentes utilisant la stimulation du cortex moteur pendant la locomotion libre ont démontré que cette activité corticale semblait avoir une influence phase-dépendante sur l'activité du GCP (Armstrong et Drew 1985a,b). En effet, une brève stimulation du cortex moteur pendant, ou immédiatement avant l'activation des muscles fléchisseurs entraînait une augmentation de cette activité musculaire. En revanche, une stimulation pendant la phase d'appui provoquait souvent une inhibition des muscles extenseurs. De plus, des stimulations prolongées pendant la phase d'appui tendaient à rapidement diminuer la durée d'activité des muscles extenseurs et accélérèrent substantiellement l'initiation du prochain cycle (Armstrong et Drew 1985b; Rho et al 1999). Cette capacité unique du cortex moteur à réinitialiser le cycle de marche suggérait également que cette structure corticale, par l'entremise de la voie corticospinale, peut contribuer à moduler le minutage de la locomotion entre les phases de balancement et d'appui. Cette caractéristique distingue le cortex moteur d'une autre structure importante du système latéral que nous examinerons plus loin : le noyau rouge (Orlovsky 1972c).

Mais le rôle principal attribué au cortex moteur est son implication dans le placement spécifique et visuellement guidé des membres, lorsque qu'un animal doit effectuer un mouvement volontaire contrôlé pendant la locomotion (Drew 1991b,c, 2000; Drew et al 1996; Kalaska et Drew 1993). De nombreuses expériences d'enregistrements unitaires de ces cellules corticales motrices ont révélé que leur décharge augmente de façon significative lorsque un chat enjambe un obstacle avec les pattes antérieures (Beloozerova et Sirota 1993; Drew 1988, 1993; Drew et al 2008a) ou postérieures (Drew et al 2002; Widajewicz et al 1994) et lorsqu'il marche sur les échelons d'une échelle (Amos et al 1987, 1990; Armstrong et Marple-Horvat 1996; Beloozerova et Sirota 1988). Cette augmentation n'est pas uniforme au travers du cycle de marche, mais semble plutôt concentrée au moment de l'activation de muscles spécifiques pendant la modification de la démarche. En effet, les cellules du cortex moteur semblent signaler quels changements musculaires particuliers sont nécessaires afin de correctement établir la trajectoire des membres pendant et après l'enjambement d'un obstacle (Drew 1988, 1991b, 1993, 2000). Ces changements musculaires précis permettraient donc de directement affecter l'amplitude et la durée du mouvement modifié. Par exemple, certains neurones moteurs modulaient leur activité en phase avec la partie initiale de la phase de balancement, favorisant ainsi l'élévation du membre par-dessus l'obstacle, tandis que d'autres cellules enregistrées montraient une activité plus spécifique à la partie tardive de la phase de balancement, concomitant avec le positionnement de la patte avant qu'elle touche le sol. Enfin, un plus petit nombre de cellules semblaient plutôt augmenter leur décharge pendant l'activation des muscles extenseurs de la patte avant distale, tant pendant la phase initiale de levée de la patte pour enjambrer l'obstacle, que pendant la phase d'appui, après que l'obstacle avait été surmonté. Toutes ces différentes modulations musculaires spécifiques semblent indiquer que plusieurs populations de cellules motrices participent de façon séquentielle afin d'activer les muscles dans l'ordre approprié pour permettre au membre de passer correctement au-dessus de l'obstacle (Drew 1993, 2000; Krouchev et al 2006).

Mais il est toutefois important de noter que la modulation de la décharge de ces cellules motrices était observée presque exclusivement *pendant* le mouvement volontaire lui-même et rarement lors des bouffées précédentes, avec l'approche de

l'obstacle. Ceci suggère donc que cette activité corticale est impliquée dans l'exécution du mouvement et non pas dans sa planification sur la base d'information visuelle (Drew et al 1996, 2008; Kalaska et Drew 1993).

### *1.3.2.2 Le noyau rouge*

La voie rubrospinale est issue de la partie magnocellulaire du noyau rouge. Les fibres rubrospinales projettent au travers de la partie dorsale de la colonne latérale de la moelle épinière et aboutissent, comme les projections de la voie corticospinale latérale, dans la zone dorsolatérale de la matière grise. Les études de stimulation du noyau rouge ont révélé, chez le chat intact (Rho et al 1999) et chez le chat décérébré (Degtyarenko et al 1993; Orlovsky 1972c), une facilitation de la réponse des muscles fléchisseurs lors de la phase de balancement. Une facilitation moins importante des muscles extenseurs lors de la phase d'appui a aussi été observée (Rho et al 1999). Par contre, la stimulation prolongée du noyau rouge n'entraînait pas la réinitialisation du cycle de marche, telle qu'observée avec le cortex moteur dans les mêmes circonstances (Rho et al 1999). De plus, des études de lésions du noyau rouge ont révélé, similairement aux études de lésion du cortex moteur (mentionnées plus haut), un léger déficit de locomotion sur des surfaces planes (Muir et Wishaw 2000) et des difficultés plus importantes dans un environnement encombré (Ingram et Ranson 1932; Armstrong 1986).

Les enregistrements du noyau rouge pendant la modification volontaire de la démarche indiquaient aussi que la majorité des cellules isolées déchargeaient, comme les neurones du cortex moteur, pendant la phase de balancement. Toutefois, un grand nombre de ces cellules rubrales démontraient plusieurs bouffées d'activité par cycle, coïncidant souvent avec les périodes de balancement et d'appui (Lavoie et Drew 2002). Ces caractéristiques semblent donc contrevvenir à l'hypothèse proposée par Orlovsky, qui suggérait que le noyau rouge ne participe qu'à la modulation de l'activité des muscles fléchisseurs pendant la marche normale (Orlovsky 1972c). En effet, en plus de contribuer aux modifications des patrons d'activité musculaire pendant l'enjambement d'un obstacle, il semble que les multiples décharges rubrales observées dans un même



cycle de marche pourraient être aussi impliquées dans la coordination inter- et intra-membre de multiples muscles lors de ces mouvements volontaires précis (Lavoie et Drew 2002).

### **1.3.3 Modulateur des voies médiales et latérales : le cervelet**

Le cervelet est une structure multifonctionnelle indispensable pour l'intégration de perceptions sensorielles (visuelles, tactiles et proprioceptives), le contrôle moteur fin et la coordination des membres pendant le mouvement (Chambers et Sprague 1955; Gramsbergen 2005; Morton et Bastian 2004; Stein et Glickstein 1992). Une lésion du cervelet induit un syndrome ataxique chez le sujet atteint. Chez l'homme comme chez le chat, cette condition est caractérisée par une démarche hésitante, une mauvaise coordination des membres ou des troubles de posture (Morton et Bastian 2007; Udo et al 1979a,b). Les expériences d'Udo et al (1976, 1979a,b, 1980), en particulier, ont révélé que lorsqu'ils induisaient un refroidissement temporaire du cervelet pendant la locomotion, les chats démontraient des variations significatives du contrôle alterné des phases de flexion et d'extension pour les membres antérieurs du côté affecté seulement. Les auteurs ont suggéré que le cervelet joue donc un rôle dans la modulation du timing du cycle de marche (Udo et al 1980). Mais par l'entremise de quelles structures le cervelet peut-il affecter la locomotion ?

Par exemple, le cervelet reçoit de l'information provenant des canaux semi-circulaires de l'oreille interne, ainsi que des circuits du GCP et des récepteurs sensoriels périphériques au travers des voies spinocérébrales ventrales et dorsales (Arshavsky et al 1972a,b; Lundberg et Weight 1971). En retour, il peut alors réguler la posture de l'individu en influençant l'activité des voies réticulo- et vestibulospinales (Eccles et al 1975; Hirai 1987; Morton et Bastian 2004). Notamment, les expériences d'Orlovsky (1972b) ont démontré que l'ablation du cervelet chez le chat entraînait une augmentation significative de l'activité de base des neurones des noyaux vestibulaires et une abolition de leur modulation cyclique pendant la locomotion. Ces observations suggèrent que le

cervelet semble être à la source de la modulation des noyaux vestibulaires et que cette influence est gérée au travers de projections inhibitrices.

Le noyau interpositus du cervelet est aussi la source majoritaire des projections dirigées vers le noyau rouge (Toyama et al 1968) et semble donc avoir le plus d'influence sur l'activité de cette structure. Cette hypothèse est renforcée par les activités phasiques enregistrées dans les neurones du noyau interpositus pendant la locomotion libre (Armstrong et Edgley 1984; Orlovsky 1972d).

Enfin, le cervelet reçoit aussi projections vers les centres moteurs du cortex cérébral au travers des noyaux pontiques et réciproque également avec ces régions motrices par l'entremise des noyaux ventrolatéraux du thalamus. Ainsi, il est capable de participer dans la coordination et l'ajustement des mouvements volontaires précis grâce au feed-back continu d'information entre ces structures (Armstrong et Marple-Horvat 1996; Horne et Butler 1995; Massion 1973). Par exemple, les expériences de Marple-Horvat et Criado (1999) ont révélé une activité rythmique dans le cervelet latéral pendant la locomotion visuellement guidée chez le chat. Les décharges des neurones cérébelleux semblaient aussi synchronisés avec le positionnement pas-à-pas des pattes sur les barreaux d'une échelle. Ils ont donc suggéré que le cervelet joue un rôle dans la locomotion en générant un signal qui pourrait fortifier ou « encourager » l'activité de certaines zones motrices, tel que le cortex moteur.

## 1.4 Résumé

La locomotion est donc une activité complexe nécessitant la contribution de nombreuses structures à différents niveaux du système nerveux. Le patron de base alterné de flexion et d'extension de la locomotion est généré par des circuits spinaux d'interneurones. Ces réseaux sont influencés par des afférences proprioceptives et cutanées afin de moduler le rythme de la locomotion et pour adapter celle-ci, de façon réflexive, à des irrégularités dans l'environnement. Enfin, cette activité spinale est également affectée par les projections issues de plusieurs structures supraspinales, permettant ainsi à l'individu de maintenir une posture appropriée pendant la marche ou

pour effectuer des gestes précis lors d'un mouvement volontaire. Tel que nous allons voir dans la prochaine section, les régions supraspinales impliquées pendant la locomotion reçoivent aussi une grande quantité d'information visuelle, nécessaire afin de guider la locomotion au travers d'un environnement complexe.

## **2. Contribution visuelle – la vision pendant l'action**

Lorsqu'un sujet se déplace dans un environnement, il est important qu'il soit capable d'évaluer la présence, la taille et la forme d'objets dans son chemin, tout en corrélant la position de son propre corps dans cet environnement. Tout ceci doit également être combiné avec la direction que la personne prend pour avancer. Ainsi, un individu doit associer différentes informations visuelles afin de pouvoir correctement planifier les mouvements appropriés pour éviter ou surmonter les obstacles. Comment cette information sensorielle est-elle donc intégrée par le système visuel, puis transmise vers les centres moteurs afin de guider les mouvements volontaires?

### **2.1 L'utilisation du flux optique pour guider la marche**

Gibson (1958) fut le premier à proposer que la réflexion de la lumière sur les objets dans le champ de vision d'un individu pouvait fournir l'information visuelle requise pour le guider lorsqu'il se déplace dans un environnement. En particulier, les changements et variations radiales de ces réflexions, constituant ce que Gibson dénommait le flux optique, permettraient de distinguer l'approche d'un objet vers l'individu, ou vice-versa (Gibson 1958). Le patron de flux optique génère, à la surface de la rétine du sujet, un foyer d'expansion dans la direction du déplacement. Gibson a donc proposé qu'une personne peut se diriger dans l'espace en maintenant son objectif dans le foyer d'expansion (voir revue : Gibson 1968). De plus, il suggère que l'interaction avec l'environnement s'effectue grâce à l'intégration de deux types d'informations visuelles : l'information extéroceptive, qui définit les caractéristiques physiques des objets (taille, formes, textures de surface), et l'information exproprioceptive, qui désigne la position ou l'orientation du corps par rapport à l'environnement.

Plusieurs expériences subséquentes effectuées chez l'animal et chez l'homme ont analysé l'importance du flux optique pendant la locomotion. Par exemple, les études de Warren et ses collègues ont méticuleusement examiné l'influence du flux visuel sur la

locomotion chez l'humain, grâce à des protocoles utilisant des représentations virtuelles de l'environnement (Warren 1998; Warren et al 1988, 2001). Dans une première série d'expériences, ils ont tenté d'établir si la perception de direction du déplacement était influencée par une modulation contrôlée du flux optique. Ils ont demandé à leurs sujets, lorsque placés dans une position statique, d'indiquer si une simulation de flux optique, constituée de nombreux vecteurs dirigés vers l'horizon d'un plan visuel, leur permettait de distinguer s'ils se dirigeaient parallèlement, vers la droite/gauche, ou même directement vers le plan de surface (Warren et al 1988). Une grande majorité des sujets pouvait détecter une direction de déplacement le long du flux simulé. Par contre, lorsque le nombre de points mobiles constituant le flux optique était diminué, la sensation de déplacement était rapidement réduite. Les auteurs ont donc conclu, en accord avec Gibson (1958), que le champ visuel généré par le flux optique est essentiel pour déterminer la direction de déplacement du sujet (voir revue : Warren 1998).

Leurs expériences suivantes ont ensuite appliqué ces observations à un protocole permettant à leurs sujets de se déplacer librement vers une cible dans un environnement artificiel, tout en contrôlant les qualités saillantes du flux optique disponible (Warren et al 2001). Ils ont observé que lorsque l'environnement contenait suffisamment d'indices visuels dirigés dans le plan de la cible, créant ainsi une bonne représentation du flux optique, les sujets étaient capables de se positionner et de se déplacer vers la cible rapidement avec peu d'erreurs de direction. De plus, lorsque la direction de déplacement virtuelle était biaisée par rapport à la direction de déplacement réelle des sujets, ils étaient capables de compenser et éventuellement d'adapter leur démarche, tant que la représentation du flux visuel était suffisamment proéminente (Bruggeman et al 2007). Finalement, le flux optique avait aussi un effet sur la vitesse de la locomotion (Mohler et al 2007; Prokop et al 1997) et sur la posture du sujet pendant le mouvement (Bardy et al 1996; Lee 1980). Tous ces résultats confirment donc que le flux optique est important pour le contrôle en direct de la locomotion, mais qu'il est aussi indispensable pour permettre à un individu d'adapter leur trajectoire et de moduler leur déplacement en fonction des variabilités de l'environnement.

Toutefois, Warren et al ont aussi observé que lorsque la scène artificielle était dépourvue des indices visuels simulant le flux optique, les sujets tendaient à prendre un

chemin moins direct pour atteindre la cible, mais ils pouvaient tout de même se centrer correctement dans la direction voulue (Warren et al 2001). Cette distinction suggère que lorsque le flux optique n'est pas disponible ou est insuffisant, le sujet doit utiliser la position perçue de son propre corps par rapport à la cible afin de se diriger vers celle-ci. Ce concept, nommé direction égocentrique, semble donc aussi être important afin d'orienter la locomotion. En effet, plusieurs expériences ont étudié ce phénomène à l'aide de prismes qui déplaçaient la position perçue de la cible ainsi que le foyer d'expansion pendant la locomotion (Harris et Bonas 2002; Harris et Rogers 1999; Rushton et al 1998). Ces travaux ont observé que les directions de déplacement utilisées par leurs sujets ne différaient pas de façon significative lorsque les indices visuels de flux optique variaient. Les auteurs ont donc proposé que, étant donné qu'un individu est capable de se diriger vers une cible tout en portant son regard sur un autre point de l'environnement (comme lorsque l'on observe le paysage en se promenant sur une route), il serait possible de suggérer que la position perçue du corps, et non pas le foyer d'expansion générant le flux optique, serait le facteur dominant pour guider la locomotion (Rushton 2008; Wann et Land 2000). Même si la théorie de direction égocentrique n'est pas entièrement acceptée par ses opposants (Fajen et Warren 2000), un consensus émergent propose que l'utilisation principale du flux optique ou de la direction égocentrique dépendrait des caractéristiques de l'environnement et des circonstances spécifiques rencontrées par le sujet (Assaiante et al 1989; Bruggeman et al 2007).

Le modèle du chat a aussi été utilisé pour étudier le rôle du flux optique dans le déplacement et pour le placement précis des membres pendant la locomotion. En effet, Sherk et Fowler (2000) ont démontré que les chats pouvaient se déplacer facilement au travers d'un corridor bien illuminé ou assombri, tout en évitant de toucher à de nombreux obstacles. Par contre, lorsque le corridor était exposé à la lumière d'un stroboscope, l'accomplissement de la tâche devenait beaucoup plus difficile pour les félins. Ils ont conclu que les neurones sensibles au mouvement, et donc impliqués dans l'intégration du flux optique, ne parvenaient pas à obtenir suffisamment d'information à partir des surfaces de l'environnement lorsque la lumière stroboscopique était utilisée (Sherk et Fowler 2000, 2001a,b). Afin de vérifier ceci, ils ont effectué des lésions du

cortex extrastrié suprasylvien latéral de plusieurs chats, une région corticale importante pour l'analyse du flux optique, avant de refaire la tâche locomotrice (Sherk et Fowler 2002). Les chats lésés ont démontré de larges lacunes dans le positionnement de leurs pattes pendant la tâche, similaires à celles observées chez le chat intact avec la lumière stroboscopique, même si leur capacité de discriminer des textures ou des patrons visuels n'était pas affectée. Ceci confirmerait donc que le placement précis des pattes dans un environnement encombré nécessite l'activité de ces cellules visuelles ayant une réceptivité au mouvement extrait du flux optique.

## **2.2 Tau ( $\tau$ ) – déterminer le temps de contact avec un obstacle**

Le flux optique permettrait donc d'établir en partie la direction et la vitesse du déplacement du sujet, mais qu'elles caractéristiques de cette information visuelle contribuent à ajuster la locomotion? Plusieurs études ont suggéré que la cadence d'expansion du flux radial visuel, en particulier, pourrait être extraite du flux optique afin d'intégrer la position relative de l'individu par rapport aux objets dans son environnement et ainsi déduire le temps nécessaire pour qu'il atteigne chacun de ces objets. En effet, le concept du « temps de contact » a été établi par Lee en 1976, lorsqu'il considérait comment un conducteur pouvait utiliser des indices visuels sur la route afin d'initier, puis de contrôler un freinage d'urgence. Il a déterminé que le conducteur évalue l'information exproprioceptive disponible, puis décide de freiner, non pas en relation avec sa vitesse ou la distance entre sa voiture et celle devant, mais plutôt en fonction du temps requis pour que son auto percute l'autre. Cette variable, nommé Tau ( $\tau$ ), est dérivée à partir de l'expansion du flux radial et est constamment renouvelée au fur et à mesure que le sujet approche la cible perçue. Un conducteur pourrait donc régulièrement ajuster sa position par rapport aux autres véhicules afin de s'assurer d'avoir assez de temps pour freiner en fonction de sa vitesse de déplacement (Lee 1976; Yilmaz et Warren 1995). Lee (1980) a également démontré que le flux optique, combiné à l'information exproprioceptive et le temps de contact, permettraient à un individu de maintenir une bonne direction pendant la conduite sur une route courbée. En effet, le

flux optique définirait la trajectoire future du véhicule, tandis que la position relative de l'individu et le temps de contact avec les variations de direction de la route lui permettraient de maintenir ou d'ajuster correctement son angle de direction avec le volant (pour une revue, voir Lee 2006).

Depuis la proposition de l'hypothèse de Lee, plusieurs autres expériences ont tenté de déterminer si le concept Tau était utilisé dans différentes circonstances. En effet, les expériences de Sun et al (1992) ont suggéré que chez la gerbille mongolienne, le temps de contact avec un obstacle est spécifié par la marge de Tau, calculée à partir de l'inverse de la vitesse d'expansion relative de l'image de l'obstacle sur la rétine de l'animal. Ce temps de contact permet à l'animal d'ajuster sa vitesse d'approche par rapport à la position d'un obstacle lorsque l'animal est entraîné à s'arrêter devant celui-ci. Chez l'être humain, Warren et al ont suggéré que Tau serait utilisé pour ajuster la longueur des enjambées pendant la course, afin de positionner les pieds précisément sur des cibles au sol (Warren et al 1986). De plus, les expériences additionnelles du laboratoire de Lee ont examiné le rôle de Tau pendant les épreuves de saut en longueur. Ils démontrent comment les athlètes sont capables, grâce au calcul du temps de contact, de coordonner leurs sauts initiaux afin d'amorcer leur saut final le plus proche possible de la zone de faute (Lee et al 1977, 1982). Enfin, plusieurs autres expériences suggèrent que Tau est aussi impliqué dans l'élaboration de mouvements d'atteinte visuellement guidés (Bardy et Warren 1997; Hopkins et al 2004), ainsi que pour l'exécution précise de l'interception de cibles dans l'espace (Tresilian 1990, 1993).

En résumé, le calcul du temps de contact Tau semble, entre autres, jouer un rôle primordial pour le guidage visuel de la locomotion jusqu'à l'atteinte d'un obstacle. Lorsque combiné avec les informations extéroceptives et exproprioceptives perçues, un individu peut, tout en approchant l'entrave, évaluer la position relative et les caractéristiques physiques de celle-ci. De plus, il peut estimer la position relative de son corps et de ses membres par rapport à l'obstacle afin de calculer une approche correcte et établir une posture idéale pendant l'enjambement. Toutefois, il faut déterminer si l'estimation du temps de contact suffit à elle seule pour préparer l'approche et



l'enjambement d'un obstacle, ou si un échantillonnage plus étendu des informations visuelles disponibles est critique pendant la locomotion.

### **2.3 Échantillonnage de l'environnement et fixation constante**

Tout individu est bien entendu capable d'explorer visuellement son environnement au fur et à mesure qu'il se déplace au travers de celui-ci (échantillonnage), mais lorsqu'il se dirige vers une cible, est-il aussi nécessaire de fixer celle-ci du regard pour correctement guider la locomotion (fixation) ?

Plusieurs études ont donc tenté d'évaluer l'importance relative de ces comportements visuels lors du déplacement d'un individu. En effet, tout d'abord, il semble que l'examen occasionnel de l'environnement est suffisant pour permettre au sujet de programmer la modification motrice nécessaire pour atteindre une cible ou éviter l'obstacle. De plus, cette modification pourrait être préparée bien en avance de l'obstacle. Les expériences de Thomson (1980, 1983), et d'autres plus récentes (Hicheur et al 2007; Pham et Hicheur 2009), ont démontré que des sujets humains pouvaient correctement marcher vers une cible connue jusqu'à cinq mètres de loin, même s'ils ne pouvaient pas faire usage de leur vision pendant le trajet. Au-delà de cette distance, les sujets commençaient à faire des erreurs d'évaluations de la distance à parcourir. Thomson a suggéré que l'échantillonnage continu d'un environnement déjà visualisé au préalable n'est pas toujours nécessaire pour guider la locomotion (Thomson 1983). Il a proposé que sur de courtes distances, des programmes moteurs pourraient être formulés pour contrôler la locomotion, mais pour de plus grandes distances, l'information visuelle était plutôt internalisée indépendamment des instructions motrices (Laurent et Thomson 1988).

Plus tard, ces observations ont été consolidées avec une tâche plus difficile que simplement marcher vers une cible : l'enjambement précis d'un obstacle (Mohagheghi et al 2004; Moraes et al 2004; Patla et Greig 2006). En effet, des sujets humains étaient capables d'enjamber une entrave placée au milieu d'un court sentier, même si leur vision était bloquée après l'approche initiale d'échantillonnage, à environ quatre pas de

l'obstacle. Bien que l'enjambement fût légèrement moins précis que lors des passages contrôlés sans obstruction de la vue, l'échantillonnage pendant la phase d'approche était suffisant pour générer la modification motrice requise.

Le groupe de Patla a approfondi ses recherches grâce à des protocoles de locomotion chez l'humain utilisant des chemins prédéfinis avec des traces de pas (voir les revues : Patla 1997, 1998). Ils ont déterminé que le comportement visuel le plus courant était de maintenir le regard centré à une distance d'environ deux à trois pas vers l'avant (un comportement de fixation constante qu'ils dénomment « travelling gaze fixation ») et de moduler la vitesse de son déplacement en fonction du flux optique généré par cette fixation (Patla et Vickers 1997). Par contre, lorsqu'un pas prévu dans le protocole requérait plus d'attention, le sujet avait tendance à brièvement effectuer une saccade vers ce point particulier, environ deux pas à l'avance (Patla et Vickers 2003), ou il fixait son regard sur une région spécifique sur laquelle il planifiait de marcher (Marigold et Patla 2007). Cette saccade et fixation visuelle rapide fournissait suffisamment d'information exproprioceptive pour permettre à l'individu de planifier une modification volontaire de sa démarche afin de négocier l'obstacle. Évidemment, la fréquence de ces fixations ciblées restait faible lorsque l'environnement était uniforme, mais elle augmentait logiquement lorsque plus d'obstacles saillants étaient ajoutés. Patla et al ont vérifié ce phénomène grâce à l'utilisation de lunettes à cristaux liquides qui pouvaient être rendues opaques ou transparentes à l'aide d'un interrupteur contrôlé par les sujets eux-mêmes (Patla et al 1996). Comme observé dans l'étude précédente, les sujets augmentaient leur fréquence d'échantillonnage de l'environnement seulement lorsque la tâche devenait plus difficile (Hollands et Marple-Horvat 2001; Marigold et Patla 2007), ce qui indique que la vision peut avoir un effet modulateur actif pendant la locomotion.

Les observations faites chez l'être humain ont aussi été notées dans des expériences animales, notamment chez le chat. En effet, les expériences de Fowler et Sherk (2003) ont démontré que lorsque l'animal se déplaçait dans une allée semée d'obstacles, il avait tendance à garder son regard dans la direction du déplacement. De plus, le chat effectuait rarement des saccades vers les objets dans son chemin. Ces constatations indiquent donc que les chats semblent principalement acquérir

l'information visuelle nécessaire à leur locomotion pendant des périodes de fixation constante dans la direction de leur déplacement (« travelling gaze fixation »), soit lorsque la progression de l'image rétinienne suit plus fidèlement le flux optique, tel que décrit par Gibson (1958). Les quelques saccades ponctuelles observées, sans fixations soutenues, semblent être plus sélectives et variaient d'une épreuve à une autre, ce qui suggère que l'animal n'en dépend que lorsque les circonstances le demandent et non pas sur une base régulière. Ces résultats ont aussi été renforcés par les expériences de Wilkinson et Sherk (2005) qui ont déterminé que les chats, comme les êtres humains dans les expériences de Patla et Vickers (2003) décrites plus haut, sont capables d'utiliser l'information visuelle obtenue pendant des périodes de fixation constante afin de planifier plusieurs pas à l'avance et de les effectuer correctement, même lorsque la vue est bloquée à mi-chemin.

Ainsi donc, l'identification des caractéristiques physiques et le positionnement des obstacles à surmonter sont accomplis grâce aux saccades effectuées vers ces objets obstructifs (échantillonnage) et l'intégration du flux optique (fixation constante) pendant le déplacement du sujet au travers de l'environnement (Mohagheghi et al 2004; Patla et Vickers 1997). Lorsque la topographie de l'environnement n'est pas trop exigeante, ces informations visuelles sont généralement recueillies de façon ponctuelle jusqu'à l'arrivée d'un obstacle dans le champ visuel inférieur de l'individu et l'initiation même de l'enjambement (Patla et Greig 2006).

## **2.4 Input visuel spécifique à l'enjambement d'obstacles : le champ visuel inférieur**

La planification du positionnement des derniers pas avant l'enjambement d'un obstacle et le passage des membres au-dessus de celui-ci nécessitent également l'intégration d'informations visuelles spécifiques.

L'importance particulière du champ visuel inférieur pour l'exécution de l'enjambement d'un obstacle a été étudiée en détail (voir la revue : Marigold 2008). Des

expériences, utilisant des lunettes qui bloquent la partie inférieure du champ visuel, ont montré que des sujets avaient tendance à réduire la longueur et la vitesse de leurs pas lorsqu'ils se déplaçaient sur une surface irrégulière (Marigold et Patla 2008). Lorsqu'ils devaient enjamber un obstacle, ils ne parvenaient pas à correctement positionner leurs pieds en préparation à l'enjambement s'ils n'avaient pas d'indices visuels de la position relative de l'entrave (Mohagheghi et al 2004). Par contre, lorsque ces indices étaient fournis, la distance entre les pieds des sujets et de l'obstacle étaient nettement réduits, même s'ils ne pouvaient toujours pas activement voir la position de l'obstacle. Ceci suggère que cette information visuelle acquise en temps réel est importante pour le contrôle précis du placement des membres par rapport à l'obstacle (Rietdyk et Rhea 2006). De plus, lorsque le champ visuel inférieur était bloqué pendant l'enjambement de l'obstacle, éliminant ainsi l'influence de l'information exproprioceptive sur la position du membre inférieur, la hauteur du passage du pied restait inchangée, même lorsqu'un indice visuel extéroceptif était ajouté. Ces observations additionnelles renforcent donc l'idée que l'information visuelle exproprioceptive, administrée spécifiquement par l'entremise du champ visuel inférieur, est essentielle pour ajuster ou corriger la trajectoire du membre inférieur pendant l'enjambement même de l'obstacle (Rhea et Rietdyk 2007).

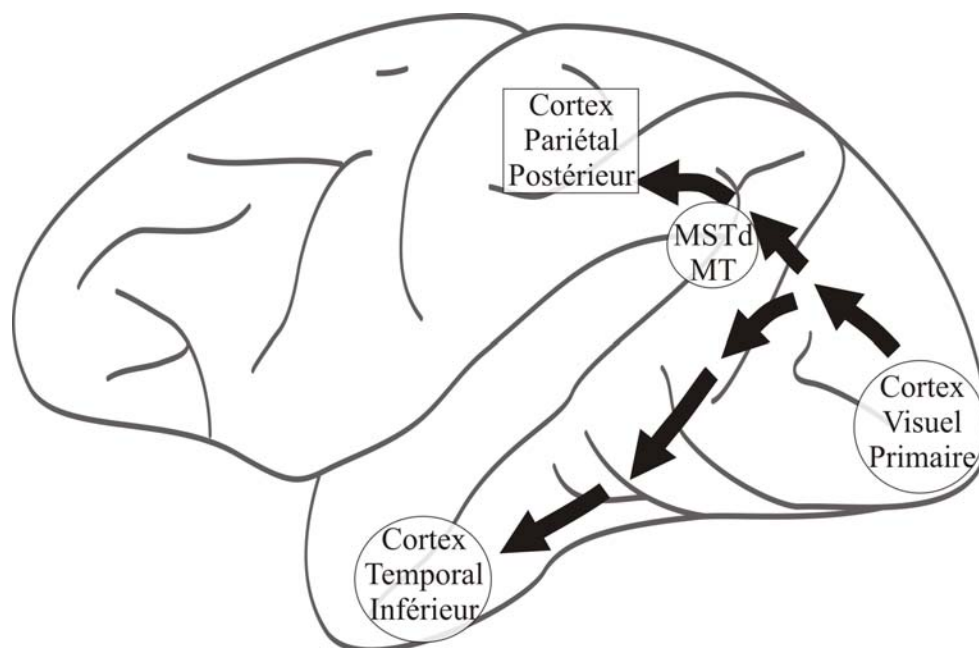
## **2.5 Fondation anatomique - les voies visuelles ventrales et dorsales**

Il est donc évident que la vision est essentielle afin qu'un individu puisse circuler efficacement au travers d'un environnement complexe. Comment cette information visuelle est elle décortiquée et intégrée par les réseaux corticaux afin d'être acheminée vers les centres moteurs et utilisée pour guider la locomotion et les mouvements volontaires ?

À l'origine, la perception visuelle de l'environnement était considérée comme une partie intègre des mécanismes gérant l'exécution de l'action, sans distinction de la nature des stimuli visuels (Sperry 1952). Mais suite à plusieurs expériences de lésions

tectales et corticales chez le hamster, Schneider (1969) a proposé que le codage visuel de la localisation d'un objet dans l'espace et de son identification semblaient être effectués séparément par deux systèmes visuels distincts. Cette idée a évolué grâce aux recherches de Mishkin et d'Ungerleider (1983) qui ont introduit, en examinant les résultats obtenus à partir d'études de lésions des voies visuelles, les concepts de « où » (where) et « quoi » (what) dans l'interprétation des processus visuels. Ces travaux ont donc permis de catégoriser les voies visuelles et de déterminer comment elles acheminent l'information vers d'autres centres corticaux. Ils ont observé que, une fois issues du cortex strié visuel, les données concernant l'identification d'un objet ou la perception de motifs (quoi) sont acheminées vers le cortex inférieur temporal par une voie corticale ventrolatérale (Mishkin et al 1983; voir Reddy et Kanwisher 2006 pour une revue).

En ce qui concerne la localisation d'un objet dans l'espace (où), cette information est plutôt transmise via une voie corticale dorsale, où les caractéristiques visuelles relatives à la direction du mouvement, à la rotation, et même l'expansion ou la contraction d'un objet (lorsque le sujet s'en approche ou s'en éloigne) sont d'abord intégrées par les médio-temporale (MT) et pariéto-occipitale (PO) (Desimone et Ungerleider 1986; Graziano et al 1994; Sakata et al 1985, 1986). En particulier, les neurones de la partie supérieure dorsale de MT (MSTd) codent la poursuite linéaire d'un objet dans l'espace (« smooth pursuit eye movements ») et enregistrent un pic d'activité lorsque leur champ récepteur est situé au point focal d'expansion du flot visuel (Sakata et al 1983; Grossberg et al 1999). En effet, les travaux récents de Logan et Duffy (2006) ont démontré que les neurones de MSTd chez le primate contribuent à l'estimation du déplacement dans un environnement trois-dimensionnel, grâce à l'intégration du flot optique et à la perception de mouvement des objets dans l'espace. Toutes ces données visuelles traitées sont ensuite transmises vers le cortex pariétal postérieur, puis vers les centres moteurs plus frontaux et le cervelet (Rizzolatti et Matelli 2003). Cette projection dorsale est donc particulièrement intéressante pour cette thèse, étant donnée qu'elle pourrait fournir l'information nécessaire afin qu'un individu puisse correctement planifier et ajuster ses mouvements en relation avec un objet perçu dans l'espace.



**Fig. 1.** Représentation schématique des voies visuelles dorsales et ventrales chez le primate. MSTd : aire médio-temporale dorsale, MT : aire médio-temporale.

Les études séminales de Goodale et Milner ont raffiné d'avantage le concept de voies visuelles distinctes. En effet, ils ont observé, lors d'examen neuropsychologiques d'un patient souffrant d'agnosie visuelle, que le sujet n'était pas capable de distinguer ou de décrire les différences de proportions entre plusieurs objets variés, mais il pouvait facilement configurer la position de ses mains et de ses bras afin d'atteindre et manipuler ces objets (Goodale et al 1991; Milner et al 1991). Les auteurs ont donc conclu que la différence entre les deux voies ne relevait pas vraiment d'une simple distinction entre la position dans l'espace et les caractéristiques de l'objet, mais plutôt de comment l'individu utilise l'information fournie (Goodale et Milner 1992). Ainsi donc, la voie ventrale serait impliquée dans la perception des objets, tandis que la voie dorsale serait plutôt responsable de transmettre l'information visuelle requise afin d'effectuer

une action dirigée vers l'objet perçu et de contrôler le mouvement d'atteinte pendant son exécution (Goodale 1996, 1998; Rizzolatti et Matelli 2003).

Dans le contexte de la marche, ces conclusions semblent aussi s'appliquer. En effet, les auteurs ont déterminé que lors d'une tâche de locomotion, un patient souffrant d'une forme d'agnosie visuelle n'était pas capable de correctement décrire la hauteur d'obstacles dans son chemin, mais il était parfaitement capable de les enjamber (Patla et Goodale 1996). Ces observations semblent confirmer la séparation distincte entre les voies gérant la perception d'objets et celle impliquée dans l'élaboration de mouvements visuellement guidés précis.

L'importance de l'information visuelle pour la perception d'objets, puis pour la planification et l'exécution de mouvements volontaires est donc évidente. Dans le contexte de cette thèse, la voie visuelle dorsale semble jouer un rôle particulièrement crucial. Quelles structures corticales de cette voie sont donc responsables d'intégrer l'information visuelle, de la combiner aux autres inputs sensoriels générés pendant le mouvement, et ainsi permettent de générer un signal qui influence des régions motrices comme le cortex moteur pour effectuer des mouvements précis? Le cortex pariétal postérieur, en tant que destination ultime de l'intégration de l'information visuelle fournie par la voie dorsale, semble être un bon candidat pour cette fonction.

### **3. Intégration et modulation des processus visuomoteurs - le Cortex Pariétal Postérieur**

#### **3.1 Historique**

Le neurologue pionnier Ferrier (1875) avait initialement identifié le cortex pariétal postérieur (CPP) comme le centre visuel primaire du cerveau, grâce à des observations controversées de déficits visuomoteurs suivant la lésion de cette région. Mais cette hypothèse avait été réfutée par les travaux du physiologiste Munk en 1881 qui ont examiné des cas de lésions du cortex occipital et des radiations optiques dirigées vers celui-ci (voir la revue : Fishman 1995). Néanmoins, ces observations étaient les premières à constater une implication directe du cortex pariétal dans le système visuel.

Un aperçu important sur les fonctions du CPP est venu des expériences de Balint en 1909, qui ont décrit les troubles comportementaux d'un patient suite à des lésions spécifiques des lobes pariétaux – une condition désormais nommée « ataxie optique » (voir la revue : Stein 1989). Cet individu démontrait de graves déficits lorsqu'il tentait de porter son attention sur une cible et quand il effectuait des mouvements précis de la main vers celle-ci. Cependant, Balint et ses collègues avaient remarqué que ces symptômes ne semblaient pas provenir de dommages moteurs ou sensoriels, mais plutôt du fait que le patient n'était plus capable d'utiliser l'information visuelle pertinente afin d'effectuer le mouvement requis. Grâce à ces expériences, ils ont donc été les premiers à conclure que le CPP semble être impliqué dans la coordination visuomotrice des mouvements.

De nos jours, le CPP est unanimement accepté comme une structure d'intégration sensorielle, activement impliquée dans l'association de multiples modalités, et qui transforme puis relaye cette information vers des aires plus frontales, exécutrices de processus moteurs. Comme nous allons détailler plus loin, de nombreuses études ont été effectuées afin de déterminer ces contributions pariétales. Elles révèlent que cette structure est subdivisée en plusieurs aires corticales spécialisées, et que grâce à



la formation de représentations codées multimodales de l'espace extra-corporel, le CPP joue un rôle primordial dans les processus visuomoteurs. La majorité de la littérature est basée sur des observations effectuées chez le primate pendant des mouvements d'atteinte visuellement guidés. Néanmoins, dans le contexte de la locomotion examinée dans cette thèse, ce type de mouvement d'atteinte volontaire pourrait être comparé aux corrections de la démarche effectuées pendant l'enjambement d'un obstacle. Nous présenterons donc tout d'abord ces travaux afin de démontrer l'implication du cortex pariétal postérieur dans les transformations visuomotrices.

### **3.2 Anatomie générale et inter-connectivité du CPP**

Le cortex pariétal chez l'humain et le primate présente beaucoup de similarités d'un point de vue anatomique. Cette région corticale est essentiellement divisée par le sillon intra-pariétal en deux structures distinctes : le lobule pariétal supérieur, situé rostro-médialement au sillon, et le lobule inférieur, positionné caudo-latéralement à celui-ci. Les études pionnières du neurologue Brodmann ont initialement identifié chacune de ces structures comme les aires 5 et 7, respectivement, puis les travaux cytoarchitectoniques de Vogts et Foerster ont sous-divisé chaque aire en 5a, 5b, et 7a, 7b (Hyvärinen 1982; Rizzolatti et Matelli 2003). Chez le chat, ces régions ont aussi été identifiées dans des positions comparables d'un point de vue phylogénique (Hassler and Muhs-Clement 1964).

L'aspect associatif du CPP est amplement évident lorsque nous considérons l'étendue de connexions convergentes reçues de différentes structures neurales, en particulier, de celles impliquées dans le traitement et la transformation d'informations sensorielles. En effet, plusieurs travaux anatomiques chez le primate et le chat ont identifié des riches projections afférentes vers le CPP provenant de nombreuses sources somatosensorielles, proprioceptives et visuelles ; parfois toutes les trois dirigées vers la même région pariétale (Avendaño et al 1988; Jones et al 1978; Scannell et al 1995). En particulier, l'aire 5 reçoit de nombreux signaux issus du traitement somatosensoriel effectué par les régions sensorielles primaires (aires 3, 1 et 2), secondaires (SII),

tertiaires et quaternaires (SIII et SIV identifiées chez le chat) (Darian-Smith et al 1966; Scannell et al 1995). L'aire 5 communique également avec l'aire 7, une structure pariétale elle-même fortement ciblée par les nombreuses régions du cortex visuel extrastrié (Rizzolatti et Matelli 2003). Finalement, les noyaux thalamiques sont également interconnectés avec les aires 5 et 7, fournissant ainsi de l'information relative à de nombreuses modalités sensorielles (Avendaño et al 1985; Robertson et Cunningham 1981). Toutes ces projections convergentes et divergentes permettraient donc au CPP d'associer et d'intégrer une multitude d'inputs somatiques et visuels. Initialement, ces observations anatomiques suggéraient que le CPP jouait principalement un rôle dans le traitement de l'information sensorielle (Hyvärinen 1982).

Mais l'examen des multiples projections efférentes des aires pariétales 5 et 7 vers de nombreuses régions impliquées dans le mouvement semblent aussi suggérer que le CPP peut contribuer à l'ébauche de commandes motrices. En effet, l'aire 5 projette fortement vers le cortex prémoteur (Johnson et al 1996; Wise et al 1997) et aussi, dans une proportion substantielle, vers le cortex moteur (Scannell et al 1995; Strick et Kim 1978; Tokuno et Tanji 1993; Zarzecki et al 1978). L'aire 5 communique également avec le thalamus (Avendaño et al 1985; Robertson et Cunningham 1981) et le cervelet (Kakei et al 1995, 1997), participant ainsi dans la boucle cérébello-corticale décrite plus haut (voir *Modulateur des voies médiales et latérales : le cervelet*). L'aire 7 projette aussi vers les centres moteurs plus frontaux (Jones et al 1978), vers le cervelet (Kakei et al 1995), vers le thalamus (Hyvärinen 1982) et envoie des projections vers l'aire 5 (Pandya et Kuypers 1969). La grande variabilité de ces projections pariétales vers des régions motrices pourrait donc constituer un bon substrat neural pour la participation du CPP dans l'élaboration des mouvements. Cette hypothèse a en effet été vérifiée grâce à des études électrophysiologiques pendant le mouvement, comme nous verrons plus loin.

Dans le contexte anatomique de cette thèse, nous nous attarderons notamment sur l'importance des projections pariétales vers les régions frontales motrices du cortex, afin de mieux illustrer l'influence potentielle du CPP dans ces mécanismes moteurs.

### **3.3 Associer perception et mouvement : intégration multisensorielle et représentations spatiales multimodales**

Pour comprendre quels sont les processus impliqués dans l'intégration et la mise en forme des stimuli utilisées pour effectuer un mouvement d'atteinte ou même pour enjamber un obstacle, il faut examiner comment la décharge pariétale peut être optimisée en fonction du contexte de la tâche à effectuer.

La tendance scientifique actuelle accepte un concept d'intégration, basée sur un cadre de référence commun, soit une représentation multimodale et distribuée de l'espace extra-corporel (Andersen 1995; Andersen et Zipser 1988; Cohen et Andersen 2002). Il s'agit de l'intégration de multiples modalités, dont chacune est basée sur des coordonnées distinctes, car elles sont générées par différents systèmes (vision, audition, signaux vestibulaires, signaux somatosensoriels et copies d'efférences motrices). Cette intégration massive entraîne la formation de plusieurs cadres de référence centrés autour des yeux, de la tête ou même du corps (Andersen et al 1990, 1992, 1998; Batista et al 1999; Brotchie et al 1995; Snyder et al 1998a). Dans le contexte d'un mouvement d'atteinte, par exemple, la position dans l'espace d'une cible visible qui doit être atteinte avec le bras pourra être codée, par certaines régions corticales, dans un cadre de référence basé sur la position des yeux dans les orbites, puis ces coordonnées pourront être utilisées par des régions impliquées dans le mouvement afin de sélectionner et effectuer le geste approprié vers la cible.

D'après les études d'Andersen et collègues, les différentes aires du cortex pariétal postérieur, seraient capables de combiner l'activité modulée de leurs neurones dans un cadre commun, ce qui donne une représentation codée et distribuée de l'espace pour la planification, la correction et la genèse de mouvements appropriés par les structures corticales motrices avec lesquelles elles sont connectées (Andersen 1997; Andersen et al 1997; Andersen et Buneo 2002). Ce concept semble prédominer, même si elle est légèrement contestée par les recherches de Colby et ses associés (Colby et Duhamel 1996; Colby et Goldberg 1999; Goldberg et al 1990). En effet, son groupe affirme qu'il y a une intégration multimodale au niveau pariétal, mais que les cadres de

références peuvent rester beaucoup plus distincts et donc former des voies indépendantes de traitement visuo-pariétale, dépendant des neurones et des stimuli impliqués (Caminiti et al 1996; Colby et al 1996; Hamzei et al 2002; Lacquaniti et al 1995).

### **3.4 Analyses préliminaires de l'activité du CPP pendant le mouvement**

Les études anatomiques citées plus haut suggèrent donc une implication du CPP dans les processus d'intégrations sensorimotrices. Grâce à l'ébauche de nouvelles techniques expérimentales d'enregistrements intra-corticaux (Hubel 1958; Jasper et al 1960), des premières observations de l'activité neuronale de ces aires pariétales ont pu être réalisées chez le primate dans les années 70.

Tout d'abord, les études de Sakata et al (1973) chez le singe ont observé des propriétés somesthésiques passives dans les réponses neurales des neurones de l'aire 5, suite à la stimulation de la peau ou le mouvement des articulations. Les propriétés sélectives de plusieurs neurones à des inputs proprioceptifs et somatosensoriels spécifiques ont amené les auteurs à suggérer que l'aire 5 semblerait constituer un site cortical de plus haut niveau, possiblement responsable d'intégrer la position des membres dans l'espace trois-dimensionnel (Sakata et al 1973). De plus, les travaux de Hyvärinen et Poranen (1974) sur les neurones de l'aire 7 ont révélé une activité étroitement reliée aux stimuli visuels, tant passifs que lors des mouvements oculaires. Toutefois, ces premières constatations électrophysiologiques avaient été effectuées dans des conditions de mouvements passifs, et donc renforçaient plutôt l'hypothèse que le CPP joue un rôle principalement dans l'association et le traitement de l'information sensorielle (Hyvärinen 1982).

C'est avec les expériences pionnières de Mountcastle et al (1975) chez le primate éveillé que le rôle du CPP pendant le mouvement actif a finalement été révélé. En effet,

ils ont aussi remarqué que de nombreuses cellules, nommées « cellules de jointures » et situées particulièrement dans la partie antérieure de l'aire 5 (lobule pariétal supérieur), étaient activées par des mouvements passifs ou actifs des bras. D'autres neurones de cette région répondaient plutôt à la stimulation de champs récepteurs de la peau, causée par le mouvement du bras pendant la tâche (« cellules cutanées »). Ces neurones étaient très similaires à ceux mentionnés plus haut, observées par Sakata et al en 1973.

Par contre, l'équipe de Mountcastle a aussi identifié un nouveau groupe de neurones avec des activités spécifiques aux mouvements volontaires, effectués lors de l'atteinte vers une cible fixe ou en déplacement. En effet, ces cellules « de projection et de manipulation » déchargeaient fortement lorsque le primate tentait d'atteindre un objet dans son espace extra-personnel immédiat. Les auteurs ont retrouvé ces neurones plus caudalement, dans l'aire 5 et dans la partie antérieure de l'aire 7, avec une proportion plus prononcée des neurones de l'aire 7 répondant aussi à un stimulus visuel. Fait intéressant, ces neurones de projection semblaient répondre à l'acte même de l'exploration manuelle et n'étaient pas activées par la stimulation passive des jointures ou de la peau, les différenciant d'avantage des cellules d'ordre plutôt sensoriel mentionnées plus haut. De plus, cette activité était spécifique au but particulier de l'action effectuée, comme atteindre une cible ou la manipulation d'un objet. Elle était initiée au moment du signal indiquant à l'animal d'effectuer le mouvement et cessait une fois que ce but était accompli. Ainsi, les auteurs caractérisaient cette activité comme une commande motrice reliée à la tâche, et ces observations étaient donc les premières à suggérer que le CPP est impliqué dans le mouvement actif volontaire lui-même, et non pas juste dans l'intégration des signaux sensoriels engendrés par ce mouvement.

Comme nous allons voir dans les prochaines sections, les travaux fondamentaux de Mountcastle et al (1975) ont pavé le chemin pour le vaste champ de recherche étudiant le rôle du CPP dans l'intégration des processus visuomoteurs. L'idée graduellement émergente définit le CPP non pas comme une structure purement sensorielle ou motrice, mais bien comme un site cortical multifonctionnel qui rejoint la

perception avec l'action, en contribuant aux transformations sensorimotrices requises pour le contrôle et le guidage des mouvements volontaires.

Afin de mieux comprendre ce concept, plusieurs laboratoires de recherche ont tenté d'expliquer les principes sous-jacents à cette intégration sensorimotrice, c'est-à-dire comment les neurones pariétaux sont capables de déterminer la position d'une cible dans l'espace (sensoriel) et de combiner celle-ci avec le meilleur mouvement potentiel (moteur). En effet, cet exemple d'activité neurale, reliée au mouvement d'un membre vers une cible précise, requiert des cadres de références particuliers afin d'être coordonné avec le reste du corps et exécuté avec précision.

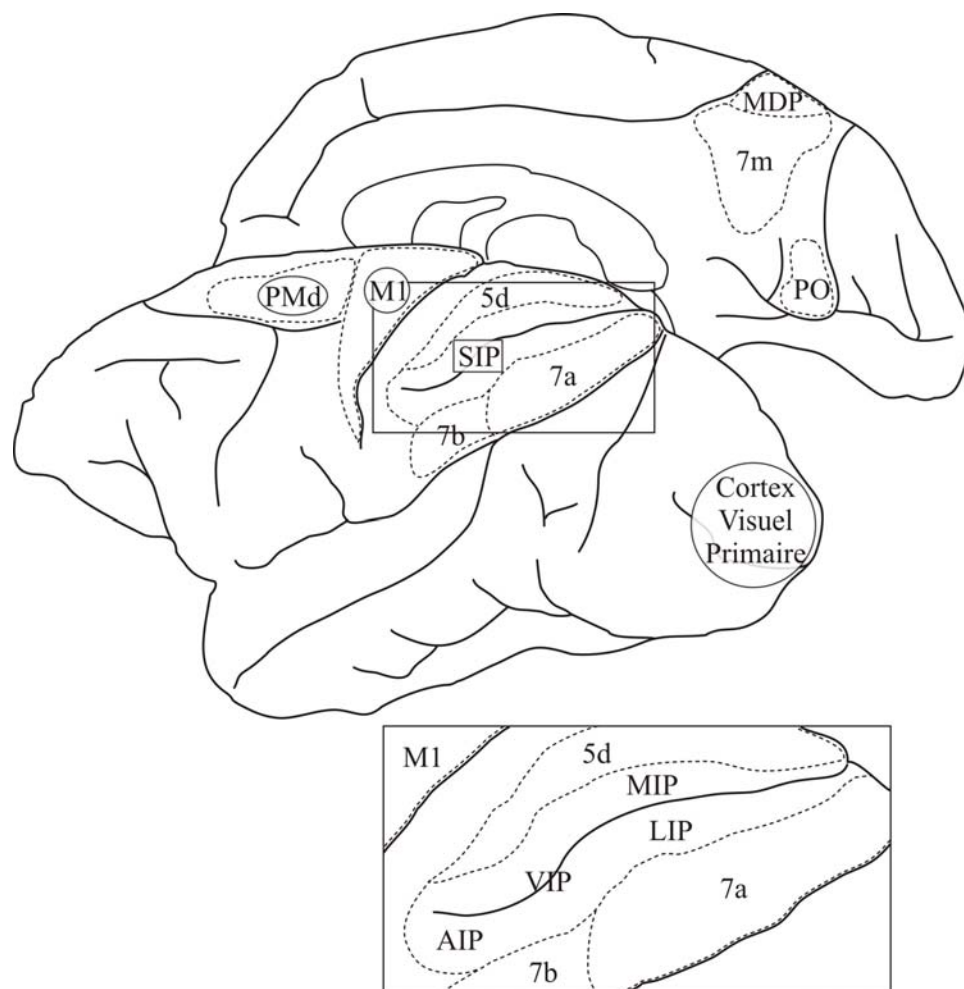
Enfin, nous verrons aussi que plusieurs études anatomiques et comportementales ont graduellement révélé l'existence de nombreuses subdivisions fonctionnelles des aires 5 et 7, définies à partir des activités neurales observées dans chacune d'entre elles pendant des tâches visuomotrices.

### **3.5 Division du cortex pariétal en régions fonctionnelles**

L'analyse de l'activité de neurones, enregistrés dans diverses régions situées à l'intérieur et autour du sillon intra-pariétal, indique une organisation fonctionnelle du CPP en relation avec les différents processus visuomoteurs impliqués (Andersen et al 1997; Hyvärinen 1982; Rizzolatti et Luppino 2001). L'identification des subdivisions pariétales dépendait aussi de la source de leurs afférences respectives (Colby et Duhamel 1991; Johnson et al 1993). Le cortex pariétal a donc été topographiquement divisé en plusieurs régions distinctes, qui semblent souvent interagir les unes avec les autres afin d'intégrer et traiter les transformations visuomotrices.

En effet, dans le mur caudal du sillon et s'étendant dans le lobule pariétal inférieur, nous retrouvons la région intra-pariétale latérale (LIP), les aires 7a et 7b, l'aire intra-pariétale ventrale (VIP) et la région intra-pariétale antérieure (AIP). Le lobule pariétal supérieur et le côté rostral du sillon comprend la partie dorsale de l'aire 5 (5d) et l'aire intra-pariétale médiale (MIP). Cette dernière est fortement associée avec la région pariétale médiale-dorsale (MDP) et l'aire 7 médiale (7m). Comme nous verrons plus

loin, certains groupes de recherche sont même allés jusqu'à inclure MIP dans un plus large groupe fonctionnel, avec l'aire visuelle pariéto-occipitale (PO) et l'aire 7a, sous le nom de Parietal Reach Region (PRR) (Andersen et Buneo 2002; Batista et Andersen 2001). La figure qui suit illustre le positionnement de chacune des ces sous-unités pariétales.



**Fig. 2.** Illustration des aires pariétales distribuées sur les surfaces dorsales et médiales du cortex de primate, ainsi que la position des différentes régions fonctionnelles à l'intérieur du sillon intra-pariétal. 5d : aire 5 dorsale, 7a/b/m : aires 7a/b/médiale, AIP : aire intra-pariétale antérieure, LIP : aire intra-pariétale latérale, M1 : cortex moteur primaire, MDP : aire pariétale médiale-dorsale, MIP : aire intra-pariétale médiale, PMd : cortex prémoteur dorsal, PO : aire pariéto-occipitale, SIP : sillon intra-pariétal, VIP : aire intra-pariétale ventrale (figure adaptée de Caminiti et al 1996).

Dans le contexte de cette thèse, les régions du lobule pariétal supérieur (aire 5d et MIP) nous intéressent particulièrement, mais nous nous attarderons d'abord brièvement sur les aires du lobule inférieur afin d'illustrer l'étendue globale du rôle du CPP dans les processus visuomoteurs.

### **3.5.1 Lobule pariétal inférieur**

#### *3.5.1.1 Aire 7a et aire intra-pariétale latérale (LIP)*

Les travaux d'Andersen et Mountcastle ont déterminé que les cellules des aires 7a et LIP reçoivent une grande convergence de signaux visuels et de détails concernant la position des yeux (Andersen et Mountcastle 1983). De plus, l'activité de ces cellules était modulée par le déplacement des yeux dans leur orbite et donc augmentait à mesure que l'œil était orienté dans un angle préféré. Ceci a mené Andersen à définir cette modulation comme un champ oculaire pariétal, impliqué dans les fonctions de transformations visuomotrices reliées aux saccades (Andersen et al 1992). D'autres signaux dirigés vers ces cellules ont aussi été enregistrés : vestibulaires, proprioceptifs du cou, et donc fournissent de l'information à propos de la position de la tête par rapport au corps indépendamment de la position des yeux (les coordonnées du code de référence sont adaptées lorsque une saccade est effectuée). Ainsi, le cortex pariétal postérieur aurait la capacité d'intégrer ces signaux dans des cadres de références centrés autour du corps, grâce aux signaux proprioceptifs du cou, et centré par rapport au monde extérieur, grâce aux signaux vestibulaires qui indiquent la position de la tête par rapport au corps. D'autres études ont aussi déterminé que ces mêmes cellules possèdent aussi des champs récepteurs auditifs qui chevauchent les champs récepteurs visuels (Mazzoni et al 1996a; Mulette-Gillman et al 2005). Ceci pourrait expliquer pourquoi un individu peut immédiatement diriger ses yeux vers la source d'un bruit perçu derrière lui par exemple.

Ces observations ont mené au développement de la théorie de représentation multimodale d'Andersen, et expliquent pourquoi un individu, lorsqu'il subit une lésion



pariétale par exemple, peut souffrir de nombreuses déficiences car sa capacité d'intégrer plusieurs cadres de références se retrouve alors compromise (Tanaka et al 1999; Jackson et al 2000; Halligan et Marshall 2001).

### *3.5.1.2 Aire intra-pariétale ventrale (VIP) et aire 7b*

La plupart des neurones de ces régions ont une activité bimodale. En effet, plusieurs recherches démontrent qu'ils répondent tant à des stimuli visuels que somatosensoriels (tête et visage) et aussi vestibulaires (Andersen et al 1997). Leur activité visuelle a été étudiée en détail par Colby et démontre une spécificité pour la direction du mouvement du stimulus, ainsi que la vitesse à laquelle celui-ci se déplace (Colby et al 1993; Colby et Goldberg 1999). De façon plus importante, certaines cellules réagissent beaucoup à des stimuli visuels proches du visage ou se rapprochant de la tête. Couplé au fait que ces mêmes neurones ont aussi des réactions sensorielles après le toucher de certaines régions du visage et de la bouche, il a été suggéré que l'aire VIP, particulièrement, joue un rôle primordial dans la planification des mouvements d'atteinte avec le visage (spécifiquement la région buccale) ou, du moins, signalerait au cortex prémoteur les mouvements potentiels à effectuer pour atteindre la cible (Colby et al 1993).

### *3.5.1.3 Aire intra-pariétale antérieure (AIP)*

L'aire AIP présente des neurones qui répondent à la taille, la forme et l'orientation d'objets qui peuvent être atteints avec la main et saisis (Culham et al 2003; Sakata et al 1995; Taira et al 1990). De plus, cette région réagit aussi fortement lorsqu'une certaine forme d'objet est observée ou manipulée (Culham et al 2006; Jeannerod et al 1995; Sakata et al 1995). Des essais avec différentes formes ou tailles d'objets ont révélé qu'il existe des cellules spécifiques pour chacune d'entre elles (Murata et al 2000). De plus, ces cellules déchargeaient vivement lorsque le mouvement d'atteinte, destiné à manipuler la forme préférentielle, était dirigé vers celle-ci. Ces

observations ont mené à la conclusion que cette région du cortex pariétal postérieur joue un rôle crucial dans la perception trois-dimensionnelle des formes et dans le guidage de mouvements d'atteinte visuellement assistés (Gallese et al 1994; Sakata et al 1997; Taira et al 1990). En tant que destination ultime de la voie visuelle ventrale, ces propriétés de l'aire AIP ne sont pas surprenantes (Goodale et Milner 1992). Cette activité a aussi été observée chez l'humain (Ehrsson et al 2000).

Pour résumer, le lobule pariétal inférieur est donc composé de plusieurs régions fonctionnelles distinctes, présentant des activités neurales spécifiques à différents comportements. Mais leurs activités dépendent toutes fortement de l'input visuel provenant des aires du cortex extra-strié. Ces résultats sont donc très fidèles à ceux obtenus par Mountcastle et al (1975), car ces régions sont toutes comprises dans l'aire 7 étudiée par ce groupe.

### **3.5.2 Lobule pariétal supérieur**

Les activités observées dans le lobule pariétal supérieur sont aussi très comparables aux observations pionnières de l'aire 5 par Mountcastle et al. Comme nous allons voir, ces régions démontrent des activités fonctionnelles beaucoup plus associées avec le déplacement du bras pendant le mouvement d'atteinte visuellement guidé.

L'aire 5 du lobule pariétal supérieur est divisée en deux régions fonctionnelles principales, délimitées relativement à leur position dans sillon intra-pariétal. La portion de l'aire 5 située partiellement dans la bordure supérieure du côté rostral du sillon pariétal, et qui s'étend partiellement sur la surface corticale du gyrus rostral, est communément dénommée aire 5 dorsale (aire 5d). La partie plus profonde du côté rostral du sillon est l'aire pariétale médiale-dorsale (MIP). Cette dernière région fonctionnelle a été délimitée et désignée grâce aux études anatomiques du laboratoire de Colby et collègues (Colby et al 1988). De plus, cette région pariétale a été étudiée en

grand détail par le groupe de Caminiti, qui a aussi déterminé qu'elle est fortement associée avec des composantes antécédentes de la voie visuelle dorsale, situées sur la surface médiale du lobule pariétal supérieur, notamment les aires pariétales médiale-dorsale (MDP), 7m, et pariéto-occipitale (PO) (Caminiti et al 1996; Ferraina et al 1997a,b; Johnson et al 1993, 1996; Lacquaniti et al 1995). Utilisant l'information visuelle transmise par l'aire 7 et le reste de la voie visuelle dorsale, toutes ces régions du lobule pariétal supérieur interagissent de façon très spécifique afin de faciliter la planification et l'exécution des mouvements volontaires. Comme nous allons voir plus loin, l'aire MIP en particulier est très intéressante dans le contexte de cette thèse, étant donné qu'elle est fortement impliquée dans les processus de mouvements d'atteinte volontaires visuellement guidées chez le primate, et que son équivalent félin pourrait aussi possiblement participer dans les processus visuomoteurs de la locomotion.

### *3.5.2.1 Aires pariétales médiale-dorsale (MDP), 7m, et pariéto-occipitale (PO)*

Les analyses anatomiques extensives de Caminiti et ses associés, utilisant des injections de traceurs rétrogrades, démontrent que le lobule pariétal supérieur est fortement connecté avec les régions prémotrices et motrices primaires impliquées dans le mouvement du bras antérieur (Johnson et al 1993, 1996). L'aire visuelle PO transmet aussi de l'information visuelle directement aux aires MDP/7m et MIP, qui traitent alors cette information et la projettent vers l'aire prémotrice et l'aire motrice (Caminiti et al 1996; Colby et al 1988). Fait intéressant, l'aire 7m est aussi fortement connectée de façon réciproque avec les aires 7a et LIP du lobule pariétal inférieur, permettant ainsi une interconnexion diversifiée entre les deux lobules (Pandya et Seltzer 1982).

Les aires MDP et 7m démontrent des caractéristiques plutôt reliées à l'activité oculomotrice du sujet, représentée par la modulation des décharges neuronales lorsque les yeux sont déplacés vers une cible. Mais leur activité cellulaire est aussi affectée par la proprioception du mouvement d'atteinte et par la vue de la main se dirigeant vers la cible (Ferraina et al 1997a). Finalement, ces cellules démontrent aussi des

caractéristiques préparatoires ainsi que directionnelles au mouvement (Ferraina et al 1997b). Ces résultats avancés par les recherches de Ferraina, attribuent donc à ces régions un rôle d'intégration précoce des signaux visuels destinés à planifier le mouvement à effectuer vers la cible. Ensembles, toutes ces observations suggèrent que les aires médiales du lobule pariétal supérieur intègrent les informations visuelles et proprioceptives nécessaires à l'exécution correcte du mouvement d'atteinte.

### 3.5.2.2 Aires 5d et intra-pariétale médiale (MIP)

Les travaux de Mountcastle et al (1975), présentés plus haut, avaient déjà suggéré l'existence de deux populations neurales au sein de la représentation somatotopique du bras dans l'aire 5. Une population, localisée dans la partie dorsale de l'aire 5, qui était activée par la rotation des jointures et la stimulation cutanée, et l'autre plus profonde dans le sillon pariétal, qui répondait plutôt lorsque le primate projetait son bras vers une cible et la manipulait. Les expériences qui suivent ont confirmé cette hypothèse et sont parvenues à caractériser fonctionnellement les différences entre ces populations.

Mackay et al (1978), dans une expérience similaire à celle de Mountcastle impliquant la rotation passive et active chez le poignet du primate, ont confirmé que l'activité pendant le mouvement de certains neurones de l'aire 5, situés à l'intérieur du sillon pariétal, ne pouvait pas être simplement attribuée aux inputs sensoriels périphériques, car elles ne répondaient que lorsque le bras était placé dans une position spécifique. Ainsi, il semblait qu'une composante centrale associée au mouvement du bras avait une influence sur cette activité neurale (Mackay et al 1978).

Les travaux de Chapman et al (1984) ont aussi examiné ces deux populations neurales de l'aire 5. Ils ont déterminé que les cellules au bord supérieur du sillon pariétal réagissaient fortement à la vitesse maximale du mouvement du bras pendant la tâche, tandis qu'un groupe de neurones, situé plutôt dans la partie plus profonde du sillon intra-pariétal, démontraient une activité beaucoup moins corrélée avec cette variable

(Chapman et al 1984). Les auteurs ont suggéré que cette distinction renforce l'hypothèse de Mountcastle (1975), soit que les cellules rostrales démontrent une activité plus reliée aux qualités somesthésiques de la position du membre, alors que les neurones situés dans le sillon possèdent plutôt des caractéristiques associées à une direction préférentielle du mouvement de bras. Ces observations étaient aussi concrétisées d'un point de vue anatomique, étant donné que les neurones de la partie dorsale du sillon pariétal possèdent des riches connexions réciproques avec l'aire somatosensorielle 2 et projettent vers la corne dorsale de la moelle épinière (Coulter et Jones 1977), tandis que les cellules de la partie plus profonde du sillon reçoivent plutôt des connexions de régions visuelles (Colby et al 1988) et envoient des projections cortico-corticales vers le cortex prémoteur (Johnson et al 1993).

Enfin, les recherches du laboratoire de Kalaska ont poursuivi l'analyse de l'activité de cellules de l'aire 5, situées sur la surface du gyrus pariétal antérieur et dans son flanc, grâce à un appareillage permettant de contrôler précisément la direction de mouvement d'atteinte du singe. Ils ont démontré que certains neurones réagissaient préférentiellement, tout comme certaines cellules du cortex moteur, à une certaine direction de mouvement du membre antérieur vers la cible (Kalaska et al 1983; Kalaska et Crammond 1992; Scott et al 1997). Ceci suggérerait donc une implication de cette aire dans le contrôle de la direction du mouvement, au travers des projections vers les régions motrices frontales. De plus, l'activité de ces cellules de l'aire 5 était très peu affectée par l'ajout d'une charge externe influençant la direction de la motion d'atteinte (Kalaska et al 1990). Cette spécificité à la forme et à la direction du mouvement (cinématique), et non pas à la force musculaire requise pour l'effectuer (cinétique), renforce l'hypothèse que certains neurones de l'aire 5 jouent un rôle dans l'ébauche de mouvement volontaires (Hamel-Pâquet et al 2006; Kalaska 1996). Des études subséquentes ont vérifié cette hypothèse, mais il est important de noter que les auteurs spécifient que l'aire 5 n'est pas forcément impliquée dans la sélection du type de mouvement à effectuer, cette dernière étant plutôt la responsabilité du cortex prémoteur (Kalaska 1996; Kalaska et al 1997). D'après eux, le cortex pariétal postérieur calculerait plutôt les mouvements potentiels à effectuer, autrement dit, il pourrait essentiellement

planifier le geste requis, comme nous expliquerons plus loin (voir : *Nature du signal pariétal – attention à la cible ou intention de bouger ?*).

Les travaux initiaux de Mackay, Chapman et Kalaska ont donc confirmé les observations pionnières de Mountcastle. Il est évident que les deux populations neurales au sein de l'aire 5 possèdent des activités distinctes, mais complémentaires pour moduler les mouvements d'atteinte. Plusieurs études additionnelles ont suivi afin de mieux analyser les caractéristiques des neurones de MIP, ainsi que ses contributions aux mouvements volontaires, particulièrement lors de tâches d'atteinte visuellement guidées.

### **3.6 Contribution de l'aire 5 et de MIP à la planification et l'exécution des mouvements**

Les neurones de MIP déchargent surtout lorsqu'un singe effectue un mouvement d'atteinte dans son espace extra-personnel (Colby et Duhamel 1991; Mountcastle et al 1975). Leur activité est aussi influencée par de nombreuses modalités : visuelle, somatosensorielle, bimodale et même directionnelle (Colby et Duhamel 1991; Johnson et al 1996). En effet, les analyses de Colby et al ont démontré que les réponses des cellules de MIP semblent être organisées topographiquement dans un gradient visuel à proprioceptif, avec des cellules bimodales situées au centre du gradient (Colby et Duhamel 1991, 1996; Colby et Goldberg 1999; Savaki et al 1993). Les auteurs suggèrent que ces propriétés pourraient contribuer au guidage du membre lors d'un mouvement d'atteinte, grâce à la contribution des différentes modalités. Effectivement, les neurones bimodaux étaient particulièrement actifs lorsque le singe se préparait à faire un mouvement d'atteinte vers une cible, et cette information semblait être coordonnée dans un cadre de référence centré autour des membres (Colby et Duhamel 1996). Ces neurones possédaient aussi des champs récepteurs dynamiques, capables de s'adapter à l'étendue des mouvements effectués par le sujet. Ainsi, ils avaient la capacité d'agrandir leur champ récepteur pour inclure un objet que le sujet atteignait et manipulait (Colby et

Goldberg 1999; Iriki et al 1996). Cette caractéristique démontre aussi une relation spécifique entre l'activité de MIP et les mouvements d'atteintes volontaires.

D'autres études ont aussi noté que de nombreux neurones de l'aire MIP démontraient une tendance à décharger pendant les mouvements d'atteinte, mais plusieurs étaient également activés lors de la présentation du signal indiquant au primate de se préparer à faire le mouvement d'atteinte, ce qui suggère aussi un rôle dans la planification du mouvement, comme nous verrons dans la prochaine section (Crammond et Kalaska 1989; Johnson et al 1996; Kalaska et Crammond 1995). Cette nuance additionnelle indique l'importance de l'apport d'information visuelle pour MIP, et cela distingue cette région de sa voisine, l'aire 5d, qui ne répond pas fortement à cette modalité. Les riches interconnexions de MIP avec l'aire PO, ainsi que MDP et 7m, sont à la source de cette réceptivité visuelle et contribuent au signal émis par MIP pendant une tâche visuellement guidée (Snyder et al 1997).

Enfin, Caminiti et ses associés ont aussi noté que la distribution en gradient des neurones bimodaux de MIP, qui démontrent une activité liée à un cadre de référence centré sur les avant-bras ou les mains pendant une tâche d'atteinte, semble projeter de façon correspondante vers les régions motrices et prémotrices plus rostrales, en particulier sur la représentation somatotopique du membre antérieur de ces régions frontales (Battaglia-Mayer et al 2001; Johnson et al 1993, 1996; Marconi et al 2001). De plus, les enregistrements neuraux effectués dans ces régions motrices frontales reflètent les activités observées dans l'aire MIP (Kalaska 1996; Kalaska et Crammond 1995).

Combinés ensemble, ces résultats indiquent une forte implication de l'aire MIP dans le contrôle du déplacement des membres antérieurs dans l'espace extra-corporel immédiat (Colby et Duhamel 1996; Kalaska et Crammond 1992). Ils suggèrent aussi une organisation corticale hiérarchique dans laquelle MIP pourrait jouer un rôle d'intermédiaire pour l'intégration de signaux visuels en processus visuomoteurs destinés à planification des mouvements volontaires d'atteinte, et leur exécution par les aires motrices frontales (Caminiti et al 1996; Johnson et al 1993, 1996).

Toutes les expériences citées plus haut suggèrent donc que la multitude de régions spécialisées du cortex pariétal postérieur constitue un centre primaire d'intégration de stimuli visuels et de coordination d'inputs sensoriels sur des plans de références communs, qui permettent donc de faciliter l'élaboration de transformations visuomotrices.

Mais là se trouve une controverse majeure qui divise les pensées scientifiques, à savoir comment les activités de certaines régions du cortex pariétal postérieur sont reliées à la genèse ultime de mouvements moteurs lors de l'atteinte d'une cible. En effet, pour plusieurs groupes de recherche, il semble de plus en plus évident que des aires du cortex pariétal postérieur possèdent des capacités notables à la *planification* du mouvement, indiquant donc l'*intention* d'effectuer un geste particulier, tandis que chez d'autres, cette activité neuronale relève plutôt de l'*attention* et de l'anticipation du stimulus sensoriel. D'autres études ont aussi examiné le rôle du CPP dans la *correction* en ligne du mouvement. Nous explorerons ces phénomènes de plus haut niveau dans les prochaines sections.

### **3.6.1 Planification et exécution des mouvements visuellement guidés**

Un exemple frappant qui illustre l'implication du CPP dans la planification des mouvements volontaires est le déficit neurologique de l'apraxie, particulièrement la variante désignée : apraxie kinétique des membres. Cette forme de lésion cérébrale a été reconnue d'affecter, entre autres, la région intra-pariétale et entraîne une dyskinésie qui empêche le sujet de planifier des mouvements précis avec ses extrémités ou de reproduire une séquence de gestes présentés au préalable (Faglioni 1979; Gross et Grossman 2008; Haaland et al 2000).

Tel que nous avons mentionné plus tôt, plusieurs études ont observé que dans l'aire MIP, certains neurones pariétaux semblaient pouvoir encoder le mouvement requis pour la tâche avant qu'il soit exécuté (Crammond et Kalaska 1989; Johnson et al 1996; Kalaska et Crammond 1995). Le protocole du test GO/NOGO, a été utilisé par le laboratoire de Kalaska afin d'examiner l'activité des neurones de l'aire 5 (5d et MIP)



lors de la planification d'un mouvement. Le singe est entraîné à effectuer des mouvements d'atteinte vers une cible en suivant des instructions précises lui indiquant dans quelle direction la cible se trouvera, une période de délai pendant laquelle il doit attendre tout en planifiant son geste, et finalement, un signal GO. Leurs résultats ont démontré que l'activité des cellules de toute l'aire 5, mais particulièrement les neurones de MIP, peut aussi refléter des mouvements potentiels même lorsque le sujet ne décide pas de les effectuer (Kalaska et Crammond 1995). En effet, ces neurones sont activés pendant la période de délai et le restent, même si l'on indique au singe, à l'aide d'un signal visuel, de ne pas faire le mouvement (signal NOGO). Cette activité caractéristique est fortement indicative de la capacité planificatrice de l'aire 5.

Ces résultats ont été confirmés par une étude de Snyder et al (1997) où le singe devait faire des mouvements simultanés dans différentes directions avec les yeux et le bras. Ils ont découvert que certaines cellules, initialement non-spécifiques pendant le test simple d'atteinte avec délai, codaient spécifiquement pour la direction voulue du bras ou des yeux. De plus, dans un test encore plus concluant, ils ont testé l'activité pariétale lors d'un changement de choix de mouvement, tout en maintenant l'attention du sujet dirigée au même endroit (Snyder et al 1998b). Les résultats démontrent une modulation de l'activité neuronale et donc suggèrent que le cortex pariétal postérieur peut coder des mouvements spécifiques. Il est toutefois important de retenir de ces résultats que le cortex pariétal postérieur peut planifier les mouvements possibles à effectuer dans une certaine situation, mais qu'il ne peut pas choisir celui qui sera utilisé. Cela est plus de l'essor des régions corticales motrices (Thoenissen et al 2002; Toni et al 2001).

Ce type d'activité planificatrice n'est pas seulement restreint à l'aire MIP. En effet, les travaux de Ferraina et collègues ont aussi déterminé, grâce à une tâche de mouvement d'atteinte avec délai, que les neurones de l'aire 7m démontrent une activité anticipatrice liée à la direction du mouvement en préparation. Cette activité était aussi fortement dépendante d'une source d'information visuelle au sujet de la position de la main (Ferraina et al 1997a,b). Considérant le fait que l'aire 7m reçoit des riches connexions de l'aire pariéto-occipitale (PO) et qu'elle projette substantiellement vers le cortex préfrontal (Johnson et al 1996), les auteurs proposent donc que l'activité

présentée dans cette étude pourrait contribuer à la planification et au contrôle du mouvement d'atteinte, en codant une première forme rudimentaire de la position de la main, ainsi que la direction du mouvement imminent. Cette planification serait aussi fortement influencée par l'ampleur de l'influx visuel ou proprioceptif fournit à l'aire 7m.

Finalement, des activités planificatrices sont aussi retrouvées dans le lobule inférieur du cortex pariétal, notamment dans l'aire LIP. Cette activité n'est pas reliée aux mouvements volontaires du bras, mais plutôt aux saccades oculaires. Par exemple, les travaux de Gnadt et Andersen (1988) ont utilisé une tâche dans laquelle le singe doit effectuer une saccade, dans la noirceur, vers une cible dont-il a retenu la position. Dans un certain nombre d'essais, le singe devait se souvenir de la position de la cible, mais devait aussi se retenir de faire la saccade vers la cible après la disparition du signal. L'activité pariétale enregistrée lors des essais « de retenue » ont révélé une augmentation soutenue de la décharge neurale pendant la période de délai, et cette activité était en phase avec la direction et l'amplitude spécifique requise pour qu'une saccade atteigne la cible. De plus, la cellule ne nécessitait pas que les expérimentateurs placent un stimulus visuel directement dans son champ récepteur pour qu'elle maintienne le même niveau de décharge. Ainsi, les auteurs ont donc conclu que l'activité observée pendant la tâche avec délai était attribuée à l'action volontaire même de la planification de saccade, et non pas au stimulus visuel de la cible (Gnadt et Andersen 1988).

### **3.6.2 Nature du signal pariétal – attention à la cible ou intention de bouger ?**

Ainsi donc, le CPP constitue un chaînon important dans la cascade corticale, intégrant les signaux sensoriels afin de pouvoir moduler les paramètres moteurs impliqués dans l'ébauche, l'exécution et le guidage d'un mouvement volontaire. Cette activité n'est donc pas purement sensorielle ou motrice, mais une combinaison des deux. Mais plusieurs laboratoires de recherche tentent d'examiner comment les deux

composantes de cette activité mixte sont balancées dans des situations comportementales plus complexes. Par exemple, lorsqu'une cellule décharge avant l'initiation d'un mouvement, est-ce que cette activité indique son attention à la cible (signal visuel), ou reflète-t-elle plutôt l'intention du sujet à faire le mouvement (planification motrice)?

### 3.6.2.1 *L'attention*

À première vue, il est facile d'immédiatement attribuer un déficit d'attention aux patients ayant subi des lésions pariétales. En effet, ces sujets ne semblent pas capables de facilement changer le focus de leur attention (Mesulam 1981; Posner et al 1984; Halligan et Marshall 2001). Une explication est avancée par les recherches de Steinmetz et Constantinidis (1995). En effet, ils ont révélé que des cellules de l'aire 7a ont la capacité d'augmenter leur sensibilité pour les stimuli qui sont en périphérie de leur champ récepteur et de baisser leur sensibilité envers le centre de celui-ci afin de faciliter le déplacement du focus d'attention vers les stimuli nouveaux avoisinants. Ainsi, l'aire 7a pourrait favoriser le déplacement de l'attention et la poursuite oculaires de différentes cibles.

Mais les recherches de Colby et ses collègues ont examiné le phénomène de l'attention particulièrement dans l'aire LIP. En effet, ils ont réalisé un test à double-saccade où le singe devait fixer un point hors de la périphérie de la cible, puis, après un signal visuel, il devait effectuer une saccade vers un point où la cible serait en périphérie de son champ visuel. Finalement, après un autre signal, le singe devait enfin déplacer son regard vers la cible elle-même (Colby et al 1996; Colby et Goldberg 1999; Gee et al 2008). L'activité de la cellule après la première saccade devrait, d'après eux, indiquer l'attention qui va être portée à la cible finale, mais les résultats obtenus étaient ambigus car, comme l'argumente Andersen, les activités détectées pourraient aussi refléter la planification de la prochaine saccade, soit plutôt l'intention de faire un mouvement (Andersen et Buneo 2002).

Pour remédier à ce problème, Colby a essayé la même expérience, mais le singe devait mémoriser la localisation du stimulus avant d'y faire une saccade (Gottlieb et al 1998). Les résultats démontraient alors que l'activité neuronale baissait, ce qui reflète un manque de stimulus attentionnel. Ces résultats sont renforcés par les recherches de Duhamel (Duhamel et al 1992a; Colby et al 1995) qui démontrent que lorsque un stimulus disparaît de la périphérie du champ récepteur d'un neurone, celui-ci réagit alors à un signal de mémoire de localisation passée de ce stimulus et donc restructure l'information visuelle qu'elle reçoit par rapport aux saccades pour coder le changement de position oculaire à effectuer. Cette restructure est anticipatoire et ne s'effectuerait pas à partir de la modulation de l'activité de LIP et de 7a par le mouvement oculaire (comme suggéré dans Andersen et Buneo 2002), mais plutôt par un calcul dynamique utilisant l'information du mouvement oculaire qui soustrairait le vecteur de ce mouvement de l'endroit où le stimulus avait été perçu. C'est donc une façon de « garder à jour » la représentation spatiale du stimulus et ce, toujours par rapport au point focal de la fovéa. D'ailleurs, les auteurs donnent l'exemple d'une patiente pariéto-lésée qui avait de la difficulté à compenser la direction de son regard après une saccade, mais qui n'avait pas de déficit de représentation spatiale (Duhamel et al 1992b).

### 3.6.2.2 *L'intention*

Toutes ces évidences sont toutefois avidement contredites par le groupe d'Andersen (Andersen 1997; Andersen et al 1997; Andersen et Buneo 2002; Quiroga et al 2006; Snyder et al 2000a). En effet, ils ont aussi utilisé le test de la double-saccade et argumentent plutôt que l'activité enregistrée dans les cellules de LIP code l'intention d'effectuer la prochaine saccade (Andersen 1995; Bracewell et al 1996; Mazzoni et al 1996b). Ils ont aussi analysé en détail certaines propriétés mnémoniques des neurones de LIP (Gnadt et Andersen 1988) et ont trouvé que les cellules avaient une activité préférentielle pour une certaine direction, soit celle de la cible que les singes avaient mémorisée. Donc, pour vérifier que les cellules ne présentaient pas une activité attentionnelle lors du signal de mémoire de localisation du stimulus, ils ont analysé l'activité des neurones de LIP lors d'un test où le singe devait mémoriser la localisation

d'un stimulus en périphérie et y faire un geste d'atteinte ou une saccade après un délai. Les résultats étaient clairs : les cellules réagissaient nettement à la planification du mouvement. Elles ne pouvaient pas réagir au stimulus lui-même étant donné qu'il n'était plus présent.

Les chercheurs se retrouvent donc avec deux aires pariétales planificatrices ou « intentionnelles ». En effet, en plus de l'aire LIP, le groupe d'Andersen a aussi beaucoup étudié l'activité des aires MIP, 7a et PO, qu'ils regroupent sous le nom de « parietal reach region » (PRR). Leurs recherches démontrent que LIP est plus associée à l'intention d'effectuer une saccade (Bracewell et al 1996; Mazzoni et al 1996b), alors que PRR planifie plutôt les mouvements d'atteinte (Batista et Andersen 2001; Snyder et al 1997). Mais ces deux régions ont aussi des activités reliées. En effet, il semble que LIP et PRR codent dans un même cadre de référence centré autour des yeux qui peut être modulé par les signaux visuels ainsi que par ceux provenant des membres (Andersen et al 1998; Batista et al 1999). Cette organisation permet alors de favoriser la coordination saccade mouvement d'atteinte et facilite aussi l'intégration des obstacles perçus dans l'espace pour une planification de mouvements efficaces. Une activité reliée aux saccades a même été détectée dans l'aire PRR (Snyder et al 2000b), ce qui ne veut pas dire qu'elle planifie les saccades, car cette activité n'est pas pré-saccadique, mais plutôt renforce l'idée que l'activité de PRR est intimement liée à celle de LIP pendant le mouvement d'atteinte visuellement guidé. Finalement, l'aire PRR semble même posséder deux différents sous-types de neurones : ceux qui codent les informations spatiales et ceux qui ont une activité spécifique déterminant les effecteurs possibles du mouvement à effectuer. Ceci a été déterminé lors d'expériences qui spécifiaient la cible mais pas le mouvement à utiliser, soit une saccade ou un mouvement d'atteinte (Calton et al 2002; Gold et Mazurek 2002). Toutes ces caractéristiques peuvent donc être utilisées pour former une transformation directe des coordonnées spatiales de la cible par rapport à la position de la main (toutes deux centrées autour des yeux) et donc générer un vecteur moteur (centré autour du membre) qui guidera la genèse du mouvement par les régions motrices (Andersen et Buneo 2002; Buneo et al 2002).

Pour résumer, le cortex pariétal postérieur est donc être une structure complexe qui joue un rôle essentiel dans le contrôle du mouvement d'atteinte visuellement guidé. Néanmoins, les résultats obtenus par les laboratoires d'Andersen et de Colby ne sont pas forcément mutuellement exclusifs. Il semble évident que cette région du cerveau n'est pas seulement dédiée à l'intention ou à l'attention ; d'ailleurs, les observations faites chez des patients lésés sont mixtes et il est parfois très difficile de déterminer la localisation exacte de la lésion. Il semble plus logique de considérer que l'attention envers une cible va de pair avec l'intention d'agir envers celle-ci. En effet, Bekkering et Neggers ont suggéré que l'attention visuelle n'est autre qu'un mécanisme de sélection-pour-action (Bekkering et Neggers 2002). L'une entraîne l'autre.

### **3.6.3 Adaptations et corrections effectuées pendant le mouvement d'atteinte visuellement guidé**

Afin de toujours pouvoir atteindre un objet dans son espace extra-personnel immédiat, un individu doit aussi être capable, si nécessaire, de modifier la trajectoire de son mouvement après l'avoir initié. Ce geste doit donc être mis-à-jour « en ligne » et ce, en référence à l'information visuelle obtenue pendant le mouvement. Cet ajustement peut être effectué très rapidement, ou peut requérir une répétition modérée des mouvements d'atteinte afin d'accomplir la tâche. Plusieurs expériences suggèrent que certaines aires du cortex pariétal postérieur, dont l'aire MIP (Desmurget et Grafton 2000; Kalaska et al 2003), seraient impliquées dans ces traitements rapides.

Les recherches de Clower ont appliqué cette idée aux êtres humains en testant la capacité d'atteindre une cible en visualisant l'espace au travers de prismes qui déforment la lumière (Clower et al 1996; Clower et Boussaoud 2000). Il a observé que les sujets étaient capables de s'adapter rapidement à la distorsion après quelques essais et donc pouvaient alors atteindre la cible sans problème. En faisant des analyses par tomographie à émission de positrons (PET) pendant la phase d'adaptation, il a observé que le cortex pariétal postérieur controlatéral au membre utilisé était spécifiquement activé. Malgré la grande quantité d'information visuelle déformée fournie pendant cette

tâche, le PPC est tout de même capable de rapidement réaligner la position de la main avec les stimuli perçus, et ainsi ajuster le mouvement d'atteinte correctement. Cette carte persiste pendant quelques essais lorsque les prismes sont subitement retirés, mais seulement pour la main utilisée pendant l'expérience, suggérant donc que les cadres de références rétinotopiques et proprioceptifs globaux ne sont pas ajustés, mais que la représentation proprioceptive de la main serait plutôt sélectivement alignée avec la distorsion de la représentation visuelle (Clower et al 1996).

La capacité du CPP à corriger un mouvement « en ligne » a aussi été confirmé par les études de Desmurget chez des patients avec des lésions pariétales (Grea et al 2002) ou des sujets à qui l'on a temporairement « désactivé » le cortex pariétal à l'aide de stimulation magnétique trans-crâniale (TMS) (Desmurget et al 1999). En effet, ces patients démontraient énormément de difficulté à corriger un mouvement d'atteinte en progression. L'auteur en a conclu que le cortex pariétal postérieur peut comparer le cadre de référence de la saccade vers la cible (visuel), avec le cadre proprioceptif et avec la copie efférente motrice du bras en mouvement, afin de compiler un signal « d'erreur motrice » qui sera acheminé aux structures corticales motrices impliquées dans l'exécution du mouvement. Ainsi, la correction pourrait être effectuée pendant le mouvement lui-même, mais pas si le cortex pariétal est lésé ou bloqué. Des études corroborantes utilisant le PET ont aussi confirmé l'activation du cortex pariétal postérieur pendant ces tâches (Desmurget et al 2001, 2005).

Toutes ces recherches semblent bien donc indiquer que le cortex pariétal postérieur agit comme un des responsables de la modulation du mouvement d'atteinte sous contrôle visuel.

### **3.7 Contribution pariétale pendant la locomotion visuellement guidée chez le chat**

Très peu d'information est disponible dans la littérature à propos de l'activité du cortex pariétal postérieur pendant la locomotion. En particulier, les modifications

précises de la démarche, requises pour enjamber un obstacle, nécessitent une intégration de l'information provenant de nombreuses modalités sensorielles, ainsi que l'ébauche de plans moteurs spécifiques. Le cortex pariétal postérieur est donc un bon candidat pour cette contribution. Comme le propose Georgopoulos et Grillner (1989), il serait peut-être possible que les mécanismes sous-jacents à l'élaboration des mouvements volontaires libres des membres antérieurs aient évolué à partir des mécanismes spinaux et supra-spinaux impliqués dans le positionnement précis des pattes pendant la marche. Dans les deux cas, le positionnement de la patte pour enjamber un obstacle et celui pour atteindre une cible pourraient être comparables. D'un point de vue phylogénique, ce phénomène pourrait avoir pris essor particulièrement chez les espèces qui ont évolué d'une posture quadrupède vers la marche bipède, libérant ainsi les membres antérieurs pour l'ascension des arbres et la manipulation fine (Georgopoulos et Grillner 1989).

Considérant le contexte de cette thèse, il serait donc intéressant de vérifier la validité de cette proposition en comparant l'anatomie pariétale du chat avec celle du primate. De plus, la comparaison du petit nombre d'enregistrements pariétaux effectués pendant la locomotion avec la vaste littérature basée sur les mouvements d'atteinte, pourraient nous aider à déterminer si des similarités fonctionnelles sont toujours présentes.

### **3.7.1 Anatomie du CPP chez le chat**

Les quelques expériences examinant le rôle du cortex pariétal postérieur pendant la locomotion, effectués chez le chat, semblent être fidèles à l'abondance d'information disponible chez le primate. En effet, le cortex pariétal du chat, divisé dans les aires 5a, 5b et 7, est positionné autour du sillon ansate et reçoit aussi, tout comme chez le primate, de nombreuses projections des aires somatosensorielles et visuelles (Avendaño et al 1988). Il communique également avec de nombreuses régions impliquées dans le mouvement, notamment les aires motrices et prémotrices (Avendaño et al 1988; Babb et al 1984; Ghosh 1997a,b; Ipekchyan 2006; Ipekchyan et Baklavadzhyan 1988; Scannell et al 1995; Waters et al 1982a,b; Waters et Asanuma 1983; Yumiya et Ghez 1984). Il



projette aussi vers les ganglions de la base et vers le cervelet latéral par l'entremise du pédoncule cérébelleux (Jones et Powell 1970; Kakei et al 1995, 1997), une région importante pour le contrôle visuomoteur de la locomotion. La participation du cortex pariétal à ce réseau de connexions cortico-corticales a aussi été illustré par les expériences de Roelfsema et al (1997), lorsqu'ils ont observé une forte activité synchronisée entre les régions occipitales, pariétales et motrices quand des chats appuyaient sur un levier suite à un changement de patron visuel.

Notons toutefois que la majorité des articles anatomiques cités dans le paragraphe ci-dessus indiquent que les projections pariétales vers les aires motrices frontales sont dirigées vers le cortex prémoteur, et très peu vers le côté rostral du cortex moteur. Considérant l'importance considérable de la partie rostrale du cortex moteur pendant la locomotion et l'enjambement d'obstacle (voir *Le cortex moteur* - Drew 1991b, 1993, 2000), nous porterons une attention particulière à cette lacune pendant notre étude anatomique.

En effet, une abondance et une spécificité de projections pariétales vers les différentes régions du cortex moteur seraient particulièrement intéressantes, car elles pourraient faire partie du substrat neural responsable de transmettre les transformations visuomotrices pariétales aux neurones moteurs et ainsi, de moduler leur activité. Il serait intéressant de tester si le cortex pariétal postérieur contribue au contrôle visuomoteur du membre antérieur, et à la modulation de transformations sensorimotrices au travers de ses projections vers les différentes régions du cortex moteur.

### **3.7.2 Activité du CPP félin lors des mouvements volontaires et contribution au contrôle de la locomotion**

L'importance du CPP pour les mouvements volontaires chez le chat a été démontrée grâce à des études de lésions du cortex pariétal. Deux études ont été publiées. Tout d'abord, Fabre et Buser ont démontré que des lésions de la partie médiale du gyrus suprasylvien, correspondant aux aires 5b et 7, entraîne une difficulté à atteindre un objet en mouvement, tandis qu'un objet immobile ne pose aucun problème (Fabre et Buser

1981). Cette observation indique donc que le cortex pariétal félin est aussi impliqué dans la planification et la correction de mouvements d'atteinte visuellement guidés. Des travaux effectués dans notre laboratoire ont aussi démontré que des lésions des aires 5a et 5b entraînent un déficit prolongé au niveau de la négociation d'obstacle pendant la locomotion sur un tapis roulant, particulièrement lorsque la vitesse des obstacles diffère de celle du tapis (Lajoie et Drew 2007). L'utilisation de cette tâche difficile force le chat à positionner ses pattes de façon délibérée lorsque qu'il approche l'obstacle, et les déficits encourus suite à l'ablation du CPP suggèrent fortement que les aires 5a et 5b sont très importantes pour la préparation et même l'initiation de modifications de la marche.

Finalement, une seule étude de l'activité des cellules de l'aire 5 pendant la locomotion a été réalisée (Beloozerova et Sirota 2003). Les auteurs ont déterminé que certaines cellules de l'aire 5 sont modulées rythmiquement pendant la locomotion et que leur activité augmente lorsque le chat doit positionner ses pattes sur les barreaux d'une échelle ou quand il enjambe des obstacles. Ils attribuent cette activité à l'hétérogénéité de la surface (comme les barres successives de l'échelle) et que le CPP intègre cette information rythmique dans le signal enregistré. De plus, l'augmentation relative de l'activité pariétale dans des circonstances plus ardues semble suggérer que cette région peut contribuer à l'élaboration et l'exécution de chacun des mouvements précis requis par la tâche.

Ensembles, ces quelques expériences suggèrent que le cortex pariétal postérieur participe dans des processus visuomoteurs qui intègrent l'information visuelle et l'utilise pour guider ou modifier les mouvements volontaires de la marche. Étant donné que la littérature scientifique chez le primate suggère que l'aire 5, particulièrement sa composante MIP, serait impliquée dans les mécanismes sous-jacents à ces transformations visuomotrices, il serait donc intéressant de déterminer si un équivalent est présent chez le chat.

En plus des articles soumis dans cette thèse, certains résultats de ces études ont aussi été présentés dans Andujar et Drew (2005, 2006) et Drew et al (2008b).

## 4. Objectifs et hypothèses de la thèse

L'objet de cette thèse est d'examiner la contribution du cortex pariétal postérieur aux processus visuomoteurs impliqués pendant la locomotion au travers d'un environnement semé d'obstacles. Nous voulons tester l'*hypothèse générale* que cette région corticale serait particulièrement impliquée dans l'intégration de l'information visuelle reliée aux attributs physiques des obstacles, et participe dans l'ébauche d'un signal destiné à moduler l'activité des régions motrices plus frontales. Nous avons examiné ce phénomène à l'aide d'études anatomiques et électrophysiologiques chez le chat.

Notre premier article utilise la structure cytoarchitectonique et la topographie connue des régions rostrales et caudales du cortex moteur afin de cartographier en détail la densité des projections pariétales qui sont dirigées vers ces régions motrices. Prenant en compte les observations déjà établies sur l'activité du cortex moteur pendant le mouvement, nous discuterons du rôle potentiel de l'organisation topographique des différentes projections pariétales identifiées dans cette étude. Notamment, nous voulons vérifier l'hypothèse que certaines régions du cortex pariétal postérieur peuvent avoir une influence importante et directe sur les régions motrices impliquées dans le contrôle du mouvement volontaire, ce qui renforcerait la suggestion d'un rôle du CPP dans les processus visuomoteurs.

Notre deuxième étude évalue l'activité des neurones pariétaux pendant la locomotion et l'enjambement d'obstacles. Nous présentons les différences de cette activité pariétale avec celle précédemment observée dans le cortex moteur. En particulier, nous testerons l'hypothèse que le cortex pariétal postérieur participe dans l'élaboration de signaux destinés à moduler les modifications volontaires de la démarche, pendant et même avant l'enjambement. Notamment, nous suggérerons que

cette activité peut aussi être générée de façon anticipatoire, afin de participer la planification du mouvement requis.

Article # 1

**Organization of the projections from the posterior  
parietal cortex to the rostral and caudal regions of the  
motor cortex of the cat**

by

**Jacques-Étienne Andújar<sup>1</sup> and Trevor Drew<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central (GRSNC)  
Département de Physiologie, Faculté de Médecine  
Université de Montréal  
C.P. 6128, Succ. Centre-ville  
Montréal, Québec,  
Canada, H3C 3J7

Author for correspondence  
(Address as above)  
Tel: 514 343 7061  
Fax : 514 343 6113

Published in Journal of Comparative Neurology (2007)

Abstract: 247 words  
Text pages: 41  
Figures: 15  
Tables: 1

## **Abstract**

The posterior parietal cortex (PPC) is an important source of input to the motor cortex in both the primate and the cat. However, the available evidence from the cat suggests that the projection from the PPC to those rostral areas of the motor cortex that project to the intermediate and ventral parts of the spinal gray matter is relatively small. This leaves in question the importance of the contribution of the PPC to the initiation and modulation of voluntary movements in the cat. As this anatomical evidence is not entirely compatible with the physiological data, we reinvestigated the PPC projection to the motor cortex by injecting dextran amine tracers either into the proximal or distal representations of the forelimb in the rostral motor cortex, into the representation of the forelimb in the caudal motor cortex, or into the hindlimb representation. The results show strong projections from the PPC to each of these regions. However, projections to the rostral motor cortex were observed primarily from the caudal bank of the ansate sulcus and the adjacent gyrus, whereas those to the caudal motor cortex were generally located more rostrally. There was also evidence of some topographic organization with the distal limb being located progressively more laterally and rostrally in the PPC than the areas projecting to more proximal regions. In contrast to previous anatomical investigations, these results suggest that the PPC can potentially modulate motor activity via its strong projection to the more rostral regions of the motor cortex.

## Introduction

The mechanisms by which voluntary movements are generated in response to visual stimuli are still poorly understood, but they clearly involve the participation of multiple cortical areas (Goodale and Milner, 1992; Scannell et al., 1995; Johnson et al., 1996; Wise et al., 1997). Studies in the primate strongly suggest that the posterior parietal cortex (PPC: areas 5 and 7), which receives both visual and somatosensory information (Colby and Duhamel, 1991; MacKay and Crammond, 1987), is particularly involved in these processes during visually guided reaching (Mountcastle et al., 1975; Caminiti et al., 1996; Kalaska, 1996; Andersen et al., 1997; Wise et al., 1997; Burnod et al., 1999; Andersen and Buneo, 2002; Rizzolatti and Matelli, 2003; Quiroga et al., 2006). Evidence from lesion studies suggests that the PPC also contributes to visually guided reaching (Fabre and Buser, 1981) and to visually guided locomotion (Drew et al., 2007; Lajoie and Drew, 2007) in the cat. However, whereas the projections from the PPC to more frontal cortical areas, including the motor cortex, have been extensively studied in different primate species (Jones et al., 1978; Strick and Kim, 1978; Petrides and Pandya, 1984; Ghosh et al., 1987; Tokuno and Tanji, 1993; Johnson et al., 1996; Geyer et al., 2000; Hatanaka et al., 2001; Rizzolatti and Luppino, 2001; Gregoriou et al., 2006), there has been no detailed examination of these projections in the cat.

Nevertheless, the existence of cortico-cortical projections from areas 5, and to a lesser extent, area 7, to the motor cortex of the cat has been reported in several studies based on both electrophysiological and anatomical techniques. For example, several anatomical studies (Babb et al., 1984; Yumiya and Ghez, 1984; Ghosh, 1997b) all show that injection of retrograde tracers into pericruciate area 4 in the cat leads to the labeling of neurons in both the both the rostral and caudal banks of the ansate sulcus (including areas 5a and 5b) as well as in the convexity of the gyrus caudal to the ansate sulcus (areas 5b and 7). Similarly, electrophysiological studies have shown that neurons in both the anterior (Waters et al., 1982a) and posterior (Waters et al., 1982b; Kakei et al., 1997) banks of the ansate sulcus, as well as in the rostral regions of the suprasylvian gyrus (areas 5b and 7) (Kakei et al., 1997), can be antidromically identified from stimulation

electrodes placed in the motor cortex, including from the rostral and caudal banks. Moreover, these studies suggested some topographical organization in that neurons in the more medial regions of the rostral and caudal banks of the ansate sulcus were generally antidromically activated from more medial areas of the motor cortex, whereas neurons in the more lateral regions of the ansate sulcus were preferentially activated from more lateral regions of the cruciate sulcus. These electrophysiological studies, however, give no information on the relative density of the projections from different regions of the PPC to the motor cortex.

In a more recent anatomical study, Ghosh (1997b) made a quantitative analysis of the projections from different frontal and parietal cortical regions to the rostral and caudal representations of the forelimb in the motor cortex. The greatest density of projections was from the premotor cortex (area 6), although there were also a substantial number of labeled neurons in areas 5 and 7. Although retrogradely labeled neurons in the PPC were found following injections into both the rostral and caudal motor cortex, the density of the projections to the rostral motor cortex was substantially less than that to the more caudal regions. A similar difference in projection densities was reported by Yumiya and Ghez (1984). However, in a series of pilot experiments designed to help us target our single unit recording studies in the PPC (Andujar and Drew, 2006; Lajoie and Drew, 2006; Drew et al., 2007) we found, in contrast to the preceding studies, that injections of dextran amines into the rostral forelimb representation of the motor cortex led to equally strong labeling of cell bodies in the PPC as injections in the caudal forelimb representation (Andujar and Drew, 2005).

This potential difference in the relative density of the projections to the rostral and caudal motor cortex has important implications for motor control in that most cells in the cat that show increased activity during voluntary gait modifications (Drew, 1993), or during reaching movements (Vicario et al., 1983), are located in the more rostral regions of the motor cortex. Indeed, in general, the rostral part of the cat motor cortex is normally considered to be more strongly related to motor function, whereas the more caudal region is more related to modifying sensory transmission (Martin and Ghez, 1993; Martin, 1996). Thus, the results of Ghosh (1997b) and Yumiya and Ghez (1984) suggest that the PPC in the cat may be more related to processing sensory information



than to motor function, whereas our preliminary results suggest an equally strong contribution to both functions. Therefore, we made a detailed reinvestigation of the density of the projections from different parts of the PPC to rostral and caudal regions of the motor cortex by injecting retrograde tracers into different, electrophysiologically identified regions of the motor cortex. The results show a strong projection from the PPC to the rostral motor cortex and support the view that the PPC in the cat can potentially make an important contribution to the control of movement via this projection.

These results have been presented in preliminary form (Andujar and Drew, 2005).

## **Materials and methods**

Data described in this paper were obtained from 16 young adult cats of both sexes, each weighing between 2.6 and 2.9 kg. All experimental protocols followed the guidelines of the Canadian Council on Animal Care and were approved and monitored by the Ethics Committee of the Université de Montréal.

### **Surgery**

In preparation for surgery under aseptic conditions, each cat was initially anesthetized by intramuscular administration of a mixture of acepromazine maleate (50 µg/kg), glycopyrrolate (10 µg/kg), and ketamine (30 mg/kg). A catheter was then inserted into the cephalic vein to allow the administration of fluids and antibiotics (40,000 IU/kg, Penicillin G Sodium). Anesthesia was maintained by regular intravenous (IV) administration of small doses of ketamine (3–5 mg/kg) or of sodium pentobarbital (3–5 mg/kg). The level of anesthesia was assessed by testing for the absence of all reflex activity, including corneal reflexes, and by monitoring heart rate. An analgesic (buprenorphine, 5 µg/kg) was injected subcutaneously, and corticosteroids (methylprednisolone [Solu-medrol, Pfizer, Groton, CT], 15–30 mg/kg IV) were administered to prevent cortical swelling. The cats were shaved, washed with iodine, and positioned in a stereotaxic frame by using atraumatic ear bars coated with xylocaine 2%. Petroleum jelly was applied to the corneas to prevent desiccation. Body temperature was maintained at 38°C. A craniotomy was performed on the right side to expose the motor cortex, and the dura was retracted. Photos of the surface of the cortex were taken for further reference.

### **Identification of injection sites**

Intracortical microstimulation (ICMS; cathodal current, 11 pulses at 330 Hz, 0.2 msec, 35–150 µA) was applied through a glass-coated, tungsten microelectrode

(impedance 0.3–1.0 M $\Omega$ ), which was advanced to layer V of the cortex. The latter was identified by depth, with respect to the surface, and by the presence of relatively large extracellularly monitored action potentials (compared with those recorded in more superficial layers), which is indicative of larger cell bodies. Stimulation was initially applied at a strength sufficient to evoke movements. Subsequently, the current strength was gradually reduced, and evoked electromyographic (EMG) activity was recorded from selected muscles of the fore- and hindlimbs contralateral to the stimulation site by means of insulated copper wires percutaneously implanted into selected muscles. The recorded muscle activity was bandpass-filtered (100 Hz to 3 KHz), digitized at a frequency of 1 KHz, computer-rectified, and averaged online. The area explored by stimulation depended on the goals of that particular experiment. Based on the known somatotopical organization of the motor cortex (Nieoullon and Rispal-Padel, 1976; Armstrong and Drew, 1984), we explored lateral regions of the cortex to determine sites with more distal representations of the forelimb, more medial sites (both rostral and caudal to the cruciate sulcus) to identify more proximal representations of the forelimb, and even more medial sites, caudal to the cruciate sulcus, to isolate the hindlimb representation (Fig. 1A).

Distal forelimb sites in the rostrolateral cortex (4FLrl) were identified by the presence of wrist dorsiflexion and evoked EMG responses in wrist dorsiflexors such as the extensor digitorum communis (EDC) and the extensor carpi radialis (ECR) following microstimulation. Such sites also sometimes produced activation of more proximal forelimb muscles. Proximal forelimb sites, rostral to the cruciate sulcus (4FLrm), were identified by the presence of strong shoulder retraction, elbow flexion, and weak or absent wrist dorsiflexion. Evoked muscle activity was observed in the teres major (TrM), spinodeltoideus (SpD), cleidobrachialis (CIB), brachialis (Br), and/or triceps brachii, lateral head (TriL). Injection sites caudal to the cruciate sulcus (4FLc) evoked responses in both distal and proximal musculature but with a bias toward shoulder retraction and elbow flexion. Sites in the hindlimb representation in the caudomedial cortex (4HL) were characterized by a flexion of the hindlimb and evoked EMG responses in hindlimb flexor and extensor muscles.

After identification of the selected motor cortical sites, the dextran amine tracers Texas Red (TR) and either Fluorescein (F) or Alexa-Fluor 488 (AF488; Molecular Probes, Eugene, OR; TR and F: MW 3,000, AF488: MW 10,000; all 15% in distilled water) were injected in aliquots ranging from 0.05 to 0.5  $\mu$ l at the calculated depths of cortical layers I, III, and V. Five-minute intervals were imposed between the injection of each aliquot to ensure that the pressure stabilized. Injections were made by using a calibrated glass capillary (Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ; 5- $\mu$ l volume) to the end of which a fine-bore tungsten tube (external diameter: 50  $\mu$ m) was attached. This micropipette was connected to a hydraulic micrometer.

Following the injections, the surface of the exposed cortex was covered with Gelfoam, and the craniotomy was sealed with dental acrylic. The muscles and skin were sutured after cleansing of the surgical wound with penicillin. Buprenorphine was administered subcutaneously, and the cats were placed in an incubator at 38°C to recover. Analgesics were given for the following 48 hours, and antibiotics were supplied for the duration of the survival time.

Survival times varied from 1 to 3 weeks. Animals were then deeply anesthetized with an intraperitoneal injection of Somnotol (40 mg/kg), administered heparin intraventricularly, and perfused transcardially with 2 liters of phosphate-buffered saline (PBS; 0.9%), followed by 2 liters of a fixative solution composed of 4% paraformaldehyde (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) in phosphate buffer (0.1 M, pH 7.4) and finally 1 liter of phosphate-buffered sucrose (4%). All solutions were kept at 4°C during the procedure. The cerebral cortex was removed, blocked, photographed, and immersed in buffered sucrose (20%) overnight. The cortex was cryo-cut in 30- $\mu$ m parasagittal sections. Every fourth section was mounted for fluorescence analysis. Adjacent sections were stained with cresyl violet and, in some cases, with the SMI-32 technique to allow for better identification of cytoarchitectonic boundaries.

### **SMI-32 staining**

The monoclonal antibody SMI-32 targets pyramidal neurons, together with their axons and dendrites, in layers III, V, and VI of the cerebral cortex and, therefore, provides an excellent differentiation of the thickness and organization of the laminae that are normally used as indicators of borders between different cytoarchitectonic areas (Hassler and Muhs-Clement, 1964; Campbell and Morrison, 1989; Ghosh, 1997a–c; Lewis and Van Essen, 2000; van der Gucht et al., 2001; Gregoriou et al., 2006).

Cortical tissue was processed for SMI-32 staining by using the method described by Campbell and Morrison (1989). In brief, free-floating sections were immersed in three successive baths of PBS (0.1 M, pH 7.4) for 10 minutes each, then for 20 minutes in a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0.3% PBS solution, followed by another triple 10-minute rinse in PBS. The sections were then pre-incubated for 45 minutes in a solution of normal horse serum (NHS; 10%: Vector, Burlingame, CA), Triton (0.1%), and PBS, followed by overnight incubation, at 4°C, in PBS, Triton 0.1%, and the primary antibody, mouse anti-SMI-32 (dilution 1:1,000, Sternberger Monoclonals, Baltimore, MD). This antibody recognizes a nonphosphorylated epitope in neurofilaments and produces two bands of 180 and 200 kDa on a Western blot (Sternberger and Sternberger, 1983; Campbell and Morrison, 1989; manufacturer's technical information). The next day, the sections were once again rinsed in a triple 10-minute PBS bath, followed by a 30-minute incubation in PBS, Triton 0.1%, NHS 1%, and the secondary antibody biotinylated anti-mouse IgG (H+L) (1:200; Vector). The sections were rinsed in PBS for three sessions of 10 minutes and were treated for 2 hours, in darkness, with the peroxidase standard ABC kit (Vector). The sections were rinsed for 10 minutes in PBS and then twice, for 10 minutes, in acetate buffer (0.1 M, pH 6.0). The reaction product was visualized by using the glucose oxidase-diaminobenzidine-nickel method (DAB), followed by another 10-minute PBS rinse and two 10-minute acetate buffer rinses. The sections were then mounted on gelatin-coated slides. These were air-dried, dehydrated in concentrated alcohol, cleared with xylene, and mounted for observation.

### Data analysis

The data were quantitatively analyzed by using techniques similar to those described in Jiang and Drew (1996) and Rho et al. (1997); a generally similar approach has also been used by Dum and Strick (1991, 2005). Dextran amine-labeled cells were visualized at X200 magnification with an epifluorescence microscope fitted with excitation filters of 546 nm for the Texas Red (590 nm barrier filter) and 450–490 nm for the Fluorescein and Alexa-Fluor 488 (520 nm barrier filter). Labeled neurons were identified by the presence of fluorescent granules within their soma: red for Texas Red and green for Fluorescein and Alexa-Fluor. Counts were made from every second, fourth, or eighth mounted section (see Table 1), and only neurons in which the nucleus was visible were counted. In the case of double-labeled cells, tracers were visible through both filters, giving a yellowish hue; however, putative double-labeled cells were always examined under both excitation filters to verify the presence of red and green granules. Labeled neurons, the position of the gyrus and fundus of each sulcus, and cytoarchitectonic boundaries were marked on tracings of cortical sections with a pantograph linked to potentiometers attached to the microscope.

These data were subsequently processed with a commercial program (Autocad, San Rafael, CA), which was used to flatten the frontal and parietal cortices along the middle of layer V (Fig. 1B). A custom program then localized the position of labeled cells with respect to the fundus of the ansate sulcus ( $x = 0$ ) and allocated them to 200- $\mu\text{m}$ -wide bins along the layer. This effectively provided each cell with a rostrocaudal location that was a distance in mm from the fundus of the ansate sulcus and a mediolateral coordinate that was calculated from the section in which the cell was located.

The location of cells in the rostrocaudal (abscissa) and mediolateral (ordinate) planes with respect to sulci and cytoarchitectonic boundaries was plotted by using a commercial program (Systat 9.0, Chicago, IL) as in Jiang and Drew (1996) and Rho et al., (1997). In the most lateral sections, in which the ansate sulcus was no longer present, sections were aligned by using other sulci, such as the ectosylvian, as a guide. To compare the distribution and density of the labeled cells, we created contour plots from

the data. Because the volume of tracer injected in different experiments differed substantially, as did the number of labeled cells (Table 1), we first normalized the data by calculating the mean and standard deviation (SD) of the number of cells in each 200- $\mu\text{m}$  bin along layer V (Rho et al., 1997). In bins in which the number of cells exceeded the mean + SD, the number was reset to equal this value; this prevented distortion of the data by a few bins with very large numbers of cells.

We then used the negative exponentially weighted function (NEXPO) available in Systat to interpolate the data and to produce a three-dimensional (3D) surface representing the density of labeled cells across the two-dimensional flattened cortex (not illustrated; see Jiang and Drew, 1996; Rho et al., 1997). From this 3D surface, Systat calculated 10 equal contours encompassing regions of equal density. In an analogous manner to the contours on a topographical map, the smallest contours encompassed the peaks of the distribution, corresponding to the regions showing the greatest density of cells, whereas the largest contour encompassed the entire population. To compare the distribution of labeled cells following injections in different cats, we used the contour encompassing 70% of the labeled cells. This value, although arbitrary, was chosen because, subjectively, it gave a good indication of the regions containing the greatest density of cells while omitting those regions in which only a few cells were found (see Rho et al., 1997 and Discussion). An underlying assumption in comparing the densities of the distribution in different cortical areas is that the size of the profiles being measured in the different areas or regions is similar (Saper, 1996). That this is the case for the cortical areas under study here was shown by Ghosh (1997b), who, in his retrograde tracing study, measured the diameters and area of labeled soma in layer III of different cortical areas, including areas 3, 4, 5, and 6.

In three subjects (Pcx2, Pcx3, and Pcx9), covering each of the four major regions of the motor cortex that we studied, and including those that were used for illustrations in this manuscript, labeled cells were counted in every second mounted section. Because comparison of the distributions obtained by using the full data resolution (1 in 2) was similar to that obtained if we used fewer sections, in other cats we counted cells only in every fourth section (Pcx8, Pcx13, and Pcx15) or in every eighth section.

Injection sites were determined at X100 magnification, and the boundaries were plotted on the density graphs, as above. The injection site was defined as the well-delimited central sphere or column in which the neuropile was completely labeled by the injection of the tracer. This area was surrounded by a region in which the intensity of the background staining made it difficult to identify labeled neurons from the more numerous glia. Labeled cells found in this area (defined as the *exclusion zone*) were not added to our count. Labeled axons arose from the central injection site but not from the surrounding exclusion zone and could sometimes be observed progressing deeply into the white matter (see Fig. 5E).



## Results

We present data on the organization and density of posterior parietal projections following injections of dextran amine tracers into the motor cortex of 16 cats. Most subjects (14 cats) received different tracers in two distinct regions, therefore giving a total of 30 cases (Table 1). The tracers used in any one given region were alternated so that the projections to each of the four major regions that we identified in the motor cortex (Fig. 1A) were studied by using both Texas Red and Fluorescein (Table 1).

### Cytoarchitecture

The cytoarchitectonic organization of the cortex from all subjects described in this paper was analyzed from Nissl-stained sections. The criteria used for identifying cytoarchitectonic boundaries were taken from the extensive studies of Hassler and Muhs-Clement (1964) and Ghosh (1997a–c). We used SMI-32 in two cats to obtain a better differentiation of these borders.

Figure 2 illustrates photomicrographs from Nissl (Fig. 2A,D,G) and SMI-32 (Fig. 2B,E,H) stained sections from one cat, Pcx20, together with enlargements of the areas of interest in the SMI-32-stained sections (Fig. 2C,F,I). The reduction in thickness of layers III and V that is used to identify the transition from area 1 to area 5a (Hassler and Muhs-Clement, 1964) is visible in the Nissl stains (Fig. 2A) but is much clearer in the SMI-32-stained section (Fig. 2B,C). Similarly, the increase in thickness in these two laminae in the transition between area 5a and 5b in the caudal bank of the ansate sulcus is also more readily observed in the SMI-32 images of Figure 2E,F compared with the Nissl stain in Figure 2D. The SMI-32 technique also clearly shows the demarcation between areas 5b and 7 (Fig. 2H,I), which is characterized by an overall increase of cortical thickness, and particularly of layer III. A summary of the cytoarchitectonic boundaries obtained in this cat by using SMI-32 staining is shown in Figure 2K.

This distribution agrees well with the cytoarchitectonic boundaries determined by others using a variety of techniques (Hassler and Muhs-Clement, 1964; Avendaño et

al., 1988; Myasnikov et al., 1994; Ghosh, 1997a–c). Moreover, comparison between the boundaries identified by SMI-32 and those obtained by using the Nissl stain confirmed that boundaries identified only on the basis of the latter technique gave an accurate indication of the cytoarchitectonic borders in each animal. In general, boundary lines occurred in a relatively constant position with respect to fundi and gyri. Nevertheless, there were inter-animal variations in all boundaries and especially with respect to the delimitation between areas 2 and 5a.

### **Injections into the proximal and distal forelimb representations of the rostral motor cortex**

Injections were made into the representation of the proximal forelimb in the rostral motor cortex (4FLrm) in 14 cats. In seven of these cats, an additional injection was made into the rostrolateral regions of the motor cortex (4FLrl), in which the more distal representation of the forelimb was identified (Table 1). Figures 3–7 illustrate the results obtained from these injections into the rostral motor cortex in subject Pcx2, in which the largest injection into 4FLrm was made and the greatest number of cells was labeled. This example serves to illustrate the maximal extent of the projections from the PPC to the more medial-rostral motor cortex. Results from other cases in which injections were made into the rostral motor cortex are illustrated in Figures 9 and 12A–D.

Microstimulation in cat Pcx2 was applied to 14 sites, all rostral to the cruciate sulcus (Fig. 3). Stimulation of more medial sites (2–6) evoked a movement of the shoulder and the elbow together with activation of the elbow flexor (Br) and of the shoulder protractor (CIB), with minimal activation of the EDC. Intracortical stimulation of more distal sites (1 and 7) produced wrist dorsiflexion and stronger evoked responses in the EDC. Based on these microstimulation results, four injections of Texas Red were made in proximity to sites 2–6 in the more proximal representation of the forelimb (4FLrm, squares in Fig. 3A–D), and two injections of Fluorescein were made in the more distal representation (4FLrl), in proximity to sites 1 and 7 (triangles in Fig. 3E,F).

A total of 2.05  $\mu\text{l}$  of Texas Red and 1.0  $\mu\text{l}$  of Fluorescein was injected into the more proximal and more distal representations, respectively (Table 1). All of these injections were in cytoarchitectonic area 4 $\gamma$ . As shown in Figure 5E,F, the injection of the tracers directly labeled a restricted column-shaped area (injection sites approximately 500  $\mu\text{m}$  to 1 mm in width). The exclusion zones did not extend more than 1.5 mm on each side of the TR injections and were almost nonexistent for the Fluorescein deposit shown in Figure 5F. Even though the areas injected in this cat were extensive, particularly in the case of the TR, overlap between the two tracers in 4FLrl and 4FLrm was minimal.

Both tracers led to an intense labeling of the soma and proximal dendrites of numerous neurons throughout the ipsilateral frontal and parietal cortex. As illustrated in Figure 4A–F, numerous retrogradely labeled cells were located within layer III of the rostral bank (Fig. 4A,B), the fundus (Fig. 4C,D), and the caudal bank (Fig. 4E,F) of the ansate sulcus. Labeled cells were generally pyramidal in shape and seemed to show a stronger affinity to the tracer Texas Red compared with Fluorescein: TR-labeled cells were overall more numerous and individually absorbed more tracer granules. This pattern was observed in all subjects that received TR injections, regardless of the region that we injected. Double-labeled cells, fluorescent under both filters, were also found in all regions mentioned above, and examples are indicated by the white arrows in Figure 4.

Inspection of the parasagittal sections from Pcx2 revealed an extensive labeling of the posterior parietal cortex, particularly within the banks of the ansate sulcus. As shown in the representative parasagittal sections in Figure 5A–D, the injections of TR into 4FLrm led to extensive labeling of cells (red circles) throughout cytoarchitectonic areas 5a and 5b. This labeling was confined to the caudal bank of the ansate sulcus in more medial regions (Fig. 5A,B) but extended into the rostral bank in more lateral regions (Fig. 5C,D). In the most lateral sections, a few TR-labeled cells were also present in area 7, including its continuation into the rostral bank of the suprasylvian sulcus. There was also labeling in area 6 $\alpha\gamma$  around the dorsal bank of the presylvian gyrus. Fewer Fluorescein-labeled cells (green circles) were identified, and these were more commonly found in the more lateral sections, mostly within the rostral bank and fundus of the ansate sulcus.

The distribution and density of labeling in Pcx2 is illustrated in Figures 6A,B and 7A for the injections into 4FLrm and in Figures 6C,D and 7B for the injections into 4FLrl. As indicated in Figure 5, the injections in 4FLrm led to dense labeling along the length of the ansate sulcus. However, the greatest concentration of labeled cells was in the caudal bank of the ansate sulcus and the adjacent gyrus. This can be seen in the plot of the individual cells (Fig. 6A), the contour plots (Fig. 6B), and the summary showing the area where the density of labeled neurons encompasses 70% of the total projection (Fig. 7A). Plotted as a percentage, most cells that were labeled following the 4FLrm injections were located within area 5a (35%) and area 5b (26%) (Fig. 8A). There was also labeling of cells within area 4 (17%), in area 7, particularly within the rostral bank of the suprasylvian cortex (10%) and around the presylvian and orbital sulci (6%).

Fluorescein-labeled cells from the 4FLrl injection were fewer in number and, within the PPC, were concentrated within the lateral portion of the rostral bank and in the fundus (Figs. 6C,D, 7B), corresponding primarily to area 5a. There were few labeled cells on the caudal gyrus adjoining the posterior bank of the ansate sulcus (area 5b). Indeed, Figure 8B shows that most labeled cells were located in area 5a (33%) and in area 4 (30%); fewer cells were located in area 5b (10%) or area 7 (6%). Labeled neurons were also found within the primary somatosensory cortex (9%) and in the caudal banks of the suprasylvian and ectosylvian sulci and adjacent gyri (other: 12%). No labeled cells were found in area 6.

Altogether, 1,070 (11%) of the cells that we counted in this example were double-labeled. Of these, 700 cells (7% of the total) were found in area 5. However, it is possible that the relatively high proportion of double-labeled cells in this example might be the result of a slight overlap of the two injection sites, as double-labeled neurons never exceeded more than 2% of the total in any of the other 13 experiments in which two tracers were used.

### **Injections into the rostral and caudal forelimb representations**

Five subjects received injections of either Texas Red or Fluorescein into the forelimb representations in both the rostral (4FLrm or 4FLrl) and the caudal (4FLc) bank of the cruciate sulcus. This allowed a direct comparison, in the same animals, of the regions within the PPC projecting to these two motor cortical regions. As illustrated in Figure 9 for one example (Pcx9), injection of tracer into these two regions led to quite segregated labeling in the PPC. As with case Pcx2, the injection into 4FLrm in this example labeled cells primarily in the motor cortex and in the caudal bank of the ansate sulcus and the adjoining gyrus, as well as in the more laterally located regions of the anterior bank of the ansate sulcus (Fig. 9A,B). This region is similar to, but less extensive than, that labeled following injections into case Pcx2 (Figs. 6, 7); this is to be expected given the smaller area of the motor cortex that was injected. In this example, a large proportion of the labeled cells were located in area 4 (56%; Fig. 8C), leading to relatively lower proportions in area 5 (12% in 5a and 7% in area 5b). There was also labeling within area 6 (10%) and S1 (9%), the latter almost entirely within area 3a in the coronal sulcus.

In contrast, the injection into the caudal bank of the motor cortex led to dense labeling in the central portion of the rostral bank of the ansate sulcus and in the adjacent primary somatosensory cortex (Fig. 9C,D). There were only a few labeled cells in the caudal bank of the ansate sulcus and even fewer in the adjacent gyrus. Moreover, the cells that were labeled in the rostral bank of the ansate sulcus were medial to those labeled from the injection into 4FLrm. These differences are also reflected in the graph of Figure 8D, which illustrates that, whereas 15% of labeled cells were located in area 5a, 42% were found in the primary somatosensory cortex, in areas 3a, 3b, and 2. There were very few labeled neurons in area 5b (2%). A relatively large proportion of cells were also found in area 4 (23%), both rostral and caudal to the cruciate sulcus. Labeled cells were also found within area 7, particularly within the rostral bank of the suprasylvian sulcus (10%), and the ectosylvian sulcus (other: 8%). There was no labeling in area 6 following this injection.

### **Injections into the hindlimb representation**

Texas Red injections into the hindlimb representation of the motor cortex (4HL) were made in three subjects: Pcx4, Pcx5, and Pcx15. Figure 10 shows the labeling produced by the injections in subject Pcx15, in which one injection was made, restricted to 4HL. This injection resulted in dense, yet selective labeling, restricted mostly to the most medial regions of the parietal cortex. As a percentage, 11% of the labeled cells were found in area 5a and 7% in area 5b. Another 10% were located in area 7, particularly in the suprasylvian sulcus, whereas most other labeled cells were found in the motor cortex (41%). Seventeen percent of the labeled cells were found in S1.

### **Topographical organization and quantitative summary**

To examine better the distribution of the parietal projection areas to the different regions of the motor cortex, we classified all of our injection sites first into the major divisions illustrated in Figure 1A (see Materials and Methods) and then according to the mediolateral location of the injection site. For the latter classification, we calculated the location as a percentage of the distance from the medial edge of the cortex to the last vestiges of the cruciate sulcus within layer V. Sites that extended past the cruciate sulcus had values above 100%. Figure 11 summarizes the mediolateral extent of all of the injection sites used in this study. As a reference, in subject Pcx2, the injection sites in 4FLrm extended from 54 to 81% of the length of the cruciate sulcus, whereas those in 4FLrl extended from 82 to 95%. We then divided these injection sites into six groups (labeled A–F in Fig. 11) to quantify the differences in the topographical organization in the projections from the PPC to different regions of the motor cortex.

Figure 12 shows the results of this exercise. Following injections into the most medial parts of 4FLrm (Fig. 12A), the greatest concentration of labeled cells was always located in the posterior bank of the ansate sulcus and the adjoining gyrus, extending both medial and lateral to the location of the lateral sulcus. Indeed, there was a close overlap of the regions labeled in the PPC from all five of the injection sites located in the most medial parts of 4FLrm and illustrated in Figure 12A. Injections made slightly

more laterally, but still within 4FLrm, overlapped with those illustrated in Figure 12A but extended slightly more rostrally (Fig. 12B). To illustrate this, and other differences, a single contour has been drawn around the exterior margin of all the contours shown in Figure 12A and is illustrated as the gray shaded region in Figure 12B–F. The areas of the PPC that projected to 4FLrl (Fig. 12C,D) extended slightly more rostrally and laterally than those to 4FLrm. In general, the results in Figure 12A–D show a large overlap in the regions of the PPC projecting to the rostral motor cortex but with a clear progression toward more rostral and lateral regions of the PPC as the injections were made more laterally in the rostral motor cortex. The injection sites in 4FLc (Fig. 12E,F) all labeled cells relatively more rostrally in the ansate sulcus than the injections in 4FLrm or 4FLrl. This separation in the regions labeled can also be seen in Figure 9, in which injections in the 4FLrm and 4FLc were made in a single animal.

As we said earlier, the use of a 70% contour to determine the distribution is subjective. We therefore determined whether our distributions changed markedly if we used the 90% contour line, which includes almost the entire population, or the 50% contour line, which restricts the distribution even more to those regions showing the greatest concentration. The results are shown in Figure 13 for selected groups of injection sites. Not surprisingly, the region encompassed by the 90% contour lines from the five injection sites in 4FLrm (Fig. 13A) covers a larger area than that determined by using the 70% contour line (Fig. 12A and gray shaded area), and that encompassed by the 50% line is more restricted (Fig. 13B). Thus, changing the contour used produces an overall increase or decrease in the regions represented rather than any gross shift in distribution. Because of the increase in the region covered by the 90% contour following the injections into 4FLrm (Fig. 13A), there is little difference in the region from which labeled cells are found following injections into 4FLrl (Fig. 13C). This can be seen by comparing the individual contours in Figure 13C with the composite contour of the data in Figure 13A that is represented by the gray shaded region in Figure 13C. This shows that the overall projections to 4FLrm and 4FLrl arise from the same regions of the PPC. However, as illustrated in Figure 13D, using the more restricted distributions reveals that the densest projections to 4FLrl continue into more rostral regions than those that project most densely to 4FLrm. With respect to the injections into 4FLc, the conclusion

that this projection arises, in large part, from more rostral regions of the PPC is independent of the contour line used (Fig. 13E,F).

Figure 14 summarizes the relative frequency of the projections from selected cytoarchitectonically defined areas to the different regions of the motor cortex identified in Figure 11. This extends the results shown in Figure 8 for individual injections to a more general overview of the projections to a particular region of the motor cortex. Several aspects of this projection are of particular interest. First, the major projection to all the regions injected is from the surrounding regions of area 4. (We made no distinction between subregions.) Second, it is clear that the projection from area 6 is relatively greater to the rostromedial regions of the motor cortex (Fig. 14A,B) than to the rostrolateral regions (Fig. 14C,D) or to the caudal regions of the motor cortex (Fig. 14E,F). Third, there was a progressive change in the relative frequency of the labeling in areas 5a and 5b as the injection sites moved laterally (compare Fig. 14A,B with C,D) and caudally (Fig. 14E,F). Associated with this change, the projections from the primary somatosensory areas were much more prominent to the caudal regions of the motor cortex than to the rostral regions.



## Discussion

The results presented in this study confirm previous experiments in the cat by describing widespread projections from the posterior parietal cortex to the motor cortex. We extend earlier findings by demonstrating that there is a strong projection from the PPC to the more rostral regions of the motor cortex that are most actively involved in the control of voluntary movements in the cat. This projection, which has not been identified in previous studies, arises primarily from the more caudal regions of the PPC, including both areas 5a and 5b. In contrast, the projections to the caudal regions of the motor cortex arise mostly from more rostral regions of the PPC and from the primary somatosensory areas. We also demonstrate that the parietal projections to the rostral and caudal regions of the motor cortex are organized topographically with a progressive rostrolateral shift in the PPC regions projecting to progressively more lateral regions of the motor cortex. However, this topography is not point-to-point and the projections are characterized by extensive divergence and convergence so that a given area of the PPC projects to widely separated regions of the motor cortex and a given region of the motor cortex receives input from widely separated regions of the PPC.

### Technical considerations

#### *Injections of dextran amine tracers*

Although originally used primarily as anterograde tracers (Nance and Burns, 1990), dextran amines have been successfully used as retrograde tracers in several anatomical studies (Fritsch, 1993; Rho et al., 1997; Bussi eres et al., 1999; Gonzalez et al., 1999; Fang et al., 2005). Our choice of dextran-amine tracers for these experiments was based in large part on the fact that their diffusion from the injection site is restricted, providing excellent spatial resolution for examining topographical relationships. Moreover, the labeling, particularly with TR, is robust, and our previous studies (Rho et al., 1997) show the appropriateness of these dextran amines as retrograde tracers in the

mammalian central nervous system. Moreover, these tracers are known to provide efficient labeling of neural soma, peripheral processes, and axonal projections (Fritsch, 1993; Kaneko et al., 1996; Rho et al., 1997), as demonstrated in Figures 4, 5E,F. In addition, the separation in the wavelengths used to excite these two fluorescent tracers (see Materials and Methods) allowed dual injections to be made in closely adjacent regions of the cortex and facilitated identification of double-labeled cells (Glover et al., 1986; Zhang and McClellan, 1998; Viana Di Prisco et al., 2005). Despite the small spread of the tracer, the injection sites continued into the white matter in some cases (Fig. 5), raising the question of whether the injection sites were as specific as we intended. In this respect, two points are important. First, there is little evidence that dextran amine tracers are taken up by fibers of passage (Schmued et al., 1990). Second, in all injection sites, labeled axons originated only from the central parts of the injection site suggesting little spread to either cells or fibers outside this region.

#### *Method of analysis*

In this study, and in agreement with previous experiments using these dextran amines (Kaneko et al., 1996; Rho et al., 1997), we found that Fluorescein consistently labeled fewer numbers of cells than TR, even when greater volumes of Fluorescein than TR were used (Table 1). In addition, the number of labeled neurons obtained from case to case, regardless of the tracer, was generally dependent on the volume we used; this resulted in a large variability of cell counts in different subjects with injections into similar regions (Table 1). As described in Materials and Methods, we controlled for this variability in our determination of the relative distributions of the PPC projections to different motor cortical regions by using a normalization procedure in which contour plots were generated based on the mean + standard deviation (SD) of the number of labeled cells identified after any given injection. As illustrated in Figure 12, this resulted in a similar distribution of labeled cells following injections into any one region, regardless of the actual number of cells labeled or the tracer that we used (Table 1). Normalization of the data in this manner also produced similar distributions, regardless of whether we examined every second or every eighth section (not illustrated). This was

true even for cases in which we had relatively few labeled cells. Thus, we believe that our analysis provides an accurate representation of the relative density of the projections from different cortical areas.

The quantification and normalization procedures that we used allowed an objective comparison of the distribution and density of the projections from different regions of the PPC to the motor cortex. This comparison was made primarily by using the contour that surrounded the regions in which 70% of the labeled cells were found (Fig. 12), but comparisons were also performed for some of the injection sites with the regions encompassed by the 90% and 50% contours (Fig. 13). As can be seen by comparing cell distributions with the three contours, there are clearly some differences in the results obtained, and the interpretations that are drawn, depending on the contour limit that is used. Not unexpectedly, given that almost all cells are included, the 90% contour suggests that the regions projecting to a given region of the motor cortex are large and show a high degree of overlap (Fig. 13A,C,E). In contrast, examination of the 50% contours suggests a higher degree of separation in the distributions. The 70% contour obviously falls between the two. Clearly, there is no statistical method to determine which contour best describes a distribution. Depending on the contour used, we can argue that the projections to different motor cortical regions are largely segregated or largely overlapping. We believe that both of these properties of the distribution pattern are important and that the 70% contour best describes these two aspects without biasing the interpretation too far in either direction.

For example, comparisons of the injection sites into 4FLrm and 4FLrl reveal substantial overlap whichever contour is used, although both the 70 and 50% contours suggest that there is some difference in the region of the ansate cortex from which the greatest density of projections to each area arises. On the other hand, comparison of the regions projecting to 4FLrm and 4FLc show a substantial degree of separation regardless of which contour is used. This segregation is also quite evident in the untreated data illustrated in Figure 9. In the following sections, the summary of the distribution of the projections is therefore based entirely on the 70% contour.

### **Projections to the rostral and caudal motor cortex**

One of the most striking results in this study was the existence of a large proportion of cells labeled in the PPC following injections into the rostral forelimb representations in the motor cortex. Indeed, substantial labeling in the PPC following injections into either 4FLrm or 4FLrl were seen in all 21 injections made in these regions in 14 cats used in these experiments (Table 1, Fig. 12). Although the results from electrophysiological studies (Waters et al., 1982a,b) have shown the existence of projections from both the rostral and posterior banks of the ansate sulcus to the rostral motor cortex, the anatomical investigations of both Ghosh (1997b) and Yumiya and Ghez (1984) described these projections as being relatively sparse, and substantially less than those to the caudal regions of the motor cortex. The reasons for this important difference in projection are not clear. The difference is not likely to be due to any major differences in the areas studied, as injections into the rostral motor cortex in this and in the two previous anatomical studies were confined to area 4 $\gamma$ , were clearly rostral to the cruciate sulcus, and, in our study and that of Ghosh (1997b), were in regions shown to produce evoked responses in forelimb muscles.

One possible reason for the difference is the different tracers used in each study. For example, it has been shown that different populations of cells may be labeled by different retrograde tracers injected into a single structure (Craig et al., 1989; Gunturkun et al., 1993). Indeed, in the study of Gunturkun et al. (1993), in the pigeon, it was shown that rhodamine selectively labeled a population of neurons that was not identified when Fast Blue was used as a tracer. In addition, it is possible that the low molecular weight (3,000) dextran amines used in this study are better taken up and may be transported more efficiently and further than those with heavier molecular weights (e.g., Fluoro Ruby, MW 10,000; Fritzsche, 1993). Comparison of the relative densities of neurons in our study compared with that of Ghosh (1997b) suggests a higher density of labeling of cells in the vicinity of the injection, compared with those in more distant areas, than in our study. For example, approximately 70% of the cells labeled by injections in area 4 $\gamma$  of the rostral motor cortex in the study of Ghosh (1997b) were located in the pericruciate motor cortex (including areas 4 $\gamma$  and 4 $\delta$ ), whereas the similar figure in our

study was on the order of 40–50% in the most medial regions of 4FLrm (Fig. 14A,B) and 20–40% in 4FLrl (Fig. 14C,D).

Lastly, it is also possible that some of the differences in proportion are related to different criteria for the exclusion zones in the two studies. In our experiments, there were numerous labeled cells in the exclusion zones in area 4 that were excluded from our counts. Including these cells, at least in some cases, would have increased the percentage of labeled cells in area 4 to values closer to those of Ghosh. However, although this would have reduced the relative proportion of labeled cells in area 5, it would not change the important observation that labeling in area 5 was equally strong after injections into both the rostral and caudal regions of the motor cortex.

The existence of a strong projection from the PPC to the motor cortex has important implications for motor control. There is a consensus that the caudal and rostral representations of the forelimb in the motor cortex have different functions in both the cat and squirrel and macaque monkeys (Strick and Preston, 1978, 1979, 1982; Pappas and Strick, 1981; Vicario et al., 1983; Martin and Ghez, 1993; Rathelot and Strick, 2006). Studies in behaving cats, for example, have shown that injections of muscimol into the rostromedial and rostrolateral motor cortex strongly disrupted reaching movements (Martin and Ghez, 1993). In contrast, injections into the caudal motor cortex rarely caused any substantial changes in either reaching or grasping behavior.

In addition, most motor cortical neurons in the cat that show increased discharge activity during voluntary gait modifications are also found in more rostral regions of the motor cortex (Drew, 1993), and Alstermark and Ohlson (2000a,b) have shown that motor cortical cells projecting to the C3–C4 propriospinal system are, likewise, concentrated in this more rostral region. Related to these differences in function, there are also differences in the receptive field properties of cells in the rostral and caudal motor cortex. In both the cat (Vicario et al., 1983) and the monkey (Tanji and Wise, 1981; Strick and Preston, 1982; Picard and Smith, 1992), neurons with cutaneous receptive fields are concentrated in the caudal motor cortex and those with proprioceptive input in the rostral motor cortex. Different functions for these regions are also suggested by the anatomical findings of Martin (1996) that the spinal projections

from the rostral motor cortex are directed to more ventral regions of the spinal cord, where they could initiate motor activity, whereas the projections from the caudal regions project to more dorsal regions, where they might regulate afferent input and reflex activity. The finding that there is a major projection from the PPC to the rostral motor cortex therefore provides strong support that this region of the brain is able to initiate or modulate activity in those regions of the motor cortex most likely to be involved in executing voluntary movements in the cat.

### **Topographical organization**

It is clear from the data illustrated in Figure 12 that although the projections to both the rostral and caudal motor cortex arise from overlapping regions of the PPC, there is some topographic organization in the projection. As illustrated in Figure 12 and summarized schematically in Figure 15, the projections to the rostral motor cortex arise primarily from the caudal bank of the PPC and the adjacent caudal gyrus, corresponding primarily to areas 5a and 5b. Neurons in the caudal regions of the ansate sulcus (areas 5a and 5b) receive both somatosensory and visual input (Thompson et al., 1963; Dubner, 1966; Beloozerova and Sirota, 2003) and modify their discharge activity in locomotor tasks requiring visual guidance (Beloozerova and Sirota, 2003; Drew et al., 2007). In contrast, the projection to the caudal motor cortex arises primarily from the rostral bank of the PPC (areas 1, 2, and 5a) from regions that have been shown to have both cutaneous and proprioceptive inputs (McKenna et al., 1981; Garraghty et al., 1987; Myasnikov et al., 1994, 1997).

That this difference in the projection region is not due to our analytical methods is clearly shown by Figure 9, in which injections into 4FLrm and 4FLc in the same animal label largely segregate populations of neurons in regions corresponding to those synthesized in Figure 15. The organization of this projection is in agreement with the properties of neurons in the rostral and caudal regions of the motor cortex and is discussed in the preceding paragraph. Neurons in the more caudal PPC, influenced by visual and proprioceptive inputs, project to the rostral motor cortex and might be

expected to play a role in initiating or modulating motor activity. Neurons in the more rostral regions with cutaneous input, and lacking visual input, project to the caudal motor cortex, where they might be expected to modulate sensory transmission or motor activity guided by peripheral afferent input.

In addition to the major differences between rostral and caudal regions of the PPC and the motor cortex, there was also some evidence of a mediolateral organization. This is shown in Figure 12 as a tendency for more lateral injections to result in a progressively more lateral distribution of the labeled cells in the PPC and is represented in Figure 15 by a change in the gradient of the color representing the projection to the rostral motor cortex in both a lateral and a rostral direction. This tendency toward a mediolateral topography is supported by the results of Waters et al. (1982a,b), who also showed a basic pattern of projection in which more lateral areas of the anterior (including area 5a) and posterior (areas 5a and 5b) banks of the ansate sulcus projected to more lateral regions of the motor cortex and more medial regions of the ansate sulcus projected to more medial regions of the motor cortex.

Nevertheless, it is evident that there is no clear point-to-point projection from the PPC to medial and lateral regions of the motor cortex, rather, there is extensive overlap in the regions of the PPC projecting to more medial and more lateral regions of the motor cortex. Thus, the organization of this projection is one characterized by divergence from any one given region of the PPC to widely separated regions in the motor cortex, and of convergence, in which any one region in the motor cortex receives an input from widely separated regions of the PPC.

This organization may have several nonexclusive functions. For example, the convergence from widely separated regions of the PPC onto a limited region of the motor cortex may provide a means whereby a given movement pattern may be initiated or modified from areas of the PPC involved in treating different modalities of information (e.g., vision vs. somatosensory, or mixed). On the other hand, the divergence of the signal to the motor cortex may serve as part of the anatomical substrate by which planned movements are progressively transformed from an extrinsic to an intrinsic coordinate framework. For example, there is evidence that neurons in the

PPC in the primate may encode movements in a kinematic coordinate system, i.e., one in which the neurons represent the trajectory of the movement rather than the activity patterns of the muscles needed to produce that movement (Kalaska, 1996; Hamel-Paquet et al., 2006).

In contrast, there is evidence that individual cells within the motor cortex encode movement in a more dynamic framework in which muscle torques or muscle activation patterns are represented in the discharge activity of the neurons (Drew, 1993; Scott, 2003; Sergio et al., 2005). These divergent projections may, therefore, be a part of the substrate by which a parietal signal containing information about hand or paw trajectory activates the appropriate population of motor cortical neurons needed to activate the muscles necessary to produce that trajectory.

In addition to the injections made into the forelimbs, we also injected tracer into the hindlimbs in three cats. This resulted in labeled cells in the most medial regions of the anterior and caudal banks of the ansate sulcus. Some care in interpretation is required here, as there was usually some spread of tracer along the electrode track into the more superficially located area 3b. However, one injection specifically targeting the hindlimb representation of area 3b (not illustrated) produced labeling primarily in areas 1 and 2, with very few labeled cells in area 5. This is in agreement with the results of Schwark et al. (1992). This medial location for the hindlimb projection is compatible with the anatomical results of Ghosh (1997b) as well as those of electrophysiological studies (Waters et al., 1982a,b). It is also compatible with the results of Lajoie and Drew (2007), who showed that a lesion to the more medial regions of the PPC affected primarily voluntary modifications of the hindlimb, as well as forelimb-hindlimb coordination, during locomotion.

### **Projections from other cortical areas**

Although we did not make an extensive study of the inputs from other cortical areas, we did map labeled neurons in area 6 and in the regions around the suprasylvian and ectosylvian sulci (Figs. 5, 6, 9). In general, these results agreed with the descriptions



of others (Burton and Kopf, 1984; Yumiya and Ghez, 1984; Kakei et al., 1995; Ghosh, 1997b) of strong inputs from these three regions to the motor cortex. In particular, as in the study of Ghosh (1997b), it is clear that there is a relatively strong input from area 6 to the rostral regions of the motor cortex (Fig. 6A), although this projection is much stronger to the rostromedial regions representing the more proximal regions of the forelimb than to the rostrolateral regions representing the more distal regions (Fig.14). As in the study of Ghosh (1997b), the projection to the rostral regions is stronger than that to the more caudal regions.

It is also interesting to note that there were relatively strong projections to the motor cortex from the regions surrounding, and forming part of, the suprasylvian sulcus. Moreover, regions of the suprasylvian sulcus that projected to the forelimb representation of the motor cortex were slightly more medial and rostral (Fig. 6A) than those projecting to the hindlimb representation (Fig. 10). This is compatible with electrophysiological studies that have mapped this region of the cortex (sometimes referred to as SIII; Darian-Smith et al., 1966; Tanji et al., 1978; Garraghty et al., 1987) and have shown a topographical organization in which stimulation of the forelimb and hindlimb, respectively, activate similar regions around the suprasylvian sulcus. Similarly, the locations of cells projecting to the forelimb and hindlimb representations of the motor cortex from the ectosylvian cortex (SII) are also segregated (compare Figs. 6 and 10), as would be expected on the basis of anatomical studies (Burton and Kopf, 1984).

Lastly, it is also worth emphasizing that, in contrast to the results of Ghosh (1997b), we also found extensive connections between the rostral and caudal motor cortex (Figs. 6, 9). These connections provide a substrate by which efference copy may differentially modulate the activity of neurons in the rostral and caudal motor cortex. For example, movement-related activity in neurons in the rostral motor cortex may modulate the activity of neurons in the caudal motor cortex that have as one of their functions the modulation of peripheral sensory input.

### **Comparison with the primate**

The results obtained in this study are generally compatible with those that have examined the organization of the projections from the PPC to different regions of the motor cortex in different primate species. For example, several studies have shown that injection of retrograde tracers into the forelimb region of the motor cortex leads to labeling in area 5, primarily in dorsal area 5 and in the superior bank of the intraparietal sulcus (Jones et al., 1978; Strick and Kim, 1978; Tokuno and Tanji, 1993; Johnson et al., 1996), corresponding to the area frequently referred to as MIP. Moreover, Zarzecki et al. (1978) also demonstrated electrophysiologically that neurons in the superior bank of the intraparietal sulcus projected to regions in the primate motor cortex from which microstimulation evoked wrist and elbow movements.

Although experiments examining the connections from the PPC to the rostral and caudal divisions of the motor cortex have not been specifically performed in primates, the injection sites in Strick and Kim (1978) as well as in several of the other studies quoted in the preceding paragraph (e.g., Tokuno and Tanji, 1993) were clearly in the rostral division of the motor cortex. Similarly, the studies of Jones et al. (1978) using both anterograde and retrograde tracers have shown projections from the PPC to the rostral regions of the motor cortex. Moreover, Jones et al. (1978) also showed that more rostral regions of area 5 (extending forward into area 2) projected to more caudal regions of the motor cortex, whereas more caudal regions, in the intraparietal sulcus, projected to more rostral regions (see also Johnson et al., 1996). Thus, these studies in the primate are in agreement with our studies in the cat showing projections from the PPC to rostral regions of the motor cortex and also that these projections are from more caudal regions of the PPC.

There is also evidence for a topographical organization in the primate, similar to that described here for the cat. For example, in the studies of both Strick and Kim (1978) and Tokuno and Tanji (1993), it was found that the region of the PPC projecting to more distal regions of the forelimb were located more laterally than those projecting to more proximal regions. This is similar to the organization within the PPC of the cat (Fig. 15). Injections into the hindlimb regions of the motor cortex in the primate led to labeling in

the most medial regions of the intraparietal sulcus (Hatanaka et al., 2001), as in the cat (Figs. 10, 15; see also Ghosh, 1997b). There is also evidence of a similar topography to that shown in this manuscript in a recent study in prosimians by Fang et al. (2005).

## Conclusions

Our results show strong projections from the PPC to all regions of the motor cortex, including those more rostral regions of the motor cortex that have been most strongly implicated in contributing to the initiation of voluntary movements in the cat. These results, taken together with the information in the literature from physiological experiments, suggest that neurons in the posterior bank of the ansate sulcus and the adjacent gyrus may make an important contribution to the visuomotor control of the forelimb. In contrast, neurons in the rostral bank of the ansate sulcus may play more of a role in modifying motor output or sensory afferent gain on the basis of somatosensory inputs. Taken together, our results suggest substantial conservation of the most general features of the projections from the PPC to the motor cortex in primates and cats. On the basis of the general demarcation of both the cat and primate motor cortex into a rostral and a caudal division, it seems that more caudal regions of the PPC project to more rostral parts of the motor cortex and more rostral parts of the PPC project to more caudal parts of the motor cortex.

Although there is little information on the physiological properties of the PPC during active movement in the cat, there is abundant information in primates. These studies suggest that the more dorsal region of area 5 projecting forward onto the gyrus and adjacent to area 2 may have primarily a more sensory role, whereas those regions within the intraparietal sulcus, in area MIP, have more of a role in initiating movements in response to visual stimuli (Mountcastle et al., 1975; Caminiti et al., 1996; Johnson et al., 1996; Kalaska, 1996; Rizzolatti and Matelli, 2003). Given the anatomical similarities in the posterior parietal projections to the motor cortex in cats and primates, as detailed in the preceding paragraphs, it is interesting to speculate that the anterior bank of the ansate sulcus (area 5a) may be the feline homologue of dorsal area 5, whereas the caudal bank and the adjacent gyrus (area 5b) may be the feline homologue of the medial intraparietal (MIP) cortex. This latter suggestion would be compatible with our finding of cells in the caudal bank of the ansate gyrus that discharge in advance of voluntary gait modification (Andujar and Drew, 2006; Drew et al., 2007), but further study is required

to determine the extent to which the properties of neurons in area 5b in the cat and MIP in the primate are similar.

## **Acknowledgements**

We thank Natacha de Sylva and France Lebel for their technical assistance and Jeanne Lavoie for help with histology. We thank François Auclair for his help with the SMI-32 labeling. Alexis Langlois participated in some of these experiments. We thank Drs. Réjean Dubuc and John Kalaska for their helpful comments on this manuscript.

## Literature cited

**Alstermark B, Ohlson S.** 2000a. Origin of corticospinal neurones evoking disynaptic excitation in forelimb motoneurones mediated via C3–C4 propriospinal neurones in the cat. *Neurosci Res* 37:91–100.

**Alstermark B, Ohlson S.** 2000b. Origin of corticospinal neurones evoking monosynaptic excitation in C3–C4 propriospinal neurones in the cat. *Neurosci Res* 38:249–256.

**Andersen RA, Buneo CA.** 2002. Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 25:189–220.

**Andersen RA, Snyder LH, Bradley DC, Xing J.** 1997. Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu Rev Neurosci* 20:303–330.

**Andujar J-E, Drew T.** 2005. Organisation of posterior parietal projections to the forelimb and hindlimb representations in the motor cortex of the cat: a retrograde tracer study. *Soc Neurosci Abstr* 288.13.

**Andujar J-E, Drew T.** 2006. Neurones in the posterior parietal cortex contribute to motor planning during voluntary gait modifications in cats. *Soc Neurosci Abstr* 648.16.

**Armstrong DM, 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, Rausell E, Perez-Aguilar D, Isorna S.** 1988. Organisation of the association cortical afferent connections of area 5: a retrograde tracer study in the cat. *J Comp Neurol* 278:1–33.

**Babb RS, Waters RS, Asanuma H.** 1984. Corticocortical connections to the motor cortex from the posterior parietal lobe (areas 5a, 5b, 7) in the cat demonstrated by the retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Exp Brain Res* 54:476–484.

- Beloozerova IN, Sirota MG.** 2003. Integration of motor and visual information in the parietal area 5 during locomotion. *J Neurophysiol* 90: 961–971.
- Burnod Y, Baraduc P, Battaglia-Mayer A, Guigon E, Koechlin E, Ferraina S, Lacquaniti F, Caminiti R.** 1999. Parieto-frontal coding of reaching: an integrated framework. *Exp Brain Res* 129:325–346.
- Burton H, Kopf EM.** 1984. Ipsilateral cortical connections from the second and fourth somatic sensory areas in the cat. *J Comp Neurol* 225:527– 553.
- Bussièrès N, Pflieger JF, Dubuc R.** 1999. Anatomical study of vestibulospinal neurons in lampreys. *J Comp Neurol* 407:512–526.
- Caminiti R, Ferraina S, Johnson PB.** 1996. The sources of visual information to the primate frontal lobe: a novel role for the superior parietal lobule. *Cereb Cortex* 6:319–328.
- Campbell MJ, Morrison JH.** 1989. Monoclonal antibody to neurofilament protein (SMI-32) labels a subpopulation of pyramidal neurons in the human and monkey neocortex. *J Comp Neurol* 282:191–205.
- Colby CL, Duhamel JR.** 1991. Heterogeneity of extrastriate visual areas and multiple parietal areas in the macaque monkey. *Neuropsychologia* 29:517–537.
- Craig AD Jr, Linington AJ, Kniffki K-D.** 1989. Significant differences in the retrograde labelling of spinothalamic tract cells by horseradish peroxidase and the fluorescent tracers fast blue and diamidino yellow. *Exp Brain Res* 74:431–436.
- Darian-Smith I, Isbister J, Mok H, Yokota T.** 1966. Somatic sensory cortical projection areas excited by tactile stimulation of the cat: a triple representation. *J Physiol* 182:671–689.
- 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.** 2007. Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Res Rev* 57(1):199-211.
- Dubner R.** 1966. Single cell analysis of sensory interaction in anterior lateral and suprasylvian gyri of the cat cerebral cortex. *Exp Neurol* 15:255–273.
- Dum RP, Strick PL.** 1991. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 11:667–689.
- Dum RP, Strick PL.** 2005. Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci* 25:1375–1386.
- Fabre M, Buser P.** 1981. Effects of lesioning the anterior suprasylvian cortex on visuomotor guidance performance in the cat. *Exp Brain Res* 41:81–88.
- Fang PC, Stepniewska I, Kaas JH.** 2005. Ipsilateral cortical connections of motor, premotor, frontal eye, and posterior parietal fields in a prosimian primate, *Otolemur garnetti*. *J Comp Neurol* 490:305–333.
- Fritsch B.** 1993. Fast axonal diffusion of 3000 molecular weight dextran amines. *J Neurosci Methods* 50:95–103.
- Garraghty PE, Pons TP, Huerta MF, Kaas JH.** 1987. Somatotopic organization of the third somatosensory area (SIII) in cats. *Somatosens Res* 4:333–357.
- Geyer S, Matelli M, Luppino G, Zilles K.** 2000. Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat Embryol* 202:443–474.
- Ghosh S.** 1997a. Cytoarchitecture of sensorimotor areas in the cat cerebral cortex. *J Comp Neurol* 388:354–370.
- Ghosh S.** 1997b. Comparison of the cortical connections of areas 4 gamma and 4 delta in the cat cerebral cortex. *J Comp Neurol* 388:371–396.
- Ghosh S.** 1997c. Ipsilateral cortical connections of area 6 in the cat cerebral cortex. *J Comp Neurol* 388:397–414.

- Ghosh S, Brinkman C, Porter R.** 1987. A quantitative study of the distribution of neurons projecting to the precentral motor cortex in the monkey (*M. fascicularis*). *J Comp Neurol* 259:424–444.
- Glover JC, Petursdottir G, Jansen JK.** 1986. Fluorescent dextran-amines used as axonal tracers in the nervous system of the chicken embryo. *J Neurosci Methods* 18:243–254.
- Gonzalez MJ, Yanez J, Anadon R.** 1999. Afferent and efferent connections of the torus semicircularis in the sea lamprey: an experimental study. *Brain Res* 826:83–94.
- Goodale MA, Milner AD.** 1992. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci* 15:20–25.
- Gregoriou GG, Borra E, Matelli M, Luppino G.** 2006. Architectonic organization of the inferior parietal convexity of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 496:422–451.
- Gunturkun O, Melsbach G, Horster W, Daniel S.** 1993. Different sets of afferents are demonstrated by the fluorescent tracers Fast Blue and Rhodamine. *J Neurosci Methods* 49:103–111.
- Hamel-Paquet C, Sergio LE, Kalaska JF.** 2006. Parietal area 5 activity does not reflect the differential time-course of motor output kinetics during arm-reaching and isometric-force tasks. *J Neurophysiol* 95: 3353–3370.
- Hassler R, Muhs-Clement K.** 1964. Architektonischer Aufbau des sensorischen und parietalen Cortex der Katze. *J Hirnforsch* 6:377–420.
- Hatanaka N, Nambu A, Yamashita A, Takada M, Tokuno H.** 2001. Somatotopic arrangement and corticospinal inputs of the hindlimb region of the primary motor cortex in the macaque monkey. *Neurosci Res* 40:9–22.
- 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* 76:849–866.

**Johnson PB, Ferraina S, Bianchi L, Caminiti R.** 1996. Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organisation of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb Cortex* 6:102–119.

**Jones EG, Coulter JD, Hendry SHC.** 1978. Intracortical connections of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *J Comp Neurol* 181:291–348.

**Kakei S, Yagi J, Wannier T, Na J, Shinoda Y.** 1995. Cerebellar and cerebral inputs to corticocortical and corticofugal neurons in areas 5 and 7 in the cat. *J Neurophysiol* 74:400–412.

**Kakei S, Wannier T, Shinoda Y.** 1997. Input from the cerebellum and motor cortical areas to the parietal association cortex. In: Thier P, Karnath H-O, editors. *Parietal lobe contributions to orientation in 3D space*. Heidelberg, Springer. p 35–55.

**Kalaska JF.** 1996. Parietal cortex area 5 and visuomotor behavior. *Can J Physiol Pharmacol* 74:483–498.

**Kaneko T, Saeki K, Lee T, Mizuno N.** 1996. Improved retrograde axonal transport and subsequent visualisation of tetramethylrhodamine (TMR)-dextran amine by means of an acidic injection vehicle and antibodies against TMR. *J Neurosci Methods* 65:157–165.

**Lajoie K, Drew T.** 2006. Neurones in the posterior parietal cortex contribute to interlimb coordination during voluntary gait modifications in cats. *Soc Neurosci Abstr* 648.15.

**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* 97:2339–2354.

**Lewis JW, Van Essen DC.** 2000. Mapping of architectonic subdivisions in the macaque monkey, with emphasis on parieto-occipital cortex. *J Comp Neurol* 428:79–111.

- MacKay WA, Crammond DJ.** 1987. Neuronal correlates in posterior parietal lobe of the expectation of events. *Behav Brain Res* 24:167–179.
- Martin JH.** 1996. Differential spinal projections from the forelimb areas of the rostral and caudal subregions of primary motor cortex in the cat. *Exp Brain Res* 108:191–205.
- Martin JH, Ghez C.** 1993. Differential impairments in reaching and grasping produced by local inactivation within the forelimb representation of the motor cortex in the cat. *Exp Brain Res* 94:429–443.
- McKenna TM, Whitsel BL, Dreyer DA, Metz CB.** 1981. Organisation of cat anterior parietal cortex: relations among cytoarchitecture, single neuron functional properties, and interhemispheric connectivity. *J Neurophysiol* 45:667–697.
- Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos A, Sakata H, Acuna C.** 1975. Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol* 38:871–908.
- Myasnikov AA, Dykes RW, Avendaño C.** 1994. Cytoarchitecture and responsiveness of the medial ansate region of the cat primary somatosensory cortex. *J Comp Neurol* 349:401–427.
- Myasnikov AA, Dykes RW, Leclerc SS.** 1997. Correlating cytoarchitecture and function in cat primary somatosensory cortex: the challenge of individual differences. *Brain Res* 750:95–108.
- Nance DM, Burns J.** 1990. Fluorescent dextrans as sensitive anterograde neuroanatomical tracers: applications and pitfalls. *Brain Res Bull* 25: 139–145.
- Nieoullon A, Rispal-Padel L.** 1976. Somatotopic localisation in cat motor cortex. *Brain Res* 105:405–422.
- Pappas CL, Strick PL.** 1981. Physiological demonstration of multiple representations in the forelimb region of the cat motor cortex. *J Comp Neurol* 200:481–490.

- Petrides M, Pandya DN.** 1984. Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 228: 105–116.
- Picard N, Smith AM.** 1992. Primary motor cortical activity related to the weight and texture of grasped objects in the monkey. *J Neurophysiol* 68:1867–1881.
- Quiroga RQ, Snyder LH, Batista AP, Cui H, Andersen RA.** 2006. Movement initiation is better predicted than attention in the posterior parietal cortex. *J Neurosci* 26:3615–3620.
- Rathelot JA, Strick PL.** 2006. Muscle representation in the macaque motor cortex: an anatomical perspective. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:8257–8262.
- Rho MJ, Cabana T, Drew T.** 1997. Organisation 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, Luppino G.** 2001. The cortical motor system. *Neuron* 31:889–901.
- Rizzolatti G, Matelli M.** 2003. Two different streams form the dorsal visual system: anatomy and functions. *Exp Brain Res* 153:146–157.
- Saper CB.** 1996. Any way you cut it: a new journal policy for the use of unbiased counting methods. *J Comp Neurol* 364:5.
- Scannell JW, Blakemore C, Young MP.** 1995. Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *J Neurosci* 15:1463–1483.
- Schmued, L, Kyriakidis K, Heimer L.** 1990. In vivo anterograde and retrograde axonal transport of the fluorescent rhodamine-dextranamine, Fluoro-Ruby, within the CNS. *Brain Res* 526:127–134.
- Schwark HD, Esteky H, Jones EG.** 1992. Corticocortical connections of cat primary somatosensory cortex. *Exp Brain Res* 91:425–434.

**Scott SH.** 2003. The role of primary motor cortex in goal-directed movements: insights from neurophysiological studies on non-human primates. *Curr Opin Neurobiol* 13:671–677.

**Sergio LE, Hamel-Paquet C, Kalaska JF.** 2005. Motor cortex neural correlates of output kinematics and kinetics during isometric-force and arm-reaching tasks. *J Neurophysiol* 94:2353–2378.

**Sternberger LA, Sternberger NH.** 1983. Monoclonal antibodies distinguish phosphorylated and nonphosphorylated forms of neurofilaments in situ. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:6126–6130.

**Strick PL, Kim CC.** 1978. Input to primate motor cortex from posterior parietal cortex (area 5). I. Demonstration by retrograde transport. *Brain Res* 157:325–330.

**Strick PL, Preston JB.** 1978. Multiple representation in the primate motor cortex. *Brain Res* 154:366–370.

**Strick PL, Preston JB.** 1979. Multiple representation in the motor cortex: a new concept of input-output organisation for the forearm representation. In: Asanuma H, Wilson VJ, editors. *Integration in the nervous system*. Tokyo: Igaku-Shoin. p 205–221.

**Strick PL, Preston JB.** 1982. Two representations of the hand in area 4 of a primate. I. Motor output organisation. *J Neurophysiol* 48:139–149.

**Tanji DG, Wise SP, Dykes RW, Jones EG.** 1978. Cytoarchitecture and thalamic connectivity of third somatosensory area of cat cerebral cortex. *J Neurophysiol* 41:268–284.

**Tanji J, Wise SP.** 1981. Submodality distribution in sensorimotor cortex of the unanaesthetised monkey. *J Neurophysiol* 45:467–481.

**Thompson RF, Smith HE, Bliss D.** 1963. Auditory, somatic sensory and visual response interactions and interrelations in association and primary cortical fields of the cat. *J Neurophysiol* 26:365–378.

- Tokuno H, Tanji J.** 1993. Input organisation of distal and proximal forelimb areas in the monkey primary motor cortex: a retrograde double labeling study. *J Comp Neurol* 333:199–209.
- van der Gucht E, Vandesande F, Arckens L.** 2001. Neurofilament protein: a selective marker for the architectonic parcellation of the visual cortex in adult cat brain. *J Comp Neurol* 441:345–368.
- Viana Di Prisco, Boutin T, Petropoulos D, Brocard F, Dubuc R.** 2005. The trigeminal sensory relay to reticulospinal neurones in lampreys. *Neuroscience* 131:535–546.
- Vicario DS, Martin JH, Ghez C.** 1983. Specialized subregions in the cat motor cortex: a single unit analysis in the behaving animal. *Exp Brain Res* 51:351–367.
- Waters RS, Favorov O, Asanuma H.** 1982a. Physiological properties and pattern of projection of cortico-cortical connections from the anterior bank of the ansate sulcus to the motor cortex, area 4 gamma, in the cat. *Exp Brain Res* 46:403–412.
- Waters RS, Favorov O, Mori A, Asanuma H.** 1982b. Pattern of projection and physiological properties of cortico-cortical connections from the posterior bank of the ansate sulcus to the motor cortex, area 4 gamma, in the cat. *Exp Brain Res* 48:335–344.
- Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, Caminiti R.** 1997. Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci* 20:25–42.
- 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.
- Zarzecki P, Strick PL, Asanuma H.** 1978. Input to primate motor cortex from posterior parietal cortex (area 5). II. Identification by antidromic activation. *Brain Res* 157:331–335.

**Zhang L, McClellan AD.** 1998. Fluorescent tracers as potential candidates for double labeling of descending brain neurons in larval lamprey. *J Neurosci Methods* 85:51–62.



## Figure legends

**Fig. 1. A:** Dorsal view of a schematic representation of the right hemisphere of a cat's brain, illustrating the major sulci, the motor cortex (area 4), the posterior parietal cortex (PPC; areas 5a, 5b and 7), the premotor cortex (area 6), and the primary somatosensory cortex (SI; areas 3a, 3b, 1, and 2). Dashed lines indicate the approximate locations of the cytoarchitectonic borders. The left insert illustrates the unfolded cruciate sulcus and indicates the relative location of the distal (D) and proximal (P) representations of the forelimb (4FL) as well as the hindlimb representation (4HL). The four motor regions targeted for injections have also been schematically outlined (gray areas): forelimb representation—rm, rostromedial; rl, rostrolateral; c, caudal—and hindlimb representation (4HL). The right insert illustrates the unfolded ansate sulcus and shows the relative position of areas 1, 2, and 5a within the sulcus. **B:** Two-dimensional representation of the flattened cortex of subject Pcx2 illustrating the position of the major sulci (fundus and crown of each gyrus). This, and each other representation of the flattened cortex, is centered on the fundus of the ansate sulcus ( $x = 0$ ). The horizontal lines, 1 and 2, show the relative position of the two parasagittal locations identified in Figure 1A. The arrow at the right of the plots of the flattened cortex indicates the location of the fundus of the lateral sulcus. Scale bar = 1 cm in A.

**Fig. 2.** Cytoarchitecture of the PPC. **A–I:** Photomicrographs illustrating the cytoarchitectonic structure of areas 5a, 5b, and 7. Photomicrographs A, D, and G show Nissl-stained sections, and photomicrographs B, E, and H illustrate the adjacent section stained with the SMI-32 technique. Photomicrographs in C, F, and I show an enlarged view of the region enclosed within the rectangle in B, E, and H. Arrowheads indicate contiguous blood vessel tracks identified in both sections. Dotted lines indicate boundaries between cytoarchitectonic areas. **J:** Tracing of a parasagittal section (3.8 mm from the midline) from subject Pcx20 showing the regions from which the photomicrographs in A–I were taken. Cortical layer V is indicated (dotted line), as are the fundi of the cruciate (CRU) and ansate sulcus (ANS). **K:** Flattened cortical

representation indicating the position of the cruciate and ansate sulci (unbroken lines) and the boundaries between cytoarchitectonic areas (dotted lines) at the level of layer V. The position of the parasagittal section illustrated in B is indicated by the horizontal line. LS, lateral sulcus. Scale bar = 500  $\mu\text{m}$  in A,B,D,E,G,H; 250  $\mu\text{m}$  in C,F,I; 5 mm in J.

**Fig. 3.** Intracortical microstimulation of the pericruciate cortex was used to determine the injection sites of retrograde tracers in cat Pcx2. The circles illustrate the entry points of the electrodes used to perform the intracortical stimulation. Responses evoked in representative muscles for seven sites are illustrated. For sites 1–7, each group of three traces illustrates the rectified, averaged EMG activity evoked in selected muscles of the contralateral (co) forelimb. CIB, cleidobrachialis; Br, brachialis; EDC, extensor digitorum communis. Vertical line indicates time of application of the stimulus. Squares (A–D: Texas Red) and triangles (E,F: Fluorescein) represent injection sites. C, caudal; L, lateral; M, medial; R, rostral. Note that the major vein over the cruciate sulcus deviates rostrally in the lateral cortex and that injection site F is located at the tip of the cruciate sulcus (see Fig. 6C). CRU, cruciate sulcus. Scale bar = 1 mm in photograph.

**Fig. 4.** Representative photomicrographs of retrogradely labeled cells located in the rostral bank (A,B), the fundus (C,D), and the caudal bank of the ansate sulcus (E,F). Texas Red-labeled cells are shown in the left column, and Fluorescein-labeled cells are illustrated in the right column. Cytoarchitectonic layers III, IV, and V are outlined in each photomicrograph (dotted line). White arrows show examples of some double-labeled cells (arrows) that were visible under both filters. Scale bar = 200  $\mu\text{m}$  in A–F.

**Fig. 5.** A–D: Parasagittal sections of the frontal and parietal cortex of cat Pcx2 indicating the location of labeled cells (red, Texas Red; green, Fluorescein; yellow, double-labeled) following injections into more distal (4FLrl) and proximal (4FLrm) forelimb representations. The outline of layer V is shown (dotted line) together with the

boundaries between each cytoarchitectonic area (ticks). The laterality of each section is indicated at the top right of each tracing. The location and extent of one Texas Red and of one Fluorescein injection site are schematically illustrated in B and C and are also shown in E and F. The relative position of each section is indicated in insert G, which also indicates the approximate location of all the Texas Red (red circles) and Fluorescein (green circles) injection sites. ANS, ansate sulcus; CRU, cruciate sulcus; SS, suprasylvian sulcus. Scale bar = 4 mm in E–F (that in D also applies A–C).

**Fig. 6.** Representations of the distribution and density of labeled cells in Pcx2 after injections into 4FLrm (A,B: tracer TR) and 4FLrl (C,D: tracer Fluorescein). **A,C:** The location of the labeled cells resulting from the injections is plotted on the flattened cortex. A color code indicates the relative density of the labeled cells in each 200- $\mu$ m bin. For each injection, we calculated the average number of cells in each bin, together with the SD. We then calculated the number of cells in each in as a percentage of the mean + SD. Bin with values more than mean + SD were reset to 100%. Injection sites are indicated by the black areas. **B,D:** Contour maps, normalized so that the largest contour is equal to the mean (+SD) number of cells in each bin and in which each color gradient corresponds to a 10% increase in density. The red contours indicate the areas encompassing the areas with the greatest density of labeled cells (the top 20%), and the dark blue contour encompasses the entire population. For further details, see Materials and Methods. N, number of cells labeled following each injection. Double-labeled cells are represented in both A,B and C,D. LS, lateral sulcus.

**Fig. 7. A,B:** The colored areas indicate the regions defined by the 70% contour as defined in the legend to Figure 6 (see also Materials and Methods). The graph is overlaid with the cytoarchitectonic boundaries between each cortical area (dotted lines). Note that the mediolateral extent of the cortex illustrated is different from that shown in Figure 6 to show the density of the projections better in, and adjacent to, the ansate sulcus. LS, lateral sulcus.

**Fig. 8.** Histograms illustrating the percentage of labeled cells found in different cytoarchitectonic areas following injections into Pcx2 (**A,B**) and Pcx9 (**C,D**). **A,C**: injections into 4FLrm; **B**: injections into 4FLrl; **D**: injections into 4FLc. N = total number of labeled cells following each injection. Note that double-labeled cells, where present, are included in each histogram.

**Fig. 9.** Representations of the distribution and density of labeled cells from Fluorescein injections into 4FLrm (**A,B**) and Texas Red injections into 4Flc (**C,D**) of Pcx9. The graphs are presented in the same manner as in Figures 6 and 7. LS, lateral sulcus.

**Fig. 10. A,B:** Representations of the distribution and density of labeled cells from TR injections into 4HL of Pcx15. The graphs are organized in the same manner as in Figures 6 and 7.

**Fig. 11. A–F:** Comparison of the mediolateral extent of each injection on the basis of its position between the medial edge of the hemisphere and the extremity of the cruciate sulcus (all subjects are displayed). Distances are expressed in percentages (%) to allow comparison between subjects. The injection sites are displayed from their most medial edge (squares) to their most lateral limit (diamonds). Rostral proximal (4FLrm), distal (4FLrl), caudal (4FLc), and hindlimb (4HL) injections are outlined, and their general positions are illustrated on the insert. Mid-line = 0%, tip of the cruciate = 100%. Boxes identified as A–F identify the groups of subjects illustrated in Figures 12 and 13. Pcx2, identified by the asterisk, was excluded from group B because of the size of the injection. AF, Alexa-Fluor 488; F, Fluorescein; TR, Texas Red.

**Fig. 12. A–F:** Summary of superimposed density contours (70%) obtained from the groups of subjects identified in Figure 11. Injection sites and corresponding contours in each part of the figure are illustrated by using the same color. Because of the variability in the coordinates of the cruciate and ansate sulcus in different animals, we performed a

simple normalization procedure. For the cruciate sulcus, the graphs were overlaid and adjusted so that the distance from the mid-line to the tip of the cruciate sulcus was the same. For the ansate sulcus, we performed a similar process by using the distance between the mid-line and the fundus of the lateral sulcus as a guide. Note that only the contours for cells labeled within the ansate sulcus and the adjoining gyri are illustrated. The gray shaded regions illustrate the composite outline of the contours in the most medial group of injection sites, illustrated in Figure 12A (see text). LS, lateral sulcus.

**Fig. 13. A–F:** Summary of the distributions obtained by using the 90 and 50% density contours for three of the groups illustrated in Figures 11 and 12. The data are organized as in Figure 12 with the exception that the shaded gray area in A,B shows the contours calculated from the 70% density contours represented in Figure 12A,B. The shaded areas in C,E and D,F illustrate the composite contours of data illustrated in A,B, respectively. LS, lateral sulcus.

**Fig.14. A–F:** Average percentage of cells labeled in different cytoarchitectonic areas following injections into the same cortical regions as indicated in Figure 11 and illustrated in Figure 12. For each injection site, we counted the number of labeled cells in each cytoarchitectonic area and then expressed that as a percentage of the total number of cells labeled from that injection. For each group of two to five injection sites (see Fig. 11), we then averaged the values for each cytoarchitectonic area; these values (+SD) are shown in the histograms. The bin labeled “Other” includes primarily the caudal bank of the suprasylvian sulcus and the cortex around and within the ectosylvian gyrus.

**Fig. 15.** Summary of the distribution of parietal projections to distal (4FLrl - red) and proximal (4FLrm - red and 4FLc - blue) forelimb and hindlimb (4HL - green) representations of the motor cortex in the cat. The gradients of color represent the

approximate density of the projection from different regions of the PPC to the corresponding, color-coded, regions of the motor cortex.

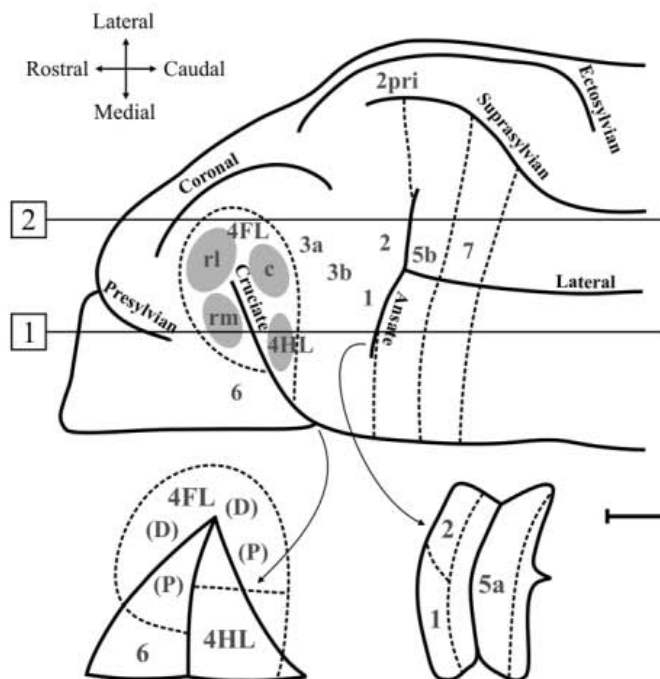
## Tables and Figures

**Table 1 - Summary of injections and labelled cell count**

Region	Case	Tracer	Aliquots ( $\mu$ l)	Total injected ( $\mu$ l)	Labelled cell count	Adjusted
Rostro-lateral (4FLrl)	Pcx2 (2) <sup>a</sup>	F	0.50 + 0.50	1.00	2175	2175
	Pcx3 <sup>a</sup>	F	0.25 + 0.25	0.50	381	381
	Pcx6 (4) <sup>f</sup>	TR	0.40 + 0.20 + 0.20 + 0.40	1.20	3016	12064
	Pcx13 <sup>b</sup>	TR	0.075 + 0.10 + 0.075	0.25	1405	2810
	Pcx20 <sup>e</sup>	TR	0.075 + 0.075 + 0.075	0.225	3298	13192
	Pcx23 <sup>e</sup>	TR	0.075 + 0.075 + 0.075	0.225	862	3448
	Pcx25 (4) <sup>f</sup>	AF488	0.40 + 0.40 + 0.40	1.20	514	2056
	Rostro-medial (4FLrm)	Pcx2 (4) <sup>a</sup>	TR	0.55 + 0.50 + 0.50 + 0.50	2.05	7191
Pcx3 (4) <sup>a</sup>		TR	0.50 + 0.50 + 0.80 + 0.50	2.30	6284	6284
Pcx5 (4) <sup>f</sup>		F	0.60 + 0.60 + 0.60 + 0.60	2.40	278	1112
Pcx6 (3) <sup>f</sup>		F	0.40 + 0.40 + 0.20	1.00	301	1204
Pcx7 <sup>e</sup>		TR	0.075 + 0.075 + 0.075	0.225	334	1336
Pcx8 (2) <sup>b</sup>		F	0.75 + 0.75	1.50	546	1092
Pcx9 (2) <sup>a</sup>		F	0.75 + 0.75	1.50	2359	2359
Pcx10 <sup>f</sup>		F	0.50 + 0.50 + 0.50	1.50	180	720
Pcx13 (2) <sup>b</sup>		F	0.75 + 0.75	1.50	234	468
Pcx18 <sup>e</sup>		TR	0.50 + 0.50 + 0.50	1.50	320	1280
Pcx18 <sup>e</sup>		F	0.20 + 0.20 + 0.20	0.60	346	1384
Pcx20 (2) <sup>f</sup>		AF488	0.30 + 0.30	0.60	521	2084
Pcx21 <sup>e</sup>		AF488	0.20 + 0.20 + 0.20	0.60	511	2044
Pcx23 (4) <sup>f</sup>		AF488	0.40 + 0.40 + 0.40 + 0.40	1.20	1330	5320
Pcx25 <sup>e</sup>		TR	0.075 + 0.075 + 0.075	0.225	269	1076
Caudo-lateral (4FLc)	Pcx7 (2) <sup>f</sup>	F	0.75 + 0.75	1.50	257	1028
	Pcx8 <sup>b</sup>	TR	0.075 + 0.075 + 0.075	0.225	1044	2088
	Pcx9 <sup>a</sup>	TR	0.075 + 0.075 + 0.075	0.225	2970	2970
	Pcx10 <sup>e</sup>	TR	0.075 + 0.075 + 0.075	0.225	798	3192
	Pcx21 <sup>e</sup>	TR	0.075 + 0.075 + 0.075	0.225	1446	5784
	Caudo-medial (4HL)	Pcx4 (4) <sup>f</sup>	TR	0.70 + 0.70 + 0.70 + 0.70	2.80	2189
Pcx5 (5) <sup>f</sup>		TR	0.50 + 0.50 + 0.50 + 0.50 + 0.50	2.50	3174	12696
Pcx15 <sup>b</sup>		TR	0.10 + 0.10	0.20	1391	2782

For each subject and for each penetration (shown in parentheses), the specific tracer used is indicated. The number of aliquots and total volume injected per penetration is shown. For each respective tracer, the number of labelled cells found in the ipsilateral hemisphere is given. In each case, cortical sections were analyzed either every 2nd (<sup>a</sup>), 4th (<sup>b</sup>), or 1 in 8th (<sup>c</sup>) section; the labelled cells count, therefore, refers to the actual number of cells that were counted. In the final column (adjusted) we multiply these cells counts by either 2 or 4 to give an approximation of the number of cells that would be expected if we had examined every 2<sup>nd</sup> section in all experiments.

A



B

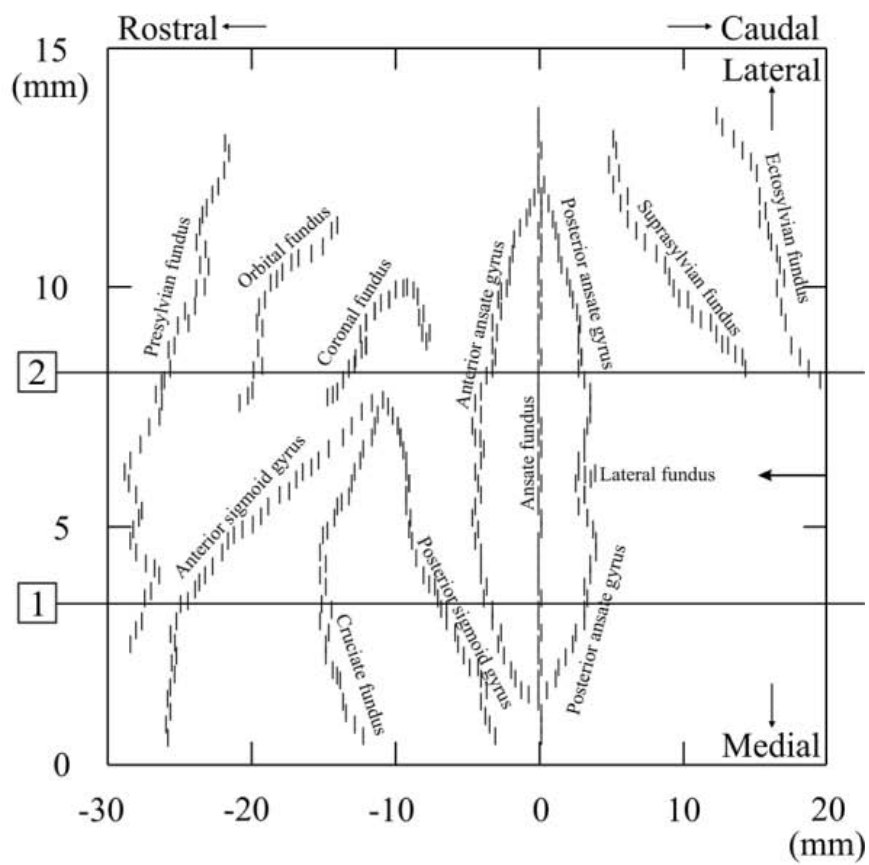


Figure 1



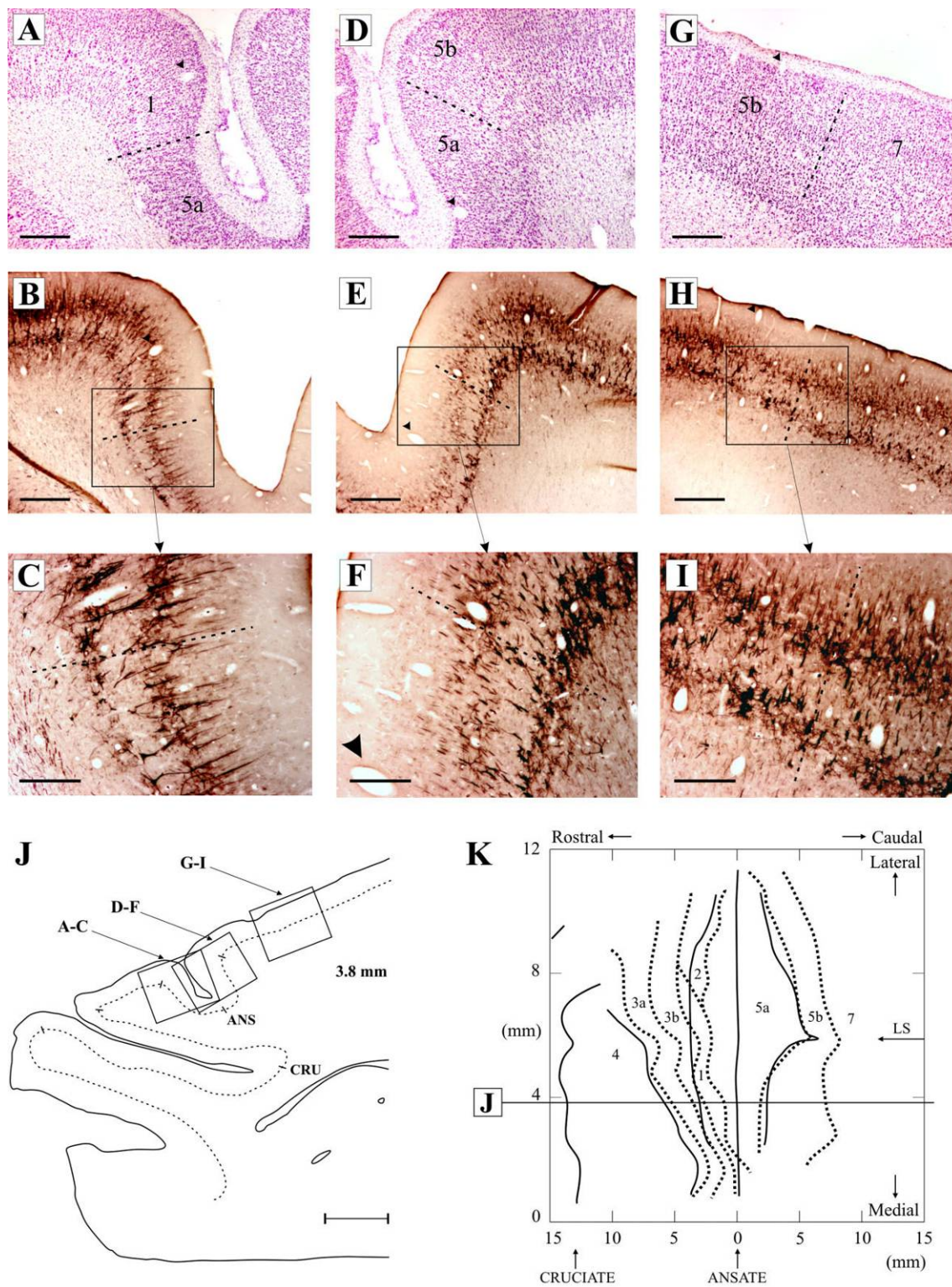
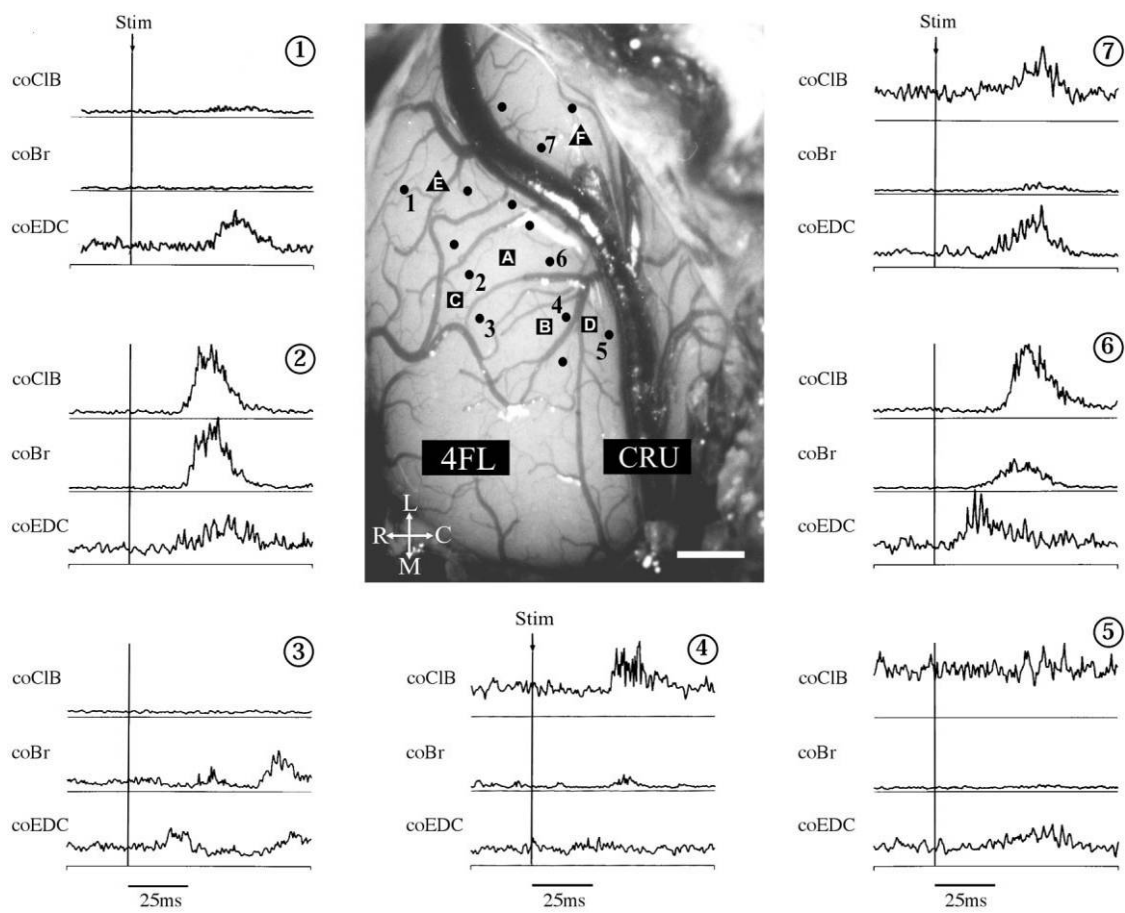
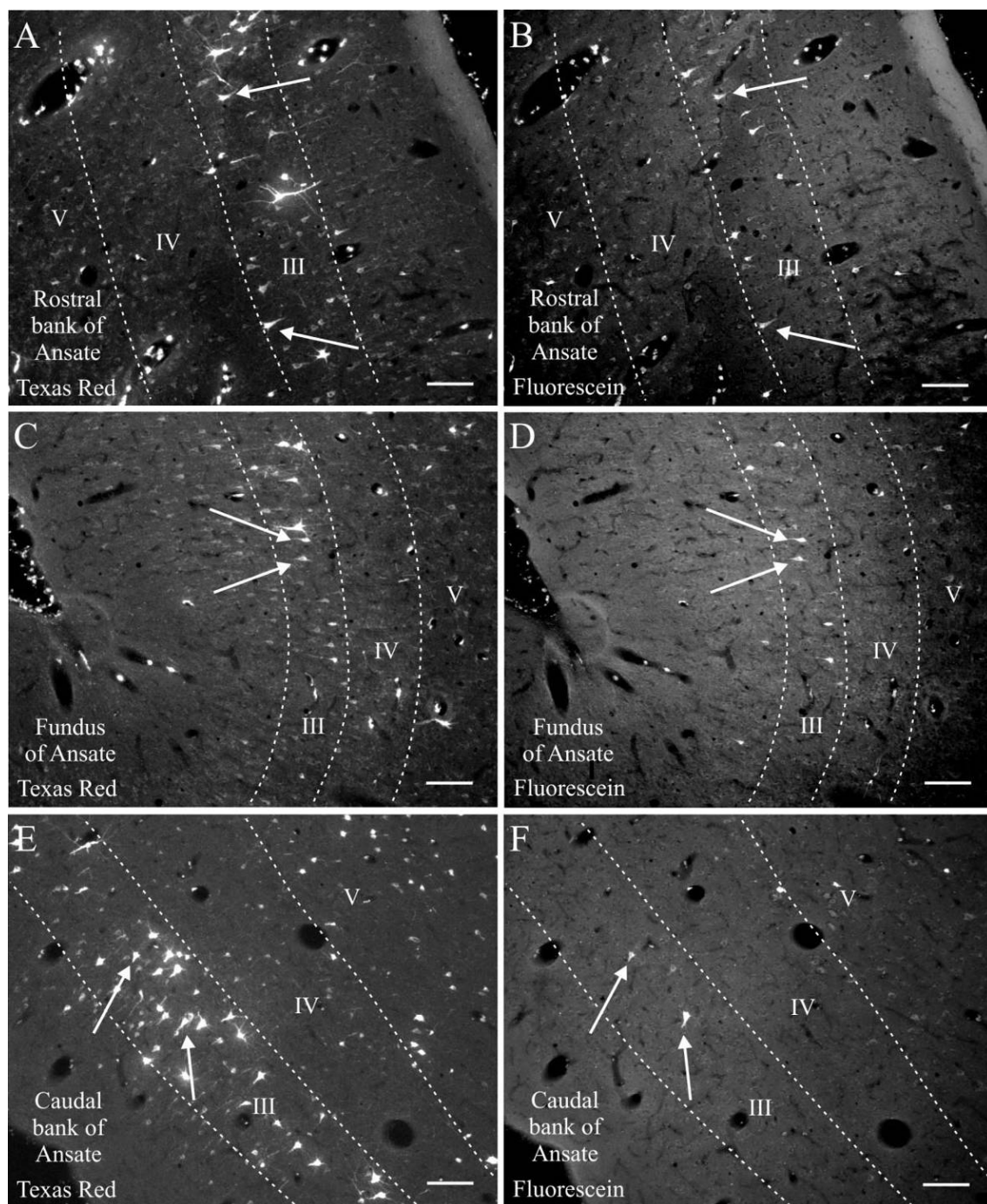


Figure 2



**Figure 3**

**Figure 4**

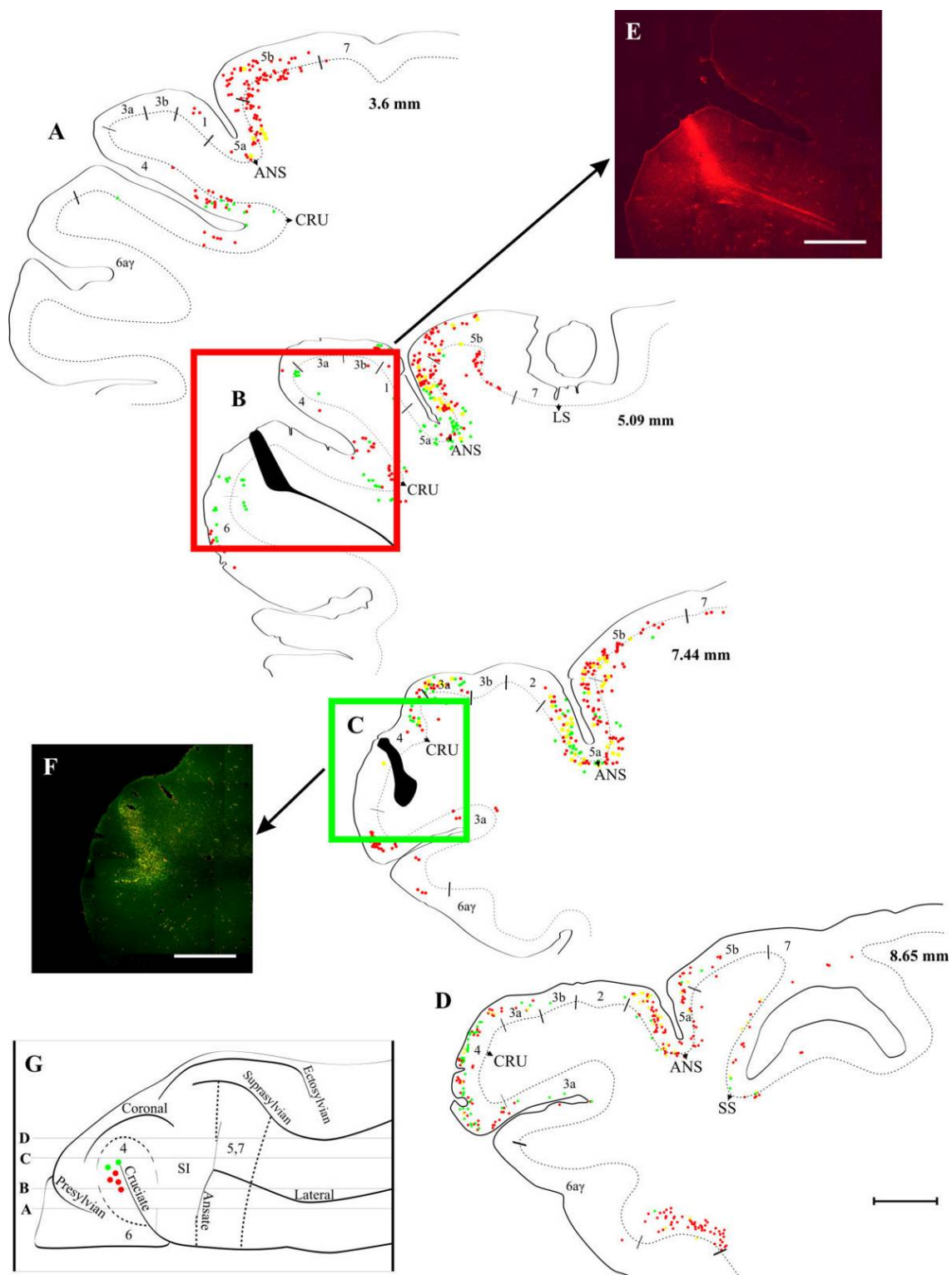


Figure 5

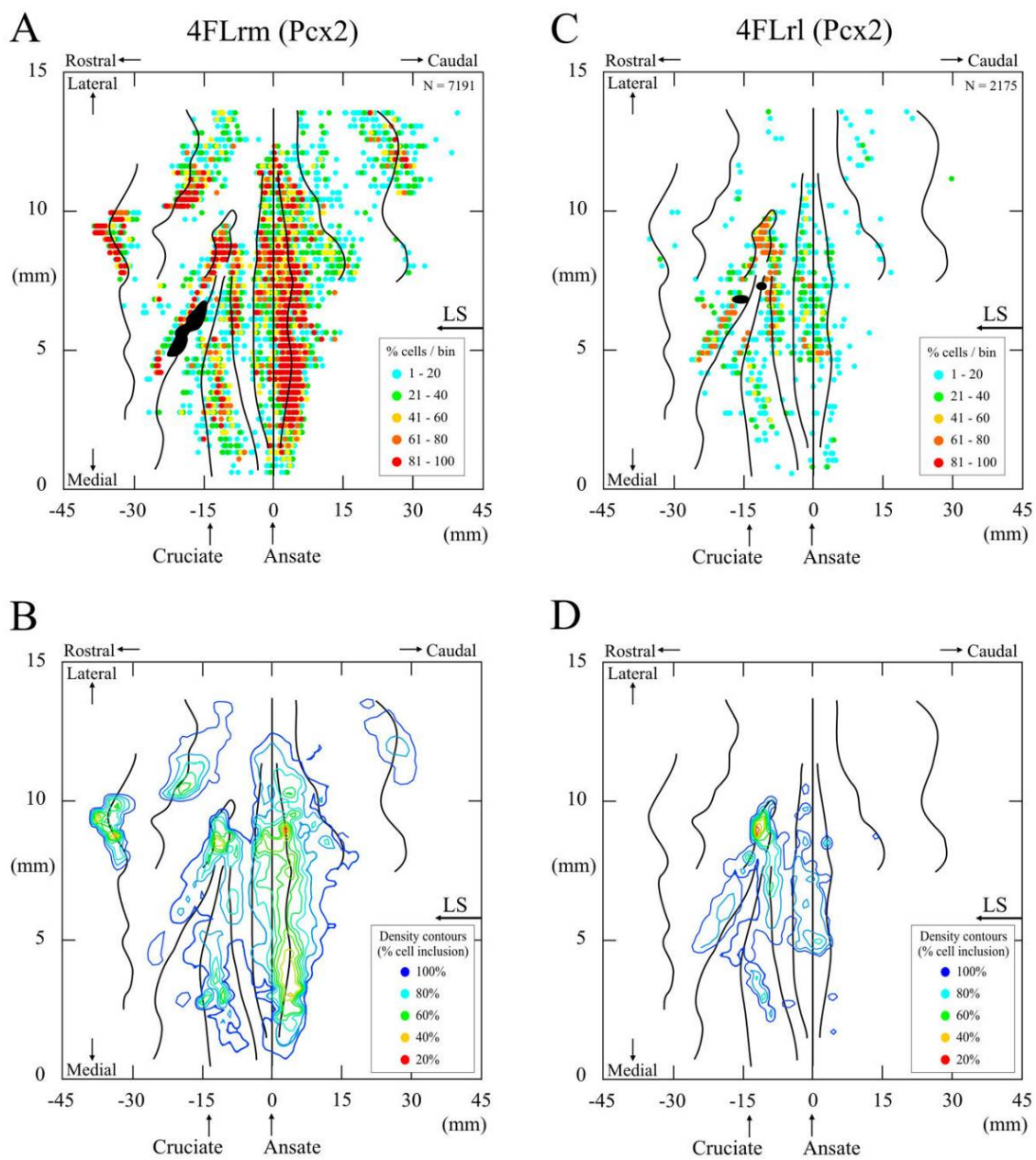


Figure 6

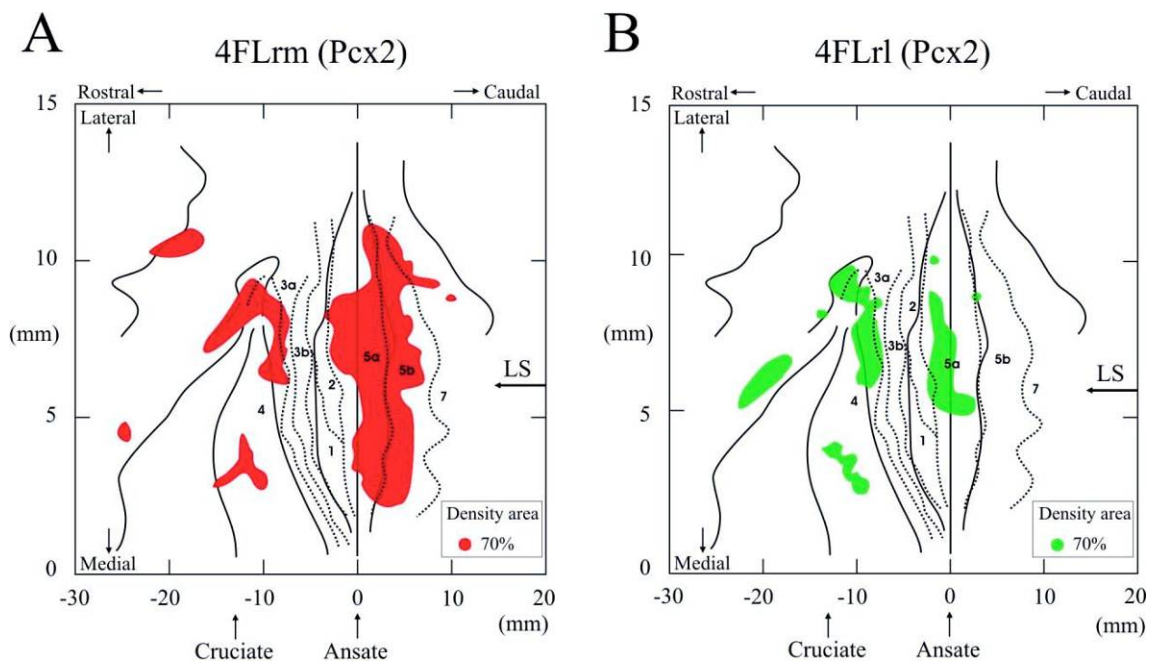


Figure 7

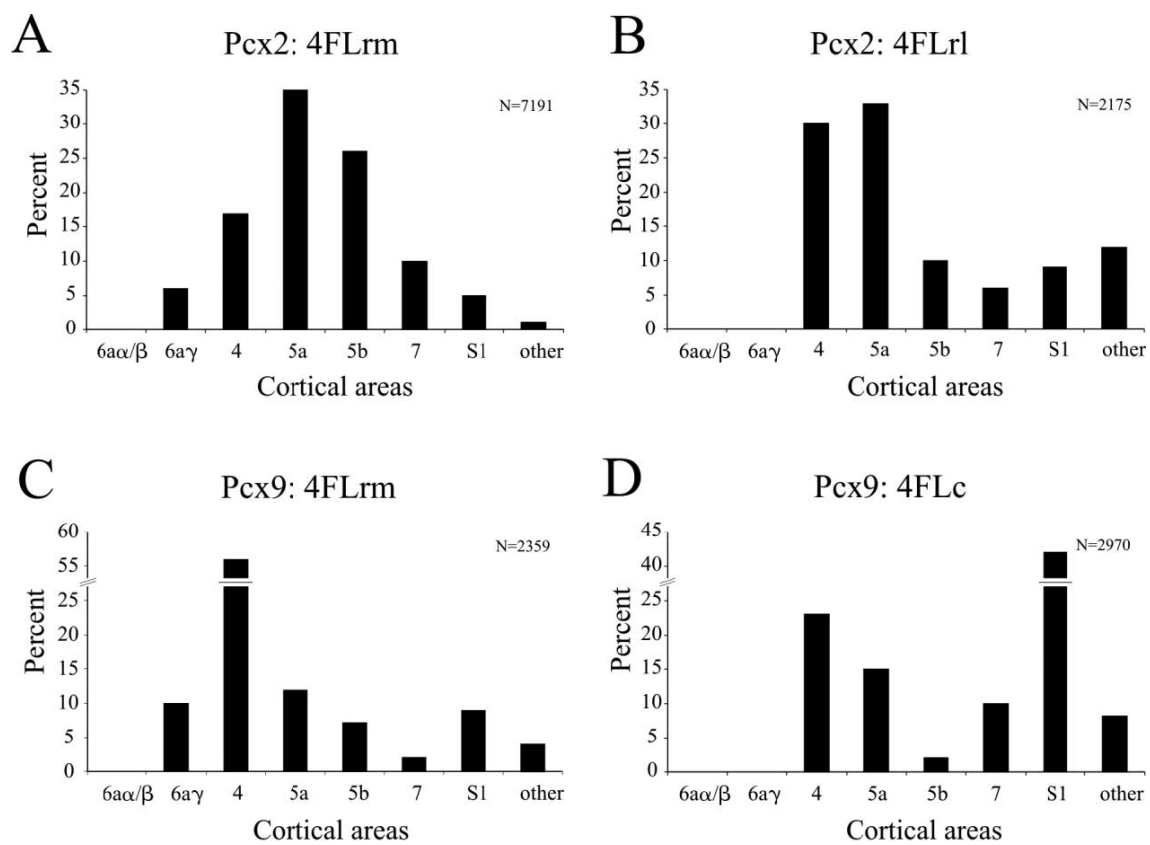


Figure 8

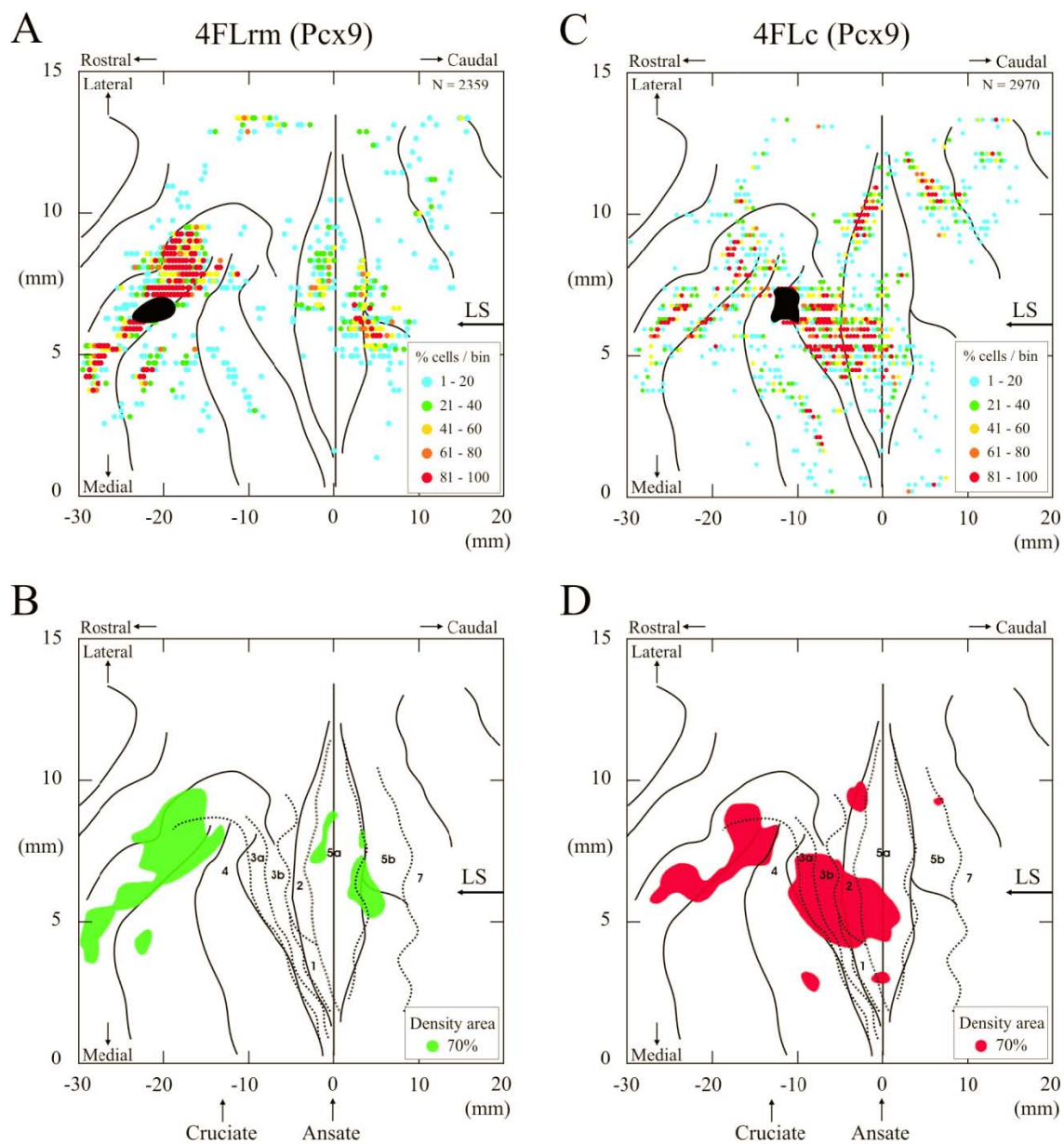


Figure 9



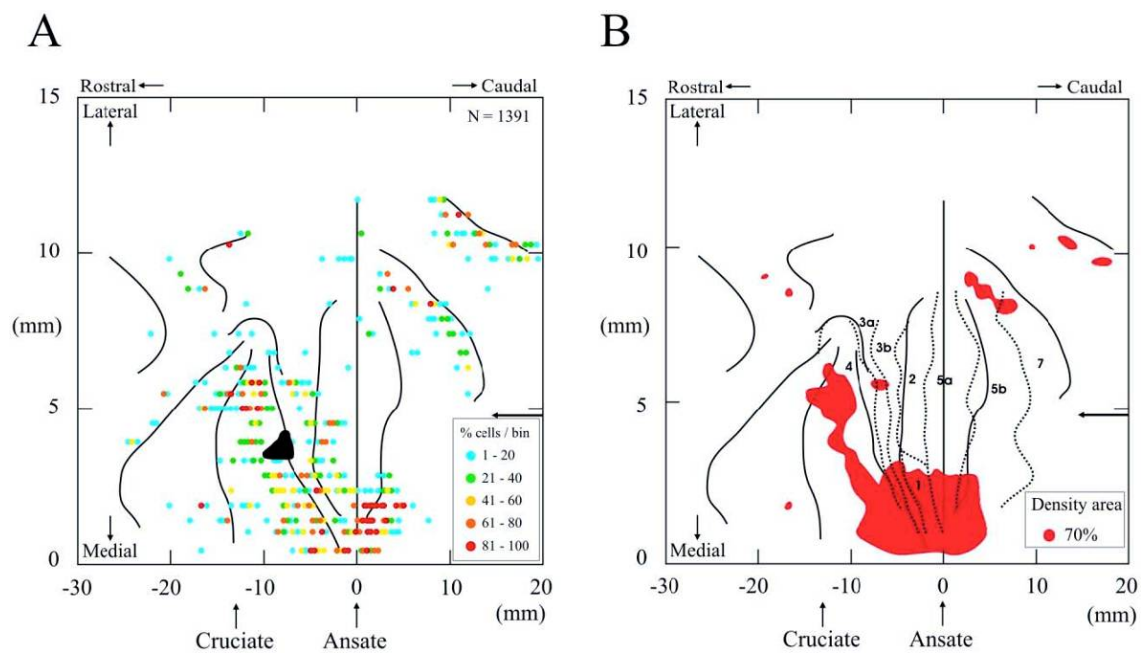


Figure 10

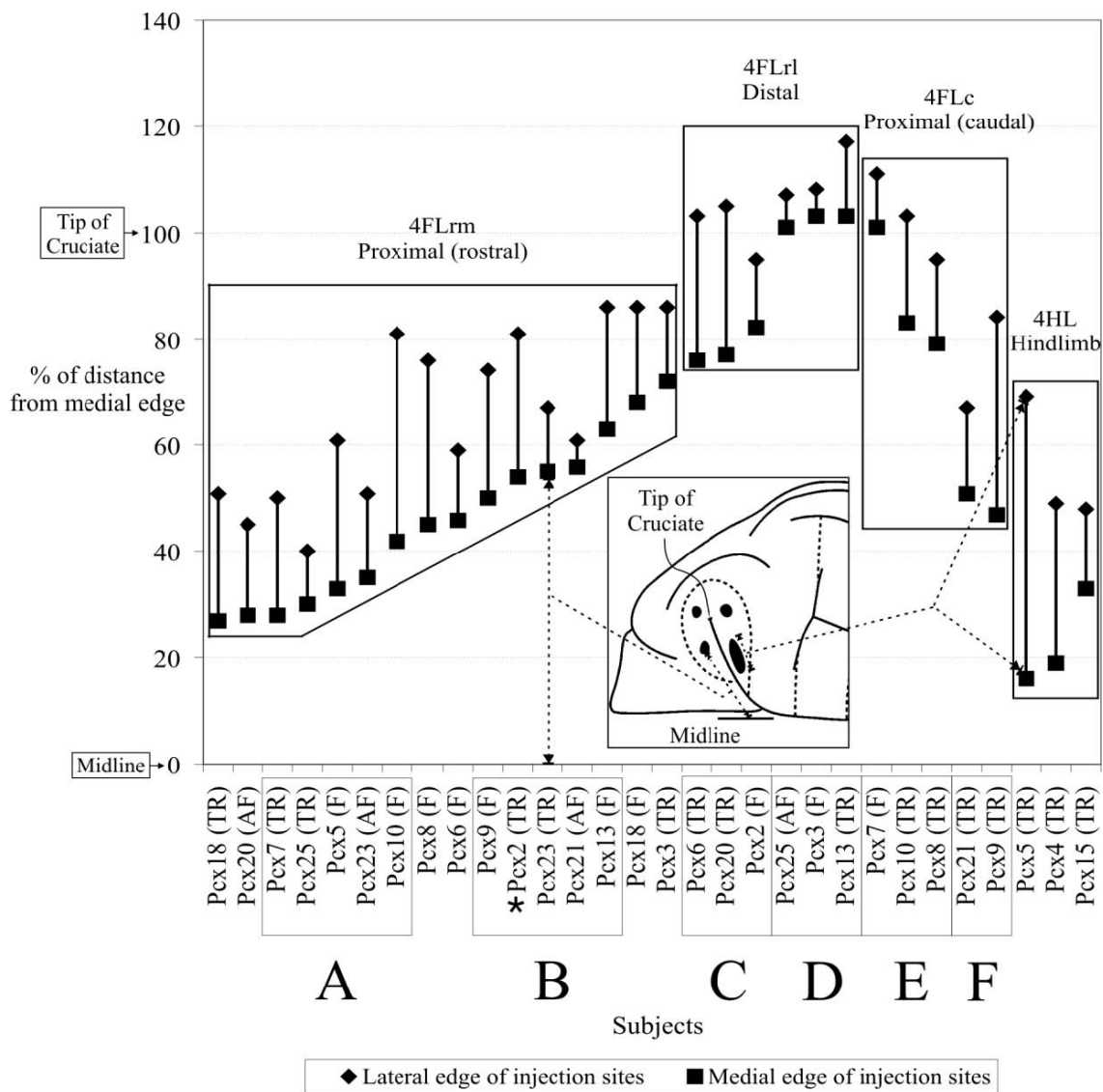


Figure 11

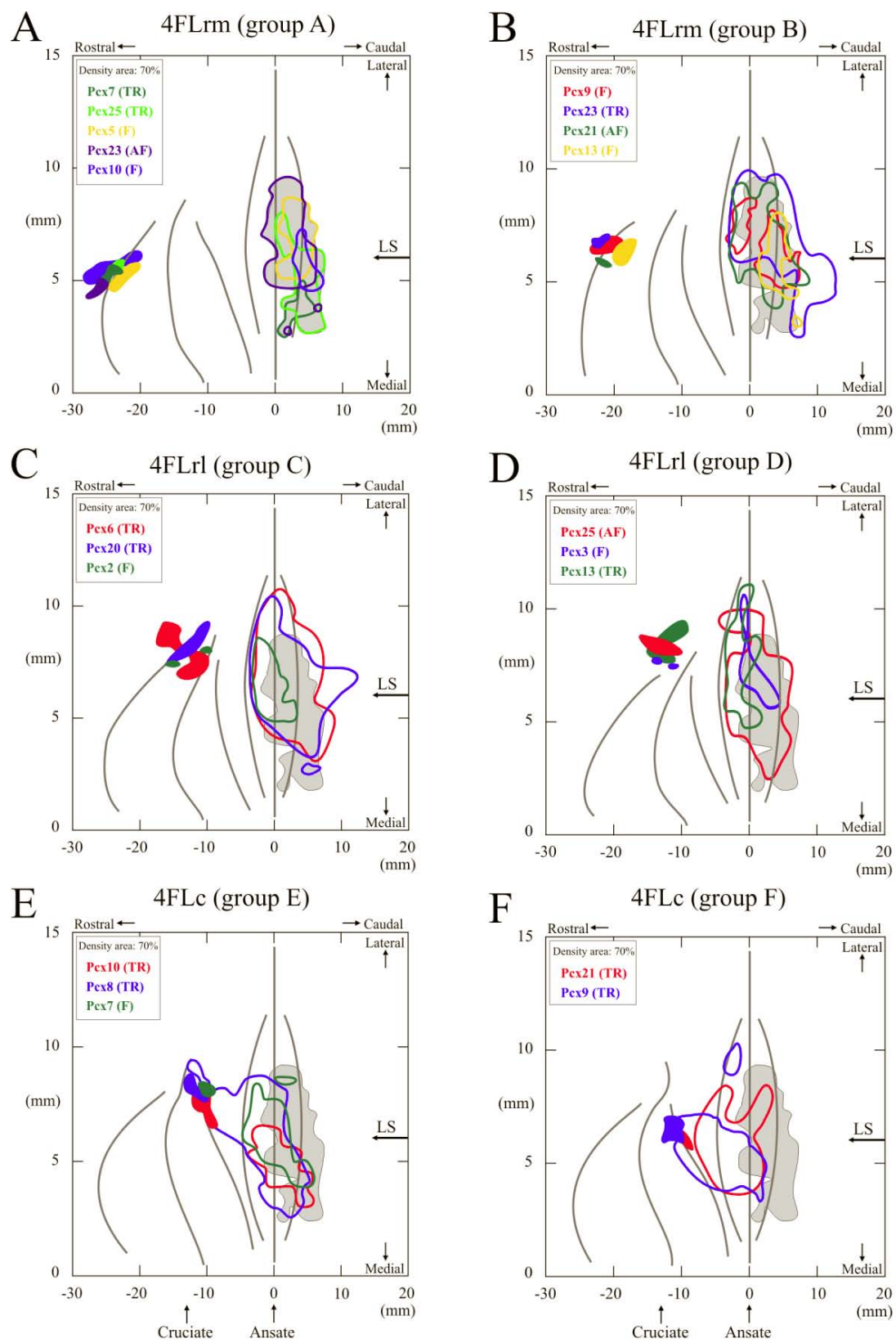


Figure 12

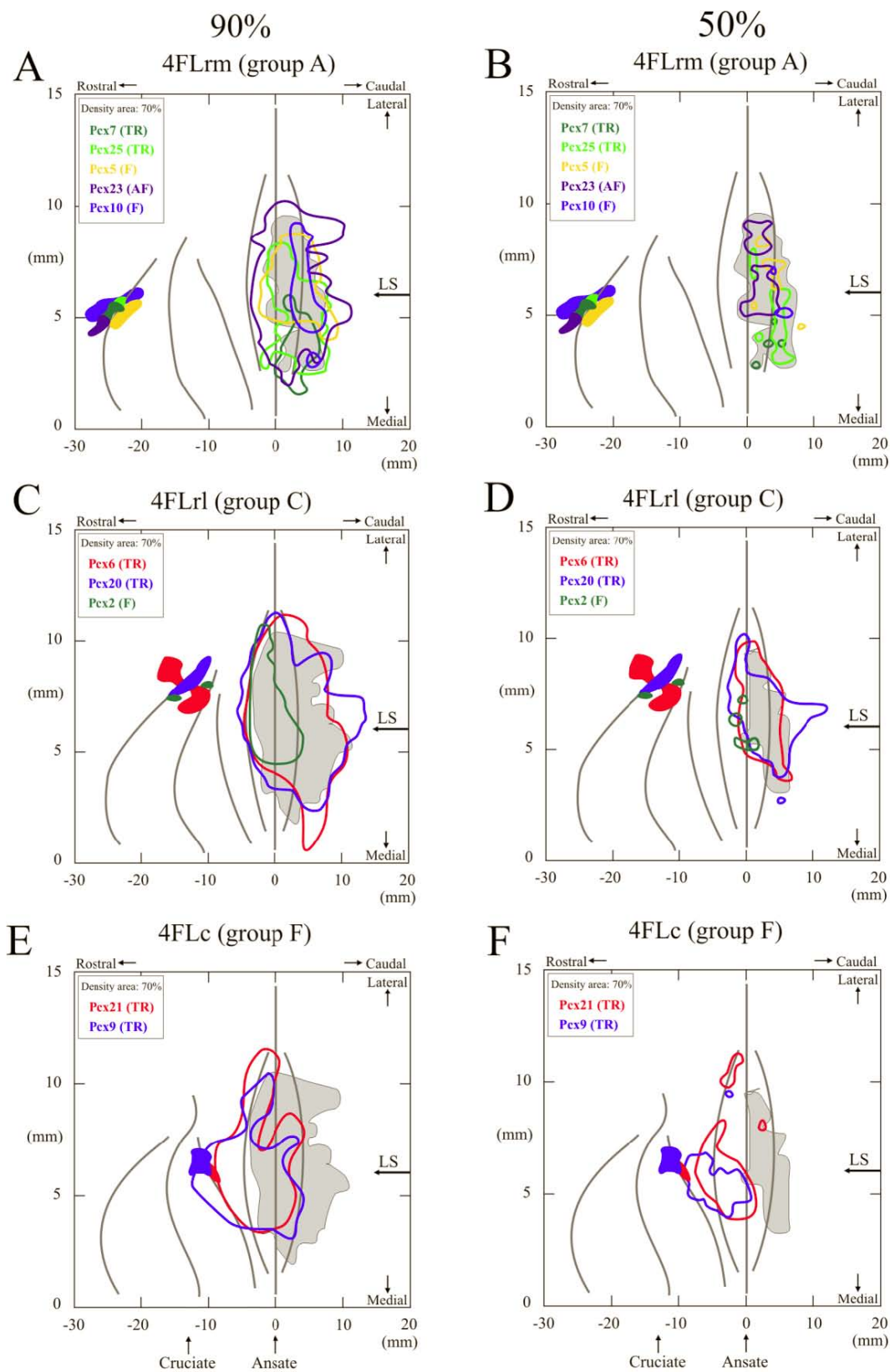


Figure 13

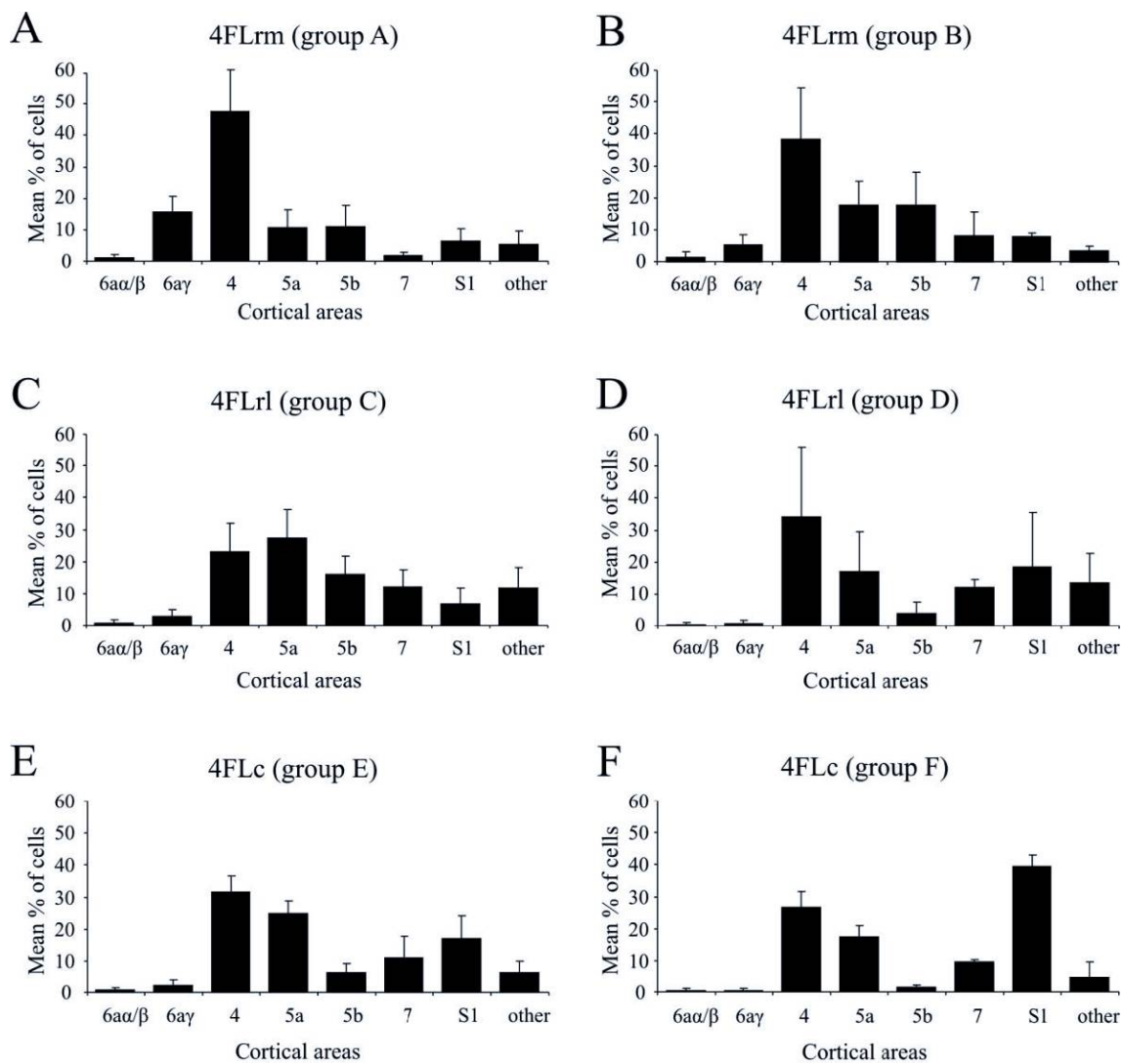


Figure 14

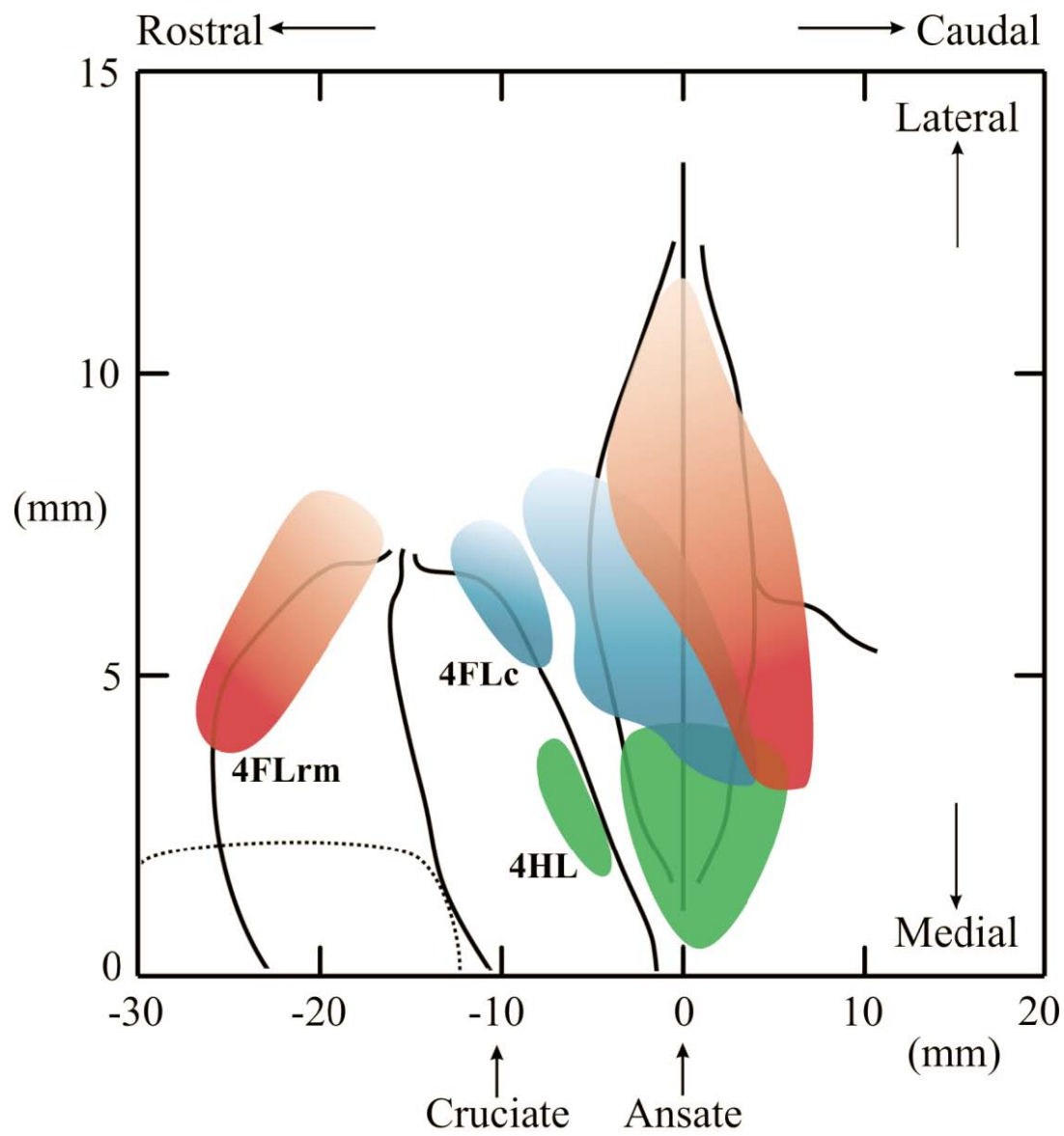


Figure 15

Article # 2

**A contribution of area 5 of the posterior parietal cortex  
to the planning of visually guided locomotion:  
limb-specific and limb-independent effects**

by

**Jacques-Étienne Andújar<sup>1</sup>, Kim Lajoie<sup>1</sup> and Trevor Drew<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central (GRSNC)  
Département de Physiologie, Faculté de Médecine  
Université de Montréal  
C.P. 6128, Succ. Centre-ville  
Montréal, Québec,  
Canada, H3C 3J7

Author for correspondence  
(Address as above)  
Tel: 514 343 7061  
Fax : 514 343 6113

Published in Journal of Neurophysiology (2010)

Abstract: 297 words  
Text pages: 21  
Figures: 11  
Tables: 2

## Abstract

We tested the hypothesis that area 5 of the posterior parietal cortex (PPC) contributes to the planning of visually guided gait modifications. We recorded 121 neurons from the PPC of two cats during a task in which cats needed to process visual input to step over obstacles attached to a moving treadmill belt. During unobstructed locomotion, 64/121 (53%) of cells showed rhythmic activity. During steps over the obstacles, 102/121 (84%) of cells showed a significant change of their activity. Of these, 46/102 were unmodulated during the control task. We divided the 102 task-related cells into two groups on the basis of their discharge when the limb contralateral to the recording site was the first to pass over the obstacle. One group (41/102) was characterized by a brief, phasic discharge as the lead forelimb passed over the obstacle (Step-related cells). These cells were recorded primarily from area 5a. The other group (61/102) showed a progressive increase in activity prior to the onset of the swing phase in the modified limb and frequently diverged from control at least one step cycle before the gait modification (Step-advanced cells). Most of these cells were recorded in area 5b. In both groups, some cells maintained a fixed relationship to the activity of the contralateral forelimb regardless of which limb was the first to pass over the obstacle (limb-specific cells), whereas others changed their phase of activity so that they were always related to activity of the first limb to pass over the obstacle, either contralateral or ipsilateral (limb-independent cells). Limb-independent cells were more common among the Step-advanced cell population. We suggest that both populations of cells contribute to the gait modification and that the discharge characteristics of the Step-advanced cells are compatible with a contribution to the planning of the gait modification.



## Introduction

Visual information is critical for locomotion over irregular terrain. Vision is used to assess not only the physical characteristics of obstacles—such as their shape and size—but also, for moving objects, their temporal characteristics (Drew et al. 2008; Fowler and Sherk 2003; Gibson 1958; Lee 1980; Sherk and Fowler 2000; Sun et al. 1992; Warren Jr et al. 2001). This information is then used to modify paw placement in front of the obstacle and to ensure the appropriate limb trajectory to step over it (Drew et al. 1996, 2008; Lajoie and Drew 2007; Marigold 2008; Mohagheghi et al. 2004; Moraes et al. 2004).

It is clear that multiple cortical and subcortical structures are involved in processing visual information for the control of locomotion (Armstrong and Marple-Horvat 1996; Beloozerova and Sirota 1993, 2003; Drew et al. 2008; Marple-Horvat et al. 1998) as they are for discrete voluntary movement of the arm or hand (Goodale and Milner 1992; Johnson et al. 1996; Rizzolatti and Luppino 2001; Rizzolatti and Matelli 2003; Scannell 1995). Among these structures, different regions of the posterior parietal cortex (PPC; areas 5a, 5b, and 7) have received particular attention in the primate because of their role in multimodal integration and the fact that cells in these regions discharge during tasks requiring visuomotor transformation (Andersen and Buneo 2002; Andersen et al. 1997; Burnod et al. 1999; Jeannerod et al. 1995; Johnson et al. 1996; Mountcastle 1995; Mountcastle et al. 1975; Wise et al. 1997). In addition, in instructed delay tasks, in which information about the upcoming movement is provided before the signal to move, many cells in regions of the PPC related to reaching or grasping show strong anticipatory activation (Jeannerod et al. 1995; Kalaska 1996; Kalaska and Crammond 1995; Sakata et al. 1997; Snyder et al. 1997, 2000). This suggests that the PPC not only may participate in the control of visually guided voluntary movements, but also may play an important role in their planning.

There are fewer studies on the PPC in the cat but there are reasons to believe that this structure also contributes to visuomotor transformations during both reaching and locomotion in that species (Drew et al. 2008). For example, in one study, lesion of the

anterior suprasylvian gyrus (including areas 5b and 7) produced deficits in reaching for a moving object, whereas reaching for a fixed target remained unaffected (Fabre and Buser 1981). In addition, recent experiments have shown that lesions of areas 5a and 5b resulted in prolonged deficits in negotiating obstacles on a moving treadmill, particularly when the speed of the obstacles was different from that of the treadmill (Lajoie and Drew 2007). Further, single-neuron recording studies have shown that cell activity in area 5 is rhythmically modulated during locomotion and that it increases in tasks involving precise foot placement or when stepping over barriers (Beloozerova and Sirota 2003). Given that the PPC is strongly interconnected with more rostral cortical areas, including the motor cortex (Andujar and Drew 2007; Babb et al. 1984; Ghosh 1997; Waters et al. 1982a,b; Yumiya and Ghez 1984), and that it connects with the lateral cerebellum through the pontine gray nuclei (Takei et al. 1995; Stein and Glickstein 1992) it has the potential to influence visually guided locomotion via multiple pathways.

Although the available evidence strongly suggests that the PPC in the cat contributes to the control of visually guided locomotion, the extent and nature of this contribution are still unclear. The only previous study on the characteristics of neurons in the PPC during visually guided locomotion is that of Beloozerova and Sirota (2003), in which cats stepped over a series of barriers or walked along the rungs of a horizontal ladder. These studies showed that neuronal activity was substantially increased in both tasks, although the repetitive nature of the behavioral tasks did not allow the authors to dissociate activity that may be involved in planning a step from that involved in the execution of that step. To address the issue of whether the PPC contributes to the planning of visually guided locomotion, we recorded activity from neurons from area 5 in a task that we have used previously to look at the contribution of the motor cortex to the control of visually guided locomotion (Drew 1988, 1993). In this task, cats walk on a treadmill and adjust their gait to step over an obstacle that advances toward them. The obstacle is visible for several steps prior to the requirement to modify gait and cells that are involved in planning such gait modifications should discharge substantially in advance of the step over the obstacle. Such is not the case for the majority of cells recorded in the motor cortex, which discharge only during the execution of the step over

the obstacle (Drew 1993; Drew et al. 1996, 2008), suggesting that this structure does not make a major contribution to the planning of the gait modification. The results presented in this study show that, in contrast, a majority of cells in area 5 of the PPC show changes up to two full step cycles in advance of the step over the obstacle, supporting a contribution of this structure to the planning of visually guided gait modifications.

These results were previously presented in preliminary form (Andujar and Drew 2006).

## Materials and methods

Data described in this paper were obtained from 16 young adult cats of both sexes, each weighing between 2.6 and 2.9 kg. All experimental protocols followed the guidelines of the Canadian Council on Animal Care and were approved and monitored by the Ethics Committee of the Université de Montréal.

### Training and surgery

Data were collected from two male adult cats (weight 4–5 kg) trained to walk without interruption for a period of  $\geq 20$  min on a treadmill moving at speeds of 0.35 to 0.5 m/s and to step over obstacles attached to a second moving belt. These obstacles spanned the complete width of the treadmill. The obstacles moved either at the same speed as the treadmill belt on which the cat was walking (matched task) or at a slower speed (visual dissociation task; Lajoie and Drew 2007). In this latter condition, the speed of the obstacle is decoupled from the speed of the treadmill. In the experiments described herein, the speed of the treadmill belt on which the cat walked was set at 0.5 m/s and the belt to which the obstacle was attached was set at 0.35 m/s. The effect of this manipulation was to dissociate visual information obtained from the moving obstacle from that obtained from self-motion. In particular, in the visual dissociation task, the cat must calculate the onset of the gait modification on the basis of the relative speed of both the obstacle and the treadmill on which it walks, ensuring that visual information on the advance of the obstacle is critical for the planning of the gait modification. In practical terms, the task was more challenging to the cat and paw placement in front of the obstacle was modified with respect to the matched task (Lajoie and Drew 2007).

Following training, the cats were prepared for surgery under general anesthesia and under sterile conditions. In brief, the cats were premedicated with a mixture of acepromazine maleate (50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), glycopyrrolate (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), and ketamine (11 mg/kg) and were then intubated and anesthetized with isoflurane (2–3% with oxygen). Fluids, as

well as antibiotics (40,000 IU/kg, penicillin G sodium) and corticosteroids (methylprednisolone, Solu-medrol, 15 to 30 mg/kg) to prevent cortical swelling, were administered through a catheter. Heart rate and body temperature were monitored continuously. The animals were placed in a stereotaxic frame using 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 PPC at the coordinates of the ansate sulcus, as determined prior to the surgery with a magnetic resonance imaging scan. A recording chamber (8 x 6 mm) was placed over the cranial aperture and fixed in place with dental acrylic (Drew 1993). Two arrays of microwires were stereotaxically implanted into the pontine gray nuclei (AP 0.0, L1.2 and AP 0.0, L3.5) by using a harpoon assembly (Drew 1993; Palmer 1978). A third microwire array was implanted into the pyramidal tract at coordinates P7 and L1.2. These electrodes were used to identify corticofugal neurons in layer V of the cortex. In one cat, wires were placed in the bony orbit to monitor eye movements. Analgesics (buprenorphine, 5 µg/kg) were administered for 3–4 days postoperatively. Antibiotics were given daily (cefadroxil, 100–200 mg).

In a second surgery, and using the same surgical procedures, pairs of Teflon-coated, braided stainless steel wires were implanted into selected muscles of the forelimbs, hindlimbs, and neck (Drew 1993; Drew et al. 1986). 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 conventional glass-insulated, tungsten microelectrode (impedance of 0.5–1.5 MΩ) was advanced into the cortex. We report data only on neurons that were recorded from layer V of the cortex, which was identified by the

presence of neurons discharging antidromically to stimulation of the electrodes implanted in the pontine gray nuclei or the pyramidal tract. Neurons that discharged at constant latency to the stimulation and that fulfilled the criteria of the collision test (Lipski 1981) were classified as corticofugal neurons. All isolated neurons (identified and unidentified) within layer V were recorded during locomotion. Recordings were restricted to layer V to obtain a relatively homogeneous database, at least with respect to the major projections of the cells.

For most neurons we initially recorded activity during 20–30 step cycles of unobstructed treadmill locomotion (control task). The neurons were then recorded for a period of 10–20 min during two kinds of voluntary gait modification as the cat stepped over the obstacles attached to the treadmill belt. In the matched task, the obstacles and the treadmill advanced at the same speed. Two obstacles (each with a round cross section) were attached equidistantly (3 m apart) to the treadmill belt and the cats normally executed 5–6 step cycles between each step over the obstacle. One obstacle had a diameter of 5 cm and the other 10 cm. This task simulated a stationary object approached by the walking cat. In the visual dissociation task, the obstacle moved more slowly than the treadmill (0.35 vs. 0.5 m/s), simulating a walking cat overtaking a more slowly moving object. Neuronal activity was normally recorded for 5–10 min in the matched task and then for a similar time in the visual dissociation task. In both tasks, the obstacle was visible to the cat for at least five full steps before the gait modification. Electromyographic (EMG) activity was amplified, filtered, and then sampled off-line at a frequency of 1 kHz. Unit activity was sampled at 100 kHz.

When possible, each cell was tested to determine a receptive field. The entire body, as far as possible, was first explored to see whether a neuron discharged to light touch of the fur or skin. Such cells were classified as cutaneous. In the absence of a cutaneous field, we passively manipulated the limb to determine whether the cells could be discharged by proprioceptive inputs. In addition, we also tested each cell for visual responses by moving a rod in front of the cat. In addition to moving the rod vertically and laterally across the eyes we also paid particular attention to whether the cell fired to a looming stimulus by moving the rod toward the cat. At the end of most recording sessions (2–4 h), microstimulation was applied through the electrode (cathodal current,

11 pulses at 330 Hz, duration 0.2 ms, 5–50  $\mu$ A) at the location of the last recorded neuron in layer V. Small electrolytic lesions (25–35  $\mu$ A) were made in selected penetrations to aid in histological reconstruction.

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.

### **Histology**

At the end of the series of experiments, the cats were deeply anesthetized with an intraperitoneal injection of pentobarbital sodium (Somnotol, 40 mg/kg) and perfused per cardia with a formaldehyde solution. The brain was removed and photographed. The rostral part of the cerebral cortex, containing the PPC, was sectioned in the parasagittal plane (40  $\mu$ m) and stained with cresyl violet. To accurately quantify the location of the recorded neurons, we calculated the location at which each penetration crossed layer V of the PPC. The anteroposterior location of the recorded cells was calculated as the linear distance of the cell from the fundus of the ansate sulcus as measured along the length of the straightened layer V. The mediolateral location of the cell was based on the histological section in which the recording site was located and the distance of that section from the midline. 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 ansate sulcus (for details see Andujar and Drew 2007; Rho et al. 1997). Cytoarchitectonic boundaries were determined on the basis of the criteria detailed in previous studies (Andujar and Drew 2007; Avendaño et al. 1988; Ghosh 1997; Hassler and Muhs-Clement 1964).

### **Data analysis**

Neurons were selected for analysis if off-line inspection showed that their action potentials were well isolated throughout the recording period. A custom program was

used to isolate and discriminate neurons based on time and amplitude. The recorded data were then processed similarly to those described in previous studies from this laboratory (Drew 1993; Lavoie and Drew 2002). The data were first displayed on a monitor and a custom program was used to mark the onset and offset of the locomotor activity of selected muscles and to identify selected series of step cycles during the voluntary gait modifications. For each sequence of locomotion we identified whether the limb contralateral to the recording site was the first (lead condition) or the second (trail condition) to step over the obstacle. In addition, we separately identified steps over the smaller and larger of the two obstacles. We also separately identified each of the five steps preceding the step over the obstacle as well as the step following the gait modification. Last, data from the matched and dissociated tasks were also differentiated.

For each group of step cycles (e.g., all steps over the obstacle with the lead limb) we averaged the EMG and cell activity. EMG activity in each step cycle was normalized prior to averaging by resampling the activity into 512 equal bins. Because step cycle duration approximated 1 s in most trials, bin width averaged slightly  $< 2$  ms. Cell discharge activity was converted into instantaneous frequency ( $1,000 / \text{interspike interval}$ ) and also normalized into 512 bins prior to averaging by using the method described by Udo et al. (1982). Averages were always synchronized to the onset of activity of either the cleidobrachialis (ClB) or brachialis (Br) muscles, each of which discharges at the onset of the swing phase of locomotion (Drew 1993).

The discharge frequency of the cell during steps over an obstacle was compared with that during control locomotion. For the majority of cells, this latter variable was calculated from the averaged discharge activity when no obstacle was attached to the treadmill belt. However, for some cells, discharge activity was not recorded in the absence of the obstacles and, for these cells, control discharge activity was determined from the averaged activity four step cycles before the step over the obstacle. Comparison of these latter averages in cells in which unobstructed locomotion was also recorded showed no significant differences between the two. Cell discharge activity in a given condition was considered to be significantly different from control when it deviated from the interval of confidence ( $P < 0.01$ ) of the SE of the control activity for  $>10\%$  of the 512 bins comprising each cycle ( $\geq 51$  consecutive bins;  $\sim 100$  ms). In the



displays herein that show averaged data during gait modifications, we generally display the averaged activity during the step over the obstacle together with the activity in the two to three steps preceding and the one to two steps following the gait modification. Each step cycle is normalized independently. Note that for the control traces, the cell activity during each step cycle is considered to be identical and is thus repeated in each displayed step cycle.

Raster plots, synchronized on the onset of activity of a given muscle, were constructed to visualize the temporal relationships between periods of cell discharge and the correlated muscle activity. Rasters were always rank-ordered according to the duration of the step cycle.

To determine whether a cell was phasically modulated during the control task, we used the Rayleigh test for directionality ( $P < 0.01$ ) (Batschelet 1981; Drew and Doucet 1991). The period or phase of activity of a cell during control locomotion was calculated by using the method described in Lavoie and Drew (2002). In brief, the onset and offset of the period of burst activity were identified as the points at which the histogram of cell discharge frequency crossed the mean level of the discharge calculated from all trials (see RESULTS and Fig. 2, A and B). During the step over the obstacle, the phase of activity was defined as the period during which the discharge activity significantly differed from the interval of confidence of the SE activity during the control task. The phase and value of the peak discharge frequency were calculated from averaged traces low-pass filtered at 100 Hz (digital dual-pass Butterworth filter, fourth-order).

Cells were classified into groups using definitions similar to those in our previous studies examining the discharge characteristics of neurons in the motor cortex (Drew 1993) or the red nucleus (Lavoie and Drew 2002). Cells were first divided into two primary groups based on when the discharge activity significantly differed from control during the step over the obstacle. Cells in which discharge activity deviated significantly from control  $< 200$  ms before the onset of activity in the CLB or Br (swing onset) were classified as Step-related cells. Cells in which discharge activity differed significantly from control earlier than this were classified as Step-advanced cells. The

Step-related cells were further subdivided into those in which the maximal significant deviation from control was restricted to the initial part of the swing phase, prior to the onset of EMG activity in the extensor digitorum communis (EDC; Phase I cells) and those with maximal changes at the end of swing, following the onset of activity in the EDC (Phase II cells). Cells in which discharge activity was significantly modified throughout the swing period were classified as Phase I + II. Some cells showed peak discharge activity after the swing phase in the modified cycle; these were referred to as Late cells. The Step-advanced cells were also subdivided into those in which discharge activity stopped at swing onset (Step-advanced only), those in which the discharge continued into the swing phase (Step-advanced swing), and those in which discharge continued after the swing phase (Step-advanced Late).

### **Definitions**

Because of the complexity of the situation in which either the limb contralateral or ipsilateral to the recording site may be the first to pass over the obstacle, and cells may be related to either limb, we offer the following definitions of terms used in this study. We refer to the situation in which the limb contralateral to the recording site is the first to pass over the obstacle as the lead condition; the contralateral limb is therefore the lead limb. In contrast, when the contralateral limb is the second to pass over the obstacle, we refer to this as the trail condition; in this situation the ipsilateral limb is the lead limb. When a cell is related to the same limb (always the contralateral limb in this study) in both the lead and trail conditions, we refer to this as a limb-specific cell. When a cell is related to the contralateral limb in the lead condition but the ipsilateral limb in the trail condition, we refer to this as a limb-independent cell. Note that in the latter case the cell is always related to the first limb to step over the obstacle.

## Results

### Database

Recordings during locomotion were made from a total of 78 electrode penetrations in the PPC of two cats. Data reported herein are based on the analysis of 121 neurons, recorded from 46 of those tracks. These units were selected based on the following criteria: 1) all cells were localized in cortical layer V, as determined by antidromic stimulation or by histological analysis; 2) our initial on-line analysis suggested that the neurons showed phasic activity related to the forelimbs either during unobstructed locomotion or/and during steps over the obstacles; 3) a minimum of 10 steps were recorded while the cat stepped over the obstacles; and 4) our subsequent off-line analysis showed no relationship with the hindlimb in the matched task. Cells not included in the analysis included cells related to the hindlimbs, those that discharged primarily to head movements, and those that showed no relationship to locomotion.

Histological reconstruction of these penetrations (Fig. 1) showed that the vast majority (103/121) of the analyzed neurons were located either within the rostral (26/121) or caudal (49/121) banks of the ansate sulcus or on the cortical gyrus adjoining the caudal bank of the ansate sulcus (28/121). A small number of cells (18/121) were located within the lateral sulcus where it joined the ansate sulcus. From a cytoarchitectonic perspective, 47/121 cells were recorded in area 5a and the adjacent area 2 and 74/121 in area 5b; no cells were recorded in area 7. Cells recorded together in a penetration generally showed similar properties, although this was not always the case.

### Parietal activity during normal locomotion: control task

Most cells (80/121, 66%) isolated during the experiments were first recorded during unobstructed locomotion for a minimum of 10 step cycles. In the other 41/121 (34%) cells, in which we did not record the activity of the cells in the absence of the obstacle, we used the discharge activity of the cell 4 cycles before it stepped over the

obstacle (see METHODS); this corresponded to a minimum of two steps after the preceding obstacle.

On the basis of the Rayleigh test for directionality we determined that 64/121 (53%) neurons showed a nonuniform pattern of discharge activity during the periods of control locomotion. We used this as a working definition that the cell was phasically modulated during locomotion (Drew and Doucet 1991). Two examples of cells modulated during control locomotion are illustrated in Fig. 2, A and B. Both of these cells had receptive fields on the contralateral (co) forelimb that included the ventral surface of the paw and the forearm and both discharged maximally during the period of activity of the coClB, corresponding approximately to the swing phase of locomotion. The cell illustrated in Fig. 2B showed an additional, substantially smaller, burst of activity during the period of activity of the ipsilateral (i)Br, i.e., during ipsilateral swing. The horizontal lines in the central step cycle of Fig. 2, A and B indicate the period of activity of these cells, as defined in METHODS; the vertical dotted line indicates the phase of peak activity. The cell illustrated in Fig. 2A was recorded in the fundus of the ansate sulcus (Fig. 1, Aa and B), whereas the cell illustrated in Fig. 2B was recorded in a similar mediolateral location but just rostral to the fundus (not illustrated).

The period of activity and the phase of peak activity of the entire population of 64 modulated cells are illustrated in Fig. 2C, which shows that the majority of cells discharged maximally during, or just after, the swing phase of locomotion. Overall, 53/64 (83%) cells discharged maximally in the first half of the step cycle ( $\leq$  phase of 0.5) and the peak discharge activity of 33/64 (52%) of the cells occurred during the period of average coClB activity (see also Fig. 2D). These modulated cells were recorded throughout the area of the PPC that we explored with no signs of localization to any one particular area or region.

Some cells (11/64, 17%) showed a smaller, second period of activity, mostly during the period of activity of the iClB or iBr (second gray rectangle in Fig. 2C and hatched bars in Fig. 2D). The discharge frequency of this second burst was always less than the corresponding burst during the swing phase of the contralateral forelimb. In addition to this small number of cells discharging during the swing phases of both the

left and right limbs, inspection of the raster displays of each cell, triggered on either coCIB or iCIB, showed that for 5/64 cells the discharge activity was best temporally related to the period of activity of the iCIB. Taken together, these data show that 16/64 (25%) of cells showed a burst of activity related to the swing phase of the ipsilateral forelimb during the control task.

### **Parietal activity during voluntary gait modifications**

Before performing the full analysis, we compared the discharge activity during steps over the larger of the two obstacles with that over the smaller one. For this analysis, we used only cells for which at least five steps over each obstacle were available. Because only a very few cells (9/121) showed any significant difference between the two conditions, we have combined the discharge activity for the two obstacles together in the analysis that follows.

When the limb contralateral to the recording site was the first to step over the obstacle (lead condition), 102/121 (84%) of the neurons significantly modified their discharge activity compared with the activity during unobstructed locomotion (Table 1). This population included 56/64 cells that were phasically modulated during control locomotion. It thus follows that only a few cells (8/121) were modulated in the control task but showed no change in activity during the voluntary gait modifications. In contrast, 46/102 cells showed a significant increase in discharge activity during the voluntary gait modifications but were either silent or discharged tonically during control locomotion.

We divided these 102 cells into the two major groups defined in METHODS. In one group (41/121, 34%) the significant change in cell discharge began < 200 ms prior to the onset of the activity of the CIB muscle and was maximal during the step over the obstacle; we refer to these as Step-related cells. In the other group, 61/121 (50%), cell discharge activity began >200 ms before CIB onset; we refer to these as Step-advanced cells. We present data first on the Step-related neurons because their discharge activity

in the lead condition most closely resembles the patterns previously described in the motor cortex (Drew 1993).

#### Step-related cells - *Matched task: lead condition*

The change in peak discharge frequency of all 41/121 cells in this group occurred during the modified step. The majority of these cells increased their discharge activity with respect to the control activity (36/41); the other 5 showed decreased discharge activity. These 41 cells were separated into the four subgroups identified in METHODS (see Table 1). Figure 3A illustrates an example of one of the 16/41 Phase I cells. This particular cell was recorded adjacent to the cell in Fig. 2A and had a similar tactile receptive field. It showed a weak peak of discharge activity (24 Hz) during the swing phase of locomotion during the control step cycles and a substantial increase in the level of this discharge activity, to 135 Hz (as measured from the filtered trace, thick black line), during the gait modification. Cell discharge activity was maximal during, and was restricted to, the period of activity of the coBr, as can be appreciated from the raster display (Fig. 3A, *middle*) and the averaged traces (Fig. 3A, *right*). The cell illustrated in Fig. 3B, which had a receptive field that encompassed the entire medial surface of the contralateral forelimb, also showed a substantial increase in its discharge activity during the step over the obstacle (from 48 to 189 Hz, as measured from the filtered traces). However, in this case the cell discharged late in the swing period and the significant change in discharge corresponded to, and was restricted to, the principal period of activity in the EDC; the cell was therefore identified as a Phase II cell. This relationship with the coEDC is emphasized by the vertical gray rectangle in the averaged display of Fig. 3B (*right*). A similar pattern was observed in 14/41 cells (Table 1). An increase in discharge activity throughout the period of activity of the CIB (Phase I + II cells) was less frequent and was observed in 6/41 cells. A further 5 cells began to increase their discharge frequency at the end of the swing phase and continued to discharge into the stance phase of locomotion.

The period of significantly modified activity for the population of these cells and the phase of their peak discharge are illustrated in Fig. 4, A and B. The peak discharge activity of all of these 41 cells occurred during the period of the coClB activity, i.e., during the swing period of the gait modification of the left forelimb. In 13/41 (32%) of the cells there was also a second burst of activity that occurred at phases of 0.5 to 0.9, corresponding to the period of activity of the iClB (Fig. 4, A and B). In 8/13 cells this activity was significantly increased with respect to control activity.

In most cells the discharge frequency during the steps over the obstacle was substantially increased during the gait modifications (Fig. 4C), for both the primary (●) and, when present, the secondary (○) burst of activation. Average peak discharge frequency of the primary burst, for those 36/41 cells showing a significant increase in activity, was  $59.0 \pm 40.1$  Hz during the gait modification compared with  $36.2 \pm 21.7$  Hz for those 26 that were rhythmically modulated during control locomotion (Table 2). For the 9 cells with a secondary burst of activity, peak discharge was  $54.0 \pm 31.3$  Hz during the step over the obstacle and  $17.4 \pm 5.9$  Hz for these same cells during control locomotion.

#### *Matched task: trail condition*

The cat has the option of stepping over the obstacle first with either the contralateral or the ipsilateral limb; thus it is pertinent to ask whether the order of the limbs when the cat steps over the obstacle influences the discharge activity.

We found that 33/41 of the cells that were significantly modulated in the lead condition also showed a significant modulation of their discharge frequency in the trail condition. An additional 3 cells increased their discharge activity only in the trail condition, giving a total of 36 cells that modified their activity during the step over the obstacle in this condition. Eight cells were modified during the lead condition but not in the trail condition. Of the 33 cells showing modified activity in both conditions, 26/33 showed an increase in both conditions and 5/33 showed a decrease in both conditions;

the other 2/33 showed increased discharge during the lead condition but decreased discharge during the trail condition.

In the majority (20/33) of the cells that were significantly modulated in both the lead and trail conditions, the change in discharge frequency was temporally related to the passage of the contralateral limb over the obstacle in both conditions. We refer to this as a *limb-specific* pattern of activity. This is illustrated for one cell in Fig. 5A (same example as in Fig. 3B). Discharge frequency in this cell was increased at the end of the period of activity of the coBr when the contralateral limb was the first to pass over the obstacle (lead limb). When the contralateral limb trailed (i.e., it followed the ipsilateral limb over the obstacle), the cell discharge maintained a constant relationship to the offset of the coBr (Fig. 5A, *middle*). There was no change in discharge activity (compared with control) as the ipsilateral limb stepped over the obstacle (Fig. 5A, *right*).

In contrast, in the other 13/33 cells, the discharge activity did not maintain a fixed relationship to the contralateral limb but instead showed a fixed relationship to the lead limb (i.e., the first limb to pass over the obstacle), regardless of whether this was the contralateral or the ipsilateral limb. We refer to this as a *limb-independent* pattern of activity. One example is illustrated in Fig. 5B. This cell discharged at the end of the period of the coBr when the contralateral limb led (Fig. 5B, *left*), in a manner similar to that of the cell illustrated in Fig. 5A. However, when the contralateral limb trailed, the cell discharge was displaced with respect to the coBr (Fig. 5B, *middle*) and instead now discharged at the end of the period of the iBr as the ipsilateral limb led over the obstacle (Fig. 5B, *right*). Note that only 1/13 of these limb-independent cells had a secondary burst of activity in the lead condition. Therefore the limb-independent discharge represents a change in the temporal relationship of the primary, or only, period of activity in these cells.

The period of activity of all 36 cells showing modified activity when the contralateral limb trailed (solid lines), together with the 8 cells that increased activity during the lead but not the trail condition (dotted lines), is illustrated in Fig. 6A. The 16 cells whose activity was best related to the lead, ipsilateral, limb are indicated by the red lines. These 16 cells include the 13 limb-independent cells together with the 3 cells that



were significantly active only in the trail condition. The maximal period of activity of most of these 16 cells was during the period of activity of the iCIB and therefore substantially earlier than the period of activity of the CIB contralateral to the recording site (onset at phase = 0.0). This is to be compared with the situation when the contralateral limb led in which the significant change in activity of very few cells began prior to the onset of the coCIB (Fig. 4A). In contrast, in the cells that maintained a relationship to the contralateral limb (black lines), the period of discharge activity during the trail condition (Fig. 6A) was very similar to that observed during the lead condition (Fig. 4A).

A direct comparison of the phase of the onset of the change in activity of the 33 cells modified during both the lead and the trail conditions, as measured with respect to the onset of activity in the coCIB, is shown in Fig. 6B. The phase of the onset of activity of the population of cells that maintained a relationship to the contralateral limb (limb-specific cells, black symbols) was either scarcely changed in the trail condition (cells in top right quadrant of Fig. 6B) or was slightly phase advanced (bottom right quadrant close to the intersection of the two axes). The characteristics of this population of cells are therefore similar to those described for motor cortical cells in a previous report (Drew 1993). However, the cells that were best related to the contralateral limb in the lead condition, but the ipsilateral limb in the trail condition (limb-independent cells, red symbols) show a substantial change in their location within the phase plot. The phase of onset is close to 0.0 in the lead condition but about -0.5 in the trail condition, i.e., almost exactly antiphase. Such a population was not observed in the motor cortex.

The peak discharge frequency of the cells in both conditions was generally similar (Fig. 6C, Table 2), although most cells discharged slightly more intensely in the lead condition.

#### *Visual dissociation task*

All cells were also recorded in the visual dissociation task in which the speed of the obstacles was decreased with respect to that of the treadmill belt on which the cat

was walking (see METHODS). This task produced several changes in the strategy that the cat used to step over the obstacle (Lajoie and Drew 2007). First, it changed the location in which the paw was placed in front of the advancing obstacle in the step before the step over the obstacle. Second, because of the relatively decreased speed of the obstacle, it increased the duration of the swing phase (see, e.g., coCIB in Fig. 7). Third, it frequently resulted in a major change in the overall strategy of the cat so that the order in which the hindlimbs stepped over the obstacle was modified (the double-step strategy; Lajoie and Drew 2007). We thus asked whether these changes in the planning and execution of the gait modifications were related to changes in the discharge activity of the cell.

As a first step in this analysis we compared cell discharge activity in steps in which the cats adopted the standard strategy with that obtained in the double-step strategy. Significant changes in activity were observed in only one cell that was tested in both conditions. We therefore combined data from the single- and double-step strategies in the subsequent analysis.

Most Step-related cells showed similar characteristics in the visual dissociation task to those observed in the matched task. However, changes in discharge pattern were observed in some cells. The most common difference was an increase in the frequency and the duration of the cell discharge during the step over the obstacle. This is illustrated in Fig. 7A for one example cell in which the change in duration was observed during both the lead and the trail conditions. Such a change was observed in 8/41 neurons that showed significantly modified activity in the lead condition and in 7/36 of those showing modified activity in the trail condition. This increase in duration probably reflected the increased time required for the forelimb to step over the obstacle in the visual dissociation task, as indicated by the increased duration of the CIB activity. In a few cells (7/41 in the lead condition and 1/36 in the trail condition), the duration of the discharge was quite substantially prolonged and frequently continued until the passage of the subsequent hindlimb (not illustrated).

For a given cell, the timing of significant changes in obstacle-related activity was generally the same in both tasks (matched and visual dissociation). Moreover, this was

the case for activity relating to both leading and trailing limbs (Fig. 7, B and C). Peak discharge frequencies in the two conditions were also similar (Fig. 7D, Table 2).

#### Step-advanced cells - *Matched task: lead condition*

Our other major group of 61 cells initiated their discharge >200 ms before the onset of the gait modification. Such cells may be involved in planning aspects of the gait modification prior to the step over the obstacle.

Examples of these Step-advanced cells are illustrated in Fig. 8. The cell illustrated in Fig. 8A showed a weak pattern of modulation during the two to three cycles before the step over the obstacle (Fig. 8A, *right*) and then showed a significant increase in discharge activity in the cycle preceding the step over the obstacle. The increase in discharge activity continued until the onset of the swing phase of the modified step. During the modified step, the discharge frequency of the neuron was significantly decreased below control levels. The example illustrated in Fig. 8B similarly started to increase its activity in the step cycle preceding the step over the obstacle but, in this case, showed a further increase in discharge activity during the swing phase of the modified step. Again, there was significantly decreased activity during the step over the obstacle. Finally, the cell in Fig. 8C showed a reciprocal pattern of activity, decreasing its discharge activity in the two steps prior to that over the obstacle and increasing its activity during the step over the obstacle.

Altogether, 12/61 (20%) Step-advanced cells showed a pattern of activity similar to that of Fig. 8A, in that the modification of the activity of the neuron ceased at approximately the onset of the modified step (Step-advanced only; Table 1). However, the majority of the Step-advanced cells (45/61, 74%) showed a discharge activity similar to that of Fig. 8, B or C in that the modification of the discharge activity continued into the swing phase (Step-advanced swing). In many cases, as in Fig. 8B, cells with increased activity prior to the modified step frequently showed a further increase of activity during the swing phase of the modified step. A small number of cells (4/61) showed changes in activity that continued past the swing phase. Increased activity

preceding the onset of the modified step was observed in 51/61 cells and decreased activity in the other 10/61 cells. Of the 61 neurons, 35 (57%) showed rhythmic activity prior to the obstacle (see Fig. 2C), whereas 26 cells (43%) were unmodulated or silent and discharged only as the obstacle approached the cat.

The period of significantly increased activity of all of the 61 Step-advanced cells is illustrated in Fig. 9A. This figure shows that many cells started to increase their discharge at least one step cycle before the gait modification. Indeed, the increase in discharge in 37/61 Step-advanced cells began greater than phase -0.5 before CLB onset and in 12/61 cells the change in onset occurred >1 step cycle before the step over the obstacle (Fig. 9, A and B). In some of these latter cells the change was a progressive one throughout the period in advance of the step over the obstacle (as in Fig. 8C), whereas in others it was represented as phasic, step-by-step, changes in discharge activity, as in the cell illustrated in Fig. 8A. Peak discharge activity in the majority of the Step-advanced cells (45/61) occurred just before (phases -0.2 to 0.0, 25/61) or just after (phases 0.0 to 0.2, 20/61) the onset of activity in the coCLB (not illustrated). Peak discharge frequency during the gait modification was substantially higher than that during control locomotion for the majority of the cells showing significantly increased activity (Fig. 9C, Table 2), including those that were modulated during control locomotion (●) and those that discharged tonically or were silent (○).

*Matched task: trail condition*

All of the 61 Step-advanced cells also showed significantly modified activity in the trail condition showing that they were not only related to planning activity when the limb contralateral to the recording site was the lead limb. In all except 2 cells, this change of activity was of the same sign (increase or decrease) in the two conditions. Moreover, as for the Step-related cells, many of the Step-advanced cells also showed limb-independent activity in that their discharge was best related to the first limb to pass over the obstacle in the lead and trail conditions rather than being time-locked to the contralateral limb irrespective of the condition. However, the proportion of Step-

advanced cells (44/61, 72%) showing such limb-independent activity was much greater than that observed for the Step-related cells (13/33, 39%). One example of such a limb-independent cell is shown in Fig. 10A (same example as for Fig. 8B). In this cell, during the lead condition (Fig. 10A, *left*), the cell clearly discharged in advance of and during the onset of the swing phase of the contralateral (lead) limb. Discharge terminated abruptly at the end of the period of activity of the coBr. During the trail condition (Fig. 10A, *middle* and *right*), the cell was no longer well related to the contralateral limb and the activity of the coBr (Fig. 10A, *middle*) but, instead, now showed an excellent temporal relationship to the activity of the iBr (Fig. 10A, *right*).

In most cases the timing of the onset of firing relative to the contraction of the flexor muscle in the leading limb was the same, irrespective of whether this was the ipsilateral or contralateral limb. For example, the cell illustrated in Fig. 10A showed a significant deviation from the control activity at a phase ( $\Phi$ ) of -0.55 with respect to the onset of the coCIB during the lead condition (Fig. 10A, *left*). This phase of activity was maintained with respect to the onset of the iCIB in the trail condition (Fig. 10A, *right*). Consistent with this relationship the phase of cell onset with respect to the onset of the coCIB during the trail condition was delayed by about 0.5 at -1.03 (Fig. 10A, *middle*). This relationship was similar for the majority of the population of limb-independent cells as illustrated in Fig. 10B, which plots the phase of cell onset as a function of the phase of CIB onset in the lead limb in both conditions. Cells maintaining the same relationship to the onset of the lead limb CIB in both conditions (filled circles), as in Fig. 10A, lie along the line of equivalency (solid diagonal line). Some cells are phase advanced by 0.5 (dotted line), indicating that they instead maintain the same relationship to the coCIB in both conditions. The same data are expressed in a complementary manner in Fig. 10C, which plots the phase of onset as a function of the coCIB in both conditions. In this case the cells discharging with the same relationship to the CIB in the lead limb are phase delayed with respect to the line of equivalence and instead lie along the dotted line. Peak frequencies in the lead and trail conditions were almost identical (Fig. 10D, Table 2).

*Visual dissociation task*

In contrast to what was found for the Step-related cells, there were consistent changes in the phase of onset of many of the Step-advanced cells in the visual dissociation task. For example, in the cell illustrated in Fig. 11A there was a phase advance in the onset of the cell discharge during the lead condition (Fig. 11A, *left*), together with an increase in the duration, which was similar to that observed in the Step-related cells. A similar change in the cell discharge was observed in the trail condition in this cell (Fig. 11A, *right*). However, in the trail condition there was also a significant increase in the cell discharge in the two step cycles preceding the step over the obstacle. A more substantial change in the phase of cell onset during the lead condition is illustrated in the cell in Fig. 11B, whereas the cell in Fig. 11C shows a significant change in the amplitude and duration of the cell discharge, with no change in the phase of onset of the activity. Altogether, significant changes in the phase of onset were observed in 18/56 (32%) of the Step-advanced cells during the lead condition and in 22/56 (39%) of the cells tested in the trail condition. Nine (9/56, 16%) cells showed changes in both conditions. The phase of activity in the matched and dissociated tasks is illustrated in Fig. 11D for the lead condition and in Fig. 11E for the trail condition. The filled circles represent those cells in which the onset of the burst of activity during the visual dissociation task differed significantly from the onset of activity in the matched task. In the lead condition (Fig. 11D), most of these filled circles lay below the line of equivalence, indicating a phase advance of activity, although phase delays were occasionally observed. Phase changes in the trail condition were more variable. The peak frequency during the visual dissociation task was similar to that in the matched task. This is illustrated for the lead condition in Fig. 11F. In total, 12/56 (21%) of the cells showed a significant change in amplitude during the lead condition, as in Fig. 11C, and 9/58 (16%) during the trail condition; the changes in amplitude were seen with and without significant changes in the phase of onset of the activity.

### **Antidromic identification**

Approximately one half (48/93, 52%) of the neurons that we tested were activated antidromically by stimulation of either the microwire arrays in the pyramidal tract or the cerebral peduncle. Slightly more Step-related cells (23/37, 62%) than Step-advanced cells (25/56, 45%) were antidromically activated, although the difference is slight and might well be the result of sampling bias. However, substantially more Step-related cells (14/37, 38%) were identified from the electrodes in the pyramidal tract than were the Step-advanced cells (5/56, 9%). Although not detailed in this report, several cells were antidromically activated at different latencies from different wires in the arrays in the pontine gray nuclei. This would suggest we were activating collateral or terminal branches of the descending axons (see, e.g., Kably and Drew 1998).

### **Localization**

The two categories of cells that we identified were differentially localized in the PPC, albeit with a degree of overlap. Of the Step-related cells, 27/41 (66%) were localized either within area 5a or within the adjacent area 2. In contrast, among the Step-advanced cells, the vast majority (51/61, 84%) were localized more caudally within area 5b. Step-related and Step-advanced cells were sometimes recorded in the same penetrations (Fig. 1). There was no clear distinction between the localization of limb-specific and limb-independent cells.

### **Receptive fields**

As suggested by the figurines in Figs. 2, 3, 5, and 8, which illustrate the receptive fields of selected cells, our population of analyzed neurons included some with sensitive, cutaneous receptive fields restricted to the contralateral limb and others with no cutaneous receptive fields but that were only, or maximally, activated by movement of an object in the visual field. These different types of receptive fields were differentially represented in the two major populations of cells presented in this study.

Of the 37/41 Step-related cells for which we tested to determine a receptive field, all except one (36/37) could be activated by light brushing of the skin and hairs on the contralateral forelimb. In addition, 6/37 cells were clearly activated by cutaneous input from the ipsilateral limb (this probably underestimates the bilateral input to this population of cells because we were not always able to test the receptive field on both forelimbs). On the other hand, only 2 cells discharged in response to moving an object toward (looming), away, or orthogonally across the visual field. We were able to test the receptive field of 48/61 of the Step-advanced cells. In contrast to the Step-related cells, 23/48 of the Step-advanced cells responded to movement of an object in the visual field, including looming stimuli. Thirteen (13/23) of these cells responding to visual input also had a receptive field on the contralateral forelimb. A further 5/48 cells had only cutaneous receptive fields. Eight (8/18) of the total number of cells responding to cutaneous input from the contralateral limb were also confirmed to have input from the ipsilateral limb. A few of the Step-advanced cells (6/48) had receptive fields that included the vibrissae. Although not tested in a controlled manner, many of these cells, both Step-related and Step-advanced, also discharged when the cats reached to a rod placed within their reach.

### **Microstimulation**

Microstimulation (11 pulses each of 0.2 ms and at a frequency of 330 Hz) was applied at strengths of  $\leq 50 \mu\text{A}$  in 17/27 sites from which Step-related cells were recorded. In all 17 sites the stimulation was ineffective in producing any noticeable movements or activation of any of the recorded EMGs. Stimulation was equally applied in 23/28 sites in which Step-advanced cells were recorded. This stimulation was ineffective in 18/23 sites. In the other 5/23 sites the stimulation evoked movement of the vibrissae; in 4/5 sites the threshold for this movement was  $>30 \mu\text{A}$ , whereas in the other site the threshold was  $8 \mu\text{A}$ .



### **Relationship to saccades**

Saccadic movements of the eyes were measured by wires placed in the bony orbits of one of the cats used in this study. Movements of the eyes did not occur in any constant relationship to the advance of the obstacle and in no case did we observe any consistent relationship between eye movements and cell discharge activity.

## Discussion

The data presented in this report demonstrate that neurons in area 5 of the PPC show major changes of their discharge activity in situations in which vision is required to modify gait. We identified two major groups of neurons. One group discharged during the step over the obstacle (Step-related cells). We suggest that this population contributes to the execution, or on-line modification, of the step over the obstacle. The other group discharged in advance of the step over the obstacle (Step-advanced cells). We suggest that this population is involved in different aspects of the planning processes that must precede the gait modifications. In both groups of neurons we found examples of cells that maintained a relationship with the limb contralateral to the recording site, regardless of which limb was the first to pass over the obstacle (limb-specific cells), and others that were related to either the contralateral or the ipsilateral limb depending on which limb was the first to step over the obstacle (limb-independent cells).

### Contribution of the PPC to the control of locomotion

#### *Lead condition: step-related neurons*

We believe that each of the two populations of neurons that we defined contributes to the control of visually guided locomotion. In the lead condition, the Step-related neurons showed properties that are generally similar to those that we have previously documented for neurons in the motor cortex in the same task (Drew 1988, 1993; Drew et al. 1996, 2008; see below). These neurons showed a discrete change in their discharge activity only as the leg passed over the obstacle. In general terms, as for most of the motor cortical cells that we previously described (Drew 1993), the majority of these Step-related cells can be divided into two subpopulations. One subpopulation (Phase I cells, e.g., Fig. 3A) was active just before and during the initial part of the swing phase of the step over the obstacle, whereas the second subpopulation (Phase II cells, e.g., Fig. 3B) was active in phase with the period of activity of the EDC, late in the

swing phase, just prior to foot contact. Smaller subpopulations of cells were active throughout the swing phase of the modified step (Phase I + II) and later in the step cycle during the stance phase of the contralateral limb. As we have previously discussed (Drew 1993; Drew et al. 1996; Krouchev et al. 2006) with respect to the motor cortex, we suggest that the Phase I cells contribute to the modification of muscle activity in groups of synergistic muscles related to lifting the paw from the ground and bringing it above the obstacle. The Phase II cells would modify the activity of muscles related to preparing the paw for contact with the ground and the Phase I + II cells would regulate the activity of muscles involved in transporting the limb forward. However, although the motor cortex may influence motor activity directly, via the corticospinal tract, the PPC can exert an indirect effect only by modifying activity in other structures, including the motor cortex (see following text, *Contribution of other structures*). In this respect, it is possible that the Step-related cells modulate motor activity during the step over the obstacle on the basis of feedback and corollary discharge activity.

Although many of the Step-related cells that we recorded had peripheral receptive fields it is unlikely that the discharge activity that we observed simply reflected activation of that receptive field during locomotion (see also Beloozerova and Sirota 2003). Indeed, in many cases, cells were identified as having a receptive field that included the ventral surface of the paw but were inactive during the stance phase of locomotion and, instead, discharged during the swing phase of locomotion when the paw was not in contact with the ground (see, e.g., Figs. 2 and 3). This is reminiscent of what we previously observed in the motor cortex (Drew 1993; Drew et al. 1996) and suggests that the discharge properties of these Step-related cells are the result of a central drive related to the motor activity of the animal.

*Lead condition: step-advanced neurons*

The majority of those cells showing modified activity in the task discharged in advance of the step over the obstacle (Step-advanced cells) and in some cases showed significant changes in discharge frequency two to three steps prior to the step over the

obstacle. We suggest that these cells are involved in the preparation or the planning for the gait modification. Such a role is supported by our recent study (Lajoie and Drew 2007) in which we showed that cats with a unilateral lesion of the PPC showed persistent deficits in their ability to step over obstacles, particularly in the visual dissociation task. We showed that these deficits were linked to an inability to place the foot appropriately in front of the approaching obstacle. We suggest that the early discharge observed in this population of cells provides information that allows the cat to plan where to place its paws and when to initiate the step over the obstacle. Because the deficits in paw placement following PPC lesions were exaggerated in the visual dissociation task, we expected that cell discharge would be equally modified in this task. In agreement with this expectation, >30% of the Step-advanced cells showed a significant phase advance of their discharge activity in this task with respect to the onset of the gait modification and 20% showed a change in magnitude, further supporting a role for these cells in planning the gait modification. However, even in those cells showing changes, the basic pattern of the discharge activity was similar, suggesting that similar neuronal processes are involved in planning the gait modification in both the matched and the visual dissociation tasks.

Last, we found few cells that showed differences in discharge activity during steps over obstacles of different sizes. This result is somewhat surprising, given that determining limb trajectory on the basis of obstacle dimensions should be an important part of planning in this task. Whether this function is performed by different cortical structures or whether the signals were simply too noisy to demonstrate statistical differences in these conditions is not clear at this stage.

Among the Step-advanced cells, a majority continued to discharge during the gait modification, whereas a smaller number stopped discharging at the moment that the gait modification was initiated. It is possible that those cells that discharged during the gait modification—and especially those that showed increased activity superimposed on a rhythmic background—may regulate the precise step-by-step modifications both preceding and during the step over the obstacle, including paw placement. The cells that stop discharging just prior to the gait modification may have a more specific role in initiating the step over the obstacle. It is tempting to speculate that such cells may

increase their discharge activity to a threshold level, at which time the modified step is initiated in the same way as has been found in cells in area 5 during self-initiated arm movements (Maimon and Assad 2006a,b) and in the lateral intraparietal area (LIP) during the decision-making process prior to saccade initiation (e.g., Roitman and Shadlen 2002). Moreover, similar ramp discharges have been described in both area 7 and the motor cortex in interception tasks (Merchant and Georgopoulos 2006). Indeed, it is possible that the same Step-advanced cells that discharge prior to the gait modification may also discharge in advance of self-initiated reaching movements. However, this was not tested in these experiments.

The extent to which the discharge before the step over the obstacle reflects obstacle attributes and the extent to which it reflects a motor plan cannot be easily distinguished on the bases of the current experiments. However, it is important to emphasize that the early responses observed in this population of PPC cells are very unlikely to be purely driven by the visual input from the approaching obstacle. Although many of these Step-advanced cells responded to movement of a rod into the visual field, the cells normally discharged only when the object was brought relatively close to the cat. This may correspond to the known property of many cells in the primate PPC to discharge only when a pertinent object is brought into the immediate extrapersonal space of the animal (Mountcastle et al. 1975). In a similar manner, the cells did not discharge when the obstacle became visible five or six steps prior to the step over the obstacle but discharged only in the two to three step cycles prior to the gait modification. The fact that the cell discharge was consistently linked to the onset of the gait modification would argue that it is contingent on the necessity to modify gait as opposed to the simple presence of an obstacle in the visual field. This suggestion is supported by preliminary findings showing that visual occlusion has relatively minor effects on cell discharge (Drew and Marigold 2008). It is also worth emphasizing that the relatively late discharge of the cells with respect to the period of time that the obstacle is visible to the cat is consistent with behavioral experiments in humans that have shown that most modifications of gait are made in the period immediately prior to the critical step or target rather than being spread out throughout the approach. For example, although long-jumpers have visual information concerning the take-off

location for many steps prior to planting the foot, most modifications of gait to ensure appropriate placement of the foot are made in the two to three steps before take-off (Lee et al. 1982; Montagne et al. 2000).

One interesting possibility is that the cells may provide information on time to contact derived from an optic flow signal; this is normally referred to as *Tau* (Lee 1976, 1980). The idea that information from the radial expansion of the optic flow field could be used to guide locomotion was originally proposed by Gibson (1958). Subsequently, optic flow information has been shown to be used for navigation in many species, ranging from insects (Rind and Simmons 1999; Srinivasan 1992) to humans (Bruggeman et al. 2007; Lee et al. 1982; Warren Jr et al. 1986, 2001) and other mammals (Fowler and Sherk 2003; Sherk and Fowler 2000, 2001; Sun et al. 1992). For example, in the context of the present experiments, it is pertinent that Sherk and Fowler (2001) showed that the ability of cats to accurately position their paws in a cluttered environment was dependent on a motion-sensitive visual signal. Time-to-contact information, including *Tau*, has also been suggested to provide the information required to intercept moving targets (see, e.g., Merchant and Georgopoulos 2006; Merchant et al. 2009). Moreover, cell discharge related to optic flow has been recorded in area 7a of the PPC and the motor cortex of primates (Merchant et al. 2001, 2003; Siegel and Read 1997; Steinmetz et al. 1987) and recent experiments in humans suggest that a time-to-contact signal may be encoded in the parietal cortex (May Tan et al. 2009). It should be noted, however, that it is unlikely that navigation and obstacle avoidance rely entirely on optic flow and *Tau* and several caveats to the general hypothesis have been proposed (e.g., Rushton et al. 1998; Tresilian 1999). Determining whether the discharge in the Step-advanced cells encodes a time-to-contact signal will require further experimental manipulation and analysis.

### *Trail condition*

Most cells activated during the lead condition were also activated during the trail condition. In the lead condition, the phasic modifications of cell discharge frequency

were always best related to activity in the contralateral limb. However, in a proportion of both the Step-related (Fig. 5) and the Step-advanced cells (Fig. 10), the modified discharge activity in the trail condition was better related to activity in the ipsilateral limb than that to the contralateral limb. As stated earlier, the cell discharge in this population of cells was thus limb-independent, in that it was best related to the lead limb, regardless of which limb this was.

Such limb-independent cells are, in general terms, compatible with the population of bilateral cells recorded in a variety of tasks and in a variety of structures, in cats and primates (Cardoso de Oliveira et al. 2001; Chang et al. 2008; Cisek et al. 2003; Donchin et al. 2002; Greger et al. 2004; Hoshi and Tanji 2004; Kazennikov et al. 1999; Kermadi et al. 1998; Perfiliev 2005; Steinberg et al. 2002; Tanji et al. 1988). Of particular pertinence to our results, the study of Chang et al. (2008) showed that the activity of 49% of the neurons in the parietal reach region (PRR) in the intraparietal sulcus of the PPC were limb independent in a manner similar to that described here; that is, that they discharged during the instructed delay period (memory task) prior to movements made by the limb either contralateral or ipsilateral to the recording site. A further 34% of neurons discharged only prior to movements of the contralateral limb (limb-specific). This is similar to the proportion of limb-independent neurons (i.e., discharging to both contralateral and ipsilateral limbs) described in the present study (57/94, 61% of all task-related neurons and 44/61, 72% of the Step-advanced cells).

Although our results concerning bilateral activity are outwardly compatible with those obtained in the primate reaching tasks, it is worth emphasizing that the situation during locomotion is not exactly the same as that in most of the experiments designed to examine the relationship of different cortical structures to bilateral movements. In most of the primate reaching tasks referenced in the preceding paragraph, the monkeys were trained to make movements either of the contralateral limb, or of the ipsilateral limb, or of both limbs simultaneously. However, during the gait modification, both limbs are always activated but their activity is sequential. In this respect, it is perhaps quite remarkable that the cells are related to the ipsilateral limb in the trail condition, even though there is still a requirement for control of the contralateral limb. Only a few studies (Kazennikov et al. 1999; Kermadi et al. 1998) have recorded neuronal activity

specifically during a sequential, bimanual movement and in these studies, the same relative order of the limbs was used in all experiments, making it impossible to know whether neuronal discharge would change if the order of the arm movements was reversed.

The fact that the discharge activity of a large proportion of the cells was related to either the contralateral limb or the ipsilateral limb, depending on which was the lead limb, raises the question of the relative function of the limb-specific and limb-independent neurons. In the case of the limb-specific neurons, one can readily suggest that their major function is to contribute to the planning of the step over the obstacle by the contralateral limb in both the lead and trail conditions. In this case, the cell discharge specifies the changes in activity related to a single limb, irrespective of whether it is on-line correction of that limb or planning of the initiation of the gait modification. For the limb-independent neurons, the situation is less clear. In the case of these neurons, the discharge is specifying the action that is required and not the limb in which that action is required. In the case of the Step-advanced population, for example, we suggest that the discharge provides information as to when the gait initiation should occur and not in which limb that action should occur. This implies that there are other structures and pathways that are involved in selecting the appropriate action, and limb, based on information relating the position of the obstacle, and its speed of advance, to the location of the cat.

### **Comparison with the motor cortex**

As detailed in the previous sections, many of the discharge characteristics of the cells recorded in area 5 of the PPC resemble those detailed previously in our recordings from the forelimb representation of the motor cortex (Drew 1988, 1993; Drew et al. 1996). This is particularly evident for the Step-related cells recorded in this study, which resemble the vast majority of the cells recorded in the motor cortex during voluntary gait modifications. These Step-related cells, in both the motor cortex and the PPC, discharged in discrete bursts of activity during the step over the obstacle, with no change



in activity in the steps preceding the step over the obstacle. Moreover, both populations include cells discharging at different times during the step cycle but with the majority of the activity (in the lead condition) occurring during the swing phase. However, there are several major differences in the characteristics of neurons in the two cortical areas.

At a relatively general level, there is a difference in the proportion of rhythmically modulated cells in the two cortical areas in the control steps compared with the steps over the obstacle. In the motor cortex, most cells were rhythmically active during control locomotion (80% in the studies of Armstrong and Drew 1984 and Drew 1993). In contrast, in the PPC, only 53% of the population was rhythmically modulated. During the gait modifications, however, 85% of the cells in the motor cortex showed a modulation of their discharge frequency (Drew 1993), which is similar to the proportion of cells (84%) in the PPC in the present study. This suggests that, whereas the motor cortex exerts a step-by-step control over locomotion in all conditions, many cells in the PPC are engaged only when there is a need to modify the discharge activity on the basis of visual information.

A more important difference lies in the existence of a large population of Step-advanced cells in the PPC; such cells accounted for 60% of all PPC cells showing modified activity. Although such cells were observed in the motor cortex (Drew 1993), they were a minority, forming only 16% of the total population of modified cells in the motor cortex. As we argued earlier, we suggest that these Step-advanced cells in the PPC are involved in the planning of the gait modification. Even allowing for the fact that a proportion of cells in the motor cortex might also have some role in planning, the much larger percentage in the PPC speaks to a major difference in the function of the motor cortex and the PPC in the control of locomotion. In general, this suggests that the motor cortex is primarily involved in the execution of the step over the obstacle, whereas the PPC has a supplementary role in the planning of these visually guided gait modifications in the two to three cycles preceding the modified step.

A difference also exists in the relationship between the frequency of the cell discharge and the size of the obstacle over which the cat steps. In the motor cortex, cell activity is increased for larger obstacles or barriers, often quite substantially

(Beloozerova and Sirota 1993; Drew 1988, 1991). This is similar to the well-known relationship between motor cortical activity and the force required to produce a movement during primate experiments (Cheney and Fetz 1980; Evarts 1968, 1969; Kalaska et al. 1989; Sergio et al. 2005). However, only a very small proportion (7%) of the PPC cells recorded in this study showed any relationship with obstacle dimension despite a twofold increase in height and a fourfold increase in cross-sectional area.

Last, the most important difference between the characteristics of the cells in the motor cortex and the PPC during these voluntary gait modifications is the presence of the group of limb-independent cells in which cell discharge is related to the lead limb, regardless of whether that limb is contralateral or ipsilateral to the recording site. Such cells were never observed in the motor cortex in our task. This is compatible with a view that the PPC lies at a hierarchically higher level than that of the motor cortex in the planning and execution of these visually guided locomotor modifications.

### **Contribution of other structures**

All of the cells recorded in this study were most probably located within cortical layer V of the PPC and 52% of them were positively identified as corticofugal neurons that projected at least as far as the cerebral peduncle. However, relatively few (20%) were identified as projecting as far as the pyramidal tract and, of those that did, most were Step-related neurons. As such, few neurons are likely to exert a direct influence on motor activity at the level of the spinal cord. Further, although some layer V neurons do send collaterals to more frontal cortical regions, including the motor cortex, this projection is relatively weak compared with the projection from layer III cells (Andujar and Drew 2007; Ghosh et al. 1987; Makei et al. 1996; Yumiya and Ghez 1984). Therefore most of the cells recorded in this study can define or modify motor activity only indirectly via connections with subcortical structures, such as the basal ganglia and lateral cerebellum. In this respect, it is interesting that experiments in cats walking on a horizontal ladder have shown a population of cells in the lateral cerebellum that are active during visually guided step modifications (Marple-Horvat and Criado 1999;

Marple-Horvat et al. 1998). Such cells may act in concert with cells in the PPC to plan and regulate visually guided locomotion.

### **Comparison with other experiments on PPC in cats**

There have been few experiments that have examined the function of the PPC in the control of movement in the cat and only one that has specifically examined locomotion. As mentioned in the *INTRODUCTION*, Fabre and Buser (1981) implicated areas 5 and 7 of the PPC in the control of reaching movements, particularly to a moving target. Our finding that cells in the PPC are primarily active only when modifications of gait are required to step over moving obstacles would be compatible with their view of its particular importance in situations that require complex visuomotor coordination. As mentioned earlier, this is also suggested by our lesion experiments (Lajoie and Drew 2007), in which deficits were more evident in the visual dissociation task.

During locomotion, Beloozerova and Sirota (2003) recorded the activity in the PPC during a task in which cats were required to step from rung to rung of a horizontal ladder or to step over barriers on the ground. In the general findings our results are compatible with theirs. For example, a substantial proportion of PPC cells in both studies (34% in their study and 47% in ours) was unmodulated or silent during control locomotion. The small difference in relative proportions might reflect differences in methodology in defining modulated cells. In both studies the results showed an increase in PPC cell activity in the tasks involving visually guided locomotion, although the relative increase in discharge activity seems to have been greater in our study; again, this might reflect differences in methodology. Importantly, however, Beloozerova and Sirota (2003) reported that a majority of their cells (84%) showed two clear bursts of activity in each step cycle, with one burst in swing and one in stance. In contrast, a much smaller proportion of cells showed a double burst in our task during the gait modifications (13/102, 13%, of all cells in the matched task, lead condition) and the second burst was always substantially smaller than the initial burst. Moreover, all of the

cells showing a second burst of activity were found among the Step-related cells (13/41, 31%).

The reason for this substantial difference is not immediately clear. It is possible, for example, that it simply reflects a sampling bias although, as far as can be determined, the general extent of the PPC examined in both studies is similar. A further possibility is that the double burst cells reflect neurons that are related to forelimbs and hindlimbs. As we have reported in a brief report (Drew et al. 2008) such cells are found in area 5 of the PPC but are unlikely to have made up 80% of their population of cells. We suggest that an alternative explanation is task dependence. In our task, cats step over the obstacle with either the contralateral or the ipsilateral limb leading. Although we found a large population of limb-independent cells (>60% of the total population of cells and 72% of the Step-advanced cells), related to either limb, these cells fire only once in each step cycle, in phase with the lead limb. Why then do cells in the task of Beloozerova and Sirota (2003) in which cats step from rung to rung of a horizontal ladder or step over a series of barriers discharge twice in each step cycle? Our suggestion is that the PPC may plan each step (by each limb) independently in these tasks. In other words, during the ladder and barrier tasks, each limb may be considered by the PPC as being the lead limb as it performs a step. If this suggestion is correct then it would have conceptual consequences for the idea that locomotion is always controlled on the basis of a step cycle (e.g., onset of swing or stance in one limb to the next occurrence of swing or stance in that limb). Instead, in circumstances requiring equal visual guidance of each limb, there may be a need to control each step (e.g., the activity of each limb) in an independent manner, at least at hierarchically higher levels of control.

### **Localization of the cells and comparison with work in the primate**

It is interesting to consider how these results compare with those obtained in the primate and the extent to which it is possible to relate the regions from which we

recorded in these studies to those areas of the PPC from which reach-related activity has been recorded in the primate.

It is now generally accepted that area 5 in the primate may be subdivided into multiple functional regions (Colby and Duhamel 1991). From the perspective of the control of reaching, two major subdivisions are recognized (Colby and Duhamel 1991; Johnson et al. 1996; Kalaska 1996; Wise et al. 1997). The first of these lies in the dorsal regions of the superior intraparietal cortex and the adjoining rostral convexity in the primate. Many cells in this region are activated by passive manipulation of their limbs and discharge during, but not before, the movement (Chapman et al. 1984; Kalaska 1996; Mountcastle et al. 1975). The second region lies more caudally within the bank of the superior intraparietal sulcus and is normally referred to as the medial intraparietal region (MIP; Colby and Duhamel 1991); this area also forms a major component of the parietal reach region (PRR; Andersen and Buneo 2002). Many cells in this region discharge in the absence of any discernable somatosensory input, are influenced by visual input, and discharge only to purposeful movements to a target in extrapersonal space (Johnson et al. 1996; Mountcastle et al. 1975). In addition, it is well documented that cells in the MIP or PRR discharge in the delay period between the delivery of an instruction and a subsequent cue that initiates the movement (Crammond and Kalaska 1989; Johnson et al. 1996; Kalaska 1996; Kalaska and Crammond 1995). This discharge has been interpreted as being involved in the planning of the subsequent movement and has been shown to encode aspects of the planned movement such as the direction and velocity of the movement.

It is clear from the preceding discussion that our two classes of cells show properties analogous to those of the cells in the two subdivisions defined in the preceding paragraph, albeit in the context of locomotion and not reaching. The Step-related cells clearly discharge in a manner similar to that in the more rostral regions of the primate PPC and the Step-advanced cells clearly show similarities to those of the cells in MIP and PRR. Moreover, as in the primate, the Step-related cells were located in more rostral regions of the PPC and the Step-advanced cells in the more caudal regions. Moreover, each of these two regions in the cat projects to different regions of the motor cortex, with the rostral cells projecting to more caudal regions of the motor cortex and

the caudal parts to more rostral, and motor-related, parts of the motor cortex (Andujar and Drew 2007).

Taken together, the anatomical (Andujar and Drew 2007) and physiological (this study) results strongly suggest a certain conservation of the basic anatomy and properties of neurons in the PPC of cats and primates. However, the extent to which they should be considered true functional homologues will require further characterization in different contexts, with particular attention to the coordinate framework in which neuronal activity is encoded.

## **Conclusions**

Results from this study show that neurons in the PPC of the cat contribute to different features of the motor program needed to step over an obstacle during forward progression. The Step-related neurons discharge only during the step over the obstacle and may contribute to the execution of this step and to its on-line regulation. Although experiments in primates have emphasized the sensory nature of cells in the more rostral regions of the PPC, which we suggest to be analogous to area 5a in the rostral ansate sulcus (see preceding paragraphs), the dissociation between sensory receptive field and discharge activity observed in this study and that of Beloozerova and Sirota (2003) needs to be emphasized. This dissociation would argue that these Step-related cells receive a central, or corollary, signal in addition to any activation from peripheral receptors that would allow them to modulate activity in response to perturbation or error. In contrast, the Step-advanced cells are characterized by a strong and persistent activity prior to the modified step that would allow them to contribute to the visuomotor transformations, or planning, that allows the cat to place the paw appropriately in front of the obstacle and initiate the step over the obstacle. Again, although many of these cells receive visual input, the fact that the initiation of the neuronal discharge is better related to the initiation of the gait modification than to the appearance of the obstacle argues that the signal is more implicated in motor planning than in sensory processing, although this point remains to be more fully examined. Finally, the ability to study the

discharge pattern of parietal neurons during a locomotor task requiring complex visuomotor transformations provides an important platform for understanding the contribution of this area not only to locomotor tasks but also to any task requiring interception of subject and object.

## **Acknowledgements**

We thank M. Bourdeau, N. De Sylva, P. Drapeau, C. Gauthier, J. Lavoie, F. Lebel, and J. Soucy for technical assistance in the performance and analysis of these experiments and Drs. J. Kalaska, D. Marigold, and S. Rossignol for helpful comments on this manuscript.

## **Grants**

This work was supported by an operating grant from the Canadian Institutes of Health Research and an infrastructure grant from Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ). K. Lajoie was supported by an FRSQ studentship during performance of this study.



## Literature cited

**Andersen RA, Buneo CA.** Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 25: 189–220, 2002.

**Andersen RA, Snyder LH, Bradley DC, Xing J.** Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu Rev Neurosci* 20: 303–330, 1997.

**Andujar J-É, Drew T.** Neurones in the posterior parietal cortex contribute to motor planning during voluntary gait modifications in cats. *Soc Neurosci Abstr* 648.16, 2006.

**Andujar J-É, Drew T.** 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, 2007.

**Armstrong DM, Drew T.** Discharges of pyramidal tract and other motor cortical neurons during locomotion in the cat. *J Physiol* 346: 471–495, 1984.

**Armstrong DM, Marple-Horvat DE.** Role of the cerebellum and motor cortex in the regulation of visually controlled locomotion. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 443–455, 1996.

**Avendano C, Rausell E, Perez-Aguilar D, Isorna S.** Organization of the association cortical afferent connections of area 5: a retrograde tracer study in the cat. *J Comp Neurol* 278: 1–33, 1988.

**Babb RS, Waters RS, Asanuma H.** Corticocortical connections to the motor cortex from the posterior parietal lobe (area 5a, 5b, 7) in the cat demonstrated by the retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Exp Brain Res* 54: 476–484, 1984.

**Batschelet E.** *Circular Statistics in Biology*. New York: Academic Press, 1981.

**Beloozerova IN, Sirota MG.** The role of the motor cortex in the control of accuracy of locomotor movements in the cat. *J Physiol* 461: 1–25, 1993.

**Beloozerova IN, Sirota MG.** Integration of motor and visual information in the parietal area 5 during locomotion. *J Neurophysiol* 90: 961–971, 2003.

**Bruggeman H, Zosh W, Warren WH.** Optic flow drives human visuo-locomotor adaptation. *Curr Biol* 17: 2035–2040, 2007.

**Burnod Y, Baraduc P, Battaglia-Mayer A, Guigon E, Koechlin E, Ferraina S, Lacquaniti F, Caminiti R.** Parieto-frontal coding of reaching: an integrated framework. *Exp Brain Res* 129: 325–346, 1999.

**Cardoso De Oliveira S, Gribova A, Donchin O, Bergman H, Vaadia E.** Neural interactions between motor cortical hemispheres during bimanual and unimanual arm movements. *Eur J Neurosci* 14: 1881–1896, 2001.

**Chang SWC, Dickinson AR, Snyder LH.** Limb-specific representation for reaching in the posterior parietal cortex. *J Neurosci* 28: 6128–6140, 2008.

**Chapman CE, Spidalieri G, Lamarre Y.** Discharge properties of area 5 neurons during arm movements triggered by sensory stimuli in the monkey. *Brain Res* 309: 63–77, 1984.

**Cheney PD, Fetz EE.** Functional classes of primate corticomotoneuronal cells and their relation to active force. *J Neurophysiol* 44: 773–791, 1980.

**Cisek P, Crammond DJ, Kalaska JF.** Neural activity in primary motor and dorsal premotor cortex in reaching tasks with the contralateral versus ipsilateral arm. *J Neurophysiol* 89: 922–942, 2003.

**Colby CL, Duhamel JR.** Heterogeneity of extrastriate visual areas and multiple parietal areas in the macaque monkey. *Neuropsychologia* 29: 517–537, 1991.

**Crammond DJ, Kalaska JF.** Neuronal activity in primate parietal cortex area 5 varies with intended movement direction during an instructed-delay period. *Exp Brain Res* 76: 458–462, 1989.

**Donchin O, Gribova A, Steinberg O, Mitz AR, Bergman H, Vaadia E.** Single-unit activity related to bimanual arm movements in the primary and supplementary motor cortices. *J Neurophysiol* 88: 3498–3517, 2002.

**Drew T.** Motor cortical cell discharge during voluntary gait modification. *Brain Res* 457: 181–187, 1988.

**Drew T.** The role of the motor cortex in the control of gait modification in the cat. In: *Neurobiological Basis of Human Locomotion*, edited by Shimamura M,

**Grillner S, Edgerton VR.** Tokyo: Japan Scientific Societies Press, 1991, p.201–212.

**Drew T.** Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *J Neurophysiol* 70: 179–199, 1993.

**Drew T, Andujar J-É, Lajoie K, Yakovenko S.** Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Res Rev* 57: 199–211, 2008.

**Drew T, Doucet S.** Application of circular statistics to the study of neuronal discharge during locomotion. *J Neurosci Methods* 38: 171–181, 1991.

**Drew T, Dubuc R, Rossignol S.** Discharge patterns of reticulospinal and other reticular neurons in chronic, unrestrained cats walking on a treadmill. *J Neurophysiol* 55: 375–401, 1986.

**Drew T, Jiang W, Kably B, Lavoie S.** Role of the motor cortex in the control of visually triggered gait modifications. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 426–442, 1996.

**Drew T, Marigold D.** The effect of manipulation of visual input on the discharge activity of cells in the posterior parietal cortex during voluntary gait modifications in the cat. *Soc Neurosci Abstr* 860.6, 2008.

- Evarts EV.** Relationship of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *J Neurophysiol* 31: 14–27, 1968.
- Evarts EV.** Activity of pyramidal tract neurons during postural fixation. *J Neurophysiol* 32: 375–385, 1969.
- Fabre M, Buser P.** Effects of lesioning the anterior suprasylvian cortex on visuo-motor guidance performance in the cat. *Exp Brain Res* 41: 81–88, 1981.
- Fowler GA, Sherk H.** Gaze during visually-guided locomotion in cats. *Behav Brain Res* 139: 83–96, 2003.
- Ghosh S.** Comparison of the cortical connections of areas 4 gamma and 4 delta in the cat cerebral cortex. *J Comp Neurol* 388: 371–396, 1997.
- Ghosh S, Brinkman C, Porter R.** A quantitative study of the distribution of neurons projecting to the precentral motor cortex in the monkey (*M. fascicularis*). *J Comp Neurol* 259: 424–444, 1987.
- Gibson JJ.** Visual controlled locomotion and visual orientation in animals. *Br J Psychol* 49: 182–194, 1958.
- Goodale MA, Milner AD.** Separate visual pathway for perception and action. *Trends Neurosci* 15: 20–25, 1992.
- Greger B, Norris SA, Thach WT.** Spike firing in the lateral cerebellar cortex correlated with movement and motor parameters irrespective of the effector limb. *J Neurophysiol* 91: 576–582, 2004.
- Hassler R, Muhs-Clement K.** Architektonischer Aufbau des sensomotorischen und parietalen Cortex der Katze. *J Hirnforsch* 6: 377–420, 1964.
- Hoshi E, Tanji J.** 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, 2004.

- Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G, Sakata H.** Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci* 18: 314–320, 1995.
- Johnson PB, Ferraina S, Bianchi L, Caminiti R.** Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb Cortex* 6: 102–119, 1996.
- Kably B, Drew T.** The corticoreticular pathway in the cat. I. Projection patterns and collaterization. *J Neurophysiol* 80: 389–405, 1998.
- Kakei S, Futami T, Shinoda Y.** Projection pattern of single corticocortical fibers from the parietal cortex to the motor cortex. *Neuroreport* 7: 2369–2372, 1996.
- Kakei S, Yagi J, Wannier T, Na J, Shinoda Y.** Cerebellar and cerebral inputs to corticocortical and corticofugal neurons in areas 5 and 7 in the cat. *J Neurophysiol* 74: 400–412, 1995.
- Kalaska JF.** Parietal cortex area 5 and visuomotor behavior. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 483–498, 1996.
- Kalaska JF, Cohen DAD, Hyde ML, Prud'homme M.** A comparison of movement direction-related versus load direction-related activity in primate motor cortex, using a two-dimensional reaching task. *J Neurosci* 9: 2080–2102, 1989.
- Kalaska JF, Crammond DJ.** Deciding not to GO: neuronal correlates of response selection in a GO/NOGO task in primate premotor and parietal cortex. *Cereb Cortex* 5: 410–428, 1995.
- Kazennikov O, Hyland B, Corboz M, Babalian A, Rouiller EM, Wiesendanger M.** Neural activity of supplementary and primary motor areas in monkeys and its relation to bimanual and unimanual movement sequences. *Neuroscience* 89: 661–674, 1999.
- Kermadi I, Liu Y, Tempini A, Calciati E, Rouiller EM.** 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, 1998.

**Krouchev N, Kalaska J, Drew T.** Sequential activation of muscle synergies during locomotion in the intact cat as revealed by cluster analysis and direct decomposition. *J Neurophysiol* 96: 1991–2010, 2006.

**Lajoie K, Drew T.** 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, 2007.

**Lavoie S, Drew T.** Discharge characteristics of neurons in the red nucleus during voluntary gait modifications: a comparison with the motor cortex. *J Neurophysiol* 88: 1791–1814, 2002.

**Lee DN.** A theory of visual control of braking based on information about time-to-collision. *Perception* 5: 437–459, 1976.

**Lee DN.** The optic flow field: the foundation of vision. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 290: 169–179, 1980.

**Lee DN, Lishman JR, Thomson DB.** Regulation of gait in long jumping. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 8: 448–459, 1982.

**Lipski J.** Antidromic activation of neurons as a analytical tool in the study of the central nervous system. *J Neurosci Methods* 4: 1–32, 1981.

**Maimon G, Assad JA.** A cognitive signal for the proactive timing of action in macaque LIP. *Nat Neurosci* 9: 948–955, 2006a.

**Maimon G, Assad JA.** Parietal area 5 and the initiation of self-timed movements versus simple reactions. *J Neurosci* 26: 2487–2498, 2006b.

**Marigold DS.** Role of peripheral visual cues in online visual guidance of locomotion. *Exerc Sport Sci Rev* 36: 145–151, 2008.

**Marple-Horvat DE, Criado JM.** Rhythmic neuronal activity in the lateral cerebellum of the cat during visually guided stepping. *J Physiol* 518: 595–603, 1999.

**Marple-Horvat DE, Criado JM, Armstrong DM.** Neuronal activity in the lateral cerebellum of the cat related to visual stimuli at rest, visually guided step modification, and saccadic eye movements. *J Physiol* 506: 489–514, 1998.

**May Tan H-R, Leuthold AC, Lee DN, Lynch JK, Georgopoulos AP.** Neural mechanisms of movement speed and tau as revealed by magnetoencephalography. *Exp Brain Res* 195: 541–552, 2009.

**Merchant H, Battaglia-Mayer A, Georgopoulos AP.** Effects of optic flow in motor cortex and area 7a. *J Neurophysiol* 86: 1937–1954, 2001.

**Merchant H, Battaglia-Mayer A, Georgopoulos AP.** Functional organization of parietal neuronal responses to optic-flow stimuli. *J Neurophysiol* 90: 675–682, 2003.

**Merchant H, Georgopoulos AP.** Neurophysiology of perceptual and motor aspects of interception. *J Neurophysiol* 95: 1–13, 2006.

**Merchant H, Zarco W, Prado L, Perez O.** Behavioral and neurophysiological aspects of target interception. *Adv Exp Med Biol* 629: 201–219, 2009.

**Mohagheghi A, Morales A, Patla AE.** 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: 459–468, 2004.

**Montagne G, Cornus S, Glize D, Quaine F, Laurent M.** A perception-action coupling type of control in long jumping. *J Mot Behav* 32: 37–43, 2000.

**Moraes R, Lewis MA, Patla AE.** Strategies and determinants for selection of alternate foot placement during human locomotion: influence of spatial and temporal constraints. *Exp Brain Res* 159: 1–13, 2004.

**Mountcastle V.** The evolution of ideas concerning the function of the neocortex. *Cereb Cortex* 5: 289–295, 1995.

- Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos AP, Sakata H, Acuna C.** Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol* 38: 871–908, 1975.
- Palmer CI.** A microwire technique for recording single neurons in unrestrained animals. *Brain Res Bull* 3: 285–289, 1978.
- Perfiliev S.** Bilateral processing of motor commands in the motor cortex of the cat during target-reaching. *J Neurophysiol* 93: 2489–2506, 2005.
- Rho M-J, Cabana T, Drew T.** 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, 1997.
- Rind FC, Simmons PJ.** Seeing what is coming: building collision-sensitive neurons. *Trends Neurosci* 22: 215–220, 1999.
- Rizzolatti G, Luppino G.** The cortical motor system. *Neuron* 31: 889–901, 2001.
- Rizzolatti G, Matelli M.** Two different streams form the dorsal visual system: anatomy and functions. *Exp Brain Res* 153: 146–157, 2003.
- Roitman JD, Shadlen MN.** Response of neurons in the lateral intraparietal area during a combined visual discrimination reaction time task. *J Neurosci* 22: 9475–9489, 2002.
- Rushton SK, Harris JM, Lloyd MR, Wann JP.** Guidance of locomotion on foot uses perceived target location rather than optic flow. *Curr Biol* 8: 1191–1194, 1998.
- Sakata H, Taira M, Kusunoki M, Murata A, Tanaka Y.** The parietal association cortex in depth perception and visual control of hand action. *Trends Neurosci* 20: 350–357, 1997.
- Scannell JW, Blakemore C, Young MP.** Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *J Neurosci* 15: 1463–1483, 1995.



- Sergio LE, Hamel-Paquet C, Kalaska JF.** Motor cortex neural correlates of output kinematics and kinetics during isometric-force and arm-reaching tasks. *J Neurophysiol* 94: 2353–2378, 2005.
- Sherk H, Fowler GA.** Optic flow and the visual guidance of locomotion in the cat. *Int Rev Neurobiol* 44: 141–170, 2000.
- Sherk H, Fowler GA.** Visual analysis and image motion in locomoting cats. *Eur J Neurosci* 13: 1239–1248, 2001.
- Siegel RM, Read HL.** Analysis of optic flow in the monkey parietal area 7a. *Cereb Cortex* 7: 327–346, 1997.
- Snyder LH, Batista AP, Andersen RA.** Coding of intention in the posterior parietal cortex. *Nature* 386: 167–170, 1997.
- Snyder LH, Batista AP, Andersen RA.** Intention-related activity in the posterior parietal cortex: a review. *Vision Res* 40: 1433–1441, 2000.
- Srinivasan MV.** Natural and artificial low-level seeing systems. How bees exploit optic flow: behavioural experiments and neural models. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 337: 253–259, 1992.
- Stein JF, Glickstein M.** Role of the cerebellum in visual guidance of movement. *Physiol Rev* 72: 967–1017, 1992.
- Steinberg O, Donchin O, Gribova A, Cardoso De Oliveira S, Bergman H, Vaadia E.** Neuronal populations in primary motor cortex encode bimanual arm movements. *Eur J Appl Physiol* 15: 1371–1380, 2002.
- Steinmetz MA, Motter BC, Duffy CJ, Mountcastle VB.** Functional properties of parietal visual neurons: radial organization of directionalities within the visual field. *J Neurosci* 7: 177–191, 1987.

**Sun H-J, Carey DP, Goodale MA.** A mammalian model of optic-flow utilization in the control of locomotion. *Exp Brain Res* 91: 171–175, 1992.

**Tanji J, Okano K, Sato KC.** Neuronal activity in cortical motor areas related to ipsilateral, contralateral, and bilateral digit movements of the monkey. *J Neurophysiol* 60: 325–343, 1988.

**Tresilian JR.** Visually timed action: time-out for “tau.” *Trends Cogn Sci* 3: 301–310, 1999.

**Udo M, Kamei H, Matsukawa K, Tanaka K.** 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, 1982.

**Warren WH Jr, Kay BA, Zosh WD, Duchon AP, Sahuc S.** Optic flow is used to control human walking. *Nat Neurosci* 4: 213–216, 2001.

**Warren WH Jr, Young DS, Lee DN.** Visual control of step length during running over irregular terrain. *J Exp Psychol* 12: 259–266, 1986.

**Waters RS, Favorov O, Asanuma H.** Physiological properties and pattern of projection of cortico-cortical connections from the anterior bank of the ansate sulcus to the motor cortex, area 4 gamma, in the cat. *Exp Brain Res* 46: 403–412, 1982a.

**Waters RS, Favorov O, Mori A, Asanuma H.** Pattern of projection and physiological properties of cortico-cortical connections from the posterior bank of the ansate sulcus to the motor cortex, area 4 gamma, in the cat. *Exp Brain Res* 48: 335–344, 1982b.

**Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, Caminiti R.** Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci* 20: 25–42, 1997.

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

## Figure legends

**Fig. 1.** Histological examples and reconstructions made from the 2 cats used in this study. **Aa–Ae**: 5 representative parasagittal histological sections taken from cats PCM2 (Aa, Ab) and PCM5 (Ac–Ae) illustrating the location of the penetrations in which some of the cells illustrated herein were recorded (in each tracing, “Tr” refers to the track or penetration). Each illustration (Aa–Ae) shows the gray matter (delimited between the 2 solid lines) and layer V of the cortex (dotted line). Rostral is to the left in each tracing and dorsal is to the top. Box **Af** provides a surface view of the front half of the right hemisphere illustrating the location of the ansate sulcus and of cytoarchitectonic areas 1–7 of the cat. The horizontal lines (a–e) show the approximate location of the illustrated sections. The inset in Af shows an expanded view of the ansate sulcus. **B** and **C**: the ansate sulcus and its adjacent gyri are illustrated in a flattened representation at the level of cortical layer V and aligned to the fundus of the ansate sulcus (ANS). Other solid gray lines indicate the fundus of the cruciate (CRU) and lateral (LAT) sulcus and the lip of the adjacent gyri, identified here as the anterior ansate gyrus (AAG), posterior ansate gyrus (PAG), and the posterior sigmoid gyrus (PSG). The boundaries between cytoarchitectonic areas 1, 2, 5a, 5b, and 7 are delimited with dashed lines. Symbols on the plot indicate the location of all penetrations made in these 2 cats in which cells were recorded. Large open circles indicate penetrations in which cells discharging during the modified swing phase (Step-related cells) were recorded, whereas large filled circles indicate penetrations in which cells discharging in advance of the step over the obstacle (Step-advanced cells) were recorded. Circles with open and filled half sections indicate tracks in which both types of cells were recorded. The horizontal lines labeled a–e indicate the approximate location of the sections shown in Aa–Ae.

**Fig. 2.** Neuronal activity during control locomotion. **A** and **B**: postevent histograms (PEHs) and raster displays of 2 examples of phasically modulated neurons together with recordings from selected muscles contralateral (co) and ipsilateral (i) to the recording site. Data are synchronized to the onset of the contralateral brachialis (coBr: straight

vertical lines) and each cycle is repeated 3 times to emphasize the rhythmic nature of the discharge activity. The staggered vertical ticks indicate the phase of offset of the activity in the coBr. Horizontal lines on the unit trace in the middle step cycle indicate the period of cell activity and the vertical line indicates the phase of peak discharge (see METHODS). N indicates the number of step cycles in the average. The average duration of the step cycle is indicated below each average. The figurines represent the cutaneous receptive fields of the cells on the contralateral forelimb. **C**: the phase of peak discharge (filled circles) and the period of mean discharge (horizontal lines), as illustrated in A and B, for all 64 cells that showed a significant, phasic discharge during unobstructed locomotion according to the Rayleigh test for directionality. The data are synchronized either to the onset of the contralateral cleidobrachialis (coClB) or to the coBr (phase 0.0) and are normalized to the duration of the unobstructed step cycle (phase 1.0). The traces are rank-ordered on the basis of the phase of the peak discharge. Thicker lines indicate cells subsequently identified as Step-related during the gait modifications, whereas the thinner lines indicate cells discharging prior to the step over the obstacle (Step-advanced). The dotted lines indicate cells that did not increase their discharge activity during the steps over the obstacle. The large, gray rectangles indicate the average period of activity of the coClB and the iClB. The 2 cells shown in A and B are indicated with arrows. **D**: histogram showing the distribution of the phase of the peak discharge for the 64 cells illustrated in C. Filled histograms indicate the peak of the major burst of activity and hatched bars the phase of the smaller peak of activity (see, e.g., B). EDC, extensor digitorum communis; TriL, triceps brachii, lateral head.

**Fig. 3.** Two examples of the discharge activity of Step-related cells during the step over the obstacle when the contralateral limb leads. **A**: cell firing early in the swing phase of locomotion (Phase I cell). **B**: cell firing at the end of the swing phase (Phase II cell). For each cell, we illustrate the PEH and a raster display of cell activity (left and middle traces) together with the averaged activity of the cell and selected muscles (right traces). For the PEH and raster displays, we illustrate the step over the obstacle together with a 200-ms period preceding that step. For the PEHs, we illustrate both the unfiltered (gray lines) and the filtered (100 Hz, black lines) histograms. For the averaged displays, we

illustrate the step over the obstacle together with the 2 steps preceding and the one following that step. Thinner lines indicate the activity in the control steps; the thicker lines indicate activity during the gait modification. The dotted lines on the averaged cell trace (right display) indicate the interval of confidence of the SE ( $P < 0.01$ ). Vertical gray rectangles serve to emphasize the discharge period of the cell with respect to the electromyographic (EMG) activity. Data are aligned to the onset of the coBr in A and to the coClB in B. Figurines indicate the cutaneous receptive fields of the cells on the contralateral limb.

**Fig. 4.** Neural activity of the population of Step-related cells during steps over the obstacle when the contralateral forelimb leads. **A:** phase of activity of the 41 cells showing significantly modified activity during the steps over the obstacle in the lead condition. General organization is as in Fig. 2C, with the following exceptions: 1) the horizontal black lines indicate the phase of activity of cells showing increased activity during the gait modification and 2) the horizontal gray lines indicate periods of decreased activity. The horizontal dotted lines (for the 2nd period of activity) indicate the presence of a phasic discharge, but no significant increase with respect to control. Open circles indicate the phase of peak activity of these cells during control locomotion (e.g., as in Fig. 2). Note that the duration of the ClB bursts (large gray rectangles) is asymmetric because the cat is stepping over the obstacle with the contralateral forelimb first. **B:** distribution of the phase of peak activity for the primary and, when present, the secondary period of cell activity: organized as for Fig. 2D. **C:** peak discharge frequency during the step over the obstacle as a function of the discharge activity during control locomotion for the main peak of activity. The diagonal line indicates equal discharge activity in each condition. Circles indicate those cells showing significantly increased activity; squares represent cells showing decreased activity. Filled symbols identify those cells that were rhythmically active during control locomotion.

**Fig. 5.** Comparison of the pattern of cell discharge when the contralateral limb leads and when it trails. **A** and **B:** 2 examples of cell discharge. In each case, the left column

shows the cell discharge during the lead condition, aligned to the onset of the coBr. The middle column shows the activity during the trail condition, again aligned on the coBr. The right column shows the activity during the trail condition, aligned on the iBr. The gray bar indicates when the contralateral limb steps over the obstacle. The arrow marks the lead limb. In the left and middle traces we show the step over the obstacle together with that before and that after; in the right trace, we show only the step before. Note that the discharge of cell A remains time-locked to the activity of the coBr. In contrast, cell B discharges at the end of the coBr during the lead condition but at the end of the iBr during the trail condition. In other words, cell A maintains a relationship with the contralateral forelimb during the trail condition, whereas cell B is now related to the activity in the ipsilateral limb. Figurines indicate the cutaneous receptive fields of the cells on the contralateral limb.

**Fig. 6.** Changes in phase and discharge frequency of Step-related cells when the contralateral limb leads or trails over the obstacle. **A:** plot of the phase of activity of 44 cells in the trail condition. The plot includes the 41 cells that were modified in the lead condition (Fig. 4A) as well as 3 additional cells that were activated only in the trail condition (see text). The general organization of the data is like that in Fig. 2C with the following exceptions: black (increased activity) and gray (decreased activity) lines indicate cells whose discharge is best temporally related to the contralateral limb in both the lead and trail conditions (limb-specific cells); red (increased activity) and rose (decreased activity) lines indicate cells related to the contralateral limb in the lead condition and the ipsilateral limb in the lead condition (limb-independent cells); dotted lines indicate cells that showed modified activity in the lead condition but not in the trail condition. The vertical gray rectangles indicate the period of activity of the iCIB and coCIB; data are aligned to the onset of the coCIB. The outlined boxes A and B identify the 2 cells illustrated in Fig. 5. **B:** the phase of onset of the activity during the trail condition is plotted as a function of the phase of onset during the lead condition for all 33 cells showing increased activity in both conditions; the phase is calculated with respect to the onset of the coCIB. **C:** peak frequency during the trail vs. the lead

condition. Color codes in B and C as in A, but no distinction made between cells showing an increase and those showing a decrease.

**Fig. 7.** Changes in phase and discharge frequency of Step-related cells during the visual dissociation condition. **A:** averaged cell and EMG activity of a Step-related cell. The black lines show cell and EMG activity in the matched task, the red lines in the visual dissociation task. Dotted lines on the unit traces indicate the interval of confidence ( $P < 0.01$ ) of the SE for the matched condition. The gray rectangles indicate the step over the obstacle by the contralateral limb. **B** and **C:** the phase of onset of the activity during the lead (B) and trail (C) conditions. For each plot, the phase of onset of cell discharge activity during the visual dissociation task is plotted as a function of the phase of onset during the matched task. In all cases the phase is calculated with respect to the onset of the coClB. **D:** peak frequency during the visual dissociation condition as a function of that during the matched condition in the lead condition.

**Fig. 8.** Three examples (A–C) of cells that displayed a significant change in their discharge frequency  $>200$  ms before the gait modification (Step-advanced cells). For each cell we illustrate PEHs and rasters of cell activity during the control condition (left) and during the step over the obstacle with the lead limb (middle), together with the averaged, superimposed cell and EMG activity (right). In the averaged displays, the thinner lines indicate control activity and the thicker lines, the activity during the step over the obstacle. The dotted lines indicate the interval of confidence of the control activity. The shaded gray rectangles indicate the swing phase of the lead (contralateral) forelimb as it steps over the obstacle. Figurines to the left indicate visual receptive fields of the 3 recorded cells: the arrows indicate the direction of movement of the rod that maximally activated the cell.

**Fig. 9.** Phase of activity and discharge frequency of the Step-advanced cells in the lead condition during the matched task. **A:** period of significantly increased activity of the 61



Step-advanced neurons. Basic organization of the display as in Fig. 2. The 3 cells illustrated in Fig. 8 are indicated (A–C). Horizontal black lines indicate increases in activity; horizontal gray lines indicate decreases in activity. Some cells showed more than one period of increased activity. Note the difference in the scale of the abscissa compared with that in Figs. 4 and 6. **B**: histogram showing the distribution of the phase of the onset of activity. Filled gray bars represent the principal change in activity before the step over the obstacle; hatched bars represent additional changes in activity occurring 1 to 2 steps prior to the step over the obstacle. **C**: comparison of peak discharge activity during the step over the obstacle as a function of the activity during control. Note that for the 28 cells that were rhythmically active, the control activity was based on the peak discharge of the cell ( $\bullet$ ); for the tonic cells we used the mean discharge frequency ( $\circ$ ).

**Fig. 10.** Comparison of the pattern of discharge activity of a Step-advanced cell in the lead and trail conditions in the matched task. **A**: an example of cell discharge in the 2 conditions (same cell as in Fig. 8B). As for the Step-related cell indicated in Fig. 5B, this cell was best related to the contralateral limb when it was the lead limb (left) and best related to the ipsilateral limb in the trail condition (middle and right). As such, the cell is best related to the lead limb in each condition (limb-independent). As in Fig. 5, the gray bar indicates the step over the obstacle by the contralateral limb and the arrow indicates the step over by the lead limb. **B** and **C**: the phase of onset of the activity during the trail condition is plotted as a function of the phase of onset during the lead condition for all 61 step-advanced cells. In **B** the phase during the trail condition is calculated with respect to the onset of the iCIB (i.e., the ipsilateral lead limb) and in **C** with respect to the coCIB (i.e., the contralateral, trail limb). Filled symbols in **B** and **C** indicate limb-independent cells and open symbols, limb-specific ones. In **B** the dotted line indicates a phase advance of 0.5 and in **C** it indicates a phase delay of 0.5 with respect to the line of equivalence (see text). **D**: peak frequency during the trail vs. the lead condition.  $\Phi$ , phase.

**Fig. 11.** Changes in phase and discharge frequency of the Step-advanced cells during the visual dissociation task. **A–C:** averaged cell and EMG activity of 3 Step-advanced cells; lead and trail conditions are shown for the cell in A but only the lead condition for the cells in B and C. The black lines show cell and EMG activity in the matched task and the red line, in the visual dissociation task. Dotted lines on the unit traces indicate the interval of confidence for the matched condition. **D** and **E:** phase of the onset of activity in the visual dissociation task as a function of the activity during the matched task for the lead (D) and trail conditions (E). Filled circles indicate those cells identified as showing a significant difference in the phase of the onset of the activity in the 2 conditions (see text). **F:** peak discharge frequency in the visual dissociation task as a function of that in the matched task for the lead condition.

## Tables and Figures

**Table 1 - General cell classification during lead condition**

Cell Group	Number of Cells ( $n = 121$ )
Step-related cells (41/121; 34%)	
Phase I	16/41 (39%)
Phase II	14/41 (34%)
Phase I + II	6/41 (15%)
Late cells	5/41 (12%)
Step-advanced cells (61/121; 50%)	
Step-advanced Only	12/61 (20%)
Step-advanced Swing	45/61 (74%)
Step-advanced Late	4/61 (6%)
Nonsignificant cells (19/121; 16%)	

This table indicates the number and percentage of cells identified in each major cell group. Definitions of Phase I and Phase II are provided in METHODS. For the Step-advanced cells we define those in which discharge activity stopped at swing onset (Step-advanced Only), those in which it continued into the swing phase (Step-advanced Swing), and those in which it continued after the swing phase (Step-advanced Late).

**Table 2 - Peak discharge frequency of cell discharge**

Cell Group and Task	Lead Condition	Trail Condition
Step-related cells		
Matched task	59.0 ± 40.1 ( <i>n</i> = 36)	49.6 ± 30.8 ( <i>n</i> = 26)
Visual dissociation task	69.6 ± 42.4 ( <i>n</i> = 35)	52.2 ± 37.6 ( <i>n</i> = 28)
Control: 36.2 ± 21.7 ( <i>n</i> = 26)		
Step-advanced cells		
Matched task	60.4 ± 44.3 ( <i>n</i> = 51)	54.1 ± 37.6 ( <i>n</i> = 51)
Visual dissociation task	59.9 ± 42.3 ( <i>n</i> = 51)	51.7 ± 31.3 ( <i>n</i> = 51)
Control: 27.6 ± 16.2 ( <i>n</i> = 24)		

This table provides the averaged peak frequency (Hz) of the different classes of cells in each task and each condition tested. Only cells showing significantly increased periods of activity were included in the averages. There was no significant difference ( $P < 0.05$ ) between the peak discharge during the lead condition versus that during the trail condition for any of the tasks.

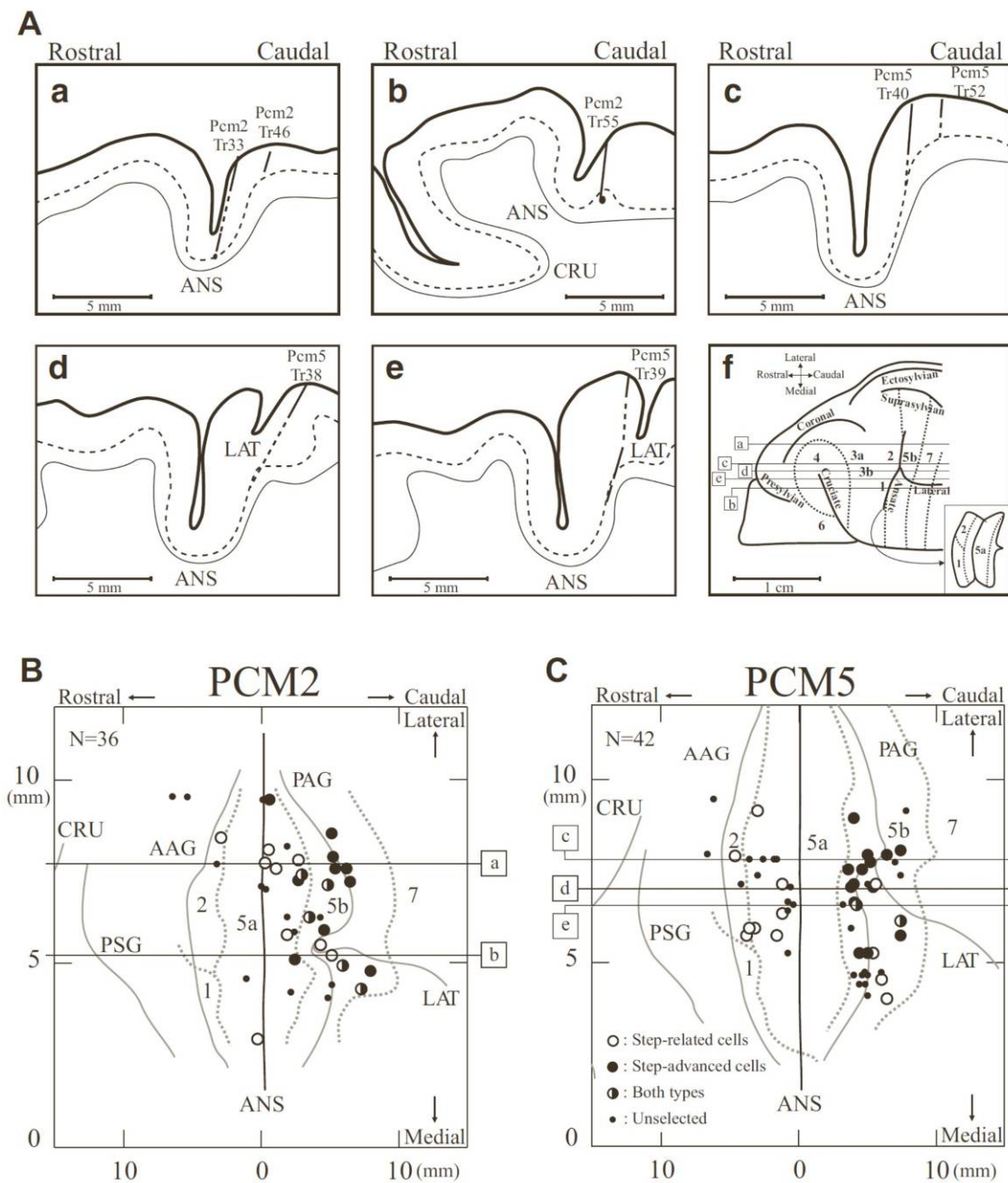


Figure 1

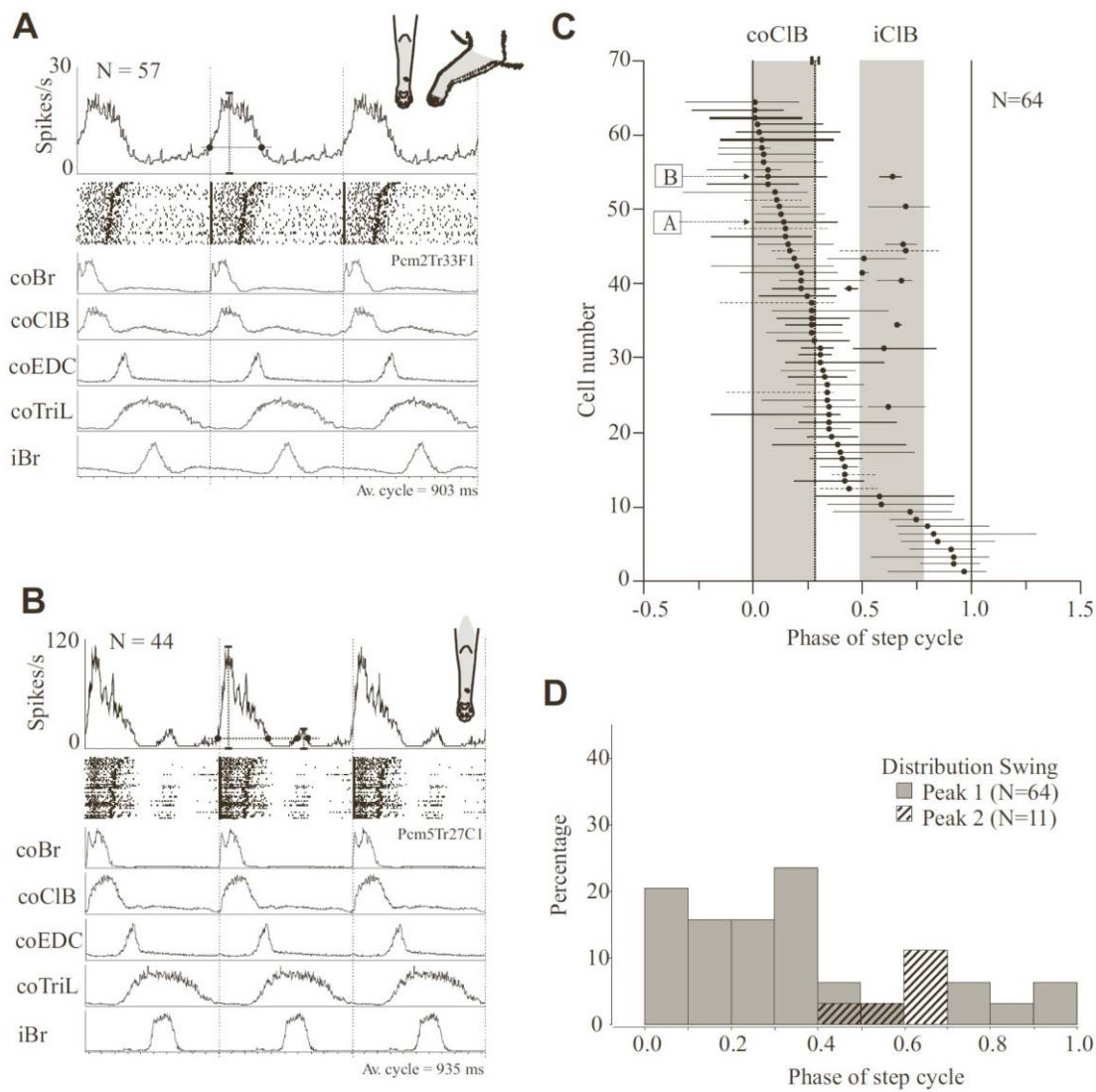


Figure 2

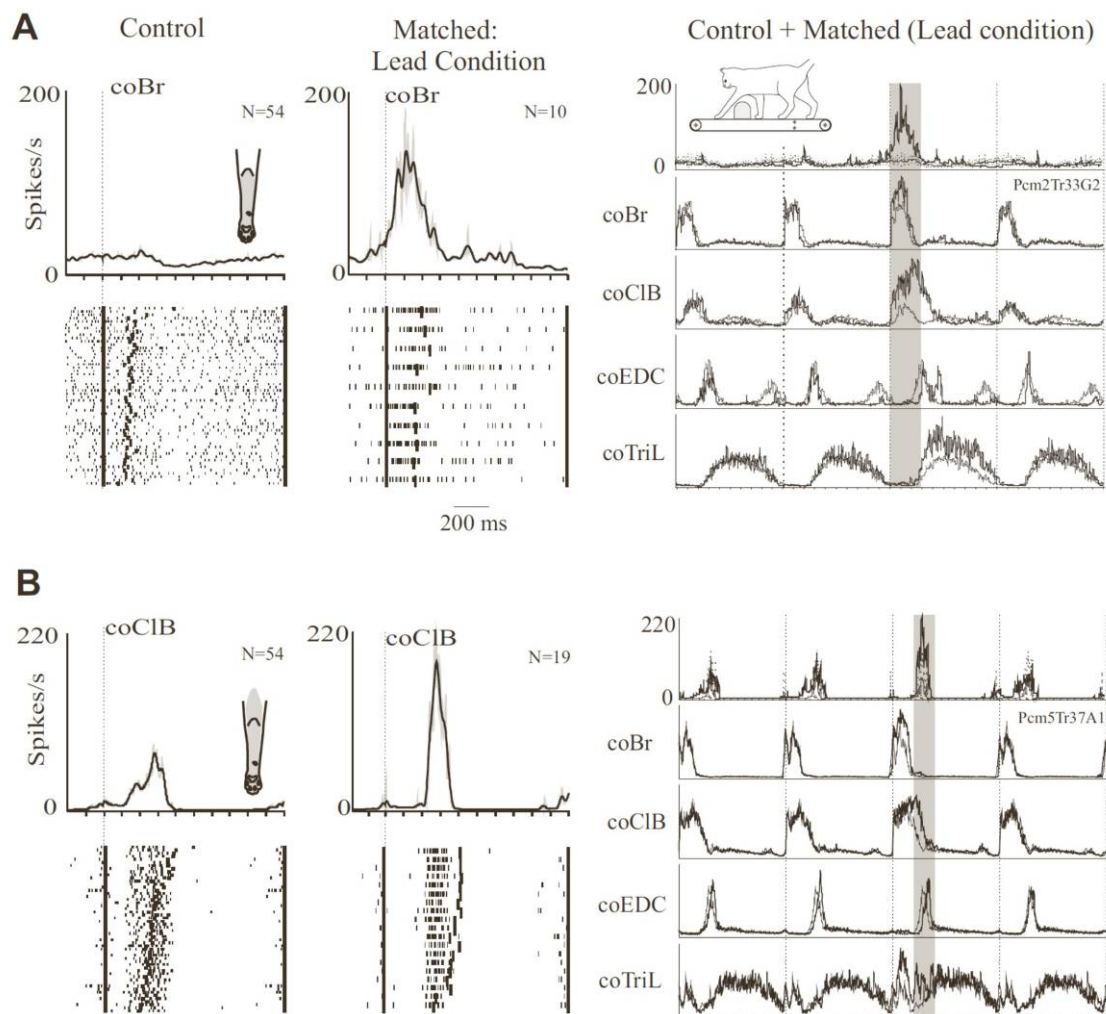


Figure 3

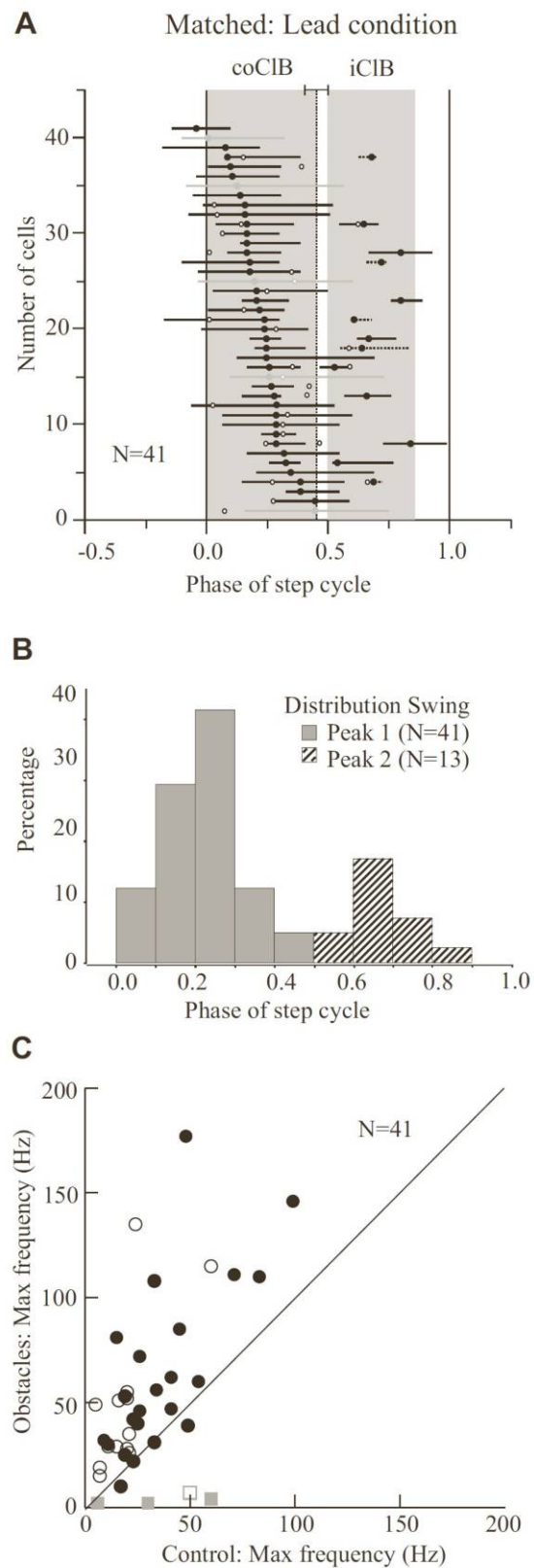


Figure 4



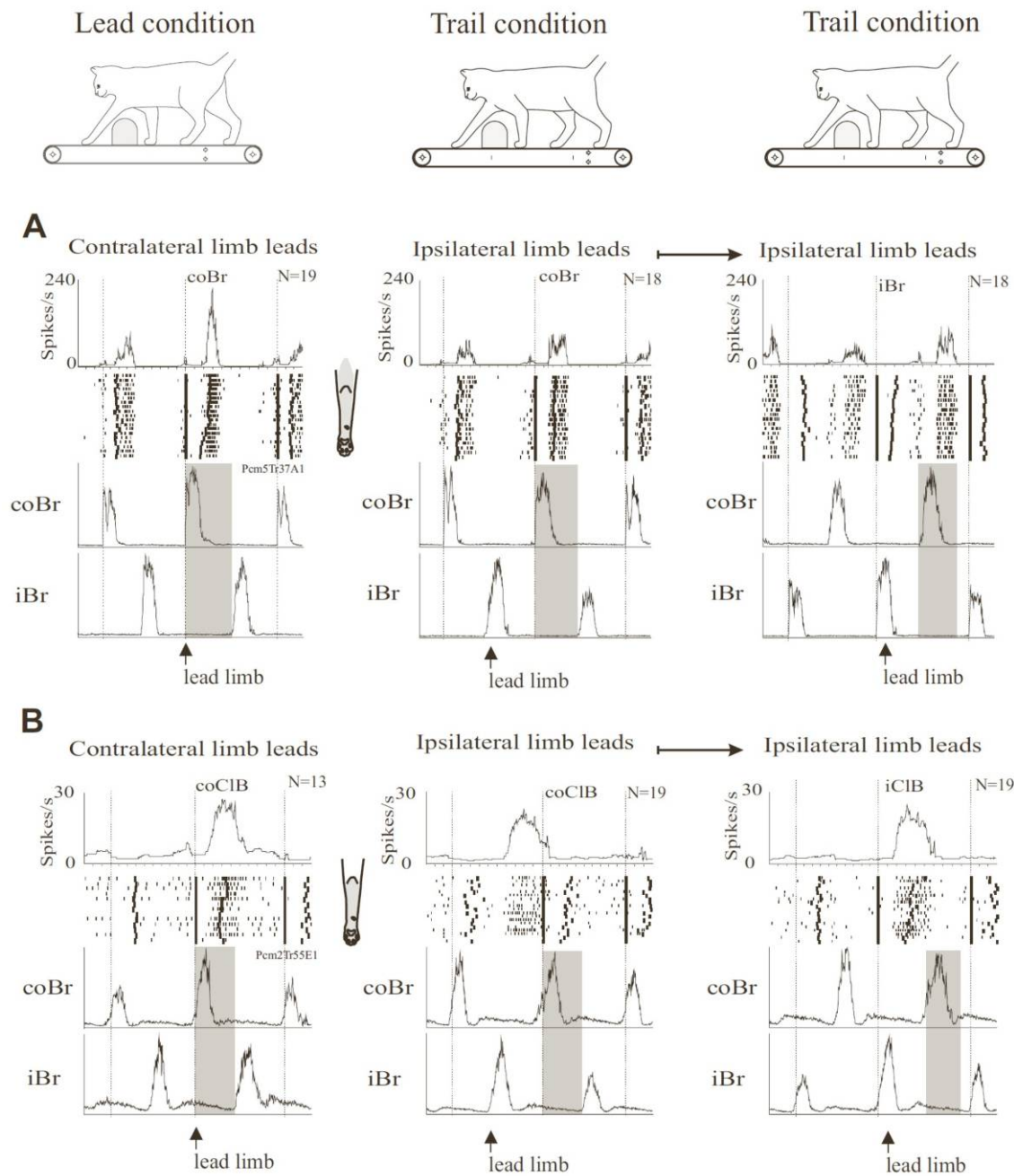


Figure 5

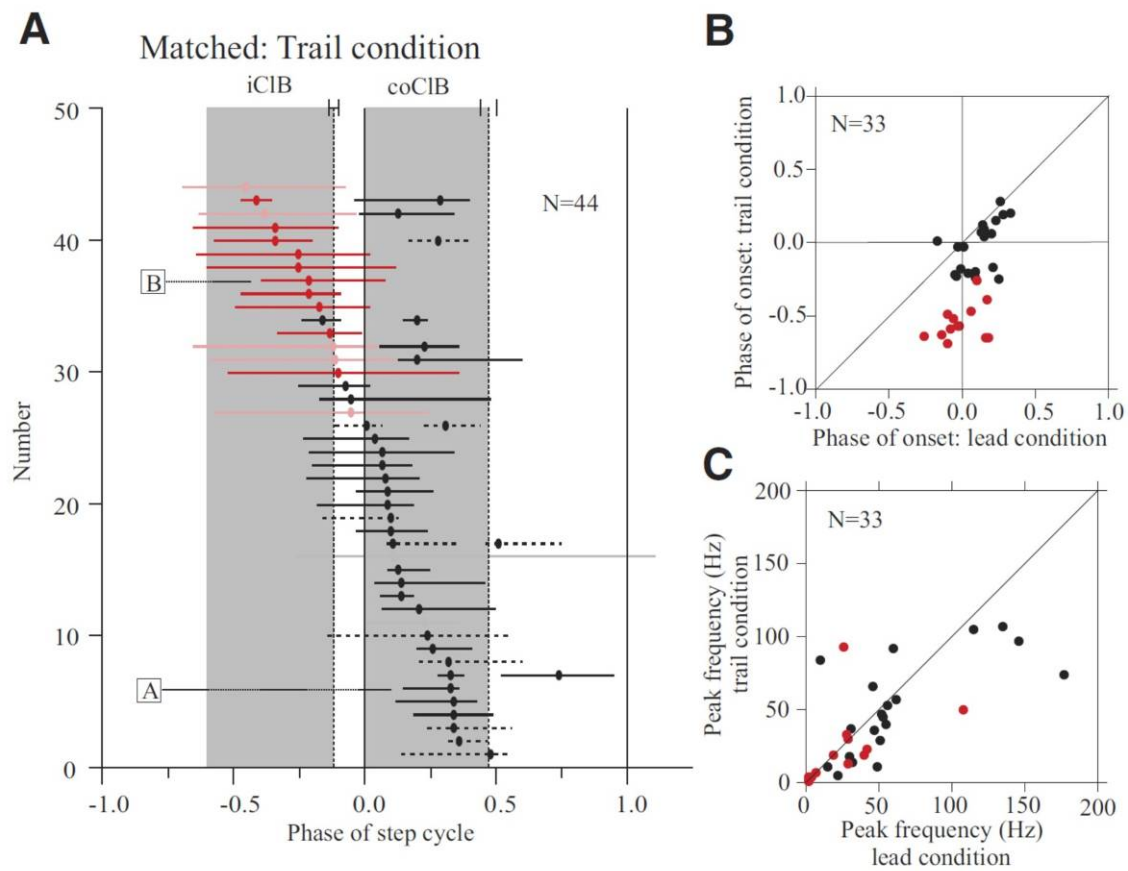


Figure 6

## Matched Task vs. Dissociation Task

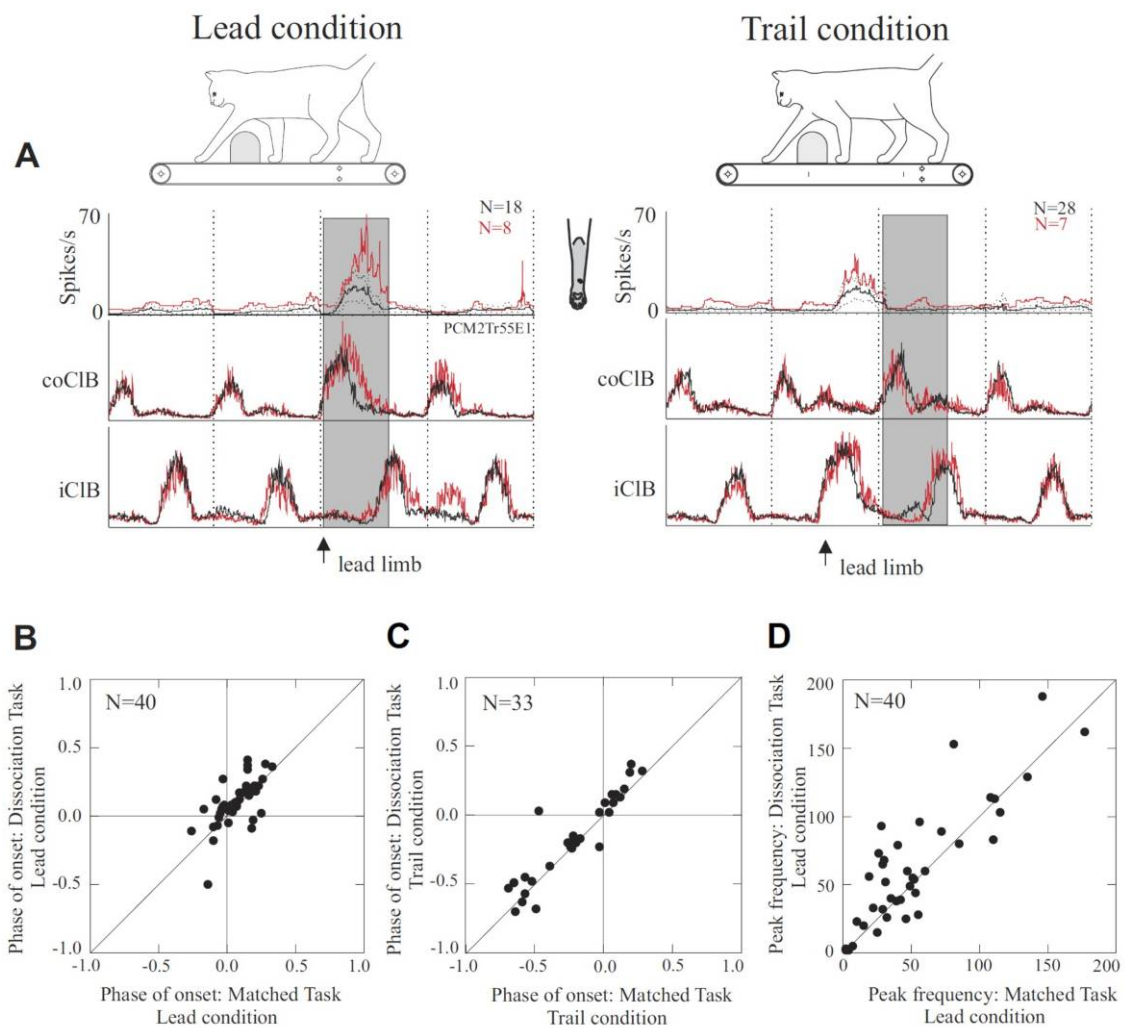


Figure 7

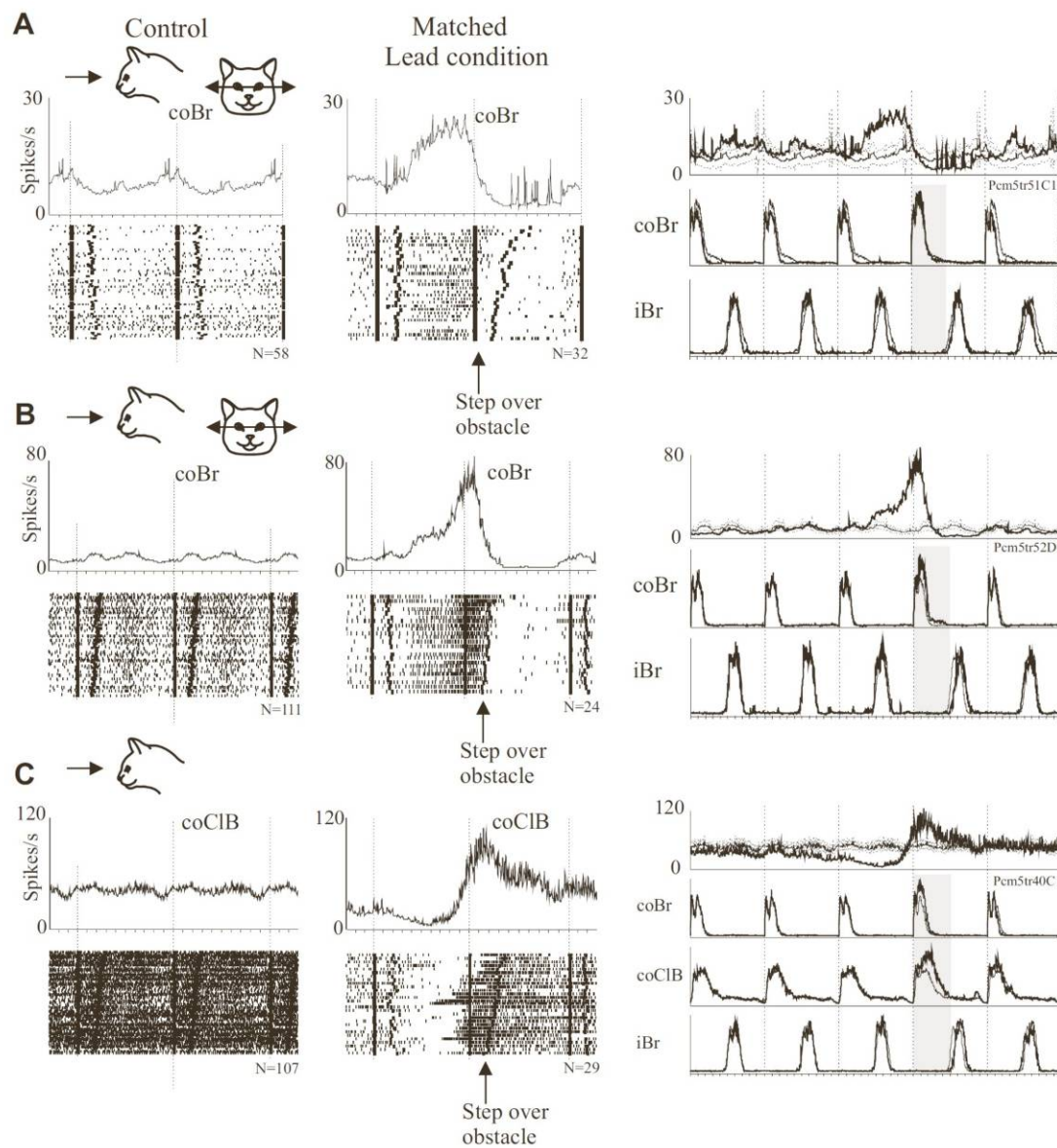


Figure 8

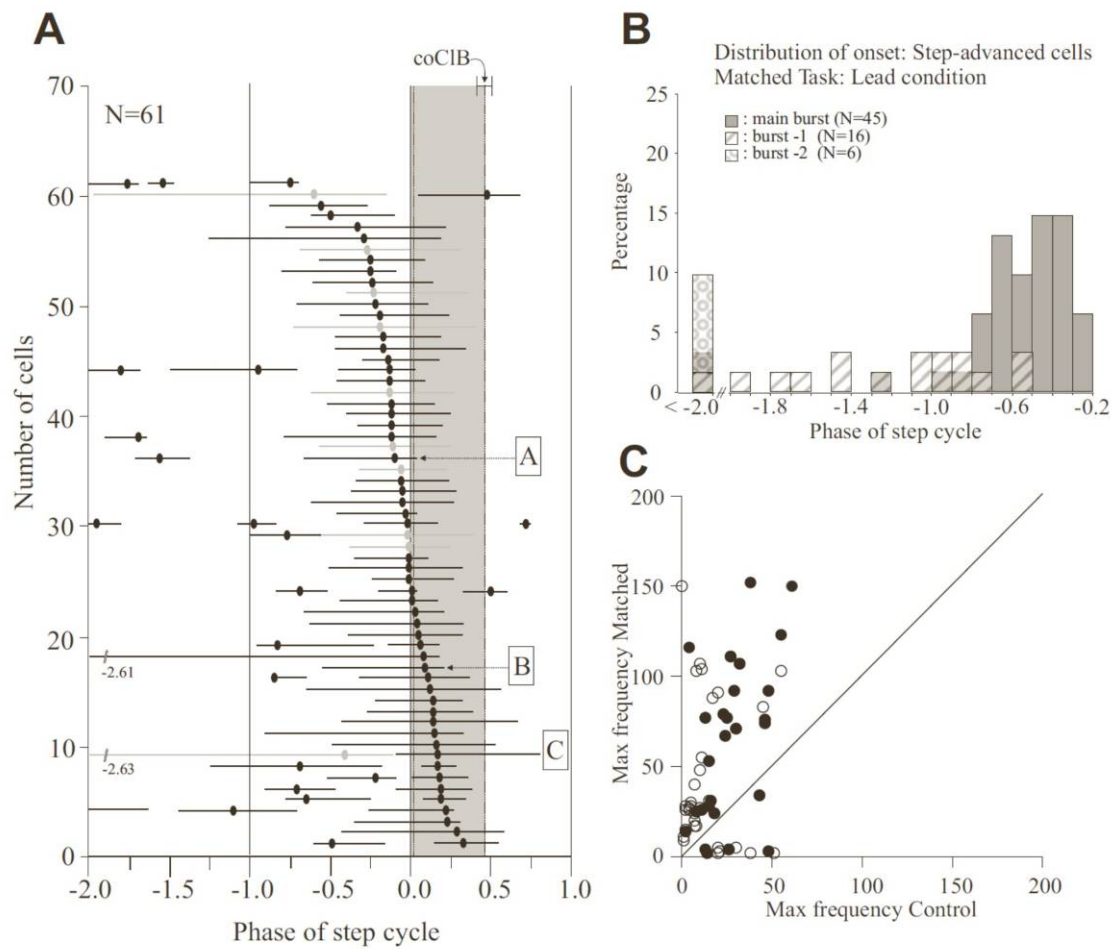


Figure 9

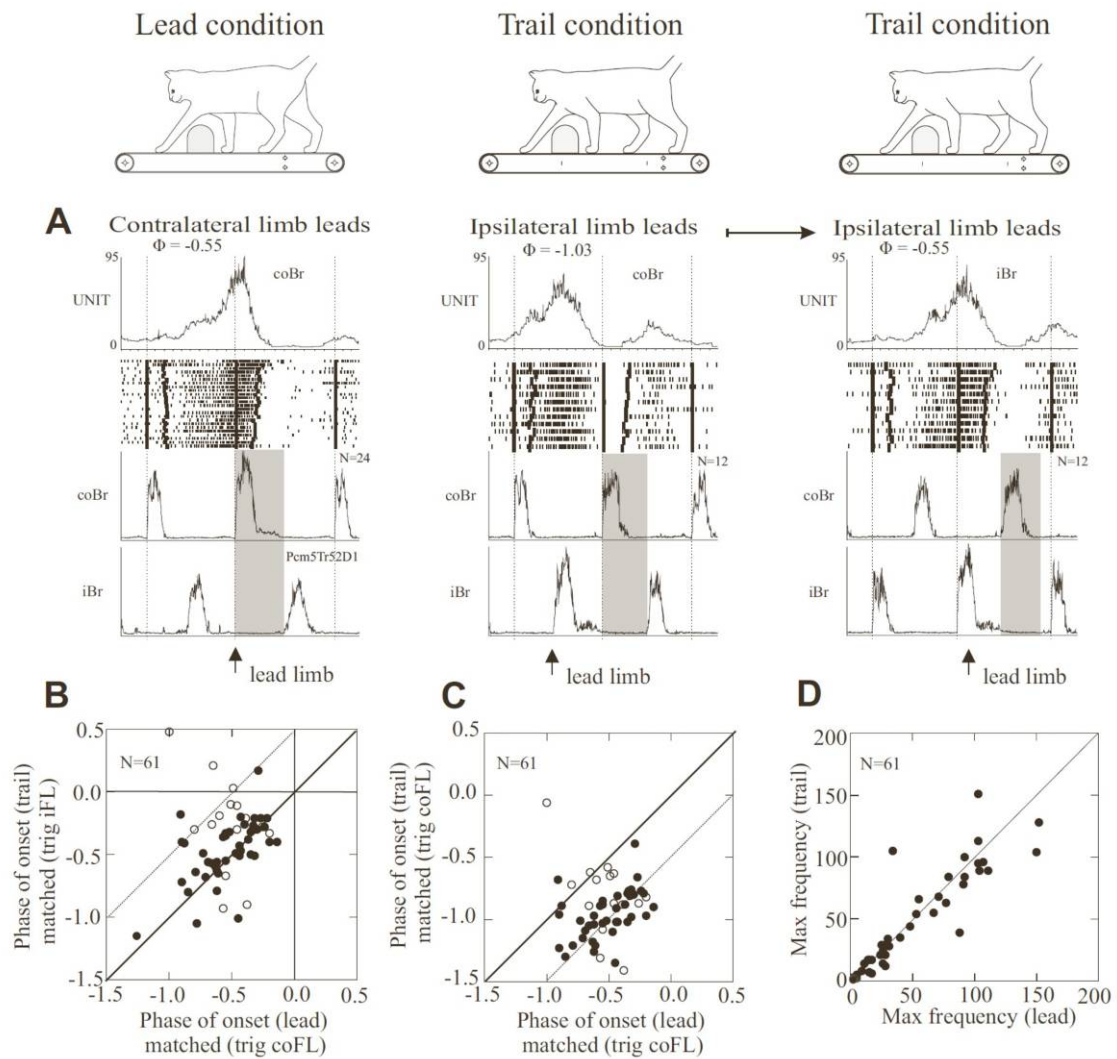


Figure 10

## Matched Task vs. Dissociated Task

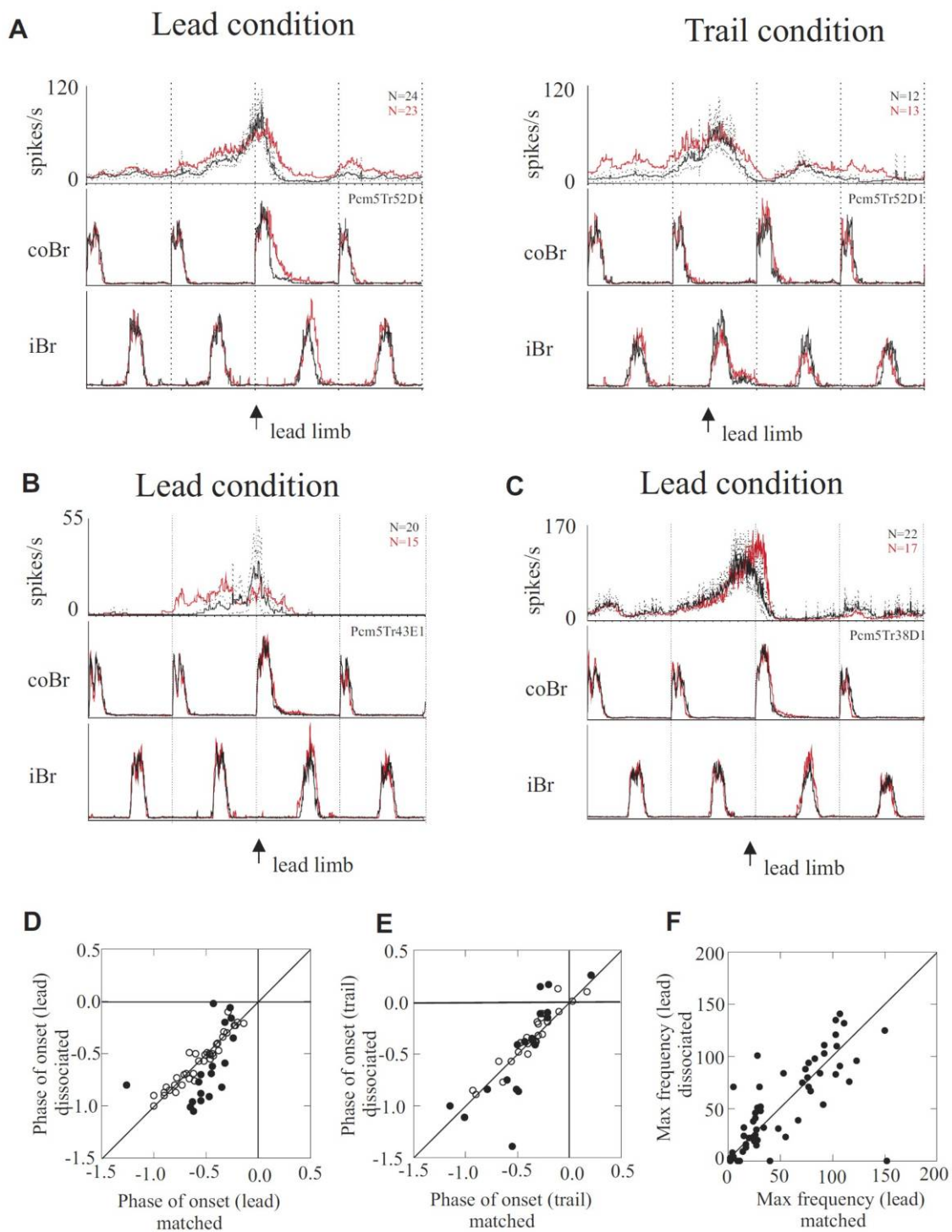


Figure 11

## Discussion générale

Il est indéniable que le contrôle et le guidage de la locomotion requiert une contribution considérable de la vision, particulièrement lorsque une modification volontaire de la démarche est nécessaire pour éviter ou enjamber un obstacle. L'intégration de cette information visuelle permet d'évaluer la taille, la forme et la distance d'objets dans l'environnement, et accorde aussi au sujet la possibilité d'estimer sa distance ou son temps de contact avec ceux-ci. Comme nous avons décrit dans notre introduction générale, le cortex pariétal postérieur contribue substantiellement à l'ensemble des mécanismes nerveux impliqués dans la modulation de mouvements volontaires, tels que les ceux d'atteinte. De plus, il semble être également un excellent candidat pour l'intégration des stimuli visuels et leur association avec les signaux proprioceptifs générés pendant la locomotion. Enfin, grâce à une organisation fonctionnelle spécialisée et une inter-connectivité étendue avec les aires sensorielles et visuelles, cette région corticale semble pouvoir utiliser l'information traitée afin de moduler l'activité des centres moteurs de façon anticipatoire ou intentionnelle. Les deux articles présentés dans cette thèse confirment et renforcent ces concepts en examinant en détail la connectivité anatomique du CPP avec le cortex moteur, ainsi que son activité neurale lors d'une tâche de locomotion.

Dans notre premier article, nous avons exploré l'organisation fonctionnelle des interconnexions entre les différentes régions du CPP et celles du cortex moteur chez le chat, grâce à l'injection de traceurs anatomiques rétrogrades. Puisque le cortex moteur est organisé topographiquement et qu'il peut être cartographié à l'aide de microstimulations systématiques, il était possible d'étudier avec précision la distribution des projections pariétales affluant vers les représentations somatotopiques motrices des différentes parties des membres, et ainsi déduire l'implication potentielle de ces connexions. Notre étude anatomique a démontré la présence de riches projections divergentes et convergentes vers les différentes régions topographiques du cortex moteur, particulièrement vers celles plus rostrales, reconnues pour être impliquées dans



l'initiation des mouvements volontaires des membres. La présence d'une projection aussi importante, jusqu'à maintenant peu considérée dans d'autres études, suggère notamment que le CPP pourrait participer à la modulation du contrôle visuo-moteur des membres, au travers de ces connexions.

Notre deuxième étude, effectuée à l'aide d'enregistrements corticaux lors de la locomotion, nous a permis de déterminer que les neurones situés dans les régions pariétales identifiées dans notre travail anatomique, déchargent lors des mouvements volontaires d'enjambement, mais sont aussi actifs pendant les pas précédant la négociation de l'obstacle. Nous démontrerons comment ces activités suggèrent une implication de cette structure corticale dans la planification, l'ébauche et la réalisation des modifications de la locomotion. Nous discuterons de ces résultats dans la deuxième partie de cette discussion.

Après avoir examiné les points essentiels présentés par chacune de nos études, nous montrerons comment les structures pariétales projetant vers les différentes parties du cortex moteur présentent des similarités avec des régions analogues déjà connues chez le primate et l'être humain. Il sera intéressant d'établir si cette homologie phylogénique constitue un substrat neural essentiel à l'élaboration de signaux destinés à influencer les mouvements volontaires, tant pour l'atteinte que pour la locomotion. Enfin, nous examinerons les nouvelles questions soulevées par nos résultats, comment ces données complètent les autres études du CPP effectuées dans notre laboratoire et les projets potentiels futurs qui en découlent.

## **5. Connectivité du cortex pariétal postérieur avec le cortex moteur**

### **5.1 Représentations motrices rostrale et caudale du membre antérieur**

Deux observations notables tirées de notre étude anatomique présentent un contraste net avec la littérature scientifique. Tout d'abord, l'importance globale des projections pariétales vers le cortex moteur était nettement appréciable. De plus, nous avons identifié une riche projection pariétale vers la partie rostrale du cortex moteur (4FLrl/rm). Cette connexion était tout aussi importante que celle dirigée vers la partie motrice caudale (4FLc - voir Figures 1, 9, 12 et 15 de l'article #1). En effet, les injections de traceurs dans les représentations motrices rostrales de la patte antérieure ont révélé un fort marquage du CPP, majoritairement localisé dans le côté caudal du sillon Ansate, soit des aires 5a et 5b (Figure 12A-D, Article #1). En revanche, les projections dirigées vers la représentation motrice caudale de la patte antérieure semblent être issues principalement du côté rostral du CPP (aires 1, 2 et 5a - voir Figure 12E-F, Article #1).

Ces observations se distinguent particulièrement de celles établies par des études antérieures (Babb et al 1984; Ghosh 1997a,b; Yumiya et Ghez 1984) qui ont aussi utilisé des injections de traceurs rétrogrades afin d'analyser les projections issues de nombreuses régions frontales et pariétales, et dirigées spécifiquement vers les représentations somatotopiques des membres antérieurs, situées dans les parties rostrales et caudales du cortex moteur. Leurs expériences avaient aussi révélé la présence de neurones marqués au niveau du CPP, mais ceux-ci n'étaient pas très nombreux lorsque comparés aux comptes établis dans d'autres régions corticales, et ils projetaient majoritairement vers la partie caudale du cortex moteur. Quelques connexions mineures du CPP avec le côté rostral du cortex moteur avaient été notées (Ghosh 1997a; Yumiya et Ghez 1984), et des études électrophysiologiques avaient démontré que la stimulation

des régions motrices rostrales et caudales entraînait une activation antidromique des aires 5a, 5b et 7 (Kakei et al 1995; Waters et al 1982a,b), mais ces techniques ne permettaient pas de déterminer l'ampleur et la répartition de ces projections pariétales vers le côté rostral du cortex moteur.

Une explication de la différence des marquages cellulaires obtenus entre ces études et la nôtre n'est pas immédiatement évidente, mais elle pourrait être attribuée à leurs techniques d'injections, ou à leur utilisation de différents traceurs, moins fiables et précis que ceux employés dans nos travaux. En effet, notre choix de traceurs rétrogrades était particulièrement crucial, car nous avons dû nous assurer de circonscrire les injections aux sites préalablement identifiés par la microstimulation, surtout lorsqu'ils étaient à proximité l'un de l'autre. D'ailleurs, la possibilité d'observer des cellules légitimement doublement marquées dépendait de cette rigueur. Il était aussi important de s'assurer que ces traceurs seraient facilement absorbés, transportés et emmagasinés par les neurones. En effet, l'étendue et la rapidité de la distribution d'un traceur, à partir de son point d'injection, dépend surtout des caractéristiques moléculaires qui favorisent l'intégration de celui-ci. Ces qualités doivent donc favoriser l'endocytose du traceur, ainsi que son transport microtubulaire vers le cytoplasme des cellules. Enfin, la capacité relative de « stockage » de ces marqueurs dans les corps cellulaires affecte l'intensité de fluorescence observable.

Prenant en compte ces critères, nous avons donc décidé d'utiliser les traceurs dextran amines Texas Red, Fluorescein et Alexa Fluor 488 à cause de leur haute fiabilité d'absorption (Glover et al 1986; Panchuk-Voloshina et al 1999), leur petit poids moléculaire de 3000 qui facilite leur transport (Fritzsch 1993) et leurs caractéristiques restreintes de diffusion, qui nous permettaient ainsi d'identifier plus précisément la source des projections (Nance et Burns 1990; Rho et al 1997). En revanche, les traceurs rétrogrades utilisés dans les études anatomiques analogues citées plus haut (Horseradish peroxidase, Fluoro-Ruby, Diamadino Yellow, Fast Blue) avaient des poids moléculaires beaucoup plus larges (supérieures à 10000), rendant leur absorption et transport plus difficiles. De plus, ces traceurs ne sont pas uniformément absorbés par les différentes populations neurales du cortex. En effet, certains travaux anatomiques ont démontré que l'injection de Fluoro-Ruby et de Fast Blue dans la même structure neurale entraîne une

proportion nettement différente d'afférences marquées. Les auteurs suggèrent que cette disparité pourraient être due à une différence de spécificité d'absorption entre les traceurs, surtout lorsque les neurones marqués possèdent peu de terminaisons axonales (Craig et al 1989; Gunturkun et al 1993).

Pourquoi était-il donc important d'identifier et de circonscrire la distribution de ces projections pariétales vers le côté rostral du cortex moteur chez le chat ? Comme nous avons expliqué en détail dans l'introduction générale de cette thèse, c'est la partie rostrale du cortex moteur qui joue un rôle important dans l'initiation et le contrôle volontaire de la locomotion ou de l'atteinte chez le chat (Beloozerova et Sirota 1993; Drew 1988, 1993; Martin et Ghez 1993; Yakovenko et al 2011). De plus, les neurones pyramidaux de cette région projettent par la voie corticospinale vers les parties ventrolatérales de la moelle épinière, où se trouvent les circuits moteurs (Martin 1996). En effet, lorsque nous avons cartographié le cortex avec des stimulations électriques afin de déterminer les sites d'injection de traceurs, nous avons noté des contractions musculaires significatives, évoquées par la stimulation du côté rostral du cortex moteur (Armstrong et Drew 1984a; Nieoullon et Rispal-Padel 1976). Enfin, des lésions du cortex moteur ou de la voie corticospinale entraîne des déficits notables pendant la locomotion dans des situations qui requiert des mouvements fins et précis (Jiang et Drew 1996; Beloozerova et Sirota 1988; Martin et Ghez 1993). Dans le contexte de cette thèse, toute cette organisation physiologique est particulièrement importante, car elle indique que les projections pariétales dirigées vers la région rostrale du cortex moteur pourraient avoir une influence sur des fonctions fines et visuellement guidées de la locomotion, comme par exemple, l'enjambement d'obstacles (Drew 1993; Drew et al 1996).

Dans le cas des projections pariétales dirigées vers la région caudale du cortex moteur, il faut considérer que les neurones localisés dans cette région motrice ont plutôt des champs récepteurs cutanés, qu'ils projettent vers les parties plus dorsales de la moelle et qu'ils semblent plutôt impliqués dans la modification de mouvements, sur la base d'influx sensoriels cutanés (Martin 1996). Sachant donc que ces deux

représentations motrices de la patte antérieure semblent jouer différents rôles dans les mécanismes corticaux du mouvement, nous pouvons donc interpréter plus précisément l'implication des projections pariétales identifiées dans notre étude. Notamment, ces observations nous permettent de proposer que le CPP pourrait ainsi, au travers de ces connexions, avoir une implication directe dans plusieurs aspects du contrôle et de la modulation du mouvement volontaire.

Les activités reliées au contrôle visuomoteur de la locomotion, observées dans la partie rostrale du cortex moteur, pourraient donc être influencées ou modifiées par l'influx riche en informations proprioceptives et visuelles fournies à la partie caudale du CPP, soit l'aire 5b (Beloozerova et Sirota 2003; Thompson et al 1963). De plus, ces connexions pourraient expliquer les déficits de mouvements volontaires pendant les gestes d'atteinte et pendant la locomotion avec l'enjambement d'obstacles, observés après la lésion de l'aire 5b du CPP chez le chat (Fabre et Buser 1981; Lajoie et Drew 2007). Ceci suggère donc qu'une lésion de l'aire 5b, et le manque subséquent de connectivité pariétale avec le cortex moteur, pourrait entraîner un déficit lors des processus visuomoteurs, mais il faut aussi considérer que cette perte pourrait être due à la destruction des connexions de l'aire 5b avec d'autres structures sous-corticales (Jones et al 1978; Kakei et al 1995). Toutefois, il est important de noter que la spécificité apparente des projections pariétales vers les représentations motrices indique une organisation topographique fonctionnelle qui pourrait être cruciale à l'élaboration de ces mouvements visuellement guidés. Notre deuxième étude (Andujar et al 2010) explore l'activité neurale de ces régions pariétales et, comme nous verrons dans la seconde partie de cette discussion, confirme aussi cette hypothèse.

D'autre part, la partie rostrale du CPP (aires 1, 2 et 5a), une région recevant plutôt de l'information proprioceptive et cutanée mais privée d'input visuel (Garraghty et al 1987; Jones et al 1978; Mckenna et al 1981), pourrait jouer un rôle dans la modulation de la transmission d'information sensorielle vers la représentation motrice caudale du membre antérieur. Dans le contexte de la marche, par exemple, ceci pourrait être utile pour influencer l'activité motrice conformément à l'influx sensoriel provenant

des afférences périphériques pendant le mouvement. Cette partie du CPP pourrait donc ainsi contribuer à moduler les projections sensorimotrices corticospinales gérées par le cortex moteur, telles que décrites précédemment dans la section « *Le cortex moteur* » de notre introduction générale. Toutefois, cette proposition demeure hypothétique car il y a peu de données dans la littérature scientifique qui infèrent un rôle spécifique à ces projections pariétales vers le côté caudal du cortex moteur. Nous reviendrons sur ce point après avoir discuté des propriétés des cellules dans les aires 5a et 5b.

## **5.2 Organisation topographique pariétale fidèle à la somatotopie motrice**

Notre étude a également confirmé la présence d'une projection distincte et circonscrite émergeant de la partie la plus médiale du CPP et dirigée spécifiquement vers la représentation somatotopique de la patte postérieure, située dans le côté caudal du cortex moteur (4HL - voir Figures 10 et 15 de l'article #1). Notez que, étant donné que la région visée est positionnée en-dessous du repli cortical de l'aire somatosensorielle (aires 3a et 3b), nous nous sommes assurés que le marquage inévitable de l'aire 3 (dû au passage de la micropipette) n'entraînerait pas de marquage neuronal significatif au niveau du CPP. Tel que confirmé par les études de Jones et al (1978) et de Schwark et al (1992), l'injection exclusive de traceur dans cette région sensorielle n'a révélé que très peu de cellules au niveau pariétal, mais plutôt un nombre abondant dans les aires sensorielles 1 et 2. Ceci confirme donc que les projections pariétales décrites dans notre étude sont exclusivement dirigées vers la représentation somatotopique de la patte postérieure.

Il est fort probable que cette région pariétale est impliquée, parallèlement à celles décrites précédemment, dans la modulation des mouvements de la patte postérieure lors de la locomotion et de l'enjambement d'obstacles. D'ailleurs, l'étude de Lajoie et Drew (2007) a aussi effectué des lésions focales de cette région pariétale plus médiale et ont décrit des déficits notables lors de la même tâche d'enjambement d'entrave. Leurs expériences électrophysiologiques suivantes ont aussi discuté de la présence de

nombreuses cellules pariétales dans cette région, spécifiquement actives lors du passage de la patte postérieure au-dessus de l'obstacle (voir annexe #1 : Lajoie et al 2010).

De plus, cette zone pariétale semble chevaucher partiellement les régions projetant vers les représentations motrices du membre antérieur. Étant donné que chez le chat, l'information visuelle ne peut être utilisée pour les pattes postérieures de la même façon que pour les antérieures (en raison du passage préalable du corps au-dessus de l'obstacle), il est logique d'assumer qu'un mécanisme neural devrait assurer la coordination des membres arrières par rapport au passage de l'obstacle. Lajoie et al (2010) ont aussi révélé un grand nombre de neurones, surtout localisés dans cette zone de chevauchement, qui déchargent précisément entre le passage des membres antérieurs et postérieurs au-dessus de l'obstacle. Ces neurones, classés « forelimb-hindlimb cells » (FL-HL), permettent d'estimer les attributs spatiaux et temporels du passage de l'obstacle sous le chat, afin de coordonner les membres ensembles.

Lorsque nous considérons donc l'ensemble de la répartition des régions pariétales projetant vers les représentations somatotopiques du cortex moteur, il est évident que le CPP est également organisé de façon topographique. En particulier, nous avons noté que la distribution des projections pariétales semble miroiter l'organisation des zones motrices. En effet, la représentation rostrale de la patte antérieure, par exemple, est organisée somatotopiquement de sorte que les neurones activant les muscles proximaux du membre sont positionnés plus médialement et ceux des muscles distaux, localisés plus latéralement. Cette disposition est similaire pour la représentation caudale du membre antérieur. Au niveau pariétal, cette organisation est miroitée fidèlement dans l'axe médio-latéral de l'Ansate (voir Figure 15 de l'article #1) et consolide donc les résultats électrophysiologiques obtenus par Waters et al (1982a,b). Ainsi, les projections dirigées vers les représentations distales des muscles de la patte antérieure proviennent majoritairement de la zone latérale de l'Ansate, et les cibles deviennent de plus en plus proximales au fur et à mesure que l'on s'approche de la ligne médiane du cortex.

Néanmoins, cette organisation topographique n'est pas complètement ségrégée. Comme nous avons précédemment mentionné pour la patte postérieure, il y a un chevauchement appréciable entre toutes les différentes régions pariétales projetant vers le cortex moteur. Tout ceci crée un réseau de projections convergentes et divergentes ayant la capacité concevable d'affecter un groupe limité de neurones moteurs relativement à un input sensoriel spécifique, ou qui pourrait théoriquement influencer à grande échelle une partie plus vaste du réseau cortical moteur. La présence de quelques neurones doublement marqués dans ces zones de chevauchements (voir Figure 5 de l'article #1) représenterait un substrat physique potentiel de cette divergence. Théoriquement, ces caractéristiques pourraient faciliter la régulation de la coordination intra-membre lors des mouvements volontaires.

Nous proposons donc quelques fonctions potentielles de cette organisation topographique. Par exemple, plusieurs projections issues de régions pariétales innervées par différentes modalités sensorielles (visuelle, proprioceptive, cutanée), pourraient converger vers une partie circonscrite de la représentation somatotopique du membre et ainsi influencer de façon précise un groupe spécifique de muscles. Ceci pourrait être notamment utile dans une situation impliquant l'exploration tactile et visuelle d'un objet complexe avec le bout des doigts. Une autre fonction proposée de cette organisation topographique impliquerait le raffinement graduel des nombreuses modalités extrinsèques générées par l'intégration multi-sensorielle du CPP, vers les cadres de références plus intrinsèques connus du cortex moteur. Plus précisément, certaines études proposent que le CPP puisse participer, par exemple, à intégrer l'information relative à la trajectoire requise d'un mouvement (Kalaska 1996; Kalaska et al 1997), puis projeterait cette information vers plusieurs populations motrices responsables de l'activation des muscles spécifiques requis pour effectuer le mouvement voulu selon la trajectoire choisie (Drew 1993; Scott 2003). Ces projections divergentes du CPP pourraient donc constituer un substrat neural permettant de transformer l'information relative à l'aspect cinématique du mouvement désiré (angle, direction), en un signal moteur défini plutôt par la cinétique du geste (force de torsion, patron musculaire).



### **5.3 Place du CPP dans l'organisation neurale hiérarchique du mouvement ?**

Nos observations anatomiques concernant les connexions entre le CPP et le cortex moteur sont utiles afin d'aider à élucider le rôle spécifique du cortex pariétal dans l'initiation et la modulation des mouvements volontaires et pendant la locomotion. Mais notre étude a aussi révélé certains faits qui sont importants à prendre en considération afin de mieux visualiser la place du CPP dans l'organisation neurale hiérarchique du mouvement.

Par exemple, il est intéressant de noter que, bien que les projections pariétales identifiées sont issues majoritairement de la couche cytoarchitectonique III, nous avons aussi remarqué un nombre non-déterminé, mais visiblement beaucoup plus petit, de neurones marqués dans la couche V du CPP (voir Figure 4 de l'article #1). Ces projections pourraient être des collatérales ou des projections directes de ces neurones pyramidaux du CPP (Yamamoto et al 1987). Des études précédentes ont aussi noté la présence de ces populations neurales de la couche V, sans toutefois se prononcer sur leur rôle potentiel (Babb et al 1984; Ghosh 1997a ; Yumiya et Ghez 1984). Nous ne pouvons que spéculer sur ce sujet, mais considérant la connectivité connue des neurones de la couche V avec les noyaux pontiques, il est concevable que ces autres connexions directes avec le cortex moteur pourraient servir à communiquer une copie de l'information neurale parallèlement avec sa transformation par les structures sous-corticales. Cette configuration suggère donc que le CPP pourrait moduler les transformations visuomotrices au travers de plusieurs modalités. En effet, non seulement les régions identifiées dans notre étude pourraient influencer l'activité motrice au travers des connexions cortico-corticales directes (couche III) que nous avons décrit plus haut, mais d'autres cellules, localisées dans la couche V de ces zones pariétales, pourraient aussi affecter ces processus moteurs grâce à leurs connexions avec les noyaux pontiques ou le cervelet. Cette information pourrait aussi être utile afin de calibrer ou renforcer les signaux moteurs traités par la boucle cortico-cérébello-thalamique. Nous reviendrons sur

ce point important lorsque nous discuterons plus loin des résultats de nos enregistrements cellulaires pendant la locomotion (voir Article #2).

Une autre observation importante de notre étude est qu'un grand nombre de neurones marqués ont aussi été trouvés dans d'autres régions corticales, notamment le cortex prémoteur (aire 6), le sillon ectosylvien (aire SII) et le cortex suprasylvien (aire SIII). Bien que nous n'ayons pas examiné ces résultats en grand détails, les marquages obtenus semblent néanmoins indiquer une topographie définie de ces projections, et ces données sont aussi supportées par plusieurs autres études anatomiques. En effet, les interconnexions entre l'aire 6 et le cortex moteur, analysées de façon approfondie par une autre étude de Ghosh (1997b), semblent être préférentiellement dirigées vers les représentations des muscles proximaux de la patte antérieure, situées dans la partie rostro-médiale du cortex moteur (ceci corrèle avec la Figure 14 de l'article #1). L'analyse des projections issues des sillons ectosylvien (Burton et Kopf 1984) et suprasylvien (Darian-Smith et al 1966; Garraghty et al 1987; Tanji et al 1978) révèle aussi une organisation topographique ségréguée des projections vers les représentations motrices des membres antérieurs et postérieurs (Figures 6, 9 et 10 de l'article #1).

La richesse et la diversité de ces projections démontrent, bien entendu, que le CPP n'est pas la seule structure à jouer un rôle dans la modulation de l'information sensorielle transmise au cortex moteur. Le CPP ne constitue pas simplement un maillon dans la chaîne de transmission d'information sensorielle, mais travaille de concert avec plusieurs régions spécialisées. En effet, jusqu'à récemment, de nombreuses études chez le primate et le chat considéraient que le CPP communiquait majoritairement avec le cortex prémoteur, qui à son tour transformait l'information et la transférait au cortex moteur. Nos travaux chez le chat et de nombreux autres plus récents indiquent plutôt que ces connexions pariéto-motrices sont beaucoup plus établies et impliquées que prévu. Ainsi, il serait intéressant de réexaminer ces projections directes chez le primate.

Enfin, un aspect intrigant de l'organisation des projections pariétales est que la présence d'une topographie fonctionnelle semble être conservée au travers des régions corticales impliquées. Cet arrangement neuro-anatomique pourrait constituer l'échafaudage idéal afin d'intégrer ou de moduler l'information sensorielle provenant de

nombreux inputs et centrée sur différents cadres de références (voir Introduction générale), puis de la transmettre spécifiquement aux représentations motrices impliquées avant ou pendant le mouvement volontaire effectué.

## **6. Rôle du cortex pariétal dans la locomotion guidée**

### **visuellement**

Grâce aux résultats de notre étude anatomique, nous avons pu déterminer les zones d'intérêt du CPP pour nos expériences électrophysiologiques. Nous nous sommes concentrés sur les aires 5a et 5b, spécifiquement les régions projetant vers la représentation somatotopique de la patte antérieure. Malheureusement, nos plans techniques pour l'implémentation d'un système de stimulation antidromique entre le cortex moteur et le CPP avaient échoués. De plus, les cellules de la couche III étaient difficiles à maintenir et à enregistrer, donc nous avons dû remettre à plus tard l'étude des cellules projetant vers le cortex moteur, et nous nous plutôt sommes concentrés sur les neurones de la couche V, qui projettent surtout vers les noyaux gris centraux et le pédoncule cérébral. Nos enregistrements ont révélé deux types d'activités neurales distinctes : une spécifique au mouvement des pattes antérieures lors d'une tâche de locomotion et d'enjambement d'obstacles, et une autre plus impliquée dans la planification de ce mouvement volontaire.

### **6.1 Tâche de locomotion et d'enjambement : stratégies comportementales et rôle du CPP**

Le protocole utilisé dans notre étude encourage le chat à utiliser l'information visuelle disponible afin d'enjamber volontairement un obstacle attaché à un tapis roulant (condition vitesses égales). Les expériences précédentes de notre laboratoire utilisant cette tâche indiquent que le chat a tendance à positionner ses pattes d'une façon plus

précise et consistante au fur et à mesure qu'il approche l'obstacle, avec un minimum de variabilité dans le cycle de marche immédiatement précédant l'initiation de l'enjambement (Lajoie et Drew 2007). Cette modification caractéristique du rythme locomoteur a aussi été observée dans des études chez l'être humain, notamment chez les athlètes de saut en longueur (Lee et al 1977, 1982) et lors de tâches d'enjambement d'obstacles (Mohagheghi et al 2004; Moraes et al 2004; Patla et Greig 2006; Warren et al 1986). Dans toutes ces expériences, les sujets positionnaient leurs pieds avec plus de précision juste avant d'enjamber l'obstacle. Dans ces circonstances, nos expériences chez le chat sont analogues aux protocoles humains parce que l'obstacle se déplace à la même vitesse que le tapis, simulant donc un environnement ouvert comme dans les études humaines.

Tous ces travaux indiquent donc que les sujets peuvent moduler leur patron locomoteur en contrôlant avec précision le positionnement de leurs membres lorsqu'ils approchent un obstacle, et ce, grâce à l'information visuelle pertinente qui leur permet d'estimer la distance ou le temps de contact avec l'entrave. De plus, le CPP semble jouer un rôle actif dans cette stratégie locomotrice, comme le démontre les expériences de lésion du CPP utilisant cette même tâche d'enjambement (Lajoie et Drew 2007; McVea et al 2009). En effet, l'ablation du CPP entraîne des déficits significatifs au niveau du positionnement des pattes juste avant l'enjambement, entraînant souvent un contact avec l'obstacle. Ce déficit affectera spécifiquement la patte antérieure lorsque les lésions sont localisées dans la partie latérale du CPP, ou le membre postérieur lorsque la région plus médiale du sillon Ansate est affectée (Andujar et al 2010; Lajoie et Drew 2007). Ces observations renforcent donc l'hypothèse que le CPP intègre les informations visuelles et proprioceptives générées pendant la marche afin de moduler ou planifier les modifications volontaires de la marche.

Mais comment différencier l'influence de ces deux types d'inputs sensoriels lors des enregistrements d'activité neuronale ? Pour examiner cette question, notre tâche de locomotion comporte également une condition plus difficile (tâche de dissociation visuelle) qui réduit la vitesse des obstacles indépendamment de celle du tapis sur lequel l'animal se déplace. Dans cette condition, le chat doit donc se concentrer spécifiquement

sur l'information visuelle fournie par l'approche de l'obstacle même, dissociant cet input de ceux générés par les récepteurs proprioceptifs pendant la marche.

## **6.2 Contribution neurale du CPP au contrôle de la locomotion**

Notre étude électrophysiologique indique que la décharge des neurones du CPP démontre des caractéristiques distinctes lorsque la vision est utilisée pour effectuer une modification de la démarche (voir Article #2). Nous avons identifié deux populations neurales, l'une activée pendant l'enjambement et l'autre qui déchargeait dans les pas précédents le passage au dessus de l'obstacle. Ces groupes de neurones semblent aussi être sous-divisés en plusieurs groupes lorsque nous examinons plus précisément le timing de leur décharge en relation avec l'activité des muscles utilisés pendant la locomotion. De plus, la décharge d'un certain pourcentage des neurones enregistrés semble toujours être corrélée avec l'activité du membre antérieur utilisé pour initier l'enjambement, peu importe si ce membre est ipsilatéral ou controlatéral au site d'enregistrement cortical. Nous discuterons ici des caractéristiques particulières de ces groupes neuronaux. Dans une section ultérieure, nous tenterons de comparer ces activités avec celles déjà établies dans les régions homologues chez le primate.

### **6.2.1 Activité seulement pendant le mouvement d'enjambement**

Le groupe de neurones actifs uniquement pendant l'enjambement constituait 34% de toutes les cellules enregistrées (Table 1 de l'article #2) et étaient retrouvées principalement dans l'aire 5a du CPP (Figure 1). Sur la base de l'échantillonnage effectué dans notre étude, cette proportion plutôt restreinte suggère que ceci n'est pas l'activité dominante du CPP, mais pourrait être une composante importante de l'activité de l'aire 5a, comme nous verrons plus loin (voir *Activité anticipatrice à l'enjambement*).

Les décharges des neurones de ce groupe sont caractérisées par de courtes bouffées phasiques, significativement actives à différents moments du cycle de marche. Leur activité est en phase avec la contraction de muscles particuliers, et cette spécificité

nous a permis de raffiner la catégorisation de ce groupe. Par exemple, la sous-population nommée Phase I est active à partir de l'initiation de l'enjambement et jusqu'à la fin de la première partie de la phase de balancement, délimitée par la cessation de l'activité du muscle controlatéral brachialis (Figure 3a de l'article #2). Par contre, les neurones du groupe Phase II amorcent plutôt leur décharge à la suite des cellules Phase I, soit pendant la contraction du muscle controlatéral extensor digitorum communis et ce, jusqu'à la fin de la phase de balancement (Figure 3b). Un troisième groupe décharge pendant les deux parties de la phase de balancement (Phase I+II) et enfin, un plus petit nombre de cellules sont actives plutôt après le balancement et continuent pendant la phase d'appui (Late cells).

Nous proposons que ces activités neurales précises pourraient jouer un rôle similaire à celui des cellules du cortex moteur, soit la modulation de l'activation multi-articulaire des différents groupes musculaires qui sont séquentiellement activés afin d'assurer un déplacement coordonné de la patte au-dessus de l'obstacle (Drew 1988, 1993; Drew et al 2008b). En effet, les neurones du groupe Phase I pourraient être responsables de nuancer l'activité des muscles proximaux et distaux impliqués dans la levée initiale de la patte au début de l'enjambement. Subséquemment, le groupe Phase I+II coordonnerait les muscles responsables de faire avancer la patte au-dessus de l'entrave. Et enfin, les cellules du groupe Phase II moduleraient les groupes musculaires normalement engagés dans la préparation du membre au contact avec le sol, après le passage de l'obstacle. Ensembles, ces activités pariétales permettraient de modifier avec précision la trajectoire du membre au-dessus d'une variété d'entraves physiques.

Ces observations ressemblent donc particulièrement aux activités enregistrées dans le cortex moteur, mais avec quelques différences importantes, notamment au niveau de spécificité de l'activité des neurones par rapport à la tâche. En effet, les travaux de Drew et collègues ont noté que les neurones moteurs déchargeaient pendant la modification volontaire de la locomotion, avec des délimitations similaires par rapport aux phases du cycle de marche. De plus, les cellules motrices étaient rythmiquement actives et déchargeaient plus intensément lors de l'enjambement (Drew 1991, 1993). Par contre, les neurones pariétaux décrits plus haut modulaient leur décharge au-dessus de l'obstacle, mais étaient plus rarement activés à chaque pas. Souvent, ces cellules étaient

complètement silencieuses jusqu'au moment de négocier l'entrave. De plus, bien qu'une variabilité de la taille des obstacles entraînait souvent une modulation de la décharge au niveau des cellules motrices (Beloozerova et Sirota 1993; Drew 1991, 1993), les cellules pariétales étaient rarement affectées par ce facteur.

Il est aussi important de noter que les décharges neurales observées dans ce groupe pariétal ne sont pas attribuées aux influx sensoriels fréquemment fournis aux cellules du CPP. En effet, nous retrouvons ces neurones surtout dans l'aire 5a, une région corticale recevant de nombreux inputs sensoriels et proprioceptifs, et nous avons souvent observé que les neurones enregistrés possédaient un champ récepteur tactile à l'extrémité de la patte ou sur sa face ventrale (Babb et al 1984; Waters et al 1982a,b). Toutefois, l'activité enregistrée pendant notre tâche de locomotion montre que ces cellules n'étaient pas actives pendant la phase d'appui du cycle locomoteur, lorsque la patte était en contact avec le sol, mais plutôt lorsque la patte était levée au-dessus de l'obstacle, indiquant donc que le signal neural est corrélé avec l'activité motrice du membre et non pas avec son influx sensoriel. Ce type d'activité a aussi été observé dans le cortex moteur (Drew 1993; Drew et al 1996). De plus, les travaux d'enregistrement de l'aire 5 effectués par Beloozerova et Sirota (2003) ont aussi enregistré des cellules pariétales démontrant des propriétés similaires. En effet, ils ont aussi noté plusieurs neurones particulièrement actifs pendant la marche sur les échelons d'une échelle ou lors de l'enjambement d'un obstacle, et un certain pourcentage de ces cellules était doté de champs récepteurs sensoriels. Néanmoins, tout comme les autres neurones du même groupe qui n'étaient pas munis de champs récepteurs sensoriels, ces cellules ne démontraient pas de variabilité de leur décharge lorsque le chat progressait sur une surface plane.

Lorsque nous considérons les différences nettes entre ces populations pariétales et motrices, elles semblent indiquer un rôle potentiel du CPP dans la modification de l'activité neurale sur une base contextuelle (comme la présence d'un obstacle, la position du membre ou l'angle du mouvement à effectuer), et lorsqu'elle est guidée par de l'information visuelle saillante fournie par d'autres régions en amont. Ceci ce

différence de l'activité du cortex moteur, qui inversement, semble plutôt impliqué dans l'aspect « mécanique » du mouvement, notamment l'activation des muscles nécessaires et l'intensité de contraction requise pour enjamber l'obstacle.

Ainsi donc, l'activité observée dans cette population pariétale de neurones actifs pendant l'enjambement ressemblerait particulièrement à celle enregistrée dans l'aire 5 dorsale chez le primate. En effet, elle est dotée d'information somatosensorielle mais n'en dépend pas pour guider le mouvement du membre, et elle est dépourvue d'information visuelle directe (Chapman et al 1984; Kalaska et al 1983; Mackay et al 1978; Mountcastle et al 1975). De plus, tant chez le chat que chez le primate, ces neurones sont situés dans une région qui reçoit de nombreux inputs provenant d'aires pariétales qui traitent l'information visuelle (Pandya et Seltzer 1982), ce qui est essentiel afin de guider leur activité, et donc le mouvement du membre, en relation avec l'obstacle ou la cible à atteindre (selon la tâche). Leur fonction pourrait donc être de guider ou de modifier l'activité des neurones du cortex moteur, décrits plus haut. Dans un contexte plus global, ce type de décharge pourrait être aussi nécessaire au contrôle « en ligne » de la locomotion visuellement guidée. En effet, des études récentes ont démontré que des cellules similaires chez le primate semblent participer dans l'élaboration des paramètres cinématiques nécessaires pour effectuer un mouvement d'atteinte vers une cible, et cette activité est « mise à jour » lorsque une nouvelle cible est présentée pendant le mouvement d'atteinte initial (Archambault et al 2009). Ces observations sont aussi supportées par les travaux chez l'humain de Desmurget et al (1999, 2001, 2005), cités dans notre Introduction générale (voir *Corrections effectuées pendant le mouvement d'atteinte visuellement guidé*).

### **6.2.2 Activité anticipatrice à l'enjambement**

Le second groupe de neurones, constituant 50% des cellules pariétales enregistrées dans notre étude (voir Table 1 de l'article #2), était majoritairement localisé dans l'aire 5b (Figure 1 de l'article #2). Ce groupe neural démontrait une modulation de leur décharge pendant le cycle de marche précédant l'enjambement de l'obstacle et cette



activité anticipatrice pouvait même être observée plusieurs cycles avant la modification de la démarche. De plus, pendant la tâche de dissociation visuelle, un grand nombre de ces cellules indiquait une augmentation de l'amplitude et une avance de la phase de leur décharge par rapport au début de l'enjambement (voir Figure 11 de l'article #2). À premier abord, cette intensification d'activité neurale pourrait simplement être basée sur le facteur physique de l'approche graduelle de l'obstacle, étant donné que ces neurones sont situés dans une région (aire 5b) qui reçoit de nombreux inputs visuels, mais cette hypothèse n'est pas vraiment convaincante. En effet, beaucoup de ces neurones actifs avant l'enjambement répondaient à un stimulus visuel déplacé dans le champ visuel du chat, mais seulement lorsqu'il était dans son espace extra-personnel. Avec l'approche de l'obstacle, les cellules déchargeaient lorsqu'il était à deux ou trois pas de l'animal, et non pas lorsqu'il apparaissait à l'extrémité du tapis. Ceci indique donc que cette activité neurale dépend du contexte dans lequel l'information visuelle est nécessaire, par exemple, pour une situation nécessitant le positionnement correct des membres et l'évaluation de l'approche d'un obstacle à enjamber.

Toutes ces observations suggèrent que ces cellules anticipatrices du CPP pourraient être activement impliquées dans la planification du mouvement volontaire sous guidage visuel. Cette hypothèse est aussi supportée par les expériences de Lajoie et Drew (2007), décrites plus haut, qui indique que l'ablation de l'aire 5b du CPP entraîne des déficits importants au niveau du positionnement des pattes juste avant l'enjambement. Non seulement l'enjambement d'obstacles était affecté lors de la condition à vitesses égales, mais la tâche devenait particulièrement plus difficile pour le chat lésé pendant la condition de dissociation visuelle. Ceci suggère donc fortement que le CPP est essentiel pour planifier le mouvement volontaire nécessaire lorsque l'utilisation de l'information visuelle fournie par l'approche de l'obstacle est critique.

Tout comme avec les cellules actives pendant l'enjambement, nous avons aussi noté une variabilité distincte d'activité neurale parmi les différentes cellules anticipatrices (Figure 8 de l'article #2). En effet, certains neurones démontrent une modulation de leur activité uniquement dans le cycle précédant l'initiation de la phase de balancement au-dessus de l'obstacle (Figure 8a). Ces cellules pourraient être impliquées dans l'aspect purement planificateur ou décisionnel du mouvement encore

non-exécuté. Par contre, la plupart des cellules anticipatrices initie leur décharge significative avant l'initiation de l'enjambement, mais continuent de décharger jusqu'à la fin de la première (fin brachialis) ou deuxième partie de la phase de balancement (fin extensor digitorum communis).

Cette activité « combinée » pourrait être utile pour moduler le positionnement des membres pas-à-pas, avant et pendant l'enjambement et ce, tout au long de l'approche du sujet à l'obstacle. Il est possible que cette activité anticipatrice pariétale puisse coder le temps de contact (Tau) avec l'obstacle (voir Introduction générale). En effet, la décharge de ces neurones pariétaux pourrait fournir au sujet de l'information relative au rythme d'expansion du flux radial visuel pendant son déplacement et permettre ainsi d'intégrer sa position relative par rapport à l'obstacle qu'il approche. En particulier, les travaux de Sherk et Fowler (2001a,b) suggèrent que les chats utilisent le flux optique pour placer précisément leurs pattes au fur et à mesure qu'ils se déplacent dans un environnement encombré. Sun et al (1992) ont aussi démontré que la gerbille mongolienne utilise Tau afin de ralentir sa vitesse d'approche vers une cible à atteindre. Enfin, les athlètes de saut en longueur, par exemple, pourraient aussi utiliser ces processus pariétaux pour ajuster précisément la longueur de leurs pas au fur et à mesure qu'ils s'approchent de la ligne de départ et ce, jusqu'à l'initiation du saut final (Lee et al 1977, 1982).

À notre connaissance, aucune étude à ce jour n'aurait définitivement établi une corrélation directe entre l'activité *anticipatrice* du CPP et le calcul de la marge de Tau pendant la locomotion. Par contre, plusieurs travaux ont examiné la corrélation entre l'activité pariétale et l'encodage du temps de contact, en utilisant des paradigmes qui requièrent l'élaboration de stratégies prédictives afin d'intercepter une cible mobile avec un mouvement d'atteinte. Notamment, les travaux de Merchant et collègues ont étudié certaines populations neurales de l'aire 7a et du cortex moteur chez le primate. Comme ils avaient déjà noté que ces cellules démontraient une activité liée au stimulus visuel induit par une représentation du flux optique, avec une plus grande proportion de réponse dans l'aire 7a que dans le cortex moteur (Merchant et al 2001, 2003), ils ont tenté d'évaluer si cette activité pouvait servir à coder le temps de contact avec une cible, comme suggérait les travaux de Lee (1976, 1980). Ils ont en effet observé que plusieurs

de ces cellules pariétales et motrices déchargeaient en rampe avant et jusqu'à l'interception d'une cible lumineuse qui se déplace dans un patron circulaire (Merchant et al 2004). Ce type d'activité a aussi été noté par d'autres auteurs dans l'aire 5 et LIP (Maimon et Assad 2006a,b). Merchant et al (2004, 2009) ont suggéré que cette décharge, une fois qu'elle a atteint une certaine magnitude, pourrait alors servir dans la planification et l'initiation du mouvement d'interception. De plus, ils ont remarqué que les variables critiques utilisées pour contrôler ce mouvement différaient entre les régions pariétales et motrices. En effet, les cellules de l'aire 7a étaient calibrées par rapport à l'angle perçu du stimulus visuel et répondaient particulièrement pendant une tâche de NOGO qui forçait le sujet à planifier son mouvement d'atteinte. Celles du cortex moteur, en revanche, étaient plutôt activées pendant le mouvement d'interception lui-même et étaient modulées par la vitesse de déplacement de la cible, ainsi que par la distance d'atteinte à effectuer (Merchant et al 2004, 2009; Merchant et Georgopoulos 2006). Merchant et collègues ont donc résumé que ces distinctions illustrent bien le principe d'un système pariéto-frontal impliqué dans le comportement planificateur des mouvements d'interception, qui serait non-seulement modulé par le calcul du temps de contact avec la cible, mais aussi affecté par des paramètres dynamiques, telle que la précision nécessaire pour faire l'interception, la distance entre le sujet et la cible et même les aspects cinématiques du mouvement lui-même (l'angle à suivre).

Les résultats obtenus par ces études pourraient être comparés en parallèle avec les types de décharges observées dans notre étude électrophysiologique. En effet, comme nous avons mentionné plus haut, plusieurs des cellules anticipatrices que nous avons enregistrées montraient une décharge graduelle et soutenue jusqu'à l'initiation de l'enjambement. Il est concevable que ces neurones puissent aussi coder le temps de contact avec l'obstacle. Nous n'avons pas entrepris de vérifier cette hypothèse dans cette étude, mais une analyse plus approfondie est actuellement en cours dans notre laboratoire avec une nouvelle série de chats.

Les travaux examinant le rôle du CPP dans l'interception d'une cible s'intègrent bien avec les études de correction en ligne des mouvements volontaires. En effet, il

serait aussi intéressant de considérer que cette activité planificatrice du CPP pourrait être requise pour planifier et corriger la trajectoire du bras avant et pendant une tâche d'atteinte. Par exemple, les patients humains souffrant d'ataxie optique suite à une lésion du CPP ont souvent de la difficulté à suivre et atteindre une cible qui n'est pas positionnée à un endroit fixe de l'espace extra-corporel (Grea et al 2002). Cette déficience peut aussi être reproduite chez des patients normaux avec l'application de stimulation magnétique transcrânienne (TMS) au niveau du CPP (Desmurget et al 1999). Des expériences similaires ont été réalisées chez le chat ayant subi des lésions du cortex suprasylvien antérieur, qui inclue des parties des aires pariétales 5b et 7 (Fabre et Buser 1981). Ces animaux n'avaient pas de difficulté à atteindre un levier stationnaire, mais ne pouvaient pas le suivre correctement lorsqu'il était en mouvement. Enfin, il est important de noter que ces ajustements en ligne du mouvement d'atteinte ne dépendent pas entièrement de la présence d'une source d'information visuelle. En effet, l'apport proprioceptif peut aussi être utilisé, en l'absence de vision, pour effectuer les corrections nécessaires à la position du membre lors de l'atteinte (Gosselin-Kessiby et al 2008).

Dans le contexte du paradigme de locomotion étudié dans nos travaux chez le chat, il est aussi intéressant de comparer cette activité pariétale anticipatrice avec les activités observées dans le cortex moteur. L'activité enregistrée dans les aires motrices est principalement reliée à l'exécution du mouvement volontaire, comme nous avons décrit plus haut, mais un nombre très limité de neurones démontrant une activité accrue *avant* l'initiation de l'enjambement a toutefois été observé (voir Drew 1993). En effet, cette étude portée sur l'activité corticale des neurones moteurs pendant l'enjambement d'un obstacle dans une tâche presque identique à la notre (condition vitesses égales) a montré que 12/91 des cellules enregistrées initiaient leur décharge dans la phase d'appui précédant la modification volontaire de marche. Fait très intéressant, tous ces neurones étaient retrouvés dans la partie la plus rostrale du cortex moteur, proche de la frontière avec le cortex prémoteur (Figure 9 de Drew 1993). Cette zone est incluse dans la région rostrale du cortex moteur, identifiée dans notre étude anatomique, vers laquelle projette la majorité des projections issues de l'aire 5b (Figure 15 de l'article #1). Rappelons que

l'aire 5b est très riche en inputs visuels et constitue le site de presque toutes les cellules anticipatrices que nous avons identifiées dans nos travaux électrophysiologiques (Figure 1 de l'article #2). De plus, cette représentation motrice rostrale de la patte antérieure est aussi la région que Martin et collègues avaient identifiée comme plus impliquée dans le contrôle visuellement guidé des mouvements (Martin 1996; Vicario et al 1983; Yumiya et Ghez 1984). Ensembles, ces observations renforcent le concept de la hiérarchisation corticale entre les aires pariétales et motrices pour la planification, puis l'exécution des processus visuomoteurs volontaires.

### **6.2.3 Spécificité du membre utilisé : activité neurale unilatérale ou indépendante?**

Lorsque nous reconsidérons tous les neurones impliqués dans les deux types d'activités pariétales décrites plus haut, nous avons noté une catégorisation additionnelle de leur activité sur la base du premier membre utilisé pour enjamber l'obstacle (Figures 5 et 10 de l'article #2).

En effet, certains neurones étaient actifs lorsque le membre controlatéral au site d'enregistrement (dans notre cas, le côté gauche) *menait* dans la modification volontaire du mouvement (« lead condition ») et maintenaient la même relation avec l'activité de cette patte lorsqu'elle était la *deuxième* à passer au-dessus de l'obstacle (« trail condition »). Nous avons désigné ce type d'activité unilatérale : « limb-specific », soit donc spécifique au membre controlatéral au site d'enregistrement, peu importe l'ordre dans lequel il est utilisé pour surmonter l'entrave. Ce type de spécificité était courant parmi les cellules actives uniquement pendant l'enjambement, mais un nombre significatif de neurones anticipateurs présentaient aussi cette caractéristique. Comme nous verrons un peu plus loin, ce type de patron d'activité est aussi très commun dans le cortex moteur.

La plupart des autres neurones enregistrés démontraient une activité plutôt contextuelle, car ils déchargeaient toujours en relation avec la phase du membre initial à l'enjambement, sans se préoccuper de sa position par rapport au site d'enregistrement.

Ceci est distinctement illustré par la Figure 10 de l'article #2, qui démontre comment l'activité d'une cellule peut garder une relation très spécifique avec l'initiation de l'activité d'un même muscle fléchisseur, lorsque le membre controlatéral ou ipsilatéral initiait l'enjambement. Ce deuxième groupe avait été désigné « limb-independant », soit indépendant du membre utilisé (bilatéral). Cette catégorie était particulièrement courante pour les cellules anticipatrices actives avant l'initiation de l'enjambement.

Comment pouvons-nous donc expliquer cette différence de décharge en phase avec le cycle locomoteur ? Ce contraste particulier de l'activité neurale attribuée à un ou aux deux membres était surprenant, surtout lorsque nous considérons la fidélité de corrélation, entre la décharge cellulaire et l'initiation de l'activité musculaire, que nous avons observé dans nos populations neurales. Plusieurs études ont déjà mentionné l'existence de tels types de populations neurales dans différentes régions corticales (Cisek et al 2003; Hoshi et Tanji 2004; Kermadi et al 1998; Tanji et al 1988), mais les cellules décrites déchargeaient plutôt de différentes façons par rapport aux mouvements contro- et ipsilatéraux. Les travaux de Chang et collègues (2008), par exemple, sont d'un intérêt particulier pour notre étude parce qu'ils décrivent des populations de cellules anticipatrices situées dans l'aire PRR (« parietal reach region ») chez le primate, dotées d'activités bilatérales ou avec des décharges spécifiques au membre controlatéral à l'enregistrement, et ce dans des proportions relatives similaires à celles observées dans notre étude chez le chat. Ces neurones déchargent dans le contexte d'une tâche de mouvement d'atteinte avec délai, indiquant que cette région est impliquée dans la planification des mouvements volontaires (comme précédemment suggéré par Andersen et al 1997; Snyder et al 1997, 2000a). Fait intéressant, Chang et collègues ont noté que l'activité des neurones du PRR semblait inversement corrélée avec le temps de réponse du membre controlatéral seulement, ce qui a mené les auteurs à suggérer que la fréquence de décharge de tous les groupes neuraux présentés (« limb-specific » et « limb-independant ») était donc préférentiellement reliée à l'utilisation du membre controlatéral (Snyder et al 2006; Chang et al 2008). Ce détail additionnel semble contredire nos propres résultats, surtout lorsque nous considérons la synchronisation fidèle de la corrélation d'activité des cellules bilatérales avec les deux membres (voir

Figure 10 de l'article #2), mais cette dissimilitude pourrait être due à plusieurs facteurs, notamment les différents protocoles expérimentaux (mouvement d'atteinte versus locomotion) ou le nombre total de cellules enregistrées.

Néanmoins, tout comme Chang et collègues (2008), nous suggérons que les associations unilatérales ou bilatérales de ces groupes cellulaires pourraient refléter une nuance de fonction au niveau des processus visuomoteurs impliqués dans la planification et le contrôle des modifications volontaires de la locomotion. En effet, il serait logique d'assumer qu'une cellule spécifique au membre controlatéral devrait simplement contribuer à moduler la décharge des muscles de cette patte en ligne avec le pas, ou planifier la négociation de l'obstacle selon le timing de sa décharge (pendant l'enjambement ou de façon anticipatoire) sans tenir compte du fait que ce membre mène (lead) ou suit (trail) dans l'enjambement. Cette information pourrait ensuite contribuer à directement influencer l'activité des centres moteur et prémoteur plus frontaux. Pour les neurones bilatéraux, l'activité devrait plutôt dépendre du contexte de la situation et n'est pas spécifique au membre utilisé pour effectuer le mouvement volontaire. Effectivement, ce type de décharge neurale, majoritairement observé chez les cellules anticipatrices du CPP, pourrait contribuer à spécifier le mouvement requis ou indiquer le moment où l'enjambement devra être initié (distance et temps de contact), grâce à l'information visuelle saillante et l'information proprioceptive obtenue tout au long de la progression de l'individu pendant la locomotion. À partir de sa position hiérarchique plus élevée dans le circuit pariéto-frontal, cette information pariétale pourrait être traitée par d'autres structures sous-corticales et corticales impliquées dans les processus visuomoteurs, puis acheminée vers les zones motrices ipsilatérales et controlatérales pour générer le mouvement.

En effet, il est important de souligner de nouveau que, bien que nos travaux anatomiques et d'autres ont indiqué que le CPP projette fortement vers les régions motrices plus frontales (Andujar et Drew 2007; Ghosh 1997a; Kakei et al 1996), la plus grande majorité de celles-ci sont issues de la couche III. En revanche, les neurones décrits ici étaient tous inclus dans la couche V du cortex pariétal. Ainsi, tel que nous

avons mentionné plus tôt dans cette discussion (voir « Place du CPP dans l'organisation neurale hiérarchique du mouvement ? »), les neurones pariétaux que nous avons enregistrés ne sont probablement pas ceux qui projettent directement vers le cortex moteur au travers des voies identifiées dans notre travail anatomique. Nous avons mentionné que les neurones de la couche pariétale V envoient probablement des collatérales vers le cortex moteur (Yamamoto et al 1987), mais ces projections sont minimales, comme l'atteste le petit nombre de neurones rétrogradement marqués dans la couche V du CPP dans notre étude. Il est possible de considérer que les neurones de la couche V pourraient avoir une influence partielle sur l'activité des neurones de la couche pariétale III au travers de connexions trans-laminaires ou par l'entremise d'interneurones corticaux (Felleman et Van Essen 1991; Jones et al 1978), et ainsi moduler les projections directes vers le cortex moteur à partir de la couche III. Toutefois, l'influence principale des neurones de la couche V du CPP sur l'activité du cortex moteur pendant la locomotion se fera au travers des noyaux gris centraux, des noyaux pontiques et du cervelet (Stein et Glickstein 1992). En effet, le cervelet latéral particulièrement, est une structure qui possède des neurones activés pendant des tâches locomotrices nécessitant un apport visuel important et le placement précis des pattes (Cerminara et al 2005; Marple-Horvat et al 1998; Marple-Horvat et Criado 1999). Ainsi, le CPP pourrait contribuer au contrôle des mouvements visuellement guidés par l'entremise de cette boucle sous-corticale, qui projette vers le cortex moteur et de nouveau vers le CPP via le noyau ventrolatéral thalamique (Avendaño et al 1985; Strick 1983; Thach 1978). Il serait intéressant de vérifier cette hypothèse en enregistrant simultanément l'activité du cervelet latéral et de la couche V du CPP. De plus, nous pourrions vérifier si l'interruption de cette boucle pariéto-cérébello-motrice, avec l'inactivation ou la lésion du cervelet, entraînerait une influence significative sur la planification et l'exécution de l'enjambement d'obstacles pendant la locomotion.

Une autre façon importante de visualiser la place du CPP dans la chaîne hiérarchique des processus visuomoteurs est de comparer ces activités pariétales unilatérales ou bilatérales avec celles typiquement observées dans le cortex moteur pendant la locomotion et l'enjambement d'obstacles (Drew 1993). En effet, il y a une



absence totale de neurones indépendants du membre utilisé (bilatéraux) dans cette région corticale motrice ; elle présente plutôt une activité uniquement reliée à l'utilisation du membre controlatéral (unilatérale). Prenant en compte le fait que la majorité des cellules indépendantes pariétales présentent des activités anticipatrices, cette différence drastique illustre bien que le CPP est impliqué dans la planification du mouvement visuellement guidé, tandis que le cortex moteur joue plutôt un rôle dans l'exécution du mouvement lui-même. De plus, les cellules membre-spécifiques du cortex moteur présentent des décharges similaires aux neurones unilatéraux du CPP, mais la plupart des différences d'activités motrices entre les conditions « lead » et « trail » révèlent une dynamique plus complexe et variée. La correspondance d'activité n'est donc pas aussi directe que celle observée dans le CPP. Par exemple, dans le cortex moteur, certaines cellules actives pendant la phase I de la modification de la marche (condition « lead »), auront plutôt une activité pendant la phase d'appui précédant l'enjambement dans la condition « trail » (Figure 11 de Drew 1993). Ainsi, le cortex moteur peut activer différents groupes musculaires dans les deux situations d'enjambement. Il peut aussi exciter les mêmes groupes de muscles à différents moments du mouvement volontaire.

Cette complexité additionnelle par rapport aux neurones du CPP peut être expliquée à plusieurs niveaux : il est possible que les nombreuses projections pariétales divergentes et convergentes de la couche III dirigées vers le cortex moteur puissent contribuer à l'hétérogénéité des activités observées dans les cellules motrices. De plus, les longues boucles de connexions de la couche V du CPP avec les structures sous-corticales et le cervelet, pourraient également fournir d'avantage d'information destinée à moduler l'activité du cortex moteur, dépendant du contexte locomoteur ou des indices visuels fournis. Les activités plus précises et purement membre-spécifiques du cortex moteur confirment donc que le CPP, qui lui fournit en part cette information, est situé plus en amont de la voie de transformations sensorimotrices. Toutefois, il reste toujours à établir comment les activités pariétales indépendantes du membre utilisé (bilatérales) sont converties en des signaux purement spécifiques au membre controlatéral au niveau du cortex moteur.

#### 6.2.4 Comparaison avec les autres études du CPP chez le chat

Malgré le nombre très limité d'expériences sur le CPP chez le chat disponibles dans la littérature, il est intéressant de constater que ces travaux confirment aussi le rôle du cortex pariétal dans cette chaîne neurale impliquée dans le contrôle des mouvements volontaires visuellement guidées des membres antérieurs. En effet, cette interconnexion cortico-corticale avait été directement observée par les expériences de Roelfsema et al en 1997. Ils ont décrit une synchronisation très serrée de l'activité entre les aires visuelles et l'aire 5, ainsi qu'une forte synchronisation entre l'aire 5 et le cortex moteur lorsque les chats répondaient à un changement de stimuli visuel en appuyant sur un levier. De plus, nous avons déjà mentionné plus haut les études de lésions de Fabre et Buser (1981) et de Lajoie et Drew (2007) qui confirment l'implication de CPP dans les mouvements d'atteinte et les modifications volontaire de la démarche pendant la locomotion sous guidage visuel. Finalement, la seule autre étude sur l'activité de l'aire 5 pendant la locomotion est celle de Beloozerova et Sirota (2003). Nos résultats confirment leurs observations fondamentales et les étendent d'avantage. Par exemple, leurs travaux décrivent aussi de nombreuses cellules, situés dans la partie caudale de l'aire 5 (vraisemblablement 5b, mais non confirmé), présentant une activité soit rythmique ou silencieuse pendant la marche sur une surface sans obstacle. Ces neurones démontrent une modulation significative de leur décharge en relation avec le pas, pendant des tâches nécessitant l'apport d'information visuelle pour placer les pattes avec précision, comme marcher sur les échelons d'une échelle, enjamber une série de barrières ou avancer le long d'un étroit corridor. Ces résultats sont très similaires au type de cellules actives pendant la modification de la démarche identifiées dans notre étude, mais le manque total de cellules anticipatrices (peut-être dû à leur méthodologie analytique), constitue une différence majeure.

Curieusement, leurs observations, bien que compatibles avec les nôtres, semblent toutefois différer dans certains aspects importants, possiblement en raison de la variabilité caractéristique des réponses pariétales en relation avec le contexte de la tâche. En effet, la majorité de leurs cellules (80%) présentent un double-pic significatif d'activité à chaque cycle de marche, particulièrement pendant leur tâche la plus difficile,

soit la marche sur les échelons d'une échelle. Comment pouvons-nous réconcilier ces résultats avec les nôtres, étant donné que la proportion de cellules à double-pic était minuscule dans notre étude (13%) ? Beloozerova et Sirota suggèrent que ce double signal reflète l'hétérogénéité visuelle de la surface sur laquelle l'animal progresse, comme par exemple, des barreaux ou des barrières successifs. Ils proposent donc que cette information visuelle est intégrée dans le signal neural et utilisée afin de moduler le mouvement voulu. Nous proposons plusieurs explications alternatives. D'abord, cette double-activité pourrait être causée par la différence protocolaire entre nos tâches de locomotion qui révèle alors une nuance de l'activité pariétale. Notre expérience ne demande au sujet que de faire une modification de sa marche tous les 7-8 pas, lui permettant suffisamment de temps pour planifier et exécuter l'enjambement. La tâche de Beloozerova et Sirota exige que le chat fasse chaque placement de patte ou enjambement d'obstacle en succession, sans retour à un cycle locomoteur de base. Cette différence suggère que les neurones enregistrés dans leur étude pourraient être des cellules bilatérales, « forcées » d'alterner de planifier chaque pas comme si c'était toujours le membre qui menait la modification de la démarche. Une autre alternative expliquant ces différences d'enregistrements pourrait être que la tâche plus difficile de la marche sur une échelle forcerait le CPP à planifier chaque pas individuellement, considérant ainsi chaque membre comme celui qui mène dans la modification volontaire du mouvement. Ce type d'activité serait seulement observé dans une structure associative, comme le CPP, responsable de transformer de nombreux inputs sensoriels en un signal utilisable par des structures effectrices plus frontales. Finalement, une autre possibilité pourrait être que la double bouffée reflèterait l'activité des membres antérieurs et postérieurs. Ces cellules existent (Lajoie et al 2010), mais leur proportion réduite indique que cette alternative est peu probable.

Néanmoins, toutes ces divergences potentielles du principe standard du cycle locomoteur, soit l'alternance d'une phase de balancement avec une phase d'appui, constituent une autre preuve de la position élevée du CPP dans la chaîne hiérarchique du contrôle visuomoteur.

## **7. Similarités morphologiques et fonctionnelles chez le primate**

La configuration des projections pariéto-motrices, l'organisation topographique et l'activité neurale du CPP chez le chat semblent être significativement similaires à celles observées chez plusieurs espèces de primates, suggérant donc une conservation phylogénétique de ces mécanismes corticaux. Dans ce chapitre, nous discutons de ces similarités, tant d'un point de vue anatomique qu'électrophysiologique.

### **7.1 Similarités anatomiques**

Tout d'abord, plusieurs études impliquant l'injection de traceurs dans les divisions rostrales et caudales du cortex moteur primaire (M1) ont noté la présence de nombreuses cellules marquées à des sites précis de l'aire 5 du CPP (Johnson et al 1996; Jones et al 1978; Strick et Kim 1978; Tokuno et Tanji 1993). En particulier, les travaux anatomiques de Jones et al (1978) ont déterminé que la région MIP, soit la partie caudale de l'aire 5 du lobule pariétal supérieur, projette particulièrement vers la représentation motrice rostrale du membre antérieur. De plus, des projections spécifiques émergent de la partie dorsale de l'aire 5 et dirigées vers la division caudale de M1 ont été signalées (Johnson et al 1996; Jones et al 1978). Enfin, les travaux de Hatanaka et al (2001) ont aussi identifié une connexion ségréguée entre la région médiale du sillon intra-pariétal et la représentation motrice du membre postérieur.

Plusieurs études chez le primate ont aussi déterminé que ces régions pariétales sont organisées de façon topographique dans l'axe médio-latéral de l'hémisphère corticale (Fang et al 2005; Stepniewska et al 2005; Tokuno et Tanji 1993). En effet, l'étude anatomique de Tokuno et Tanji (1993) avait spécifiquement injecté des traceurs anatomiques rétrogrades dans les représentations motrices distales et proximales du membre antérieur. Ils ont noté une ségrégation bien définie des zones marquées au niveau de l'aire 5 : la région pariétale projetant vers la représentation distale de M1 était

située latéralement le long du sillon intra-pariétal et celle dirigée vers la représentation proximale motrice était placée plus médialement. Des travaux effectués chez le lémur galago, un prosimien plus primitif, ont également décrit une distribution similaire des connexions entre le cortex pariétal et moteur (Fang et al 2005; Stepniewska et al 2005).

La distribution topographique et l'organisation somatotopique de ces projections pariétales ressemble donc fortement à celles identifiées dans notre étude. De plus, la superposition combinée de la localisation des sites pariétaux semble indiquer que, tout comme chez le chat, l'organisation des différentes connexions pariéto-motrices du primate est légèrement chevauchée, mais compte malgré tout des zones de projections spécifiques. Ceci pourrait donc aussi suggérer la possibilité d'une divergence et une convergence d'information vers les différentes régions motrices.

Étant donné qu'il n'y a pas beaucoup de données relatives au rôle du CPP pendant la locomotion, et que la plupart des études portées sur la fonction de cette structure sont effectuées chez le primate, il serait donc intéressant de proposer que les régions pariétales identifiées dans nos études chez le chat pourraient avoir des homologues phylogénétiques chez le primate. Nous proposons donc que, chez le chat, la région pariétale située dans la partie antérieure du sillon Ansate (aire 5a), et projetant vers le côté caudal du cortex moteur, pourrait être équivalente à la région dorsale de l'aire 5 chez le singe. Parallèlement, le côté caudal du CPP félin (aire 5b) pourrait être analogue à la région MIP du primate ; non-pas juste à cause de la similarité de la disposition de ses projections cortico-corticales, mais aussi dû à l'activité fonctionnelle enregistrée dans les neurones de cette région.

## **7.2 Similarités fonctionnelles**

Les résultats de nos travaux électrophysiologiques confirment fortement cette hypothèse et nous proposons, en outre, que les deux types de populations neurales présentées dans notre deuxième étude pourraient respectivement appartenir aux deux régions pariétales identifiées dans notre analyse anatomique.

En effet, en ce qui concerne les cellules actives pendant l'enjambement de l'obstacle, la majorité de celles-ci étaient localisées dans l'aire 5a et dans la portion plus médiale de l'aire 5b (voir Figure 1 de l'article #2). Cette répartition est fidèle au résumé de la distribution des projections pariétales décrit dans la Figure 15 de l'article #1. De plus, l'activité de ces neurones est très similaire à celle enregistrée dans la partie dorsale de l'aire 5 chez le primate. Par exemple, ces cellules étaient souvent munies de champs récepteurs cutanés et répondaient au mouvement passif des membres. Ces caractéristiques sensorielles et proprioceptives ont souvent été observées dans les cellules de l'aire 5 dorsale chez le primate (Chapman et al 1984; Sakata et al 1973). De plus, une activité spécifique au contexte du mouvement a aussi été notée dans les neurones de l'aire 5, mais aucune décharge anticipatrice. En effet, plusieurs travaux utilisant des tâches de mouvements d'atteinte ont remarqué que les cellules de cette région déchargeaient lorsque le sujet tentait d'atteindre une cible dans une direction particulière, mais n'étaient pas activées par les stimuli sensoriels générés par le mouvement même (Kalaska 1996; Kalaska et al 1997; Lacquaniti et al 1995; Mountcastle et al 1975; Scott et al 1997). Ces travaux suggèrent donc, tout comme notre étude, que les neurones de cette région pariétale semblent être impliqués dans la génération des mouvements volontaires et le contrôle de leurs trajectoires, dans un contexte visuellement guidé.

Pour les cellules anticipatrices, actives avant l'initiation de l'enjambement, des populations neurales similaires ont aussi été observées chez le primate, spécifiquement dans l'aire MIP et la région PRR qui englobe celle-ci (Andersen 1997; Andersen et Buneo 2002; Colby et Duhamel 1991; Johnson et al 1996). En effet, plusieurs expériences, utilisant un signal préalable indiquant au singe de se préparer à faire un mouvement d'atteinte, ont révélé que cette région est activée avant l'initiation du mouvement (Johnson et al 1996; Kalaska 1996; Kalaska et al 1997). De plus, certains travaux ont renforcé cette théorie en démontrant que l'activité anticipatrice observée dans la région PRR codait pour l'intention d'effectuer un mouvement volontaire (atteinte ou saccades), et ils ont isolé la possibilité que ces décharges puissent être plutôt apparentés à l'état attentionnel du sujet (Andersen 1995; Kalaska 1996; Quiroga et al 2006; Snyder et al 1997, 2000a). Bien entendu, nos expériences chez le chat n'étaient

pas configurées pour prouver si l'activité anticipatrice était reliée à l'intention d'effectuer l'enjambement, mais certaines décharges observées ressemblaient tout de même singulièrement à celles observées dans les études avec délai (Kalaska et Crammond 1995; Snyder et al 1997). Enfin, notons aussi que les cellules anticipatrices enregistrées dans notre deuxième étude étaient presque toutes nettement localisées dans l'aire 5b, soit l'homologue proposé de l'aire MIP chez le primate. De plus, cette région reçoit de l'information visuelle et projette vers la partie plus rostrale du cortex moteur, qui est impliquée dans l'exécution de mouvements volontaires visuellement guidés (Drew 1993; Martin 1996; Strick et Preston 1978).

Ces similarités morphologiques et fonctionnelles sont persuasives. Elles suggèrent une conservation phylogénétique étendue de ces régions pariétales et de leurs connexions avec les régions motrices plus frontales, entre des animaux suffisamment éloignés d'un point de vue évolutif, mais avec des comportements corporels similaires (locomotion, mouvements d'atteinte, manipulation). Toutefois, bien que les processus impliqués dans l'anticipation d'un enjambement et dans la planification d'un mouvement d'atteinte soient comparables, il y a suffisamment de différences entre ces deux mécanismes pour nous obliger de maintenir une opinion réservée en ce qui concerne le rôle respectif du CPP.

## **8. Mise en perspective et autres projets connexes à nos travaux**

Les deux études que nous avons décrit dans cette thèse présentent un tableau complexe sur les interconnexions cortico-corticales du CPP avec le cortex moteur et son rôle dans les processus visuomoteurs de la locomotion. Toutefois, quelques lacunes restent à combler. En effet, étant donné qu'il n'était pas possible d'étudier l'activité électrophysiologique des neurones responsables des projections cortico-corticales identifiées dans notre étude anatomique, soit celles de la couche III de l'aire 5, il serait intéressant d'examiner aussi leur contribution aux processus visuomoteurs et de les

comparer à celles de la couche V du CPP. L'enregistrement simultanément de l'activité des cellules pariétales et motrices de la couche III serait particulièrement intéressant.

Les travaux présentés dans cette étude soulèvent aussi plusieurs questions relatives au processus d'intégration des signaux visuels, fournis aux cellules pariétales impliquées dans le mouvement d'enjambement ou la planification de celui-ci. En particulier, il serait important de déterminer si le cortex pariétal est lui-même impliqué dans l'estimation de la distance de l'obstacle ou si ce calcul est établi ailleurs, puis transmis au CPP. De plus, il est aussi important de déterminer si les décharges observées sont immédiatement transmises vers le cortex moteur, prémoteur et le cervelet, ou si elles sont raffinées d'avantage selon les circonstances ; par exemple, lorsqu'un quadrupède enjambe un obstacle, intègre l'information générée pour guider les pattes antérieures et l'utilise aussi pour entraîner les membres postérieurs au dessus de l'obstacle. Ces questions émergent du fait que le CPP n'est pas seulement une simple étape dans la chaîne corticale impliquée dans les processus visuomoteurs, mais semble plutôt constituer un grand centre cortical où l'information est intégrée, modulée et retransmise vers plusieurs de ses différentes sous-populations neurales, qui utilisent alors cette information dans un contexte particulier du mouvement.

Notre laboratoire a examiné en particulier, dans une étude électrophysiologique parallèle à celle présentée dans cette thèse, la question des cellules dont l'activité semble être reliée aux mouvements des membres postérieurs (voir annexe 1 : Lajoie et al 2010). En utilisant le même protocole comportemental de notre étude, ils ont identifié deux sous-populations de neurones, l'une active lors du passage du membre postérieur au-dessus de l'obstacle (« HL only ») et l'autre, majoritaire, qui décharge principalement entre le passage du membre antérieur et le postérieur (« FL-HL »). Puisque le chat perd tout indice visuel de l'obstacle à ces moments de l'enjambement, les auteurs suggèrent donc que les neurones enregistrés contribuent à la coordination inter-membre en estimant les attributs spatiaux et temporels de l'obstacle par rapport au corps du sujet. De plus, ils ont noté que certaines cellules pouvaient maintenir leur décharge lorsque l'obstacle était arrêté sous le corps de l'animal, suggérant donc que ces neurones pourraient emmagasiner en mémoire les caractéristiques physiques et spatiales de l'obstacle, afin de permettre à l'animal de négocier l'obstacle sans avoir à actualiser sa



position avec un nouvel échantillonnage visuel. L'activité de ces populations neurales est très intéressante pour nos propres travaux car elles indiquent une continuité potentielle des signaux pariétaux tout au long de l'enjambement d'un obstacle chez un quadrupède. Les auteurs suggèrent d'ailleurs que les cellules anticipatrices de notre étude pourraient contribuer à fournir aux cellules FL-HL, l'information relative au temps de contact et aux attributs spatiaux de l'obstacle.

Ces observations renforcent encore plus l'hypothèse du rôle du CPP dans la planification et l'exécution des mouvements volontaires visuellement guidés. Afin de confirmer le lien entre nos deux études, il serait très intéressant d'éventuellement examiner simultanément l'activité des neurones pariétaux impliqués dans la planification du mouvement et ceux responsables de la coordination des membres antérieurs et postérieurs, de l'approche de l'obstacle jusqu'au passage total du sujet au dessus de celui-ci.

## Conclusion

Les études présentées dans cette thèse consolident la place anatomique du cortex pariétal postérieur dans la voie visuelle dorsale, particulièrement au niveau de ses interconnexions avec les aires frontales motrices. Nos travaux sont aussi parmi les premiers à démontrer une implication directe du cortex pariétal dans les processus visuomoteurs et la planification de mouvements volontaires pendant la locomotion chez le chat.

Notre première étude nous a permis de décrire en grand détail l'organisation topographique fonctionnelle et la densité des projections pariétales vers les différentes régions du cortex moteur félin. Nous avons confirmé l'existence de connexions entre la partie rostrale du sillon pariétal (aire 5a) et le côté caudal du cortex moteur, mais nous avons aussi identifié une très forte projection issue du flanc caudal pariétal (aire 5a et 5b) et dirigée vers la partie motrice plus rostrale, une région connue pour être impliquée dans l'initiation de mouvements volontaires pendant la locomotion. Une comparaison de ce réseau cortico-cortical avec ceux déjà identifiés chez le primate suggère que les aires pariétales 5a et 5b du chat pourrait être analogues aux régions 5 dorsale et MIP chez le primate. Combinée aux données présentées par la littérature scientifique, ces observations suggèrent que, grâce à ces projections, le CPP participe au contrôle visuomoteur pendant la locomotion ou les mouvements d'atteinte visuellement guidés.

Grâce à l'utilisation d'un protocole permettant de dissocier la vitesse des obstacles de celle du tapis sur lequel le chat se déplace, notre deuxième étude nous a permis de constater le rôle du CPP dans l'utilisation de stimuli visuels afin d'anticiper et de moduler les modifications volontaires de la démarche. Nos travaux ont décrit deux populations neurales distinctes : l'une contribuant au contrôle de l'exécution de l'enjambement et l'autre responsable de planifier ce geste sur la base de la distance ou de la vitesse d'approche de l'obstacle. La présence de ces groupes neurales dans la couche V du CPP démontre que cette structure influence aussi les régions motrices plus frontales au travers de la boucle cortico-cérébello-thalamique, modulant ainsi les processus visuomoteurs grâce à la contribution de nombreuses structures sous-corticales.

Nos travaux renforcent donc bien l'hypothèse d'une participation du cortex pariétal postérieur dans la planification et l'exécution de mouvements volontaires pendant la locomotion. Ils s'intègrent aussi élégamment avec les autres travaux réalisés dans notre laboratoire, notamment la contribution du CPP à la coordination des membres antérieurs et postérieurs pendant l'enjambement (Lajoie et al 2010; Lajoie et Drew 2007) et la contribution de la vision à l'activité anticipatrice du CPP (Marigold et al 2011; Marigold et Drew 2011). Toutefois, plusieurs questions demeurent, en particulier relativement aux principes neuraux reliant chacune de nos études. Par exemple, il serait intéressant de déterminer la nature de la décharge des cellules anticipatrices avec l'approche de l'obstacle, particulièrement si elle est entièrement dépendante de l'influx visuel ou si d'autres modalités contribuent aussi au signal pariétal. Il serait aussi essentiel d'établir si les populations neurales identifiées dans cette étude auraient une influence sur l'activité des cellules pariétales responsables de moduler l'activité des membres postérieurs lors de leur passage au dessus de l'obstacle. Ces différents groupes sont-ils interconnectés, ou obtiennent-ils de l'information saillante au travers de différentes sources ? L'implication du CPP dans des processus visuomoteurs permettant la planification et l'ajustement de mouvements volontaires semble confirmée, mais seules de nombreuses autres études permettront de mieux identifier les aspects fins de l'emboîtement de ces mécanismes neuraux.

## Bibliographie générale

**Adkins RJ, Cegnar MR and Rafuse DD.** Differential effects of lesions of the anterior and posterior sygmoid gyri in cats. *Brain Res* 30: 411-414, 1971.

**Amos A, Armstrong DM and Marple-Horvat DE.** A ladder paradigm for studying skilled and adaptive locomotion in the cat. *J Neurosci Meths* 20: 323-340, 1987.

**Amos A, Armstrong DM and Marple-Horvat DE.** Changes in the discharge patterns of motor cortical neurones associated with volitional changes in stepping in the cat. *Neurosci Lett* 109: 107-112, 1990.

**Andersen RA and Mountcastle VB.** The influence of the angle of gaze upon the excitability of the light-sensitive neurons of the posterior parietal cortex. *J Neurosci* 3: 532-548, 1983.

**Andersen RA and Zipser D.** The role of the posterior parietal cortex in coordinate transformations for visual-motor integration. *Can J Physiol Pharmacol* 66: 488-501, 1988.

**Andersen RA, Bracewell RM, Barash S, Gnadt JW and Fogassi L.** Eye position effects on visual, memory, and saccade-related activity in areas LIP and 7a of macaque. *J Neurosci* 10: 1176-1196, 1990.

**Andersen RA, Brotchie PR and Mazzoni P.** Evidence for the lateral intraparietal area as the parietal eye field. *Curr Opin Neurobiol* 2: 840-846, 1992.

**Andersen RA.** Encoding of intention and spatial location in the posterior parietal cortex. *Cereb Cortex* 5: 457-469, 1995.

**Andersen RA.** Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352: 1421-1428, 1997.

**Andersen RA, Snyder LH, Bradley DC and Xing J.** Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu Rev Neurosci* 20: 303-330, 1997.

**Andersen RA, Snyder LH, Batista AP, Buneo CA and Cohen YE.** Posterior parietal areas specialized for eye movements (LIP) and reach (PRR) using a common coordinate frame. *Novartis Found Symp* 218: 109-122, 1998.

**Andersen RA and Buneo CA.** Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 25: 189-220, 2002.

**Andersson O, Forssberg H, Grillner S and Lindquist M.** Phasic gain control of the transmission in cutaneous reflex pathways to motoneurons during "fictive" locomotion. *Brain Res* 149: 503-507, 1978.

**Andersson O and Grillner S.** Peripheral control of the cat's step cycle. I. Phase dependent effects of ramp-movements of the hip during "fictive locomotion". *Acta physiol scand* 113: 89-101, 1981.

**Andersson O and Grillner S.** 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: 229-239, 1983.

**Andujar, J-E. and Drew, T.** Organization of posterior parietal projections to the forelimb and hindlimb representations in the motor cortex of the cat: a retrograde tracer study. *Soc.Neurosci.Abst. online*, 288.13. 2005.

**Andujar, J-E. and Drew, T.** Neurones in the posterior parietal cortex contribute to motor planning during voluntary gait modifications in cats. *Soc.Neurosci.Abst. online*, 648.16. 2006.

**Andujar JE and Drew T.** 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: 17-41, 2007.

**Andujar JE, Lajoie K and Drew T.** 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, 2010.

**Archambault PS, Caminiti R and Battaglia-Mayer A.** Cortical mechanisms for online control of hand movement trajectory: the role of the posterior parietal cortex. *Cereb Cortex* 19: 2848-2864, 2009.

**Armstrong DM and Drew T.** A simple method for extracellular recording from motor cortex neurones during locomotion in the cat. *J Physiol* 303: 14P-15P, 1980.

**Armstrong DM and Drew T.** Topographical localisation in the motor cortex of the cat for somatic afferent responses and evoked movements. *J Physiol* 350: 33-54, 1984a.

**Armstrong DM and Drew T.** Discharges of pyramidal tract and other motor cortical neurones during locomotion in the cat. *J Physiol* 346: 471-495, 1984b.

**Armstrong DM and Drew T.** Locomotor-related neuronal discharges in cat motor cortex compared with peripheral receptive fields and evoked movements. *J Physiol* 346: 497-517, 1984c.

**Armstrong DM and Edgley S.** Discharges of nucleus interpositus neurones during locomotion in the cat. *J Physiol* 351: 411-432, 1984.

**Armstrong DM and Drew T.** Electromyographic responses evoked in muscles of the forelimb by intracortical stimulation in the cat. *J Physiol* 367: 309-326, 1985a.

**Armstrong DM and Drew T.** Forelimb electromyographic responses to motor cortex stimulation during locomotion in the cat. *J Physiol* 367: 327-351, 1985b.

**Armstrong DM.** Supraspinal contributions to the initiation and control of locomotion in the cat. *Prog Neurobiol* 26: 273-361, 1986.

**Armstrong DM and Marple-Horvat DE.** Role of the cerebellum and motor cortex in the regulation of visually controlled locomotion. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 443-455, 1996.

**Arshavsky YI, Berkinblit MB, Fukson OI, Gelfand IM and Orlovsky GN.** Recordings of neurones of the dorsal spinocerebellar tract during evoked locomotion. *Brain Res* 43: 272-275, 1972a.

**Arshavsky YI, Berkinblit MB, Fukson OI, Gelfand IM and Orlovsky GN.** Origin of modulation in neurones of the ventral spinocerebellar tract during locomotion. *Brain Res* 43: 276-279, 1972b.

**Assaiante C, Marchand AR and Amblard B.** Discrete visual samples may control locomotor equilibrium and foot positioning in man. *J Motor Behav* 21: 72-91, 1989.

**Avendano C, Rausell F and Reinoso-Suarez F.** Thalamic projections to areas 5a and 5b of the parietal cortex in the cat: a retrograde horseradish peroxidase study. *J Neurosci* 5: 1446-1470, 1985.

**Avendano C, Rausell E, Perez-Aguilar D and Isorna S.** Organization of the association cortical afferent connections of area 5: A retrograde tracer study in the cat. *J Comp Neurol* 278: 1-33, 1988.

**Babb RS, Waters RS and Asanuma H.** Corticocortical connections to the motor cortex from the posterior parietal lobe (areas 5a, 5b, 7) in the cat demonstrated by the retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Exp Brain Res* 54: 476-484, 1984.

**Baken BC, Dietz V and Duysens J.** Phase-dependent modulation of short latency cutaneous reflexes during walking in man. *Brain Res* 1031: 268-275, 2005.

**Barbeau H and Rossignol S.** Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat. *Brain Res* 412: 84-95, 1987.

**Bardy BG, Warren WH, Jr. and Kay BA.** Motion parallax is used to control postural sway during walking. *Exp Brain Res* 111: 271-282, 1996.

**Bardy BG and Warren WH, Jr.** Visual control of braking in goal-directed action and sport. *J Sports Sci* 15: 607-620, 1997.

**Barthelemy D, Leblond H and Rossignol S.** Characteristics and mechanisms of locomotion induced by intraspinal microstimulation and dorsal root stimulation in spinal cats. *J Neurophysiol* 97: 1986-2000, 2007.

**Batista AP, Buneo CA, Snyder LH and Andersen RA.** Reach plans in eye-centered coordinates. *Science* 285: 257-260, 1999.

**Batista AP and Andersen RA.** The parietal reach region codes the next planned movement in a sequential reach task. *J Neurophysiol* 85: 539-544, 2001.

**Battaglia-Mayer A, Ferraina S, Genovesio A, Marconi B, Squatrito S, Molinari M, Lacquaniti F and Caminiti R.** Eye-hand coordination during reaching. II. An analysis of the relationships between visuomanual signals in parietal cortex and parieto-frontal association projections. *Cereb Cortex* 11: 528-544, 2001.

**Bekkering H and Neggers SF.** Visual search is modulated by action intentions. *Psychol Sci* 13: 370-374, 2002.

**Beloozerova IN and Sirota MG.** Role of motor cortex in control of locomotion. In: *Stance and Motion: Facts and concepts*, edited by Gurfinkel VS, Ioffe ME, Massion J and Roll JP. New York: *Plenum Press*, p. 163-176, 1988.

**Beloozerova IN and Sirota MG.** The role of the motor cortex in the control of accuracy of locomotor movements in the cat. *J Physiol* 461: 1-25, 1993.

**Beloozerova IN and Sirota MG.** Integration of motor and visual information in the parietal area 5 during locomotion. *J Neurophysiol* 90: 961-971, 2003.

**Bem T, Górska T, Majczynski H and Zmyslowski W.** Different patterns of fore-hindlimb coordination during overground locomotion in cats with ventral and lateral spinal lesions. *Exp Brain Res* 104: 70-80, 1995.



**Bernhard CG, Bohm E and Petersen I.** Investigations on the organization of the corticospinal system in monkeys (*Macaca mulatta*). *Acta physiol scand* 29 (Suppl 106): 79-105, 1953.

**Bouyer LJ and Rossignol S.** Contribution of cutaneous inputs from the hindpaw to the control of locomotion. I. Intact cats. *J Neurophysiol* 90: 3625-3639, 2003a.

**Bouyer LJ and Rossignol S.** Contribution of cutaneous inputs from the hindpaw to the control of locomotion. II. Spinal cats. *J Neurophysiol* 90: 3640-3653, 2003b.

**Bracewell RM, Mazzoni P, Barash S and Andersen RA.** Motor intention activity in the macaque's lateral intraparietal area. II. Changes of motor plan. *J Neurophysiol* 76: 1457-1464, 1996.

**Brotchie PR, Andersen RA, Snyder LH and Goodman SJ.** Head position signals used by parietal neurons to encode locations of visual stimuli. *Nature* 375: 232-235, 1995.

**Brown TG.** The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. *Proc Roy Soc B* 84: 308-319, 1911.

**Brown TG.** On the nature of the fundamental activity of the nervous centres together with an analysis of the conditioning of rhythmic activity in progression and a theory of the evolution of function in the nervous system. *J Physiol* 48: 18-46, 1914.

**Bruggeman H, Zosh W and Warren WH.** Optic flow drives human visuo-locomotor adaptation. *Curr Biol* 17: 2035-2040, 2007.

**Brustein E and Rossignol S.** Recovery of locomotion after ventral and ventrolateral spinal lesions in the cat. I. Deficits and adaptive mechanisms. *J Neurophysiol* 80: 1245-1267, 1998.

**Buford JA and Smith JL.** Adaptive control for backward quadrupedal walking. II. Hindlimb muscle synergies. *J Neurophysiol* 64: 756-766, 1990.

**Buford JA, Zernicke RF and Smith JL.** Adaptive control for backward quadrupedal walking. I. Posture and hindlimb kinematics. *J Neurophysiol* 64: 745-755, 1990.

**Buneo CA, Jarvis MR, Batista AP and Andersen RA.** Direct visuomotor transformations for reaching. *Nature* 416: 632-636, 2002.

**Burton H and Kopf EM.** Ipsilateral cortical connections from the second and fourth somatic sensory areas in the cat. *J Comp Neurol* 225: 527-553, 1984.

**Calton JL, Dickinson AR and Snyder LH.** Non-spatial, motor-specific activation in posterior parietal cortex. *Nat Neurosci* 5: 580-588, 2002.

**Caminiti R, Ferraina S and Johnson PB.** The sources of visual information to the primate frontal lobe: a novel role for the superior parietal lobule. *Cereb Cortex* 6: 319-328, 1996.

**Canedo A.** Primary motor cortex influences on the descending and ascending systems. *Prog Neurobiol* 51: 287-335, 1997.

**Cerminara NL, Edge AL, Marple-Horvat DE and Apps R.** The lateral cerebellum and visuomotor control. *Prog Brain Res* 148: 213-226, 2005.

**Chambers WW and Sprague JM.** Functional localization in the cerebellum. I. Organisation in longitudinal cortico-nuclear zones and their contribution to the control of posture, both extrapyramidal and pyramidal. *J Comp Neurol* 103: 105-129, 1955.

**Chambers WW and Liu CN.** Corticospinal tract of the cat: an attempt to correlate the pattern of degeneration with deficits in reflex activity following neocortical lesions. *J Comp Neurol* 108: 23-55, 1957.

**Chang SW, Dickinson AR and Snyder LH.** Limb-specific representation for reaching in the posterior parietal cortex. *J Neurosci* 28: 6128-6140, 2008.

**Chapman CE, Spidalieri G and Lamarre Y.** Discharge properties of area 5 neurones during arm movements triggered by sensory stimuli in the monkey. *Brain Res* 309: 63-77, 1984.

**Cisek P, Crammond DJ and Kalaska JF.** Neural activity in primary motor and dorsal premotor cortex in reaching tasks with the contralateral versus ipsilateral arm. *J Neurophysiol* 89: 922-942, 2003.

**Clower DM, Hoffman JM, Votaw JR, Faber TL, Woods RP and Alexander GE.** Role of posterior parietal cortex in the recalibration of visually guided reaching. *Nature* 383: 618-621, 1996.

**Clower DM and Boussaoud D.** Selective use of perceptual recalibration versus visuomotor skill acquisition. *J Neurophysiol* 84: 2703-2708, 2000.

**Cohen YE and Andersen RA.** A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nat Rev Neurosci* 3: 553-562, 2002.

**Colby CL, Gattass R, Olson CR and Gross CG.** Topographical organization of cortical afferents to extrastriate visual area PO in the macaque: a dual tracer study. *J Comp Neurol* 269: 392-413, 1988.

**Colby CL and Duhamel JR.** Heterogeneity of extrastriate visual areas and multiple parietal areas in the macaque monkey. *Neuropsychologia* 29: 517-537, 1991.

**Colby CL, Duhamel JR and Goldberg ME.** Ventral intraparietal area of the macaque: anatomic location and visual response properties. *J Neurophysiol* 69: 902-914, 1993.

**Colby CL, Duhamel JR and Goldberg ME.** Oculocentric spatial representation in parietal cortex. *Cereb Cortex* 5: 470-481, 1995.

**Colby CL and Duhamel JR.** Spatial representations for action in parietal cortex. *Brain Res Cogn Brain Res* 5: 105-115, 1996.

- Colby CL, Duhamel JR and Goldberg ME.** Visual, presaccadic, and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. *J Neurophysiol* 76: 2841-2852, 1996.
- Colby CL and Goldberg ME.** Space and attention in parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 22: 319-349, 1999.
- Conway BA, Hultborn H and Kiehn O.** Proprioceptive input resets central locomotor rhythm in the spinal cat. *Exp Brain Res* 68: 643-656, 1987.
- Coulter JD.** Sensory transmission through lemniscal pathway during voluntary movement in the cat. *J Neurophysiol* 37: 831-845, 1974.
- Coulter JD and Jones EG.** Differential distribution of corticospinal projections from individual cytoarchitectonic fields in the monkey. *Brain Res* 129: 335-340, 1977.
- Craig AD, Jr., Linington AJ and Kniffki K-D.** Significant differences in the retrograde labelling of spinothalamic tract cells by horseradish peroxidase and the fluorescent tracers fast blue and diamidino yellow. *Exp Brain Res* 74: 431-436, 1989.
- Crammond DJ and Kalaska JF.** Neuronal activity in primate parietal cortex area 5 varies with intended movement direction during an instructed-delay period. *Exp Brain Res* 76: 458-462, 1989.
- Culham JC, Danckert SL, DeSouza JF, Gati JS, Menon RS and Goodale MA.** Visually guided grasping produces fMRI activation in dorsal but not ventral stream brain areas. *Exp Brain Res* 153: 180-189, 2003.
- Culham JC, Cavina-Pratesi C and Singhal A.** The role of parietal cortex in visuomotor control: what have we learned from neuroimaging? *Neuropsychologia* 44: 2668-2684, 2006.
- Darian-Smith C.** Monkey models of recovery of voluntary hand movement after spinal cord and dorsal root injury. *ILAR J* 48: 396-410, 2007.

**Darian-Smith I, Isbister J, Mok H and Yokota T.** Somatic sensory cortical projection areas excited by tactile stimulation of the cat: a triple representation. *J Physiol* 182: 671-689, 1966.

**Degtyarenko AM, Zavadskaya TV and Baev KV.** Mechanisms of supraspinal correction of locomotor activity generator. *Neuroscience* 52: 323-332, 1993.

**Desimone R and Ungerleider LG.** Multiple visual areas in the caudal superior temporal sulcus of the macaque. *J Comp Neurol* 248: 164-189, 1986.

**Desmurget M, Epstein CM, Turner RS, Prablanc C, Alexander GE and Grafton ST.** Role of the posterior parietal cortex in updating reaching movements to a visual target. *Nat Neurosci* 2: 563-567, 1999.

**Desmurget M and Grafton S.** Forward modeling allows feedback control for fast reaching movements. *Trends Cogn Sci* 4: 423-431, 2000.

**Desmurget M, Grea H, Grethe JS, Prablanc C, Alexander GE and Grafton ST.** Functional anatomy of nonvisual feedback loops during reaching: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 21: 2919-2928, 2001.

**Desmurget M, Turner RS, Prablanc C, Russo GS, Alexander GE and Grafton ST.** Updating target location at the end of an orienting saccade affects the characteristics of simple point-to-point movements. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 31: 1510-1536, 2005.

**Donelan JM and Pearson KG.** Contribution of sensory feedback to ongoing ankle extensor activity during the stance phase of walking. *Can J Physiol Pharmacol* 82: 589-598, 2004.

**Drew T and Rossignol S.** Phase-dependent responses evoked in limb muscles by stimulation of medullary reticular formation during locomotion in thalamic cats. *J Neurophysiol* 52: 653-675, 1984.

**Drew T and Rossignol S.** Forelimb responses to cutaneous nerve stimulation during locomotion in intact cats. *Brain Res* 329: 323-328, 1985.

**Drew T, Dubuc R and Rossignol S.** Discharge patterns of reticulospinal and other reticular neurons in chronic, unrestrained cats walking on a treadmill. *J Neurophysiol* 55: 375-401, 1986.

**Drew T and Rossignol S.** Studies on the medial reticular formation during locomotion in chronic cats using microstimulation and unit recording. In: Neurobiology of vertebrate locomotion, edited by Grillner S, Stein PSG, Stuart DG, Forsberg H and Herman RM. New York: *Macmillan Press Ltd.*, p. 73-76, 1986.

**Drew T and Rossignol S.** A kinematic and electromyographic study of cutaneous reflexes evoked from the forelimb of unrestrained walking cats. *J Neurophysiol* 57: 1160-1184, 1987.

**Drew T.** Motor cortical cell discharge during voluntary gait modification. *Brain Res* 457: 181-187, 1988.

**Drew T.** Functional organization within the medullary reticular formation of the intact unanesthetized cat. III. Microstimulation during locomotion. *J Neurophysiol* 66: 919-938, 1991a.

**Drew T.** The role of the motor cortex in the control of gait modification in the cat. In: Neurobiological basis of human locomotion, edited by Shimamura M, Grillner S and Edgerton VR. Tokyo: *Japan Scientific Societies Press*, p. 201-212, 1991b.

**Drew T.** Visuomotor coordination in locomotion. *Current Opinion in Neurobiol* 1: 652-657, 1991c.

**Drew T.** Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *J Neurophysiol* 70: 179-199, 1993.

**Drew T, Jiang W, Kably B and Lavoie S.** Role of the motor cortex in the control of visually triggered gait modifications. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 426-442, 1996.

**Drew T.** Neuronal mechanisms for the adaptive control of locomotion in the cat. In: Proceedings of the International Symposium on adaptive motion of animals and machines, p. 1-12, 2000.

**Drew T, Jiang W and Widajewicz W.** Contributions of the motor cortex to the control of the hindlimbs during locomotion in the cat. *Brain Res Rev* 40: 178-191, 2002.

**Drew T, Prentice S and Schepens B.** Cortical and brainstem control of locomotion. *Prog Brain Res* 143: 251-261, 2004.

**Drew T, Kalaska J and Krouchev N.** Muscle synergies during locomotion in the cat: a model for motor cortex control. *J Physiol* 586: 1239-1245, 2008a.

**Drew T, Andujar JE, Lajoie K and Yakovenko S.** Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Res Rev* 57: 199-211, 2008b.

**Drew, T and Marigold, D. S.** The effect of manipulation of visual input on the discharge activity of cells in the posterior parietal cortex during voluntary gait modifications in the cat. *Soc.Neurosci.Abst. online.* 2008.

**Dubuc R, Brocard F, Antri M, Fenelon K, Gariepy JF, Smetana R, Menard A, Le RD, Viana Di PG, Pearlstein E, Sirota MG, Derjean D, St-Pierre M, Zielinski B, Auclair F and Veilleux D.** Initiation of locomotion in lampreys. *Brain Res Rev* 57: 172-182, 2008.

**Duhamel JR, Colby CL and Goldberg ME.** The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. *Science* 255: 90-92, 1992a.

**Duhamel JR, Goldberg ME, Fitzgibbon EJ, Sirigu A and Grafman J.** Saccadic dysmetria in a patient with a right frontoparietal lesion. The importance of corollary discharge for accurate spatial behaviour. *Brain* 115 ( Pt 5): 1387-1402, 1992b.

**Dum RP and Strick PL.** The corticospinal system: a structural framework for the central control of movement. In: Handbook of physiology: Section 12, Exercise:

regulation and integration of multiple systems, edited by Rowell LB and Shepherd JT. Oxford: *American Physiological Society*, p. 217-254, 1996.

**Dum RP and Strick PL.** Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiol Behav* 77: 677-682, 2002.

**Duysens J and Pearson KG.** Inhibition of flexor burst generation by loading ankle extensor muscles in walking cats. *Brain Res* 187: 321-332, 1980.

**Duysens J, Tax AA, Murrer L and Dietz V.** Backward and forward walking use different patterns of phase-dependent modulation of cutaneous reflexes in humans. *J Neurophysiol* 76: 301-310, 1996.

**Eccles JC and Lundberg A.** Integrative pattern of Ia synaptic actions on motoneurons of hip and knee muscles. *J Physiol* 144: 271-298, 1958.

**Eccles JC, Nicoll RA, Schwarz DWF, Taborikova H and Willey TJ.** Reticulospinal neurons with and without monosynaptic inputs from cerebellar nuclei. *J Neurophysiol* 38: 513-530, 1975.

**Edgerton VR, Grillner S, Sjoström A and Zangger P.** Central generation of locomotion in vertebrate. In: Neural control of locomotion, edited by Herman RM, Grillner S, Stein PSG and Stuart DG. New York, London: *Plenum Press*, p. 439-464, 1976.

**Ehrsson HH, Fagergren A, Jonsson T, Westling G, Johansson RS and Forssberg H.** Cortical activity in precision- versus power-grip tasks: an fMRI study. *J Neurophysiol* 83: 528-536, 2000.

**Eidelberg E and Yu J.** Effects of corticospinal lesions upon treadmill locomotion by cats. *Exp Brain Res* 43: 101-103, 1981.

**Eidelberg E.** Consequences of spinal cord lesions upon motor function, with special reference to locomotor activity. *Prog Neurobiol* 17: 185-202, 1981.



**Engberg I and Lundberg A.** An electromyographic analysis of muscular activity in the hindlimb of the cat during unrestrained locomotion. *Acta physiol scand* 75: 614-630, 1969.

**Fabre M and Buser P.** Effects of lesioning the anterior suprasylvian cortex on visuo-motor guidance performance in the cat. *Exp Brain Res* 41: 81-88, 1981.

**Faglioni P.** Anatomical and functional specialization of the cortex and the organization of gestures. An animal experimental contribution to the study of apraxia. *Cortex* 1-32, 1979.

**Fajen BR and Warren WH.** Go with the flow. *Trends in Cognitive Sciences* 4: 369-370, 2000.

**Fang PC, Stepniewska I and Kaas JH.** Ipsilateral cortical connections of motor, premotor, frontal eye, and posterior parietal fields in a prosimian primate, *Otolemur garnetti*. *J Comp Neurol* 490: 305-333, 2005.

**Felleman DJ and Van Essen DC.** Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1: 1-47, 1991.

**Ferraina S, Johnson PB, Garasto MR, Battaglia-Mayer A, Ercolani L, Bianchi L, Lacquaniti F and Caminiti R.** Combination of hand and gaze signals during reaching: activity in parietal area 7 m of the monkey. *J Neurophysiol* 77: 1034-1038, 1997a.

**Ferraina S, Garasto MR, Battaglia-Mayer A, Ferraresi P, Johnson PB, Lacquaniti F and Caminiti R.** Visual control of hand-reaching movement: activity in parietal area 7m. *Eur J Neurosci* 9: 1090-1095, 1997b.

**Ferrier D.** Experiments on the brain of monkeys. *Proc R Soc Lond* 23: 409-430, 1875.

**Fishman RS.** Brain wars: passion and conflict in the localization of vision in the brain. *Doc Ophthalmol* 89: 173-184, 1995.

- Forsberg H, Grillner S and Rossignol S.** Phase dependent reflex reversal during walking in chronic spinal cats. *Brain Res* 85: 103-107, 1975.
- Forsberg H, Grillner S and Rossignol S.** Phasic gain control of reflexes from the dorsum of the paw during spinal locomotion. *Brain Res* 132: 121-139, 1977.
- Forsberg H.** Stumbling corrective reaction: a phase-dependent compensatory reaction during locomotion. *J Neurophysiol* 42: 936-953, 1979.
- Forsberg H, Grillner S, Halbertsma J and Rossignol S.** The locomotion of the low spinal cat: II. Interlimb coordination. *Acta physiol scand* 108: 283-295, 1980.
- Fowler GA and Sherk H.** Gaze during visually-guided locomotion in cats. *Behavioural Brain Research* 139: 83-96, 2003.
- Frigon A, Barriere G, Fenelon K and Yakovenko S.** Conceptualizing the mammalian locomotor central pattern generator with modelling. *J Physiol* 580: 363-364, 2007.
- Fritsch B.** Fast axonal diffusion of 3000 molecular weight dextran amines. *J Neurosci Methods* 50: 95-103, 1993.
- Gallese V, Murata A, Kaseda M, Niki N and Sakata H.** Deficit of hand preshaping after muscimol injection in monkey parietal cortex. *Neuroreport* 5: 1525-1529, 1994.
- Garraghty PE, Pons TP, Huerta MF and Kaas JH.** Somatotopic organization of the third somatosensory area (SIII) in cats. *Somatosens Res* 4: 333-357, 1987.
- Gee AL, Ipata AE, Gottlieb J, Bisley JW and Goldberg ME.** Neural enhancement and pre-emptive perception: the genesis of attention and the attentional maintenance of the cortical salience map. *Perception* 37: 389-400, 2008.
- Georgopoulos AP and Grillner S.** Visuomotor coordination in reaching and locomotion. *Science* 245: 1209-1210, 1989.
- Ghez C and Pisa M.** Inhibition of afferent transmission in cuneate nucleus during voluntary movement in the cat. *Brain Res* 40: 145-151, 1972.

**Ghosh S.** Comparison of the cortical connections of areas 4 gamma and 4 delta in the cat cerebral cortex. *J Comp Neurol* 388: 371-396, 1997a.

**Ghosh S.** Ipsilateral cortical connections of area 6 in the cat cerebral cortex. *J Comp Neurol* 388: 397-414, 1997b.

**Gibson JJ.** Visual controlled locomotion and visual orientation in animals. *British J Psychol* 49: 182-194, 1958.

**Gibson JJ.** What give rise to the perception of motion? *Psychol Rev* 75: 335-346, 1968.

**Gibson JJ.** The Perception of Visual Surfaces, (Reprinted from American-Journal of Psychology, Vol 63, 367-384, 1950). *American Journal of Psychology* 100: 646-664, 1987.

**Glendinning DS, Cooper BY, Vierck CJ, Jr. and Leonard CM .** Altered precision grasping in stump-tail macaques after fasciculus cuneatus lesions. *Somatosens Mot Res* 9: 61-73, 1992.

**Glover JC, Petursdottir G and Jansen JK.** Fluorescent dextran-amines used as axonal tracers in the nervous system of the chicken embryo. *J Neurosci Methods* 18: 243-254, 1986.

**Gnadt JW and Andersen RA.** Memory related motor planning activity in posterior parietal cortex of macaque. *Exp Brain Res* 70: 216-220, 1988.

**Gold JI and Mazurek ME.** Posterior parietal cortex: not just where, but how. *Nat Neurosci* 5: 506-508, 2002.

**Goldberg JM and Fernandez C.** Vestibular mechanisms. *Annu Rev Physiol* 37: 129-162, 1975.

**Goldberg ME, Colby CL and Duhamel JR.** Representation of visuomotor space in the parietal lobe of the monkey. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 55: 729-739, 1990.

**Goodale MA, Milner AD, Jakobson LS and Carey DP.** A neurological dissociation between perceiving objects and grasping them. *Nature* 349: 154-156, 1991.

**Goodale MA and Milner AD.** Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci* 15: 20-25, 1992.

**Goodale MA.** Visuomotor modules in the vertebrate brain. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 390-400, 1996.

**Goodale MA.** Visuomotor control: Where does vision end and action begin? *Curr Biol* 8: R489-R491, 1998.

**Gorassini MA, Prochazka A, Hiebert GW and Gauthier MJA.** Corrective responses to loss of ground support during walking. I. Intact cats. *J Neurophysiol* 71: 603-610, 1994.

**Gordon AM, Lee JH, Flament D, Ugurbil K and Ebner TJ.** Functional magnetic resonance imaging of motor, sensory, and posterior parietal cortical areas during performance of sequential typing movements. *Exp Brain Res* 121: 153-166, 1998.

**Gorska T, Bem T and Majczynski H.** Locomotion in cats with ventral spinal lesions: support patterns and duration of support phases during unrestrained walking. *Acta Neurobiol Expt* 50: 191-200, 1990.

**Gosselin-Kessiby N, Messier J and Kalaska JF.** Evidence for automatic on-line adjustments of hand orientation during natural reaching movements to stationary targets. *J Neurophysiol* 99: 1653-1671, 2008.

**Gottlieb JP, Kusunoki M and Goldberg ME.** The representation of visual salience in monkey parietal cortex. *Nature* 391: 481-484, 1998.

**Gramsbergen A.** Postural control in man: the phylogenetic perspective. *Neural Plast* 12: 77-88, 2005.

**Graziano MS, Andersen RA and Snowden RJ.** Tuning of MST neurons to spiral motions. *J Neurosci* 14: 54-67, 1994.

**Grea H, Pisella L, Rossetti Y, Desmurget M, Tilikete C, Grafton S, Prablanc C and Vighetto A.** A lesion of the posterior parietal cortex disrupts on-line adjustments during aiming movements. *Neuropsychologia* 40: 2471-2480, 2002.

**Grillner S and Zangger P.** How detailed is the central pattern generation for locomotion. *Brain Res* 88: 367-371, 1975.

**Grillner S and Rossignol S.** On the initiation of the swing phase of locomotion in chronic spinal cats. *Brain Res* 146: 269-277, 1978.

**Grillner S and Zangger P.** On the central generation of locomotion in the low spinal cat. *Exp Brain Res* 34: 241-261, 1979.

**Grillner S.** Control of locomotion in bipeds, tetrapods and fish. In: Handbook of Physiology, Vol II, Part 2, edited by Brooks VB. Bethesda, Maryland: *American Physiological Society*, p. 1179-1236, 1981.

**Grillner S and Wallen P.** Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrates. *Ann Rev Neurosci* 8: 233-261, 1985.

**Gross RG and Grossman M.** Update on apraxia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 8: 490-496, 2008.

**Grossberg S, Mingolla E and Pack C.** A neural model of motion processing and visual navigation by cortical area MST. *Cereb Cortex* 9: 878-895, 1999.

**Gunturkin O, Melsbach G, Horster W and Daniel S.** Different sets of afferents are demonstrated by the fluorescent tracers Fast Blue and Rhodamine. *J Neurosci Meth* 49: 103-111, 1993.

**Haaland KY, Harrington DL and Knight RT.** Neural representations of skilled movement. *Brain* 123 ( Pt 11): 2306-2313, 2000.

**Halligan PW and Marshall JC.** Graphic neglect--more than the sum of the parts. *Neuroimage* 14: S91-S97, 2001.

**Hamel-Paquet C, Sergio LE and Kalaska JF.** Parietal Area 5 Activity Does Not Reflect the Differential Time-Course of Motor Output Kinetics During Arm-Reaching and Isometric-Force Tasks. *J Neurophysiol* 95: 3353-3370, 2006.

**Hamzei F, Dettmers C, Rijntjes M, Glauche V, Kiebel S, Weber B and Weiller C.** Visuomotor control within a distributed parieto-frontal network. *Exp Brain Res* 146: 273-281, 2002.

**Harris JM and Rogers BJ.** Going against the flow. *Trends in Cognitive Sciences* 3: 449-450, 1999.

**Harris JM and Bonas W.** Optic flow and scene structure do not always contribute to the control of human walking. *Vision Research* 42: 1619-1626, 2002.

**Hassler R and Muhs-Clement K.** Architektonischer aufbau des sensorischen und parietalen cortex der katze. *J Hirnforsch* 6: 377-420, 1964.

**Hatanaka N, Nambu A, Yamashita A, Takada M and Tokuno H.** Somatotropic arrangement and corticospinal inputs of the hindlimb region of the primary motor cortex in the macaque monkey. *Neurosci Res* 40: 9-22, 2001.

**Hicheur H, Pham QC, Arechavaleta G, Laumond JP and Berthoz A.** The formation of trajectories during goal-oriented locomotion in humans. I. A stereotyped behaviour. *Eur J Neurosci* 26: 2376-2390, 2007.

**Hiebert GW, Gorassini MA, Jiang W, Prochazka A and Pearson KG.** Corrective responses to loss of ground support during walking. II. Comparison of intact and chronic spinal cats. *J Neurophysiol* 71: 611-622, 1994.

**Hiebert GW, Whelan PJ, Prochazka A and Pearson KG.** Contribution of hind limb flexor muscle afferents to the timing of phase transitions in the cat step cycle. *J Neurophysiol* 75: 1126-1137, 1996.

**Hiebert GW and Pearson KG.** Contribution of sensory feedback to the generation of extensor activity during walking in the decerebrate cat. *J Neurophysiol* 81: 758-770, 1999.

**Hirai N.** Input-output relations of lobules I and II of the cerebellar anterior lobe vermis in connexion with neck and vestibulospinal reflexes in the cat. *Neurosci Res* 4: 167-184, 1987.

**Hollands MA and Marple-Horvat DE.** Coordination of eye and leg movements during visually guided stepping. *Journal of motor behavior* 33: 205-216, 2001.

**Hopkins B, Churchill A, Vogt S and Ronnqvist L.** Braking reaching movements: a test of the constant tau-dot strategy under different viewing conditions. *J Mot Behav* 36: 3-12, 2004.

**Horne MK and Butler EG.** The role of the cerebello-thalamo-cortical pathway in skilled movement. *Prog Neurobiol* 46: 199-213, 1995.

**Hoshi E and Tanji J.** 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, 2004.

**Hubel DH.** Cortical unit responses to visual stimuli in nonanesthetized cats. *Am J Ophthalmol* 46: 110-121, 1958.

**Hyvarinen J and Poranen A.** Function of the parietal associative area 7 as revealed from cellular discharges in alert monkeys. *Brain* 97: 673-692, 1974.

**Hyvarinen J.** Posterior parietal lobe of the primate brain. *Physiol Rev* 62: 1060-1129, 1982.

**Illert M, Lundberg A and Tanaka R.** Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 1. Pyramidal effects on motoneurons. *Exp Brain Res* 26: 509-519, 1976.

**Ingram WR and Ranson SW.** Effects of lesions in the red nuclei in cats. *Arch Neurol Psychiat* 28: 483-512, 1932.

**Ipekchyan NM and Baklavadzhyan OG.** Projections from Areas 5 and 7 to Subdivisions of the Cat Sensorimotor Cortex. *Neurophysiology* 20: 229-235, 1988.

**Ipekchyan NM.** Quantitative characteristics of the associative projections of field 4y to subfields of the sensorimotor and parietal cortex of the cat. *Neurosci Behav Physiol* 36: 265-269, 2006.

**Iriki A, Tanaka M and Iwamura Y.** Coding of modified body schema during tool use by macaque postcentral neurones. *Neuroreport* 7: 2325-2330, 1996.

**Jackson SR, Newport R, Husain M, Harvey M and Hindle JV.** Reaching movements may reveal the distorted topography of spatial representations after neglect. *Neuropsychologia* 38: 500-507, 2000.

**Jankowska E, Jukes MG, Lund S and Lundberg A.** Reciprocal innervation through interneuronal inhibition. *Nature* 206: 198-199, 1965.

**Jankowska E, Jukes MGM, Lund S and Lundberg A.** 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: 369-388, 1967a.

**Jankowska E, Jukes MGM, Lund S and Lundberg A.** The effects of DOPA on the spinal cord. 6. Half centre organization of interneurons transmitting effects from the flexor reflex afferents. *Acta physiol scand* 70: 389-402, 1967b.

**Jasper H, Lender and Rasmussen T.** Evoked potentials from the exposed somatosensory cortex in man. *J Nerv Ment Dis* 130: 526-537, 1960.

**Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G and Sakata H.** Grasping objects: The cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci* 18: 314-320, 1995.



**Jiang W and Drew T.** 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, 1996.

**Johnson PB, Ferraina S and Caminiti R.** Cortical networks for visual reaching. *Exp Brain Res* 97: 361-365, 1993.

**Johnson PB, Ferraina S, Bianchi L and Caminiti R.** Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb Cortex* 6: 102-119, 1996.

**Jones EG and Powell TP.** An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain* 93: 793-820, 1970.

**Jones EG, Coulter JD and Hendry SHC.** Intracortical connections of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *J Comp Neurol* 181: 291-348, 1978.

**Jordan LM.** Initiation of locomotion in mammals. *Ann N Y Acad Sci* 860: 83-93, 1998.

**Kably B and Drew T.** The corticoreticular pathway in the cat: I. Projection patterns and collaterization. *J Neurophysiol* 80: 389-405, 1998a.

**Kably B and Drew T.** The corticoreticular pathway in the cat: II. discharge characteristics of neurones in area 4 during voluntary gait modifications. *J Neurophysiol* 80: 406-424, 1998b.

**Takei S, Yagi J, Wannier T, Na J and Shinoda Y.** Cerebellar and cerebral inputs to corticocortical and corticofugal neurons in areas 5 and 7 in the cat. *J Neurophysiol* 74: 400-412, 1995.

**Takei S, Futami T and Shinoda Y.** Projection pattern of single corticocortical fibers from the parietal cortex to the motor cortex. *Neuroreport* 7: 2369-2372, 1996.

**Kakei S, Wannier T and Shinoda Y.** Input from the cerebellum and motor cortical areas to the parietal association cortex. In: *Parietal lobe contributions to orientation in 3D space*, edited by *Thier P and Karnath H-O*. p. 35-55, 1997.

**Kalaska JF, Caminiti R and Georgopoulos AP.** 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: 247-260, 1983.

**Kalaska JF, Cohen DAD, Prud'homme M and Hyde ML.** Parietal area 5 neuronal activity encodes movement kinematics, not movement dynamics. *Exp Brain Res* 80: 351-364, 1990.

**Kalaska JF and Crammond DJ.** Cerebral cortical mechanisms of reaching movements. *Science* 255: 1517-1523, 1992.

**Kalaska JF and Drew T.** Motor cortex and visuomotor behavior. *Exercise Sport Sci Rev* 21: 397-436, 1993.

**Kalaska JF and Crammond DJ.** Deciding not to GO: neuronal correlates of response selection in a GO/NOGO task in primate premotor and parietal cortex. *Cereb Cortex* 5: 410-428, 1995.

**Kalaska JF.** Parietal cortex area 5 and visuomotor behavior. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 483-498, 1996.

**Kalaska JF, Scott SH, Cisek P and Sergio LE.** Cortical control of reaching movements. *Curr Opin Neurobiol* 7: 849-859, 1997.

**Kalaska JF, Cisek P and Gosselin-Kessiby N.** Mechanisms of selection and guidance of reaching movements in the parietal lobe. *Adv Neurol* 93: 97-119, 2003.

**Kermadi I, Liu Y, Tempini A, Calciati E and Rouiller EM.** 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, 1998.

**Kriellaars DJ, Brownstone RM, Noga BR and Jordan LM.** Mechanical entrainment of fictive locomotion in the decerebrate cat. *J Neurophysiol* 71: 2074-2086, 1994.

**Krouchev N, Kalaska J and Drew T.** Sequential activation of muscle synergies during locomotion in the intact cat as revealed by cluster analysis and direct decomposition. *J Neurophysiol* 96: 1991-2010, 2006.

**Kuypers HGJM.** The organization of the "motor system". *Int J Neurol* 4: 78-91, 1963.

**Kuypers HGJM.** Anatomy of the descending pathways. In: Handbook of neurophysiology, Vol II, Part 1, edited by Brooks V. Bethesda, Maryland: *American Physiological Society*, p. 597-666, 1981.

**LaBella LA, Niechaj A and Rossignol S.** Low-threshold, short-latency cutaneous reflexes during fictive locomotion in the "semi-chronic" spinal cat. *Exp Brain Res* 91: 236-248, 1992.

**Lacquaniti F, Guigon E, Bianchi L, Ferraina S and Caminiti R.** Representing spatial information for limb movement: role of area 5 in the monkey. *Cereb Cortex* 5: 391-409, 1995.

**Lajoie K and Drew T.** 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: 2339-2354, 2007.

**Lajoie K, Andujar JE, Pearson K and Drew T.** 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, 2010.

**Lance JW and Manning RL.** Origin of the pyramidal tract in the cat. *J Physiol* 124: 385-399, 1954.

**Landgren S, Phillips CG and Porter R.** Cortical fields of origin of the monosynaptic pyramidal pathways to some alpha motoneurons of the baboon's hand and forearm. *J Physiol* 161: 112-125, 1962.

- Laurent M and Thomson JA.** The role of visual information in control of a constrained locomotion task. *J Motor Behav* 20: 17-37, 1988.
- Lavoie S and Drew T.** Discharge characteristics of neurons in the red nucleus during voluntary gait modifications: a comparison with the motor cortex. *J Neurophysiol* 88: 1791-1814, 2002.
- Lee DN.** A theory of visual control of braking based on information about time-to-collision. *Perception* 5: 437-459, 1976.
- Lee DN, Lishman JR and Thomson J.** Visual guidance in the long jump. *Athletics Coach* 11: 26-30, 1977.
- Lee DN.** The optic flow field: the foundation of vision. *Philos Trans R Soc Lond [Biol]* 290: 169-179, 1980.
- Lee DN, Lishman JR and Thomson DB.** Regulation of gait in long jumping. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 8: 448-459, 1982.
- Lee DN.** How movement is guided. *Perception in Action Publications*. 2006.
- Lemon RN and Griffiths J.** Comparing the function of the corticospinal system in different species: organizational differences for motor specialization? *Muscle Nerve* 32: 261-279, 2005.
- Lemon RN.** Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci* 31: 195-218, 2008.
- Lennard PR.** Afferent perturbations during "monopodal" swimming movements in the turtle: phase-dependent cutaneous modulation and proprioceptive resetting of the locomotor rhythm. *J Neurosci* 5: 1434-1445, 1985.
- Liddell EGT and Phillips CG.** Pyramidal section in the cat. *Brain* 67: 1-9, 1944.

**Liu CN and Chambers WW.** An experimental study of the cortico-spinal system in the monkey (*macaca mulatta*). The spinal pathways and preterminal distribution of degenerating fibers following discrete lesions of the pre- and postcentral gyri and bulbar pyramid. *J Comp Neurol* 123: 257-283, 1964.

**Logan DJ and Duffy CJ.** Cortical area MSTd combines visual cues to represent 3-D self-movement. *Cereb Cortex* 16: 1494-1507, 2006.

**Luccarini P, Gahery Y and Pompeiano O.** Cholinceptive pontine reticular structures modify the postural adjustments during the limb movements induced by cortical stimulation. *Arch ital biol* 128: 19-45, 1990.

**Lundberg A.** Convergence of excitatory and inhibitory action on interneurons in the spinal cord. *UCLA Forum Med Sci* 11: 231-265, 1969.

**Lundberg A and Weight F.** Functional organization of connexions to the ventral spinocerebellar tract. *Exp Brain Res* 12: 295-316, 1971.

**Lundberg A.** Multisensory control of spinal reflex pathways. *Prog Brain Res* 50: 11-28, 1979.

**Luppino G, Matelli M, Camarda R and Rizzolatti G.** Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 338: 114-140, 1993.

**MacKay WA, Kwan MC, Murphy JT and Wong YC.** Responses to active and passive wrist rotation in area 5 of awake monkeys. *Neurosci Lett* 10: 235-239, 1978.

**Macpherson JM, Everaert DG, Stapley PJ and Ting LH.** Bilateral vestibular loss in cats leads to active destabilization of balance during pitch and roll rotations of the support surface. *J Neurophysiol* 97: 4357-4367, 2007.

**Maimon G and Assad JA.** A cognitive signal for the proactive timing of action in macaque LIP. *Nat Neurosci* 9: 948-955, 2006a.

**Maimon G and Assad JA.** Parietal area 5 and the initiation of self-timed movements versus simple reactions. *J Neurosci* 26: 2487-2498, 2006b.

**Marchand AR and Amblard B.** Early sensory determinants of locomotor speed in adult cats: I. Visual compensation after bilabyrinthectomy in cats and kittens. *Behav Brain Res* 37: 215-225, 1990.

**Marconi B, Genovesio A, Battaglia-Mayer A, Ferraina S, Squatrito S, Molinari M, Lacquaniti F and Caminiti R.** Eye-hand coordination during reaching. I. Anatomical relationships between parietal and frontal cortex. *Cereb Cortex* 11: 513-527, 2001.

**Marigold DS and Patla AE.** Gaze fixation patterns for negotiating complex ground terrain. *Neuroscience* 144: 302-313, 2007.

**Marigold DS and Patla AE.** Visual information from the lower visual field is important for walking across multi-surface terrain. *Exp Brain Res* 188: 23-31, 2008.

**Marigold DS.** Role of peripheral visual cues in online visual guidance of locomotion. *Exerc Sport Sci Rev* 36: 145-151, 2008.

**Marigold DS, Andujar JE, Lajoie K and Drew T.** Chapter 6 - motor planning of locomotor adaptations on the basis of vision: the role of the posterior parietal cortex. *Prog Brain Res* 188: 83-100, 2011.

**Marigold DS and Drew T.** 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, 2011.

**Marple-Horvat DE, Criado JM and Armstrong DM.** Neuronal activity in the lateral cerebellum of the cat related to visual stimuli at rest, visually guided step modification, and saccadic eye movements. *J Physiol (Lond)* 506: 489-514, 1998.

**Marple-Horvat DE and Criado JM.** Rhythmic neuronal activity in the lateral cerebellum of the cat during visually guided stepping. *J Physiol (Lond)* 518: 595-603, 1999.

**Martin JH and Ghez C.** Differential impairments in reaching and grasping produced by local inactivation within the forelimb representation of the motor cortex in the cat. *Exp Brain Res* 94: 429-443, 1993.

**Martin JH.** Differential spinal projections from the forelimb areas of the rostral and caudal subregions of primary motor cortex in the cat. *Exp Brain Res* 108: 191-205, 1996.

**Massion J.** Intervention of the cerebello-cortical and cortico-cerebellar pathways in the organization and regulation of movement. *J Physiol (Paris)* 67: Suppl-7, 1973.

**Matsuyama K, Ohta Y and Mori S.** 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: 124-141, 1988.

**Matsuyama K and Drew T.** 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, 1997.

**Matsuyama K, Drew T, Mori F and Mori S.** The cortico-reticulo-spinal system: organization of the corticoreticular projection and fine architecture of the reticulospinal pathway in the cat. In: *Motor control: Today and Tomorrow*, edited by Gantchev GN, Mori S and Massion J. Sofia: *Academic Publishing House*, p. 45-56, 1999.

**Matsuyama K and Drew T.** Vestibulospinal and reticulospinal neuronal activity during locomotion in the intact cat. I. Walking on a level surface. *J Neurophysiol* 84: 2237-2256, 2000a.

**Matsuyama K and Drew T.** Vestibulospinal and reticulospinal neuronal activity during locomotion in the intact cat. II. Walking on an inclined plane. *J Neurophysiol* 84: 2257-2276, 2000b.

**Matsuyama K, Mori F, Nakajima K, Drew T, Aoki M and Mori S.** Locomotor role of the corticoreticular-reticulospinal-spinal interneuronal system. *Prog Brain Res* 143: 239-249, 2004.

**Mazzoni P, Bracewell RM, Barash S and Andersen RA.** Spatially tuned auditory responses in area LIP of macaques performing delayed memory saccades to acoustic targets. *J Neurophysiol* 75: 1233-1241, 1996a.

**Mazzoni P, Bracewell RM, Barash S and Andersen RA.** Motor intention activity in the macaque's lateral intraparietal area. I. Dissociation of motor plan from sensory memory. *J Neurophysiol* 76: 1439-1456, 1996b.

**McCrea DA and Rybak IA.** Modeling the mammalian locomotor CPG: insights from mistakes and perturbations. *Prog Brain Res* 165: 235-253, 2007.

**McCrea DA and Rybak IA.** Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation. *Brain Res Rev* 57: 134-146, 2008.

**McKenna TM, Whitsel BL, Dreyer DA and Metz CB.** Organization of cat anterior parietal cortex: relations among cytoarchitecture, single neuron functional properties, and interhemispheric connectivity. *J Neurophysiol* 45: 667-697, 1981.

**McVea DA, Taylor AJ and Pearson KG.** Long-lasting working memories of obstacles established by foreleg stepping in walking cats require area 5 of the posterior parietal cortex. *J Neurosci* 29: 9396-9404, 2009.

**Merchant H, Battaglia-Mayer A and Georgopoulos AP.** Effects of optic flow in motor cortex and area 7a. *J Neurophysiol* 86: 1937-1954, 2001.

**Merchant H, Battaglia-Mayer A and Georgopoulos AP.** Functional organization of parietal neuronal responses to optic-flow stimuli. *J Neurophysiol* 90: 675-682, 2003.

**Merchant H, Battaglia-Mayer A and Georgopoulos AP.** Neural responses during interception of real and apparent circularly moving stimuli in motor cortex and area 7a. *Cereb Cortex* 14: 314-331, 2004.

**Merchant H and Georgopoulos AP.** Neurophysiology of perceptual and motor aspects of interception. *J Neurophysiol* 95: 1-13, 2006.



**Merchant H, Zarco W, Prado L and Perez O.** Behavioral and neurophysiological aspects of target interception. *Adv Exp Med Biol* 629: 201-220, 2009.

**Mesulam MM.** A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 10: 309-325, 1981.

**Milner AD, Perrett DI, Johnston RS, Benson PJ, Jordan TR, Heeley DW, Bettucci D, Mortara F, Mutani R, Terazzi E and Davidson DLW.** Perception and action in 'visual form agnosia'. *Brain* 114: 405-428, 1991.

**Mishkin M, Ungerleider LG and Macko KA.** Object vision and spatial vision - 2 cortical pathways. *Trends in Neurosciences* 6: 414-417, 1983.

**Mohagheghi A, Morales A and Patla A E.** 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: 459-468, 2004.

**Mohler BJ, Thompson WB, Creem-Regehr SH, Pick HL, Jr. and Warren WH, Jr.** Visual flow influences gait transition speed and preferred walking speed. *Exp Brain Res* 181: 221-228, 2007.

**Moraes R, Lewis MA and Patla AE.** Strategies and determinants for selection of alternate foot placement during human locomotion: influence of spatial and temporal constraints. *Exp Brain Res* 159: 1-13, 2004.

**Mori S.** Integration of posture and locomotion in acute decerebrate cats and in awake, freely moving cats. *Prog Neurobiol* 28: 161-195, 1987.

**Mori S.** Contribution of postural muscle tone to full expression of posture and locomotor movements: Multi-faceted analyses of its setting brainstem-spinal cord mechanisms in the cat. *Jpn J Physiol* 39: 785-809, 1989.

**Mori S, Sakamoto T, Ohta Y, Takakusaki K and Matsuyama K.** Site-specific postural and locomotor changes evoked in awake, freely moving intact cats by stimulating the brainstem. *Brain Res* 505: 66-74, 1989.

- Morton SM and Bastian AJ.** Cerebellar control of balance and locomotion. *Neuroscientist* 10: 247-259, 2004.
- Morton SM and Bastian AJ.** Mechanisms of cerebellar gait ataxia. *Cerebellum* 6: 79-86, 2007.
- Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos AP, Sakata H and Acuna C.** Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol* 38: 871-908, 1975.
- Muir GD and Whishaw IQ.** Red nucleus lesions impair overground locomotion in rats: a kinetic analysis. *Eur J Neurosci* 12: 1113-1122, 2000.
- Mulette-Gillman OA, Cohen YE and Groh JM.** Eye-centered, head-centered, and complex coding of visual and auditory targets in the intraparietal sulcus. *J Neurophysiol* 94: 2331-2352, 2005.
- Munchau A, Bloem BR, Irlbacher K, Trimble MR and Rothwell JC.** Functional connectivity of human premotor and motor cortex explored with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 22: 554-561, 2002.
- Murata A, Gallese V, Luppino G, Kaseda M and Sakata H.** Selectivity for the shape, size, and orientation of objects for grasping in neurons of monkey parietal area AIP. *J Neurophysiol* 83: 2580-2601, 2000.
- Nance DM and Burns J.** Fluorescent dextrans as sensitive anterograde neuroanatomical tracers: applications and pitfalls. *Brain Res Bull* 25: 139-145, 1990.
- Nieoullon A and Rispal-Padel L.** Somatotopic localisation in cat motor cortex. *Brain Res* 105: 405-422, 1976.
- Orlovsky GN.** Work of the reticulo-spinal neurons during locomotion. *Biophysics (USSR)* 15: 761-771, 1970.

- Orlovsky GN.** The effect of different descending systems on flexor and extensor activity during locomotion. *Brain Res* 40: 359-371, 1972a.
- Orlovsky GN.** Activity of vestibulospinal neurons during locomotion. *Brain Res* 46: 85-98, 1972b.
- Orlovsky GN.** Activity of rubrospinal neurons during locomotion. *Brain Res* 46: 99-112, 1972c.
- Orlovsky GN.** Activity of cerebellar nuclei neurons during locomotion. *Biofizika* 17: 1119-1126, 1972d.
- Palmer C.** A microwire technique for long term recording of single units in the brains of unrestrained animals [proceedings]. *J Physiol* 263: 99P-101P, 1976.
- Palmer C, Bak MJ, Dold GM and Schmidt EM.** Stable simultaneous single unit recordings from groups of motor cortical neurons in the unanaesthetised and unrestrained cat. *Soc Neurosci Abst* 5: 381, 1979.
- Panchuk-Voloshina N, Haugland RP, Bishop-Stewart J, Bhalgat MK, Millard PJ, Mao F, Leung WY and Haugland RP.** Alexa dyes, a series of new fluorescent dyes that yield exceptionally bright, photostable conjugates. *J Histochem Cytochem* 47: 1179-1188, 1999.
- Pandya DN and Kuypers HG.** Cortico-cortical connections in the rhesus monkey. *Brain Res* 13: 13-36, 1969.
- Pandya DN and Seltzer B.** Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 204: 196-210, 1982.
- Pappas CL and Strick PL.** Anatomical demonstration of multiple representations in the forelimb region of the cat motor cortex. *J Comp Neurol* 200: 491-500, 1981a.
- Pappas CL and Strick PL.** Physiological demonstration of multiple representations in the forelimb region of the cat motor cortex. *J Comp Neurol* 200: 491-500, 1981b.

- Patla AE and Goodale MA.** Obstacle avoidance during locomotion is unaffected in a patient with visual form agnosia. *Neuroreport* 8: 165-168, 1996.
- Patla AE, Adkin A, Martin C, Holden R and Prentice S.** Characteristics of voluntary visual sampling of the environment for safe locomotion over different terrains. *Exp Brain Res* 112: 513-522, 1996.
- Patla AE and Vickers JN.** Where and when do we look as we approach and step over an obstacle in the travel path? *Neuroreport* 8: 3661-3665, 1997.
- Patla AE.** Understanding the roles of vision in the control of human locomotion. *Gait & Posture* 5: 54-69, 1997.
- Patla AE.** How is human gait controlled by vision? *Ecological Psychology* 10: 287-302, 1998.
- Patla AE and Vickers JN.** How far ahead do we look when required to step on specific locations in the travel path during locomotion? *Exp Brain Res* 148: 133-138, 2003.
- Patla AE and Greig M.** Any way you look at it, successful obstacle negotiation needs visually guided on-line foot placement regulation during the approach phase. *Neurosci Lett* 397: 110-114, 2006.
- Pearson KG and Rossignol S.** Fictive motor patterns in chronic spinal cats. *J Neurophysiol* 66: 1874-1887, 1991.
- Pearson KG, Ramirez JM and Jiang W.** Entrainment of the locomotor rhythm by group Ib afferents from ankle extensor muscles in spinal cats. *Exp Brain Res* 90: 557-566, 1992.
- Pearson KG.** Proprioceptive regulation of locomotion. *Curr Opin Neurobiol* 5: 786-791, 1995.
- Pearson KG, Misiaszek JE and Fouad K.** Enhancement and resetting of locomotor activity by muscle afferents. *Ann N Y Acad Sci* 860: 203-215, 1998.

**Penfield W and Boldrey E.** Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60: 389-443, 1937.

**Pham QC and Hicheur H.** On the open-loop and feedback processes that underlie the formation of trajectories during visual and nonvisual locomotion in humans. *J Neurophysiol* 102: 2800-2815, 2009.

**Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ and Rafal RD.** Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *J Neurosci* 4: 1863-1874, 1984.

**Prentice SD and Drew T.** Contributions of the reticulospinal system to the postural adjustments occurring during voluntary gait modifications. *J Neurophysiol* 85: 679-698, 2001.

**Prochazka A, Sontag KH and Wand P.** Motor reactions to perturbations of gait: proprioceptive and somesthetic involvement. *Neurosci Lett* 7: 35-39, 1978.

**Prokop T, Schubert M and Berger W.** Visual influence on human locomotion. Modulation to changes in optic flow. *Exp Brain Res* 114: 63-70, 1997.

**Quevedo J, Stecina K, Gosgnach S and McCrea DA.** Stumbling corrective reaction during fictive locomotion in the cat. *J Neurophysiol* 94: 2045-2052, 2005.

**Quiroga QR., Snyder LH, Batista AP, Cui H and Andersen RA.** Movement intention is better predicted than attention in the posterior parietal cortex. *J Neurosci* 26: 3615-3620, 2006.

**Rathelot JA and Strick PL.** Muscle representation in the macaque motor cortex: An anatomical perspective. *PNAS* 103: 8257-8262, 2006.

**Rathelot JA and Strick PL.** Subdivisions of primary motor cortex based on cortico-motoneuronal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 918-923, 2009.

**Reddy L and Kanwisher N.** Coding of visual objects in the ventral stream. *Curr Opin Neurobiol* 16: 408-414, 2006.

**Rhea CK and Rietdyk S.** Visual exteroceptive information provided during obstacle crossing did not modify the lower limb trajectory. *Neurosci Lett* 418: 60-65, 2007.

**Rho M-J, Cabana T and Drew T.** 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, 1997.

**Rho M-J, Lavoie S and Drew T.** 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, 1999.

**Rietdyk S and Rhea CK.** Control of adaptive locomotion: effect of visual obstruction and visual cues in the environment. *Exp Brain Res* 169: 272-278, 2006.

**Rizzolatti G and Luppino G.** The cortical motor system. *Neuron* 31: 889-901, 2001.

**Rizzolatti G and Matelli M.** Two different streams form the dorsal visual system: anatomy and functions. *Exp Brain Res* 153: 146-157, 2003.

**Robertson RT and Cunningham TJ.** Organization of corticothalamic projections from parietal cortex in cat. *J Comp Neurol* 199: 569-585, 1981.

**Roelfsema PR, Engel AK, Konig P and Singer W.** Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature* 385: 157-161, 1997.

**Rossignol S, Drew T, Brustein E and Jiang W.** Locomotor performance and adaptation after partial or complete spinal cord lesions in the cat. *Prog Brain Res* 123: 349-365, 1999.

**Rossignol S, Dubuc R and Gossard JP.** Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. *Physiol Rev* 86: 89-154, 2006.

**Rushton SK, Harris JM, Lloyd MR and Wann JP.** Guidance of locomotion on foot uses perceived target location rather than optic flow. *Curr Biol* 8: 1191-1194, 1998.

**Rushton SK.** Perceptually guided action: A step in the right direction. *Curr Biol* 18: R36-R37, 2008.

**Rybak IA, Shevtsova NA, Lafreniere-Roula M and McCrea DA.** Modelling spinal circuitry involved in locomotor pattern generation: insights from deletions during fictive locomotion. *J Physiol* 577: 617-639, 2006a.

**Rybak IA, Stecina K, Shevtsova NA and McCrea DA.** Modelling spinal circuitry involved in locomotor pattern generation: insights from the effects of afferent stimulation. *J Physiol* 577: 641-658, 2006b.

**Sakata H, Takaoka Y, Kawarasaki A and Shibutani H.** Somatosensory properties of neurons in the superior parietal cortex (area 5) of the rhesus monkey. *Brain Res* 64: 85-102, 1973.

**Sakata H, Shibutani H and Kawano K.** Functional properties of visual tracking neurons in posterior parietal association cortex of the monkey. *J Neurophysiol* 49: 1364-1380, 1983.

**Sakata H, Shibutani H, Kawano K and Harrington TL.** Neural mechanisms of space vision in the parietal association cortex of the monkey. *Vision Res* 25: 453-463, 1985.

**Sakata H, Shibutani H, Ito Y and Tsurugai K.** Parietal cortical neurons responding to rotary movement of visual stimulus in space. *Exp Brain Res* 61: 658-663, 1986.

**Sakata H, Taira M, Murata A and Mine S.** Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. *Cereb Cortex* 5: 429-438, 1995.

**Sakata H, Taira M, Kusunoki M, Murata A and Tanaka Y.** The TINS Lecture. The parietal association cortex in depth perception and visual control of hand action. *Trends Neurosci* 20: 350-357, 1997.

**Savaki HE, Kennedy C, Sokoloff L and Mishkin M.** Visually guided reaching with the forelimb contralateral to a "blind" hemisphere: A metabolic mapping study in monkeys. *J Neurosci* 13: 2772-2789, 1993.

**Scannell JW, Blakemore C and Young MP.** Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *J Neurosci* 15: 1463-1483, 1995.

**Schepens B and Drew T.** Strategies for the integration of posture and movement during reaching in the cat. *J Neurophysiol* 90: 3066-3086, 2003.

**Schepens B and Drew T.** 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: 2217-2238, 2004.

**Schepens B and Drew T.** Descending signals from the pontomedullary reticular formation are bilateral, asymmetric, and gated during reaching movements in the cat. *J Neurophysiol* 96: 2229-2252, 2006.

**Schneider GE.** Two visual systems. *Science* 163: 895-902, 1969.

**Schwark HD, Esteky H and Jones EG.** Corticocortical connections of cat primary somatosensory cortex. *Exp Brain Res* 91: 425-434, 1992.

**Scott SH, Sergio LE and Kalaska JF.** 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: 2413-2426, 1997.

**Scott SH.** The role of primary motor cortex in goal-directed movements: insights from neurophysiological studies on non-human primates. *Curr Opin Neurobiol* 13: 671-677, 2003.

**Sherk H and Fowler GA.** Optic flow and the visual guidance of locomotion in the cat. *Int Rev Neurobiol* 44: 141-170, 2000.

**Sherk H and Fowler GA.** Visual analysis and image motion in locomoting cats. *Eur J Neurosci* 13: 1239-1248, 2001a.

**Sherk H and Fowler GA.** Neural analysis of visual information during locomotion. *Vision: from Neurons to Cognition* 134: 247-264, 2001b.



- Sherk H and Fowler GA.** Lesions of extrastriate cortex and consequences for visual guidance during locomotion. *Exp Brain Res* 144: 159-171, 2002.
- Sherrington CS.** Flexion reflex of the limb, crossed extension-reflex and reflex stepping and standing. *J Physiol* 40: 28-121, 1910a.
- Sherrington CS.** Remarks on the reflex mechanism of the step. *Brain* 33: 1-25, 1910b.
- Shik ML, Severin FV and Orlovskii GN.** Control of walking and running by means of electric stimulation of the midbrain. *Biofizika* 11: 659-666, 1966.
- Shimamura M and Kogure I.** Discharge patterns of reticulospinal neurons corresponding with quadrupedal leg movements in thalamic cats. *Brain Res* 260: 27-34, 1983.
- Snyder LH, Batista AP and Andersen RA.** Coding of intention in the posterior parietal cortex. *Nature* 386: 167-170, 1997.
- Snyder LH, Grieve KL, Brotchie P and Andersen RA.** Separate body- and world-referenced representations of visual space in parietal cortex. *Nature* 394: 887-891, 1998a.
- Snyder LH, Batista AP and Andersen RA.** Change in motor plan, without a change in the spatial locus of attention, modulates activity in posterior parietal cortex. *J Neurophysiol* 79: 2814-2819, 1998b.
- Snyder LH, Batista AP and Andersen RA.** Intention-related activity in the posterior parietal cortex: a review. *Vision Res* 40: 1433-1441, 2000a.
- Snyder LH, Batista AP and Andersen RA.** Saccade-related activity in the parietal reach region. *J Neurophysiol* 83: 1099-1102, 2000b.
- Snyder LH, Dickinson AR and Calton JL.** Preparatory delay activity in the monkey parietal reach region predicts reach reaction times. *J Neurosci* 26: 10091-10099, 2006.

**Sperry RW.** Neurology and the mind-brain problem. *American scientist* 40 (2): p. 291-312, 1952.

**Stapley PJ, Ting LH, Kuifu C, Everaert DG and Macpherson JM.** Bilateral vestibular loss leads to active destabilization of balance during voluntary head turns in the standing cat. *J Neurophysiol* 95: 3783-3797, 2006.

**Stein JF.** Representation of egocentric space in the posterior parietal cortex. *Quart J Exp Physiol* 74: 583-606, 1989.

**Stein JF and Glickstein M.** Role of the cerebellum in visual guidance of movement. *Physiol Rev* 72: 967-1017, 1992.

**Stein PSG and Smith JL.** Neural and biomechanical control strategies for different forms of vertebrate hindlimb locomotor tasks. In: *Neurons, networks and motor behavior*, edited by Stein PSG, Grillner S, Selverston AI and Stuart DG. Cambridge, Ma.: *Bradford*, p. 61-73, 1997.

**Steinmetz MA and Constantinidis C.** Neurophysiological evidence for a role of posterior parietal cortex in redirecting visual attention. *Cereb Cortex* 5: 448-456, 1995.

**Stepniewska I, Fang PC and Kaas JH.** Microstimulation reveals specialized subregions for different complex movements in posterior parietal cortex of prosimian galagos. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 4878-4883, 2005.

**Strick PL and Kim CC.** Input to primate motor cortex from parietal cortex (area 5). I. Demonstration of retrograde transport. *Brain Res* 157: 325-330, 1978.

**Strick PL and Preston JB.** Multiple representation in primate motor cortex. *Brain Res* 154: 366-370, 1978.

**Strick PL and Preston JB.** Two representations of the hand in area 4 of a primate. I. Motor output organisation. *J Neurophysiol* 48: 139-149, 1982.

**Strick PL.** The influence of motor preparation on the response of cerebellar neurons to limb displacements. *J Neurosci* 3: 2007-2020, 1983.

**Stuart DG and Hultborn H.** Thomas Graham Brown (1882-1965), Anders Lundberg (1920-), and the neural control of stepping. *Brain Res Rev* 59: 74-95, 2008.

**Sun H-J, Carey DP and Goodale MA.** A mammalian model of optic-flow utilization in the control of locomotion. *Exp Brain Res* 91: 171-175, 1992.

**Taira M, Mine S, Georgopoulos AP, Murata A and Sakata H.** Parietal cortex neurons of the monkey related to the visual guidance of hand movement. *Exp Brain Res* 83: 29-36, 1990.

**Tanaka H, Hachisuka K and Ogata H.** Sound lateralisation in patients with left or right cerebral hemispheric lesions: relation with unilateral visuospatial neglect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 481-486, 1999.

**Tanji DG, Wise SP, Dykes RW and Jones EG.** Cytoarchitecture and thalamic connectivity of third somatosensory area of cat cerebral cortex. *J Neurophysiol* 41: 268-284, 1978.

**Tanji J and Wise SP.** Submodality distribution in sensorimotor cortex of the unanaesthetised monkey. *J Neurophysiol* 45: 467-481, 1981.

**Tanji J, Okano K and Sato KC.** Neuronal activity in cortical motor areas related to ipsilateral, contralateral, and bilateral digit movements of the monkey. *J Neurophysiol* 60: 325-343, 1988.

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

**Thoenissen D, Zilles K and Toni I.** Differential involvement of parietal and precentral regions in movement preparation and motor intention. *J Neurosci* 22: 9024-9034, 2002.

**Thompson RF, Smith HE and Bliss D.** Auditory, somatic sensory, and visual response interactions and interrelations in association and primary cortical fields of the cat. *J Neurophysiol* 26: 365-378, 1963.

**Thomson DB, Inglis JT, Schor RH and Macpherson JM.** Bilateral labyrinthectomy in the cat: motor behaviour and quiet stance parameters. *Exp Brain Res* 85: 364-372, 1991.

**Thomson JA.** How do we use visual information to control locomotion? *TINS* 3: 247-250, 1980.

**Thomson JA.** Is continuous visual control necessary in visually guided locomotion? *J Exp Psychol* 9: 427-443, 1983.

**Tokuno H and Tanji J.** 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, 1993.

**Toni I, Thoenissen D and Zilles K.** Movement preparation and motor intention. *Neuroimage* 14: S110-S117, 2001.

**Toyama K, Tsukahara N and Udo M.** Nature of the cerebellar influences upon the red nucleus neurones. *Exp Brain Res* 4: 292-310, 1968.

**Tresilian JR.** Perceptual information for the timing of interceptive action. *Perception* 19: 223-239, 1990.

**Tresilian JR.** Four questions of time to contact: a critical examination of research on interceptive timing. *Perception* 22: 653-680, 1993.

**Udo M, Oda K, Tanaka K and Hirokawa J.** Cerebellar control of locomotion investigated in cats: discharges from Deiter's neurones, EMG and limb movements during local cooling of the cerebellar cortex. *Progress in Brain Res* 44: 445-459, 1976.

- Udo M, Matsukawa K and Kamei H.** Hyperflexion and changes in interlimb coordination of locomotion induced by cooling of the cerebellar intermediate cortex in normal cats. *Brain Res* 166: 405-408, 1979a.
- Udo M, Matsukawa K and Kamei H.** Effects of partial cooling of cerebellar cortex at lobules V and IV of the intermediate part in the decerebrate walking cats under monitoring vertical floor reaction forces. *Brain Res* 160: 559-564, 1979b.
- Udo M, Matsukawa K, Kamei H and Oda Y.** Cerebellar control of locomotion: effects of cooling cerebellar intermediate cortex in high decerebrate and awake walking cats. *J Neurophysiol* 44: 119-134, 1980.
- Vicario DS, Martin JH and Ghez C.** Specialized subregions in the cat motor cortex: a single unit analysis in the behaving animal. *Exp Brain Res* 51: 351-367, 1983.
- Vilensky JA, Moore AM, Eidelberg E and Walden JG.** Recovery of Locomotion in Monkeys With Spinal Cord Lesions. *J Mot Behav* 24: 288-296, 1992.
- Wand P, Prochazka A and Sontag KH.** Neuromuscular responses to gait perturbations in freely moving cats. *Exp Brain Res* 38: 109-114, 1980.
- Wann J and Land M.** Steering with or without the flow: is the retrieval of heading necessary? *Trends in Cognitive Sciences* 4: 319-324, 2000.
- Warren WHjr, Young DS and Lee DN.** Visual control of step length during running over irregular terrain. *J Exp Psychol* 12: 259-266, 1986.
- Warren WHjr, Morris MW and Kalish M.** Perception of Translational Heading from Optical-Flow. *Journal of Experimental Psychology-Human Perception and Performance* 14: 646-660, 1988.
- Warren WHjr.** Visually controlled locomotion: 40 years later. *Ecological Psychology* 10 (3-4) p. 177-219, 1998.

**Warren WHjr, Kay BH, Zosh WD, Duchon AP and Sahuc S.** Optic flow is used to control human walking. *Nature Neurosci* 4: 213-216, 2001.

**Waters RS, Favorov O and Asanuma H.** Physiological properties and pattern of projection of cortico-cortical connections from the anterior bank of the ansate sulcus to the motor cortex, area 4 gamma, in the cat. *Exp Brain Res* 46: 403-412, 1982a.

**Waters RS, Favorov O, Mori A and Asanuma H.** Pattern of projection and physiological properties of cortico-cortical connections from the posterior bank of the ansate sulcus to the motor cortex, area 4 gamma, in the cat. *Exp Brain Res* 48: 335-344, 1982b.

**Waters RS and Asanuma H.** Movement of facial muscles following intra-cortical microstimulation along the lateral branch of the posterior bank of the ansate sulcus, areas 5a and 5b, in the cat. *Exp Brain Res* 50: 459-463, 1983.

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

**Wiesendanger M.** The pyramidal tract: Its structure and function. In: Handbook of behavioral neurobiology, Vol V, Motor Coordination, edited by Towe AL and Luschei ES. New York: *Plenum Press*, p. 401-491, 1981.

**Wilkinson EJ and Sherk HA.** The use of visual information for planning accurate steps in a cluttered environment. *Behav Brain Res* 164: 270-274, 2005.

**Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB and Caminiti R.** Premotor and parietal cortex: Corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci* 20: 25-42, 1997.

**Woolsey CN, Erickson TC and Gilson WE.** Localization in somatic sensory and motor areas of human cerebral cortex as determined by direct recording of evoked potentials and electrical stimulation. *J Neurosurg* 51: 476-506, 1979.

**Yakovenko S, Krouchev N and Drew T.** Sequential activation of motor cortical neurons contributes to intralimb coordination during reaching in the cat by modulating muscle synergies. *J Neurophysiol* 105: 388-409, 2011.

**Yamamoto T, Samejima A and Oka H.** Morphological features of layer V pyramidal neurons in the cat parietal cortex: an intracellular HRP study. *J Comp Neurol* 265: 380-390, 1987.

**Yilmaz EH and Warren WH.** Visual Control of Braking - A Test of the Tau-Hypothesis. *Journal of Experimental Psychology-Human Perception and Performance* 21: 996-1014, 1995.

**Yu J and Eidelberg E.** Effects of vestibulospinal lesions upon locomotor function in cats. *Brain Res* 220: 179-183, 1981.

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

**Zarzecki P, Strick PL and Asanuma H.** Input to primate motor cortex from posterior parietal cortex (area 5). II. Identification by antidromic activation. *Brain Res* 157: 331-335, 1978.

## **Autres publications de l'auteur**

**Drew T, Andujar JE, Lajoie K and Yakovenko S.** Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Res Rev* 57: 199-211, 2008b.

**Lajoie K, Andujar JE, Pearson K and Drew T.** 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, 2010.

**Marigold DS, Andujar JE, Lajoie K and Drew T.** Chapter 6 - motor planning of locomotor adaptations on the basis of vision: the role of the posterior parietal cortex. *Prog Brain Res* 188: 83-100, 2011.



## **Annexe #1**

**Lajoie K, Andujar JE, Pearson K and Drew T.** 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, 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

Kim Lajoie,<sup>1</sup> Jacques-Étienne Andujar,<sup>1</sup> Keir Pearson,<sup>2</sup> and Trevor Drew<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central, Department of Physiologie, Université de Montréal, Montreal, Quebec; and <sup>2</sup>Department of Physiology, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

Submitted 14 December 2009; accepted in final form 12 February 2010

**Lajoie K, Andujar JE, Pearson K, Drew T.** 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, 2010. First published February 17, 2010; doi:10.1152/jn.01100.2009. We tested the hypothesis that area 5 of the posterior parietal cortex (PPC) contributes to interlimb coordination in locomotor tasks requiring visual guidance by recording neuronal activity in this area in three cats in two locomotor paradigms. In the first paradigm, cats were required to step over obstacles attached to a moving treadmill belt. We recorded 47 neurons that discharged in relationship to the hindlimbs. Of these, 31/47 discharged between the passage of the fore- and hindlimbs (FL-HL cells) over the obstacle. The activity of most of these neurons (25/31) was related to the fore- and hindlimb contralateral to the recording site when the contralateral forelimb was the first to pass over the obstacle. In many cells, discharge activity was limb-independent in that it was better related to the ipsilateral limbs when they were the first to step over the obstacle. The other 16/47 neurons discharged only when the hindlimbs stepped over the obstacle with the majority of these (12/16) discharging between the passage of the two hindlimbs over the obstacle. We tested 15/47 cells, including 11/47 FL-HL cells, in a second paradigm in which cats stepped over an obstacle on a walkway. Discharge activity in all of these cells was significantly modulated when the cat stepped over the obstacle and remained modified for periods of  $\leq 1$  min when forward progress of the cat was delayed with either the fore- and hindlimbs, or the two hindlimbs, straddling the obstacle. We suggest that neurons in area 5 of the PPC contribute to interlimb coordination during locomotion by estimating the spatial and temporal attributes of the obstacle with respect to the body. We further suggest that the discharge observed both during the steps over the obstacle and in the delayed locomotor paradigm is a neuronal correlate of working memory.

### INTRODUCTION

During locomotion on uneven terrain, visual information is used to guide locomotion. Vision provides information on the size, shape, location, and distance of an object in one's path and is used to appropriately plan limb trajectory and foot placement (Fowler and Sherk 2003; Marigold 2008; Marigold and Patla 2007; Mohagheghi et al. 2004; Moraes et al. 2004; Sherk and Fowler 2001).

Where and how visual information is processed and used to modify or guide locomotion is still poorly understood. Multiple brain regions, including the motor cortex and the cerebellum,

have been shown to be activated during voluntary gait modifications and visually guided locomotion (Armstrong 1986; Armstrong and Marple-Horvat 1996; Beloozerova and Sirota 1993; Drew 1988, 1993; Marple-Horvat and Criado 1999; Marple-Horvat et al. 1998; Widajewicz et al. 1994). However, recent evidence suggests that the posterior parietal cortex (PPC) may make a particularly important contribution to visually guided locomotion. Lesion experiments, for example, have shown that damage to area 5 of the PPC leads to deficits in the ability of cats to step over obstacles attached to a moving belt especially when the speed of the advancing obstacles is different, or dissociated, from the speed of the treadmill on which the cat is walking (Lajoie and Drew 2007). This is similar to the findings of Fabre and Buser (1981) that showed that lesions to the anterior suprasylvian cortex, including areas 5 and 7, led to a particular inability of cats to reach to, and intercept, a moving target with their forelimbs. Both of these findings are equally compatible with the wealth of information from primates showing the importance of the PPC in the planning of visually guided or triggered movements (Andersen 1997; Andersen and Buneo 2002; Burnod et al. 1999; Jeannerod et al. 1995; Johnson et al. 1996; Kalaska 1996; Mountcastle et al. 1975).

Single unit recording studies from neurons in area 5 of the PPC during locomotion also support an important contribution of this structure to the control of visually guided locomotion. Beloozerova and Sirota (2003), for example, have shown that neurons in the PPC increase their discharge frequency when cats step from rung to rung of a horizontal ladder as compared with during overground locomotion on a flat surface. More recently, Andujar et al. (2010) have shown that some neurons in the PPC increase their discharge during, and in advance of, the passage of the forelimbs over an obstacle attached to a moving treadmill belt. These latter authors suggested that the characteristics of the discharge activities of many of these cells were compatible with a contribution of the PPC to the planning, as well as the execution, of these gait modifications.

In quadrupeds, there is an additional need to coordinate fore- and hindlimb activity to clear an obstacle. Direct visual information is available to the animal for the modification of forelimb activity. However, this direct visual information is lost as soon as the obstacle passes under the body. Hindlimb gait modifications must therefore be based on stored information about the physical and temporal characteristics of the obstacle (Drew et al. 2008; McVea and Pearson 2006, 2009; Widajewicz et al. 1994). Where and how is the information

Address for reprint requests and other correspondence: T. Drew, Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central, Dept. Physiologie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centreville, Montreal, Quebec H3C 3J7, Canada.

required to produce modified hindlimb activity stored and processed?

Although even decerebrate cats show almost normal coordination of the fore- and hindlimbs (Halbertsma et al. 1976; Miller et al. 1975), there is evidence to suggest that the PPC may also be involved in this interlimb coordination when the movements of the hindlimbs need to be modified on the basis of visual information (Lajoie and Drew 2007; McVea et al. 2009). For example, following lesion of area 5, it was reported that even in steps in which the cat successfully stepped over the obstacle with the forelimbs, the hindlimbs frequently hit the obstacle either on its near (approaching) side or on its far side (Lajoie and Drew 2007). Again, these deficits were greater when the speed of the obstacle was dissociated from the speed of the treadmill on which the cat was walking. Further evidence for a contribution of area 5 to the control of interlimb coordination comes from work by McVea and Pearson (McVea and Pearson 2006, 2009; McVea et al. 2009). In their experiments, forward progress of the cat was halted so that the cat straddled an obstacle with the forelimbs and hindlimbs. The barrier was then removed. When forward progress of the cat was again allowed, the hindlimbs made the appropriate level of flexion to step over the now absent barrier even after delays of  $\leq 10$  min (McVea and Pearson 2006). Recently McVea et al. (2009) have shown that lesions to the medial region of area 5 prevent the cat from performing this task, suggesting a contribution to working memory related to this gait modification.

To determine the neuronal processes underlying these contributions to interlimb coordination and working memory, we recorded activity from neurons in the PPC in two paradigms. The first of these was the same as previously described by us (Andujar et al. 2010; Drew et al. 2008; Lajoie and Drew 2007) in which the cat stepped over obstacles attached to a moving treadmill belt. The second paradigm was identical to that described by McVea and Pearson (2006) in which forward progress of the cat was impeded during passage over an obstacle. The results show that some neurons in the PPC contribute to interlimb coordination and working memory in both tasks.

Results from this work have been published in abstract form (Lajoie and Drew 2006; Lajoie et al. 2007).

## METHODS

### Task and training

The principal paradigm used in these experiments was the same as that previously used in our lesion studies (Lajoie and Drew 2007) and in a recent manuscript describing the characteristics of neurons in the PPC related to the forelimbs (Andujar et al. 2010). As such, it will only be briefly described here. Three adult male cats (*PCM2*, -5, and -6; 4.8–6.6 kg) were trained over a period of 2–3 mo to step over obstacles attached to a moving treadmill belt. In the initial period of training, the speed of the treadmill and that of the obstacles was identical (matched task) and fixed at 0.5 m/s for cats *PCM2* and *PCM5* and at 0.45 m/s for cat *PCM6*. In the second part of the training, we decreased the speed of the obstacles with respect to that of the treadmill (0.35 or 0.3 m/s, a ratio of  $\sim 0.7$  of the treadmill speed). We called this the visual dissociation task (Lajoie and Drew 2007). In this task, visual information obtained from the moving obstacles is dissociated from visual and proprioceptive information obtained from self-motion. In addition, and of particular relevance to this study, the obstacle takes longer to pass under the body in the visual dissociation task than in the matched task.

After training on the treadmill, one cat (*PCM6*) was trained in the paradigm used by McVea and Pearson (2006). The cat was transferred to a walkway positioned beside the treadmill and was trained to walk from one end to the other for a food reward while stepping over an obstacle positioned in the middle of the walkway. In some trials, the progress of the cat was stopped with either the fore- and hindlimbs or the two hindlimbs straddling the obstacle. The cat was given a food reward at this time, and the obstacle was lowered without the cat's knowledge. When the food reward was removed, the cat continued its forward progress and the hindlimbs made a hyperflexion appropriate to step over the now absent obstacle. When the cats were fully trained in both paradigms, they were implanted for chronic recording.

### Implantation procedures

All procedures followed the recommendations of the Canadian Council for the Protection of Animals and were approved by the Université de Montréal's Animal Care and Use Committee. Surgeries were carried out in aseptic conditions and under general anesthesia. Animals were pretreated with an initial intramuscular dose of ketamine (11 mg/kg) with acepromazine maleate (Atravet, 0.05 mg/kg) and glycopyrrolate (0.01 mg/kg). Anesthesia was induced and maintained with isoflurane (2–3% with oxygen), and the cats were placed in a stereotaxic apparatus with the use of atraumatic ear bars. Petroleum jelly was placed on the cornea to prevent drying; the temperature was monitored continuously with a rectal probe and maintained with a heating blanket and infrared lamp. Fluids were administered through an intravenous line and antibiotics (penicillin, 40 000 IU/kg) and an analgesic (buprenorphine, 0.005 mg/kg) were given at the beginning and end of the surgical period.

Pairs of Teflon-insulated, braided, stainless steel wires were passed subcutaneously from a connector placed on the cranium and inserted into selected flexor and extensor muscles of the left and right fore- and hindlimbs to record EMG activity. In the forelimb, these muscles always included the shoulder protractor and elbow flexor, cleidobrachialis (CIB), the elbow flexor, brachialis (Br), the shoulder retractor, teres major (TrM) and the elbow extensor, the lateral head of triceps brachii (TrIL). In the hindlimb, muscles always included the anterior head of the hip flexor and knee extensor, sartorius (Srt), the hip extensor and knee flexor, semitendinosus (St), and the knee extensor, vastus lateralis (VL).

A craniotomy was made over the right posterior parietal cortex to give access to the ansate sulcus. A stainless steel rectangular baseplate was placed over the craniotomy and four walls of dental acrylic were built around it to form a recording chamber. Microwire arrays (Drew 1993; Palmer 1978) were implanted into the cerebral peduncle at the level of the pontine gray nuclei as well as into the pyramidal tract to identify corticofugal neurons in layer V. After the surgery, the animals were placed in an incubator to recover. Analgesics (buprenorphine, 5  $\mu$ g/kg) were given for the 48–72 h following the procedures. Antibiotics were given every day for the duration of the experimental period.

### Protocol

Experiments were carried out three to five times a week. At the beginning of each recording session, an electrode was manually lowered into area 5 while stimulating one of the electrodes in the cerebral peduncle. Each neuron encountered was tested with each implanted microwire to determine if it discharged antidromically at a fixed latency and if spontaneous action potentials from this neuron collided with antidromic action potentials at appropriate delays (Lipski 1981). The discharge of each isolated neuron was recorded when the cat stepped over two obstacles attached to the treadmill belt. One obstacle was cylindrical with a diameter of either 8 (cat *PCM6*) or 10 cm (cats *PCM2* and *PCM5*). The other obstacle was smaller with a diameter of either 5 (cats *PCM2* and *PCM6*) or 8 cm (cat

*PCM5*). Recordings were initially made when the speed of the treadmill and that of the obstacles was equal (matched task) for ~10 min or until cats had made 10–15 steps over each obstacle with each forelimb leading. We then decreased the speed of the obstacles (visual dissociation task) and repeated the recordings. The obstacles were set at equal distance on the treadmill belt (3 m apart) and cats always took at least five step cycles between the time that the obstacle became visible to them and the time that they stepped over it. In *cat PCM6*, if on-line analysis of a neuron suggested that it might be related to movement of the hindlimb, the cell was tested in the paradigm of McVea and Pearson (2006) as described earlier.

Signals for EMG activity were amplified, filtered, and stored on a computer at a sampling frequency of 1 kHz. Cell activity was digitized on-line at a sampling frequency of 100 kHz and discriminated off-line. Each experimental session was recorded using a Panasonic WV-CL920 color CCTV camera (60 frame/s), and video recordings were synchronized with EMG data by means of a digital time code. In some of the experiments, small lesions (30–50  $\mu\text{A}$  cathodal DC current) were made at known locations within the recording chamber to help with histological reconstruction of the electrode penetrations.

### Histology

At the end of the experimental period, cats were anesthetized with pentobarbital sodium (40 mg/kg ip) and perfused with formalin per cardia. The brain was removed and photographed before being sectioned in the sagittal plane and stained with cresyl violet. The positions of the recording tracks were reconstructed with the use of the lesions as guides and transferred to flattened representations of the cortex surrounding the ansate sulcus (Andujar and Drew 2007; Andujar et al. 2010).

### Data analysis

Cells were analyzed using methods similar to those described in detail in Andujar et al. (2010). In brief, we first used an interactive custom program to discriminate action potentials off-line and then to identify the onset and offset of electromyographic (EMG) activity. For each cell, we identified the following events: 1) the step cycles in which the cats stepped over the obstacle, 2) which forelimb and hindlimb (ipsilateral or contralateral to the recording site) was the first to step over the obstacle, 3) the size of the obstacle, and 4) the four to five step cycles preceding the step over the obstacle. We identified control cycles either as those cycles in which no obstacle was attached to the moving belt (when available) or as those cycles occurring three to four steps before, and at least two steps after, the step over an obstacle.

To compare discharge activity during the different locomotor tasks with control locomotion, we first compiled averaged histograms of cell and EMG activity for each task. For both cell and EMG activity, data were normalized by dividing each step cycle into 512 bins. Cell discharge frequency was calculated on the basis of the method of Udo et al. (Drew and Doucet 1991; Udo et al. 1982) prior to normalization. Data from a given locomotor task were then superimposed on the control activity. A change in discharge activity during a given locomotor task was considered to be significant if activity diverged from the upper or lower confidence limits of the standard error of the mean (SE) of the control steps cycles ( $P = 0.01$ ) for >50 bins (10%). Peak frequency was determined from the averaged traces following the application of a 100 Hz low-pass digital filter (dual-pass Butterworth, 4th order). All phase values are given with respect to the onset of activity in either the contralateral or ipsilateral Br or ClB. They are expressed as a phase of the average step cycle based on the onset of activity in the coBr or coClB. Raster displays are used to illustrate the relationships between cell and muscle activity during a given locomotor task. Data from steps over the large and small obstacles were

combined as our initial analysis showed little effect of obstacle size on cell discharge (see also Andujar et al. 2010).

Cells were classified as being related to the fore- or hindlimbs and to the contra- or ipsilateral limb on the basis of the phase of onset of the significant change in discharge activity with respect to the step over the obstacle by each limb. Cells whose activity in the lead condition of the matched task began during the period of activity of one or the other forelimbs over the obstacle and continued until at least the passage of the contralateral hindlimb were classified as forelimb-hindlimb cells (FL-HL cells). Cells that did not begin to discharge until the passage of the contralateral hindlimb over the obstacle and then continued until the passage of the ipsilateral hindlimb were classified as hindlimb-hindlimb cells (HL-HL cells). Raster displays were used to ensure that there was a constant temporal relationship between the onset or offset of cell discharge and the onset or offset of the activity of flexor muscle activity in the respective limbs.

### Definitions

Cats can initiate the step over the obstacle with either the limb contra- or ipsilateral to the recording site which was always in the right PPC. When the contralateral limb is the first to pass over the obstacle, we refer to this as the lead condition. When the contralateral limb is the second to pass over the obstacle, we refer to this as the trail condition. In either condition, the first limb to pass over the obstacle is referred to as the lead limb. Limb-specific cells refer to those that maintain a fixed temporal relationship with the same limb in both the lead and trail conditions. Limb-independent cells are related to the lead limb in both the lead and trail conditions.

## RESULTS

### Behavioral data

When cats step over an obstacle, there is a well ordered pattern of activity such that, starting, for example, from the left forelimb (*lFL*), the right forelimb (*rFL*), left hindlimb (*lHL*) and right hindlimb (*rHL*) follow each other in order over the obstacle (Fig. 1A). This pattern is maintained when the speed of the obstacle is dissociated from that of the treadmill up to a critical ratio of speeds at which time the cat is forced to change its strategy and adopts the double step strategy (Fig. 1B) (see Drew et al. 2008; Lajoie and Drew 2007). At this time, the order of the passage of the hindlimbs is modified. Instead of the *lHL* following the *rFL* over the obstacle, the *lHL* is placed in front of the obstacle and the *rHL* precedes the *lHL* over the obstacle. This can be clearly observed in both the untreated data and in the averages as a reversal of the sequence of activity of the left and right hindlimb flexor muscles (in the example of Fig. 1, the *lSt* and *rSt*, respectively). At the critical speed at which the double strategy occurred, the cats normally adopted one strategy or the other, depending on the lead forelimb, although they occasionally adopted a mixture of the standard and the double step strategy.

In steps in which the *rFL* was the lead limb, the order of the limbs was reciprocal to that illustrated in Fig. 1.

As detailed previously (Lajoie and Drew 2007), changing the locomotor task significantly modified the timing of the hindlimb flexor muscles with respect to the forelimb flexor muscles. In particular, there were changes in both the relative phase of onset and offset of the hindlimb muscles with respect to the onset of activity in the Br and ClB, as well as increases in the duration of the activity (see, e.g., Figs. 3 and 7).

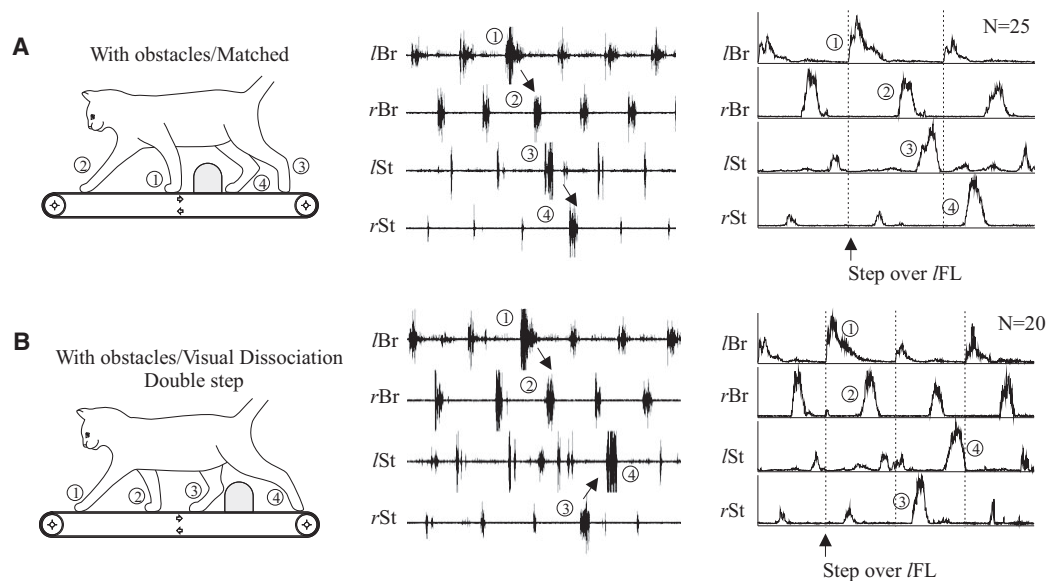


FIG. 1. Pattern of electromyographic (EMG) activity during stepping over obstacles. *A*: during steps over the obstacles when the treadmill and the obstacle were at the same speed (matched task). *B*: the speed of the obstacle was reduced with respect to that of the treadmill (visual dissociation task) and the cat made a double step. For each task, we show a cartoon of the locomotion, a sequence of the untreated EMG during the step over the obstacle and the averaged activity for all steps in the given task, including the illustrated example. The cartoons show the location of the obstacle just prior to the step over the obstacle with the left hindlimb. Note the change in the order of the limbs in the double step strategy (see text). In both tasks, the EMG traces illustrate the activity of left (l) and right (r) brachialis (Br) muscle from the forelimbs, and of the semitendinosus (St) muscle from the hindlimbs. Data in the averaged traces are synchronized to the onset of activity in the lBr. The step over the obstacle by the lead forelimb is indicated by the arrow. The numbers (1–4) indicate the order of the limbs as they pass over the obstacle, together with the associated bursts of activity in the flexor muscles. All data are taken from *cat* *PCM5*. lFL, left forelimb.

#### Neuronal database

This report is based on recordings made from 47 neurons, different from those detailed in a previous report (Andujar et al. 2010), recorded from three cats, *PCM2*, *PCM5*, and *PCM6*, the discharge activity of which was related to the passage of the hindlimbs over the obstacle. Some of these neurons were recorded in the same cats (*PCM2* and *PCM5*) as those included in our recent report (Andujar et al. 2010), whereas other cells were recorded in one additional cat (*PCM6*). All of the neurons included in this report were recorded within the posterior bank of the ansate sulcus or in the adjacent gyrus (Fig. 2), corresponding to cytoarchitectonic areas 5a and 5b (Andujar and Drew 2007; Andujar et al. 2010; Avendano et al. 1988; Ghosh 1997; Hassler and Muhs-Clement 1964). All of these cells were located in layer V of the cortex as determined either by their antidromic activation from the stimulation electrodes in the pontine nuclei (21/47) or by the fact that they were recorded in close proximity to such cells. Histological reconstructions of the penetrations were compatible with the conclusions based on the electrophysiology. Receptive fields were tested for 25/47 neurons and, of these, 20/25 were confirmed to have a receptive field that included the contralateral hindlimb.

All of the 47 neurons included in this database modified their discharge when the hindlimbs stepped over the obstacles. As detailed in METHODS, we divided these 47 cells into two subpopulations based on their discharge characteristics in the lead condition of the matched task. Cells classified as FL-HL cells

began to discharge during the passage of one of the forelimbs and continued to discharge until the passage of the hindlimb, while cells classified as HL-HL cells did not begin to discharge until the passage of the hindlimb over the obstacle.

Cells classified as FL-HL cells (large filled circles in Fig. 2) were found intermingled with those previously identified in a previous report (Andujar et al. 2010) as being only related to the forelimbs (open circles in Fig. 2, *A* and *B*). Indeed in some cases, they were recorded in the same penetrations as forelimb-related cells. Cells related only to the hindlimbs (HL-HL cells) were recorded only in one cat, *PCM6*, and were located more medially than any of the penetrations made in cats *PCM2* and *PCM5* (Fig. 2C, triangles). Cells related only to the hindlimbs were sometimes recorded in the same penetrations as those related to the forelimbs and hindlimbs.

#### Forelimb-hindlimb cells

**MATCHED TASK. Contralateral limb leads.** The main discharge characteristics of the 31/47 cells included in this subpopulation in the matched task are illustrated by the 3 examples shown in Fig. 3, *A–C*. The first two of these cells (Fig. 3, *A* and *B*) showed an increase in activity that began just after the onset of the period of activity in the contralateral forelimb (coFL) flexor, the coBr or the coCIB, and which continued as the obstacle passed under the body. In the two examples illustrated in Fig. 3, *A* and *B*, both cells continued to discharge during the period of activity of the contralateral hindlimb (coHL) flexor, the coSt, as can be

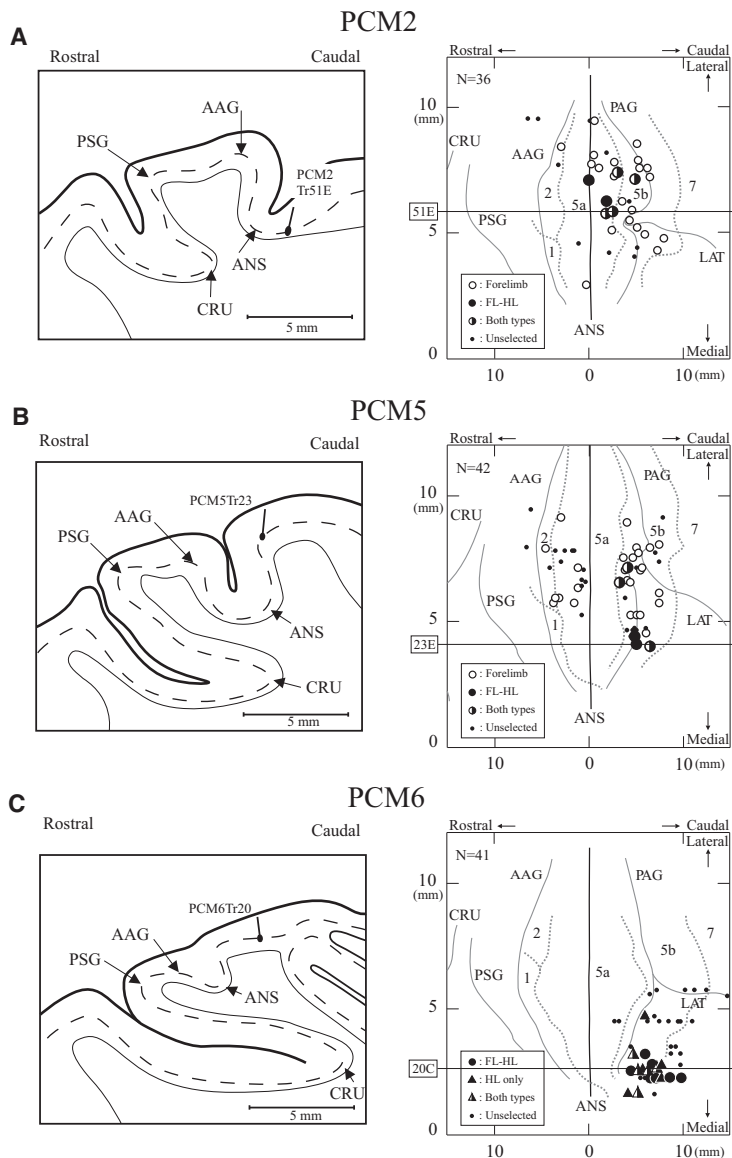
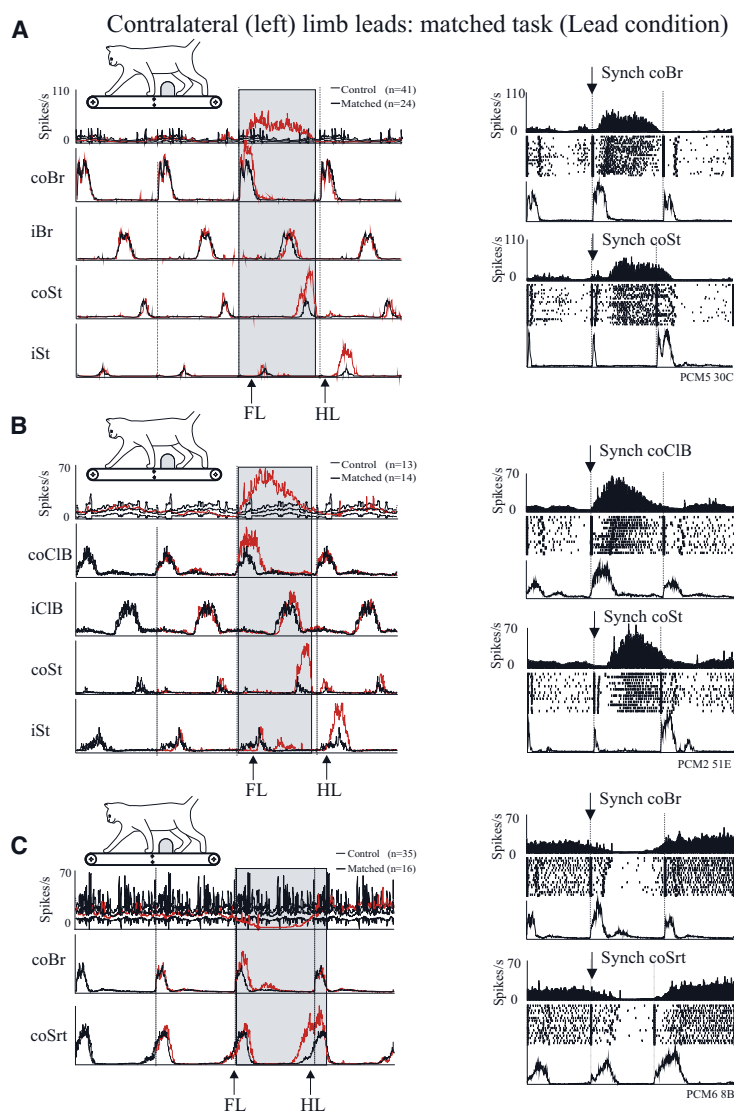


FIG. 2. Localization of the recorded neurons. For each of the 3 cats used in this study (*PCM2*, *PCM5* and *PCM6*), we show example histological reconstructions (*A–C*, left) and a synthesis of the recording sites (*A–C*, right). For the histological reconstructions, we indicate the location of layer V (dashed line) and the border between the white and gray matter. One penetration (or track, Tr) is shown on each tracing. The location of all recorded cells is shown on the flattened reconstructions of the cortex. These reconstructions are centered on the fundus of the ansate sulcus (ANS). Each symbol indicates a penetration in which cells were recorded. In *A* and *B*, we represent penetrations in which cells related to the forelimbs were recorded (as illustrated and detailed in Andujar et al. 2010) as well as those related to the forelimbs and hindlimbs (FL-HL cells). In *cat PCM6*, we emphasize FL-HL cells and those related only to the hindlimbs (HL only). *N* indicates the number of penetrations illustrated on each of the flattened plots. The horizontal lines on the flattened plots indicate the location of the illustrated histological sections and the boxes indicate cells illustrated in the manuscript. AAG, anterior lip of the ansate sulcus; CRU, fundus of the cruciate sulcus; LAT, fundus of the lateral sulcus; PAG, posterior lip of the ansate sulcus; PSG, posterior lip of the cruciate sulcus; posterior sigmoid gyrus.

seen in the raster displays (Fig. 3, *A* and *B*, right). Figure 3*C* illustrates a neuron that showed a decrease in activity that began during the swing period of the coFL (end of activity in coBr) and that ended just after the onset of activity in the hindlimb flexor, coSrt. It should be noted that none of these three FL-HL cells showed any progressive increases in their activity prior to the step over the obstacle by the forelimbs. This was true for the entire population of 31 FL-HL cells.

The phase of the onset and offset, together with the phase of peak discharge, of each of the 31 FL-HL cells, is illustrated in Fig. 4*A*. Most of these cells showed an increase in discharge activity (24/31, black lines); seven cells showed a decrease in activity (gray lines). The majority of the cells, 25/31, began to increase their discharge activity during the swing phase of the coFL, while the onset of activity in the other 6/31 cells (enclosed by the box in Fig. 4*A*) was better related to iFL



swing. All 31 cells continued to discharge after the passage of both forelimbs over the obstacle, and, in most cells, the end of the significant period of discharge occurred just prior to, or coincident with, the end of the period of activity of the coSt, as for the cells illustrated in Fig. 3. The phase of onset (open bars) and offset (diagonally hatched bars) of the discharge in this population is summarized in Fig. 4B. This plot may be compared with the data illustrated in Fig. 4C that shows a similar histogram for the cells that were related to forelimb activity (step-related cells) in the study of Andujar et al. (2010). While

the onset of the discharge in those forelimb-related cells overlaps those of the FL-HL population, there is a clear difference in the phase of offset of these cells.

As can be seen from the averaged histograms of Fig. 3, cell discharge during the cycles preceding the step over the obstacle was relatively low. This is quantified in Fig. 4D, which shows that discharge activity rarely exceeded 30 Hz during control locomotion (mean =  $20.2 \pm 13.5$  Hz). During the steps over the obstacle, peak discharge in all of those cells showing increased activity over control was significantly greater (mean =  $73.2 \pm$

FIG. 3. Three examples of neurons showing significantly modified discharge activity between the passage of the forelimbs and the hindlimbs over the obstacles. *A* and *B*: 2 cells showing increased activity. *C*: a cell showing decreased activity. *A–C, left*: for each example, we show the superimposed activity of the cell and selected EMGs during control locomotion (black line) and during the step over the obstacle in the matched task (red line). The contralateral limb was the first to step over the obstacle (lead limb) in each case. The thinner black lines around the control trace for the unit indicate the interval of confidence (99%) of the standard error of the mean. The gray rectangles in each average indicate the period between the onset of the contralateral forelimb flexor (CIB) and the onset of the homolateral hindlimb flexor (either the St or the anterior head of the sartorius, Srt). Each series of averaged traces displays 2 steps before the step over the obstacle and 1 step after. Arrows labeled FL and HL indicate when the forelimbs and hindlimbs, respectively, step over the obstacle. *A–C, right*: raster displays of the unit activity for each cell synchronized to either the onset of activity in the coBr or the coCIB (*top*) or to the coSt or the coSrt (*bottom*). The averaged activity of the synchronizing muscle is shown below each raster. Each raster shows 1 step before and 1 step after the step over the obstacle. The straight vertical line in each raster indicates the onset of activity in the illustrated muscle and the staggered vertical lines indicate the offset. Rasters are rank-ordered according to cycle duration.

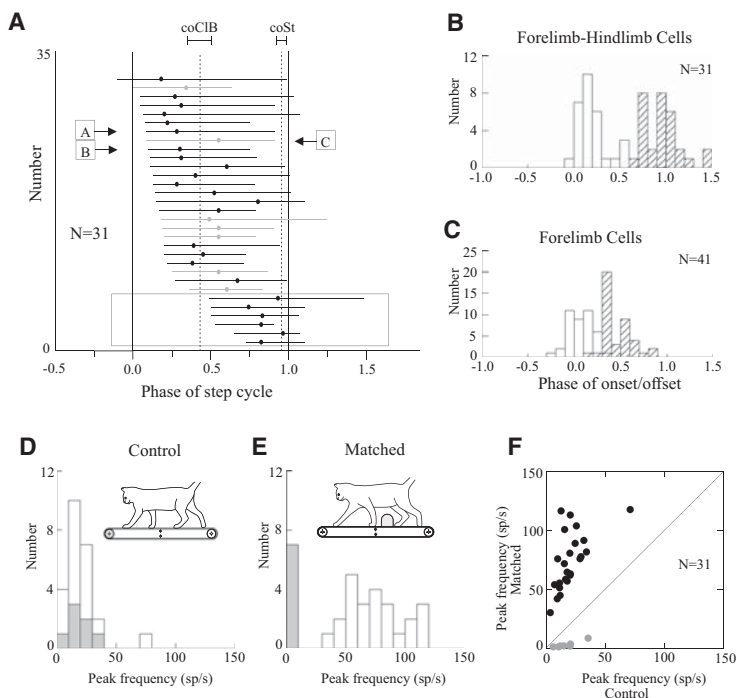


FIG. 4. Phase of activity and discharge frequency of the forelimb-hindlimb (FL-HL) cells during the matched task when the contralateral limb leads. *A*: phase plots of all 31 FL-HL cells. Each horizontal line indicates the phase of the significantly increased activity of the cell as defined in METHODS. Each filled circle indicates the phase at which the peak discharge frequency occurred. Black lines represent cells that showed increased activity; gray lines those that showed decreased activity. The rectangle encloses 6 cells that were better related to activity in the ipsilateral limb than to the contralateral limb as for the other 25 cells. The dotted vertical lines indicate the average end of the period of activity in the coCIB and in the coSt as calculated from 404 step cycles using data from all cells. The letters (A–C) in boxes indicate the period of activity of the three cells illustrated in Fig. 3. *B*: the phase of onset (open bars) and offset (hatched bars) of the 31 cells is plotted as a histogram. *C*: the analogous plot for the step-related cells recorded in the study of Andujar et al. (2010). *D* and *E*: histograms of the peak discharge frequency of these FL-HL cells during control locomotion (*D*) and during the steps over the obstacle (*E*): cells showing decreased activity are represented by the gray bars. *F*: scatterplot of the peak discharge frequency during steps over the obstacle as a function of that during control locomotion. Black circles indicate cells showing increased activity; gray circles those showing decreased activity. The diagonal line indicates equivalent discharge activity in the two tasks. sp/s, spikes per second.

23.6 Hz,  $P < 0.001$ ; Fig. 4, *E* and *F*). For the seven cells showing decreased activity during the step over the obstacle, discharge activity ceased completely for five of seven cells.

**Contralateral limb trails.** When the contralateral limb trailed in the matched task, the sequence of activity in the limbs was the opposite of that shown in Fig. 1. The right, ipsilateral, forelimb passed over the obstacle before the left, contralateral, limb and, likewise, the right, ipsilateral, hindlimb preceded the left, contralateral, hindlimb. In this situation there were frequently major changes in the relationship of the cell discharge pattern to the coFL as described in our previous manuscript (Andujar et al. 2010) for forelimb-related cells. However, in the case of these FL-HL cells, there were additional changes in the relationship of the cell to activity in the hindlimbs.

An example of a cell that showed major changes in the activity of the phase of cell discharge with respect to both the fore- and hindlimbs is illustrated in Fig. 5A. In the lead condition, this cell discharged similarly to the examples shown in Fig. 3. Cell discharge began during the swing phase of the coFL (represented by the activity in the coBr) and continued until the period of activity of the coHL (represented by the activity in the coSt). However, in the trail condition this relationship to the coFL and the coHL was substantially modified. Cell discharge now began during the passage of the ipsilateral forelimb over the obstacle and was phase advanced with respect to the coCIB by  $\sim 0.5$ . In addition, cell discharge activity now ended as the ipsilateral hindlimb passed over the obstacle, again phase-advanced  $\sim 0.5$  with respect to the passage of the contralateral hindlimb as represented by the period of activity in the coSt (Fig. 5A, *middle*, black trace). The red trace

superimposes the trace from the *left column* (lead condition, synchronized on coCIB) to emphasize the change in phase of the cell activity with respect to the coCIB and the coSt. Synchronizing the activity of the cell to the iCIB instead (Fig. 5A, *right*) shows that the cell discharge began during iFL swing and continued until the period of activity of the iHL flexor, iSt. The red trace again shows the trace from the lead condition, which is now effectively synchronized to the iCIB as for the black trace. This shows the similarity of the discharge activity when each trace is synchronized to the lead forelimb. Taken together, the three displays emphasize that the onset of the discharge in this cell is related to the activity of the lead forelimb and the lead hindlimb in both the lead and trail condition. Using the same terminology as in our previous article (Andujar et al. 2010), this cell would be considered to show limb-independent activity with respect to both the forelimbs and the hindlimbs.

The cell in Fig. 5B showed a slightly different pattern of activity. With respect to the onset of the cell discharge, the cell behaved very similarly to that illustrated in Fig. 5A. The onset of cell discharge was related to the first forelimb to pass over the obstacle, irrespective of whether this limb was contra- or ipsilateral to the recording site. The cell would therefore be classified as limb-independent for the forelimbs. As for the example in Fig. 5A, during the lead condition, the cell discharge continued until the period of activity of the coHL flexor, the coSrt in this example (Fig. 5B, *left*). However, in the trail condition, cell discharge was not so strictly related to the iHL flexor, as in Fig. 5A. Instead the cell continued to discharge after the end of the period of activity in the iSrt (Fig. 5B, *right*) and ceased its activity at the onset of the subsequent period of



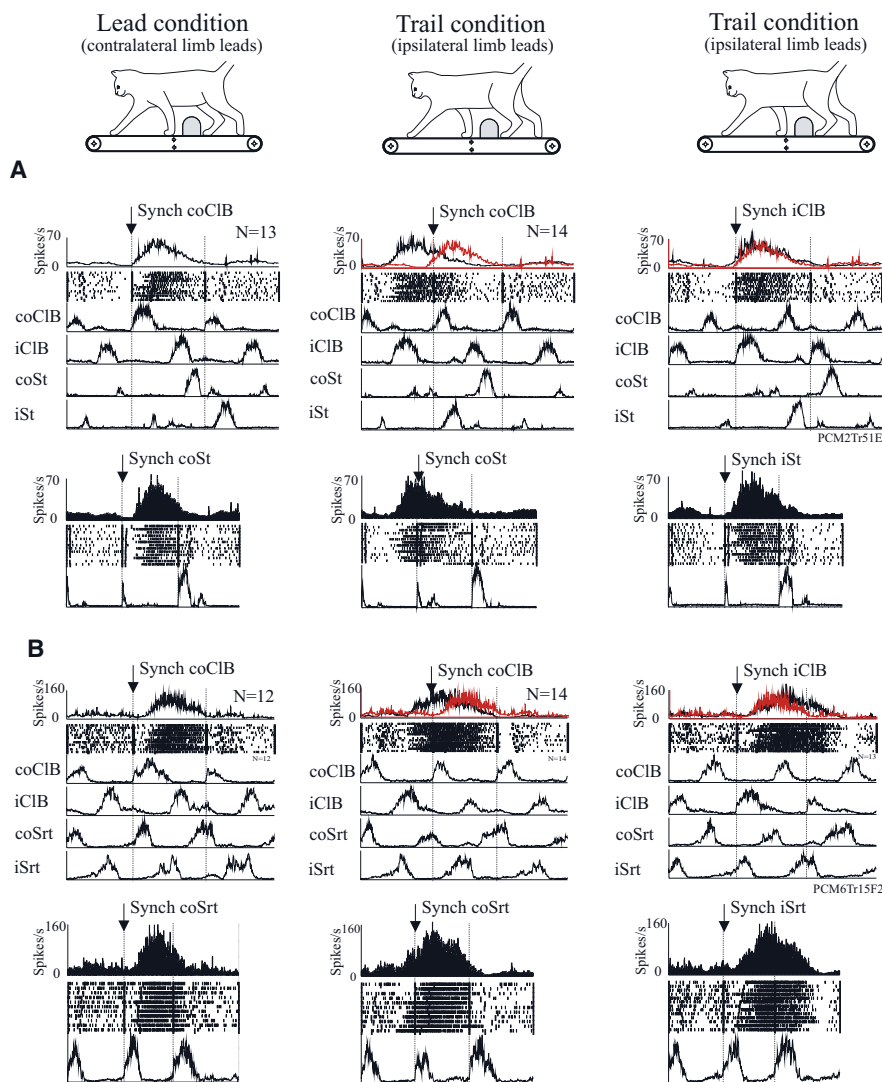


FIG. 5. Comparison of discharge activity when the contralateral limb leads with that observed when the contralateral limb trails (matched task). *A, top*: we illustrate post event histograms (PEH), raster displays, and the averaged activity of selected muscles in the 2 conditions for 1 example cell. Data are displayed synchronized to the onset of the coCIB when the contralateral limb leads (*left*) and when it trails (*middle*) and to the onset of the iCIB when the contralateral limb trails (*right*). The black traces show the averaged activity of the cell in the illustrated condition; the red lines in the middle and right traces superimpose the cell activity from the lead condition (see text). *Bottom*: raster displays synchronized on the coSt (*left* and *middle*) or the iSt (*right*). *B*: similar displays for a 2nd cell displaying activity in the Srt instead of the St.

activity in the coSrt (Fig. 5*B*, *middle*). This cell would thus be considered to be limb-specific with respect to the hindlimbs.

It is important to note that trials in which the cat stepped over the obstacle with the ipsilateral limb first were intermingled with those in which it stepped over first with the contralateral limb. Similarly, control cycles were also intermingled with the steps over the obstacle.

The change in the pattern of activity can, therefore, not be explained by changes in recording stability over the period examined.

A summary of the activity patterns during the matched task is provided in Fig. 6, *A* and *B*. In this figure, the ovals indicate the pair of limbs with which the cell was best related. Of the 31 FL-HL cells, 25/31 were best related to the coFL and the coHL

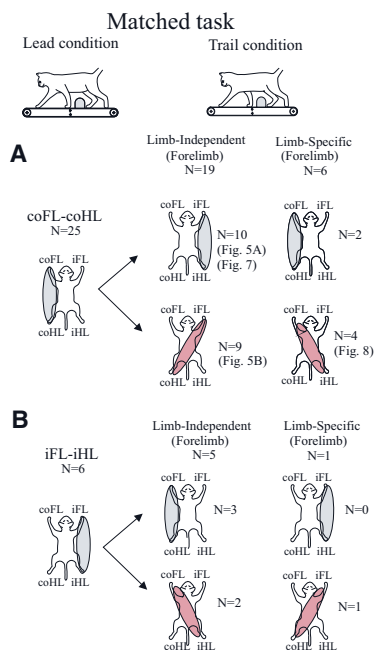


FIG. 6. Summary of the patterns of limb coordination seen in the matched task. For each figurine, the shaded ovals indicate the pattern of coordination. *A*: pattern of activity in the 25 cells that were related to the contralateral limbs in the lead condition of the matched task (*left*) and the activity of the same 25 cells in the trail condition (*right*). *B*: activity of the 6 cells related to the ipsilateral limbs organized in the same manner. In the trail condition, cells in both *A* and *B* are divided according to whether they showed a limb-independent or -specific pattern of activity with respect to the forelimbs. To the side of each figurine, we indicate the number (*N*) of cells showing a given pattern and, in some cases, we indicate the figure showing an example of the pattern of cell activity. Note that gray ovals indicate cells that showed the same pattern of activity (either limb-independent or -specific) in both the fore- and hindlimbs while red ovals indicate cells showing one pattern of activity in the forelimbs (either limb-independent or -specific) and the opposite pattern in the hindlimbs.

in the lead condition, whereas 6/31 were best related to the iFL and the iHL. These data are shown in Fig. 6, *A* and *B*, *left*. Considering first the 25/31 FL-HL cells, 19/25 showed a limb-independent pattern with respect to the forelimbs in the trail condition and 6/25 showed a limb specific pattern (Fig. 6*A*). Of the 19/25 cells showing a limb-independent pattern of activity with the forelimbs, 10/19 equally showed a limb-independent pattern with the hindlimbs (as for the example in Fig. 5*A*), and these are illustrated with the gray oval. The other 9/19 cells showed a limb-specific pattern with respect to the hindlimbs (as in the example in Fig. 5*B*); these are illustrated by the rose oval. Of the 6/25 cells retaining a limb-specific pattern with respect to the forelimbs, 2/25 also showed a limb specific pattern of activity for the hindlimbs (gray oval), whereas the other 4 showed a limb-independent pattern of activity for the hindlimbs (rose oval). An example of this latter type of cell can be seen in Fig. 8 (see following text). For the 6/31 FL-HL cells that were related to the ipsilateral limbs in the lead condition, three from four of the possible permutations in

the trail condition were observed (Fig. 6*B*). Peak frequency in both the lead and trail condition was similar (not illustrated).

#### Visual dissociation task

In the visual dissociation task, the cats had to change their strategy in one of two ways. If the cats maintained the standard strategy then the same order of limbs as in the matched task (Fig. 1*A*) was observed during the step over the obstacle. However, the period of activity in the hindlimb flexor muscles was delayed and/or prolonged with respect to the phase of activity observed in the matched task. If, however, the cat adopted the double step strategy, then the order of the hindlimbs over the obstacles was inverted (Fig. 1*B*). If the FL-HL population of cells is truly involved in determining coordination between the fore- and hindlimbs, then one would expect the cells should show changes in activity that predict and parallel the changes in behavior. This was observed for cells recorded both during the standard and the double step strategy.

#### Standard strategy

When the cats adopted the standard strategy, the increased time required for the obstacle to pass under the body was reflected in the delayed onset and duration of the flexor muscle activity in the hindlimbs. This can be observed as changes in the activity of the coSt and iSt in both the lead and trail conditions (Fig. 7, *A* and *B*; green traces) compared with the matched task (Fig. 7, *A* and *B*; red traces; see also Fig. 1). The prolonged activity in the hindlimb flexor muscles was reflected in the discharge activity of the neuron illustrated in Fig. 7 in both the lead and trail conditions (green traces). In the lead condition, when the speed of the treadmill and the obstacles was matched, the cell discharge began just after the onset of the coCIB and continued until the end of the period of activation of the coSt (Fig. 7, *A*, red trace, and *C*, *top*). This relationship with the coSt was maintained in the visual dissociation task, but the duration of the period of increased cell discharge during the step over the obstacle was prolonged with respect to the matched condition (Fig. 7, *A*, green trace, and *C*, *bottom*). During the trail condition, the onset of the cell discharge was related to the onset of the iCIB in the ipsilateral limb (limb-independent). Similarly, in the trail condition, the cell activity was better related to the activity of the iSt in the matched condition (Fig. 7*D*, *top*), and this relationship was equally maintained during the visual dissociation task (Fig. 7*D*, *bottom*). Plotting the end of the phase of cell discharge in the visual dissociation task as a function of the matched task (Fig. 9*A*) shows that many neurons had a consistently increased phase of offset in the visual dissociation task as would be expected on the basis of the example illustrated in Fig. 7. This relationship was observed equally during the lead condition (open symbols) and during the trail condition (filled symbols). Note that the general pattern of activity with respect to the relationship of a given cell to the forelimbs and the hindlimbs was identical in the matched condition and when the standard strategy was adopted during the visual dissociation task.

#### Double step strategy

In the double step strategy, the cells also showed increases in the duration of the discharge activity and thus of the phase of

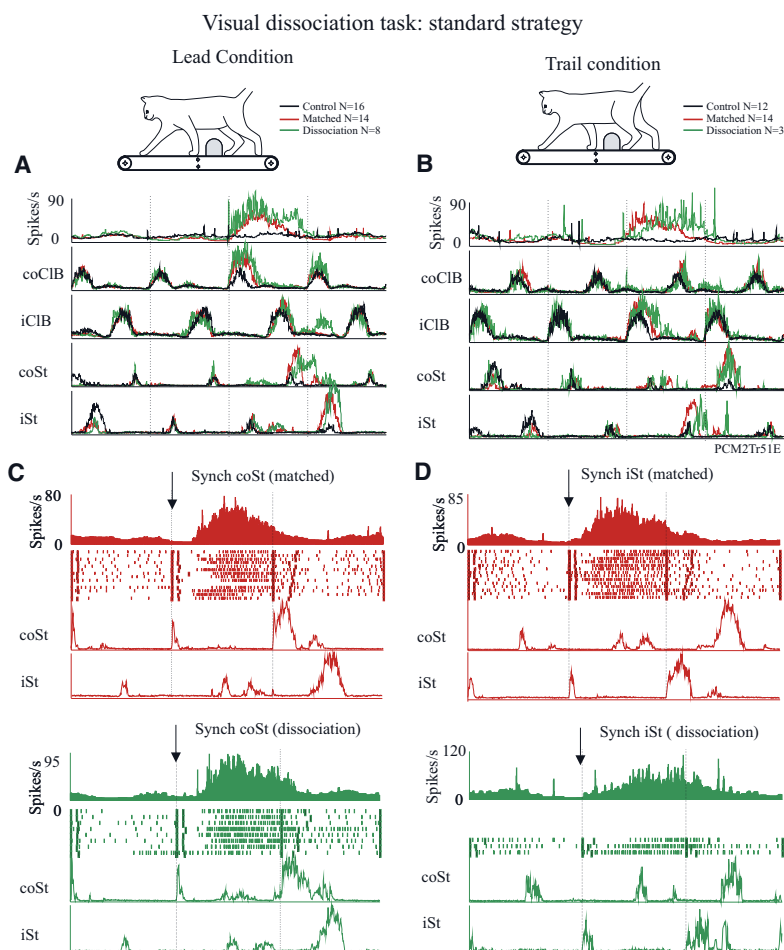


FIG. 7. Cell Discharge activity in the visual dissociation task when the cats adopted the standard strategy. *A* and *B*: averaged cell and EMG activity during the lead (*A*) and trail (*B*) conditions. Data are illustrated for the control situation (black trace), the matched task (red trace) and the visual dissociation task (green trace). *C* and *D*: raster displays and averaged EMG activity of the coSt and the iSt synchronized on the onset of the coSt (*C*) or the iSt (*D*). The top traces (red) in *B* and *C* show data during the matched task, the bottom traces (green) during the visual dissociation task.

offset of this period of activity (Figs. 8*A*). Indeed, in this situation, the phase of the offset was substantially increased with respect to that observed during the matched task (Fig. 9*B*). However, the more important observation is the change in the relationship of the cell discharge with respect to the hindlimb activity in the double step strategy.

In the cell illustrated in Fig. 8, cell discharge in the matched task during the lead condition began during the period of activity of the coCIB (Fig. 8*A*, red traces) and ended at the onset of the period of activity in the contralateral hindlimb flexor, coSt (*B*). In the double step strategy, the increased period of discharge activity greatly exceeded the initial period of activity of the coSt (Fig. 8, *A*, green traces, and *C*) as the left hindlimb was placed in front of the obstacle (instead of passing

over it as in the standard strategy). Instead there was now a very clear relationship between the period of cell discharge and the activity of the iSt (Fig. 8*D*) of the iHL that, in the double step strategy, was the first hindlimb to pass over the obstacle in this lead condition. Note that the shape of the cell did not change during the recording period (*insets* between Fig. 8, *B* and *F* and *C* and *G*). Moreover the control activity of the cell, taken from recordings during both the matched and visual dissociation tasks was unchanged (not illustrated).

In the trail condition, the onset of the period of cell discharge remained related to the period of activity of the coCIB (Fig. 8*E*), it was thus limb-specific. However, the offset of the period of activity was best related to the activity in the iSt (Fig. 8*F*) and was thus limb-independent with respect to the hindlimbs.

## Visual dissociation task: double step strategy

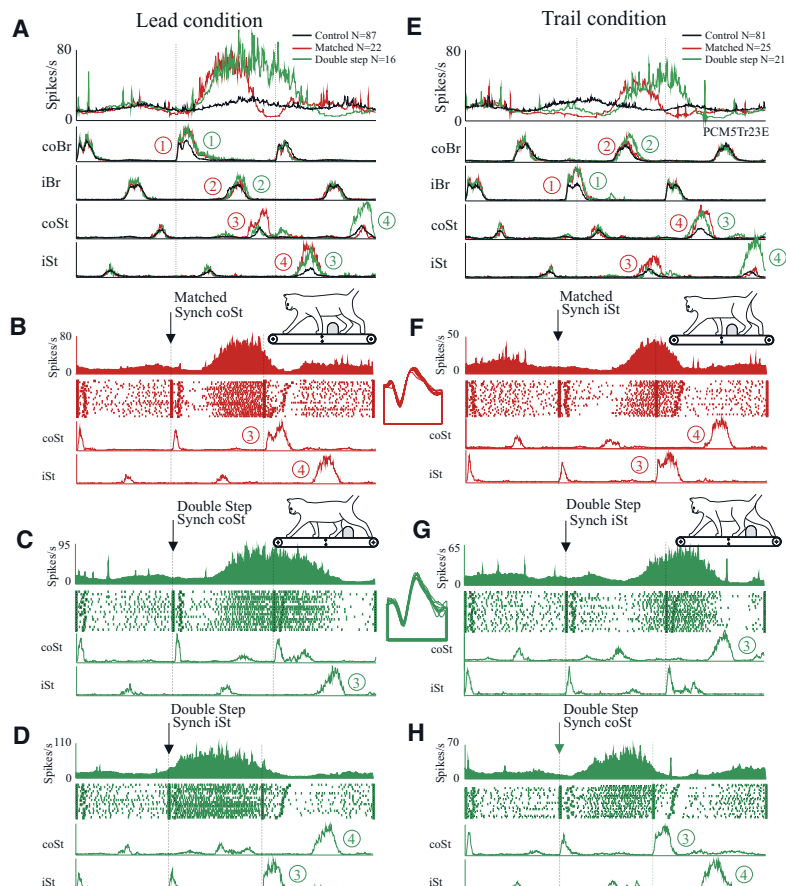


FIG. 8. Cell Discharge activity in the visual dissociation task when the cats adopted the double step strategy. The data are illustrated in a similar manner to that of Fig. 7. Numbers on the traces in *A* and *E* indicate the EMG bursts associated with the passage of each of the 4 limbs over the obstacle. Note the change in order during the double step strategy (green traces and number) compared with the matched task (red numbers and traces). *B–D* and *F–H*: rasters triggered on either the coSt or iSt illustrating the relationship of the cell to either the contralateral or the ipsilateral limb. The *inset* between *B* and *F* illustrates the waveform of the recorded action potential in the middle of the recordings during the matched task. The *inset* between *C* and *G* illustrates the same action potential in the middle of the recordings of the visual dissociation task. Apart from some change in amplitude, the waveforms are identical.

When the cat used the double step strategy, the cell discharge exceeded the period of activity in the iSt (Fig. 8*G*) and was now best related to the period of activity in the coSt (Fig. 8*H*). Therefore in both the lead and trail conditions, the relationship to the hindlimb flexor muscles was modified in the double step strategy with respect to the matched situation. However, in both the lead and trail conditions, the cell maintained its relationship to the first hindlimb to pass over the obstacle.

A summary of the data obtained during the visual dissociation task when the cat used the double step strategy is illustrated in Fig. 10. As for Fig. 6, the ovals indicate with which pair of limbs the cells discharged in a given condition. In this figure, however,

the gray ovals indicate the activity in the matched task and the green ovals, the activity in the visual dissociation task. To keep the figure relatively simple, data are only presented for those cells that were related to the coFL and coHL during the lead condition (i.e., the population illustrated in Fig. 6*A*). Data during trials in which the cat used the double step strategy during the lead condition were obtained for four of these cells (Fig. 10*A*). In all four cases, the cells behaved as in the example illustrated in Fig. 8, *A–D*. That is, the cell discharge was best related to the coFL and coHL in the matched task (gray oval) but to the coFL and the iHL in the double step strategy (green oval). Note that this means cell discharge was

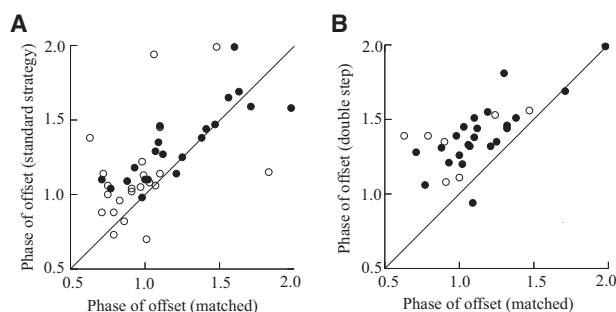


FIG. 9. Comparison of the phase of the end of cell activity during the matched and the visual dissociation tasks. *A*: activity during the standard strategy; *B*: activity during the double step strategy. Phases in each situation are with respect to the onset of activity in the coCIB.  $\circ$ , data from the lead condition;  $\bullet$ , the trail condition.

best related to the lead forelimb and the lead hindlimb in both conditions.

Data for the double step strategy in the trail condition were available for 17 of the 25 cells recorded in the lead condition of the matched task. These data are summarized in Fig. 10*B*. In the matched condition, four different patterns were observed as illustrated in Fig. 6 and represented by the gray ovals in this figure. During the double step strategy, the relationship of the cell discharge with the forelimb was unchanged in all cases. However, in all 17 cells, discharge was always related to the

coHL when the cat adopted the double step strategy (green ovals, Fig. 10*B*), regardless of the relationship in the matched task. This effectively means that, as in the lead condition (Fig. 10*A*), during the double step strategy the cell discharge always predicted the passage over the obstacle by the lead hindlimb.

#### Hindlimb related cells

We recorded 16/47 cells in which the modification of the discharge activity of the cell began coincidentally with, or following, the onset of activity in the lead hindlimb. In a few of these cells, the period of modified discharge activity was relatively brief and restricted to the period of activity of the lead hindlimb (4/16). In the other 12/16 neurons, cell discharge was prolonged until either the onset or the end of the period of activity in the flexor muscle of the trail hindlimb.

**MATCHED TASK. Contralateral limb leads.** Two examples of neurons showing a prolonged period of modified discharge activity during the lead condition are shown in Fig. 11, *A* and *B* (left). In the example illustrated in Fig. 11*A*, the cell discharged infrequently during control locomotion. In contrast to the population of FL-HL cells, this cell showed no change in its activity pattern as the forelimbs passed over the obstacle and the obstacle passed under the body (large vertical gray rectangle). However, it showed a substantial increase in activity as the two hindlimbs stepped over the obstacle (smaller, horizontal gray rectangle) with the cell discharge beginning just after the onset of activity in the coSrt (see raster display). Cell discharge peaked during the passage of the contralateral (lead) hindlimb but remained significantly elevated above control until the end of the period of activity in the iSrt. The pattern of discharge in the cell illustrated in Fig. 11*B* during the lead condition (left) was similar except that in this case the discharge activity was even more prolonged and continued until the onset of the next period of activity in the coSrt. The phase of activity of these two neurons and of the other 14/16 hindlimb related cells is illustrated in Fig. 12*A* where the activity of the coSrt and the iSrt is represented by the two shaded rectangles. In most cells, discharge frequency was low during control locomotion and increased quite substantially during the steps over the obstacle (Fig. 12*B*).

**Contralateral limb trails.** When the contralateral limb trailed, all 16 cells also showed an increase in their discharge activity with respect to the unobstructed locomotion. In some cases, the activity maintained its relationship to the activity of the contralateral limb, i.e., it was limb-specific. This is the

### Visual Dissociation task Double Step

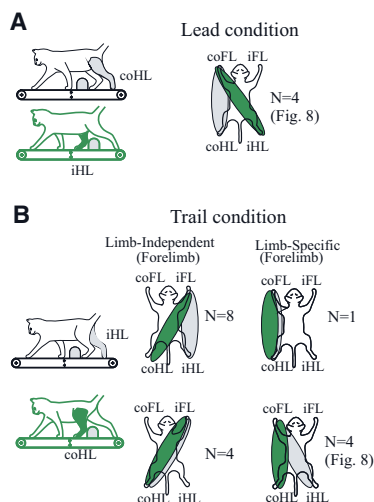


FIG. 10. Summary of the patterns of limb coordination seen in the visual dissociation task (double step strategy). The figure is arranged in a similar manner to Fig. 6. *A*: pattern of activity in the lead condition for the double step strategy. The gray ovals indicate the pattern of activity in lead condition of the matched task; the green ovals during the double step strategy. *B*: the activity of the cells defined as being best related to the contralateral forelimb (*B*) on the basis of their activity in the lead condition of the matched task (see Fig. 6*A*). The gray ovals show the pattern of activation in the trail condition of the matched task and the green ovals the activity of the cells in the trail condition of the double step strategy. The figurines of the cats indicate which hindlimb was the first to step over the obstacle (filled limb) in the different conditions.

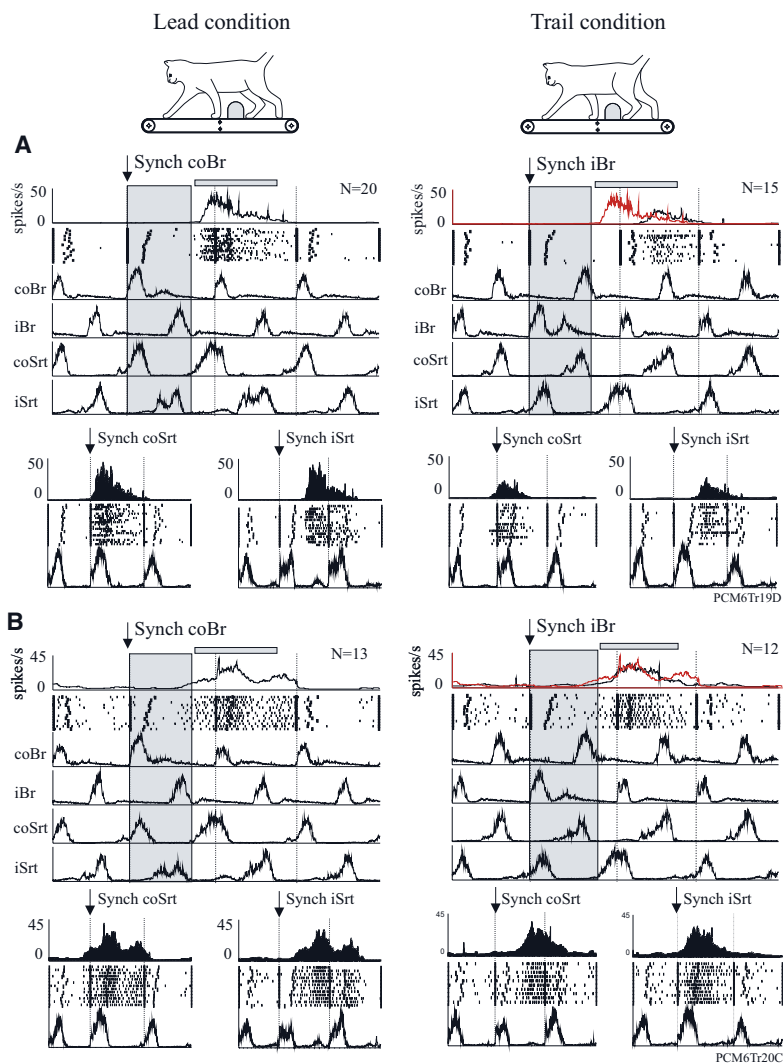


FIG. 11. Discharge pattern of 2 example cells related to the passage of the hindlimbs over the obstacle. For each cell (A and B), we illustrate the activity during the lead (*left*) and trail (*right*) conditions. The averaged activity of each cell, together with the EMG of 4 representative muscles is illustrated triggered on either the activity of the coBr (lead condition) or the iBr (trail condition). In the trail condition, we also superimpose the cell activity during the lead condition (red trace) as for Fig. 5. We also illustrate, for both the lead and the trail condition, raster displays triggered on the activity of the coSrt and the iSrt. The large, vertical, gray rectangles in the averaged traces indicate when the forelimbs stepped over the obstacles. The smaller, horizontal, gray rectangles illustrate when the hindlimbs stepped over the obstacle. Note that cell A illustrates a pattern of activity indicative of a limb-specific pattern, whereas cell B shows a limb-independent pattern.

situation for the cell illustrated in Fig. 11A (*right*). As can be seen from the raster displays synchronized on the coSrt, the onset of the cell discharge coincided with the period of activity of this muscle in both the lead and the trail condition. Synchronizing the activity from the lead condition (red trace) aligned on the lead forelimb shows a displacement of the trace

by a phase of  $\sim 0.5$ . However, in the case illustrated in Fig. 11B, the cell shows a limb-independent pattern of activity in that the cell became active during the period of the coSrt in the lead condition but was better related to the period of the iSrt activity in the trail condition. In other words, the cell discharge began at the same phase with respect to the activity of the Srt

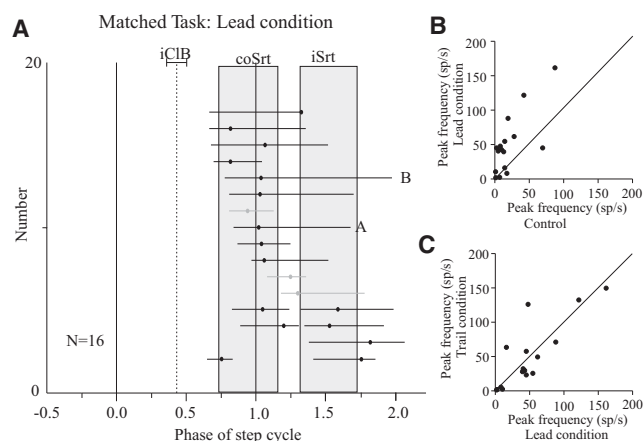


FIG. 12. Phase of activity and peak frequencies of hindlimb-hindlimb (HL-HL) cells. *A*: phase of activity of the population of HL-HL cells during the lead condition. The figure is arranged as for Fig. 4. Data are synchronized to the onset of activity in the coBr (phase = 0.0). The 2 gray rectangles indicate the period of activity of the coSrt and the iSrt. Boxes (*A* and *B*) indicate the 2 cells illustrated in Fig. 11. *B*: peak frequency of the discharge during the lead condition as a function of the peak frequency during control locomotion. *C*: peak frequency of the discharge activity during the trail condition as a function of the activity during the lead condition.

in the lead hindlimb regardless of whether the lead limb was contra- or ipsilateral to the recording site. This is illustrated by the superimposition of the red and black traces in the averaged unit display of Fig. 11*B* (right). This should be contrasted with the phase separation of the red and black traces in the averaged displays of Fig. 11*A* (right).

Altogether limb-specific activity in the trail condition (e.g., Fig. 11*A*) was observed in 4/16 cells, limb-independent activity (e.g., Fig. 11*B*) was observed in 10/16 cells; and the pattern was indeterminate in the other 2/16 cells. The peak discharge frequency of the 16 cells in the lead and trail conditions was similar as illustrated in Fig. 12*C*.

#### Visual dissociation task

As for the FL-HL cells, when the cats adopted the standard strategy during the visual dissociation task, the cell discharge was similar to that observed in the matched condition albeit with a slight prolongation of the discharge activity (not illustrated). Cells related only to the passage of the hindlimb were recorded only in *cat PCM6*, which adopted the double step strategy only in the trail condition. However, the available data suggest that cell discharge was modified in an analogous manner to that of the FL-HL cells. This is illustrated for two cells in Fig. 13. In the example illustrated in Fig. 13*A*, in the matched condition (red trace), the cell discharged from the end of the passage of the ipsilateral (lead) hindlimb (identified in red as burst 3; see red raster synchronized on iSrt) until the end of the passage of the trailing contralateral limb (red burst 4, red raster synchronized on coSrt). In the double step strategy, the cell began to discharge at the onset of the activity in the coSrt (green burst 3 and green raster), which was now the lead limb, and continued until the trailing ipsilateral hindlimb had also passed over the obstacle.

In the example illustrated in Fig. 13*B*, the onset of the cell discharge was similarly best related to the activity of the iSrt (lead hindlimb) in the matched condition and the cell continued to fire until the end of the period of activity of the contralateral limb (red rasters). However, in this example cell discharge began at the onset of the period of activity in the iSrt, rather

than at the offset as in Fig. 13*A*. In the visual dissociation task, the cell discharged in an identical manner to that in Fig. 13*A*. The onset of the period of discharge activity was now clearly related to the period of activity of the coSrt and the cell continued to discharge until the passage of the trailing hindlimb.

Altogether, as for the FL-HL population, all of these HL-related cells discharged with respect to the contralateral (lead) hindlimb in this double step strategy in the trail condition.

#### Working memory paradigm

We hypothesized that cells that were involved in interlimb coordination during the steps over the obstacle would be equally involved in the same function in the memory task of McVea and Pearson (2006) despite the dramatically increased periods of time between the passage of a given pair of limbs. We therefore recorded the activity of 15 cells from *cat PCM6* both during treadmill locomotion and in the identical task used by McVea and Pearson (2006) in which the forward progression of the animal was interrupted as the forelimbs and hindlimbs straddled the obstacle. Of these cells, 11/15 were identified as being forelimb-hindlimb related on the basis of their activity in the treadmill tasks and the other 4/15 as hindlimb related. The discharge activity of a further two cells from *PCM5* were recorded when the treadmill was stopped with the obstacle between the forelimbs and hindlimbs.

One example of a FL-HL cell is shown in Fig. 14. This is the same cell as that illustrated in Fig. 5*B*; it discharged strongly as the obstacle passed between the forelimbs and the hindlimbs during treadmill locomotion. On the walkway, the cell discharged relatively weakly as the cat approached the obstacle and then showed a large increase in discharge frequency to ~175 Hz (Fig. 5, *B* and *C*) as the forelimbs stepped over the obstacle. This is similar to that seen as the cat stepped over the obstacle during treadmill locomotion (Fig. 5*B*). The progress of the cat was then halted as the forelimbs and hindlimbs straddled the obstacle (Fig. 14*A*), and the cat was given a food reward. The obstacle was then lowered so that it was flush with the walkway, ensuring that there was no contact between the

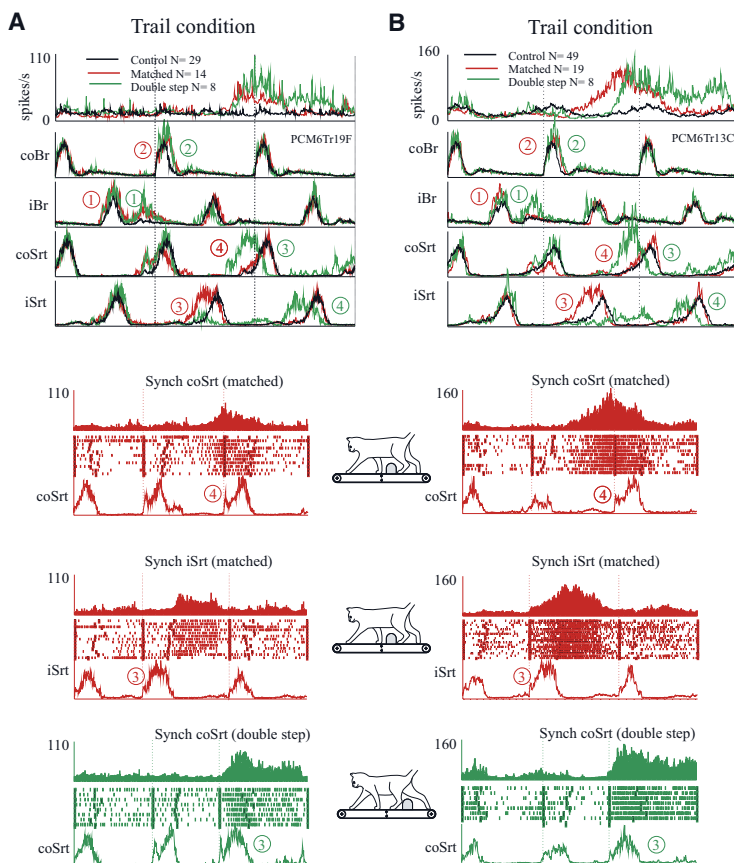


FIG. 13. Examples of 2 HL-HL cells (*A* and *B*) in the visual dissociation task. For each cell, we show the averaged activity of the cell and 4 representative muscles in the trail condition. The traces are organized as for Fig. 8 with the black traces indicating the control activity, the red traces the activity in the matched task, and the green traces the activity for the double step strategy during the visual dissociation task.

cat and the obstacle during this period. Throughout the period that the forelimbs and hindlimbs straddled the position of the obstacle (59 s in Fig. 14*B*), the cell continued to discharge with only a minimal decrease in its discharge frequency. The discharge fell abruptly when the cat was allowed to continue its forward progress and stepped over the obstacle with the hindlimbs. When the cat was stopped on the walkway away from the obstacle (Fig. 14*C*), the discharge activity was substantially lower than when the cat was straddling the obstacle. This basic pattern of activity when the cat straddled the obstacle was seen in all 11 forelimb-hindlimbs cells that were tested in this paradigm. In all of these trials, the cat produced a hyperflexion as it advanced over the position of the obstacle in a similar manner to that described by McVea and Pearson (2006). The two cells recorded in *cat PCM5* showed similar properties.

A similar pattern of activation was also seen in the four cells related only to the hindlimbs when the forward progression of the cat was stopped with the hindlimbs straddling the obstacle. Figure 15 shows one such cell. This neuron did not fire as the forelimbs passed over the obstacle during treadmill locomotion (large gray rectangle) but increased its activity substantially as

the two hindlimbs passed over the obstacle (Fig. 15, *A–C*). When the cat was transferred to the walkway, the cell similarly showed no change in its discharge activity when the forelimbs passed over the obstacle (Fig. 15, *D* and *E*). However, cell discharge increased markedly when the cat advanced and stepped over the obstacle with one of the hindlimbs. The progress of the cat was then halted for a period of 8.2 s in the trial illustrated in Fig. 15*D* and for 20 s for the trail illustrated in 15*E*. The cell continued to discharge during this period when the two hindlimbs straddled the obstacle and then stopped firing as the second hindlimb stepped over the obstacle.

#### DISCUSSION

The data in this manuscript detail the properties of two populations of neurons recorded in area 5b of the PPC. The first population showed substantial increases in discharge activity as an obstacle attached to a moving treadmill belt passed under the cat's body and the animal stepped over it with first the forelimbs and then the hindlimbs. The majority of the cells in the second population discharged before the passage of the



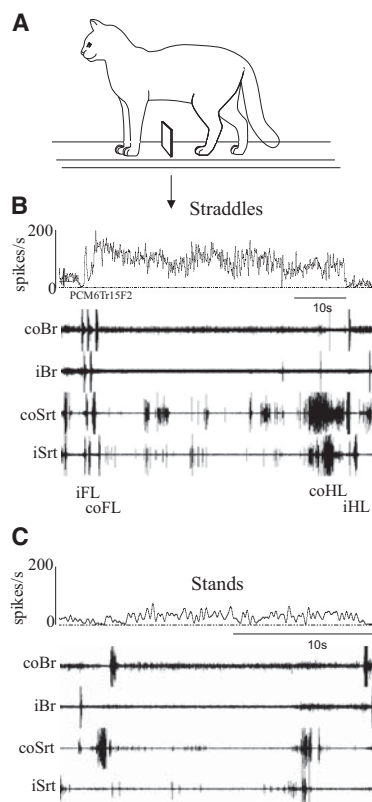


FIG. 14. Activity of a forelimb-hindlimb cell during the memory paradigm. *A*: cartoon of cat straddling the obstacle. Once the forelimbs passed over the obstacle, the barrier was lowered so that it was flush with the surface of the walkway. *B*: a trial showing the activity of a forelimb-hindlimb related neuron during the time that the cat straddled the obstacle (same cell as in Fig. 5*B*). The cell discharged from the time that the lead, iFL, stepped over the obstacle until the time that the ipsilateral, trail, hindlimb (iHL) stepped over. *C*: activity of the same cell when the cat was standing quietly away from the obstacle.

two hindlimbs. In addition, neurons in each of these two populations discharged continuously when passage over an obstacle on a walkway was temporarily prevented so that either the fore- and hindlimbs or the two hindlimbs straddled the obstacle. We suggest that both of these populations are involved in interlimb coordination during visually guided gait modifications. We propose that activity in these neurons is used to integrate the spatial and temporal attributes of the obstacle with an estimate of the location and state of the body and the limbs of the cat.

#### General characteristics

As stated in the preceding text, we conclude that both subpopulations of cells detailed in this manuscript contribute to the coordination of activity between either the fore- and the hindlimbs or the two hindlimbs. These classifications are based

primarily on the timing of the onset and the end of the significant change in cell activity in the lead condition of the matched task. For the FL-HL population, for example, significant changes in discharge activity began during the step over the obstacle by one of the two forelimbs and continued until the passage of the homolateral hindlimb. While the raster displays in the figures show that temporal changes in cell and EMG activity in the forelimbs and hindlimbs were well related, it is possible that the cells may be related to other events. For example, the cells might in fact discharge during the stance period of the forelimb. We consider this unlikely for several reasons. First, cell discharge activity normally continued after the end of the period of stance. More importantly, however, the cell discharge in the visual dissociation condition can only be readily explained if the cells are influenced by or actively influence hindlimb activity. For example, most cells show an increased duration in their period of activity in parallel to the increase in duration of the hindlimb flexors (Fig. 7). Most convincingly, however, many of these cells show a major reorganization of their discharge activity when the cat adopts the double step strategy (Fig. 8, see following text) even though there is no need for any modifications of the forelimb activity. Moreover, it should be remembered that most of the tested cells had receptive fields that included the hindlimbs.

The overall discharge patterns of the population of cells detailed in this manuscript show some differences in their properties compared with those described in a previous publication from this laboratory (Andujar et al. 2010). The cells previously described in that manuscript showed either brief, phasic periods of activity, tightly related to the passage of the forelimbs over the obstacle (step-related cells) or showed a prolonged burst of activity prior to the step over the obstacle that ceased either just before, or during, the step over the obstacle with the lead forelimb (step-advanced cells). In the matched task, few cells continued to discharge after the passage of the lead forelimb over the obstacle and none continued until the passage of the hindlimb. In contrast, the period of increased discharge activity of the major subpopulation of cells described in this manuscript filled the time between the passage of the forelimbs and the hindlimbs over the obstacle while the other subpopulation of cells discharged only to the passage of the hindlimbs. Neither of the subpopulations recorded in this study included cells that modified their discharge frequency in advance of the step over the obstacle with the lead forelimb.

Despite the differences in the specific pattern of activity, the population of cells detailed in this manuscript share some important features with those described for our population of forelimb-related cells (Andujar et al. 2010). In particular, both populations of cells include a large proportion of limb-independent cells. Indeed a very similar percentage (76%) of our FL-HL cells showed limb-independent activity with respect to the forelimbs as for the step-advanced population of cells (72%) in the study of Andujar et al. (2010). However, in the FL-HL cell population, there is also the possibility for modifications of the cell discharge with respect to the hindlimbs and, indeed, both limb-specific and -independent discharge activity was observed with respect to the hindlimbs (Figs. 6 and 10; see following text). This resulted in a multiplicity of patterns, each providing evidence of a contribution of the PPC to a different aspect of the interlimb coordination, albeit with some combinations favored over others (Figs. 6 and 10). The

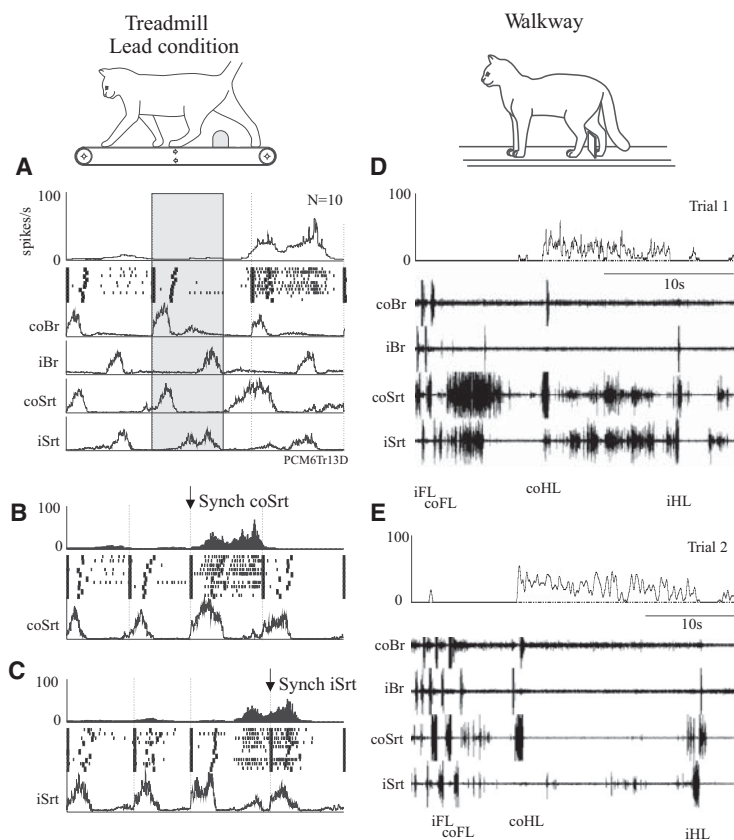


FIG. 15. Activity of a hindlimb-related cell during treadmill locomotion and during the memory paradigm. *A*: averaged activity of the cell during the treadmill task when the contralateral limb led. Data are combined from activity during normal treadmill locomotion and from the visual dissociation task when the cat adopted the standard strategy. The data are synchronized to the onset of activity in the coBr and the gray rectangle indicates the period when the two forelimbs stepped over the obstacle. *B* and *C*: PEH and raster display of the cell activity synchronized to the onset of the coSrt (*B*) and the iSrt (*C*). *D* and *E*: 2 trials when the cat stepped over the obstacle on the walkway. In this example, the progress of the cat was initially halted after passage of the 2 forelimbs and then again after passage of the lead hindlimb. The obstacle was lowered only after the lead hindlimb had stepped over.

possibility for multiple combinations was obviously reduced for those cells related only to the hindlimbs but, again, a preponderance of limb-independent cells was observed in the trail condition.

#### Functional contribution of the PPC to interlimb coordination

**LEAD CONDITION.** Together the general organization of cell activity described in the preceding paragraphs suggests a critical contribution of the PPC to interlimb coordination. We suggest that different populations of neurons assure appropriate coordination between each pair of limbs on the basis of visual inputs providing information on the attributes of the advancing obstacle. These attributes include both spatial ones, defining the location of the obstacle relative to the body, and temporal ones, defining the relative velocity of advance of the obstacle. By using this combined spatial and temporal information, the cat can ensure that the time of the onset of the swing phase and its duration, in both the lead and the trail hindlimb, is appropriately adapted to the predicted location of the obstacle as it passes under the body.

In the situation in which the speed of the obstacle and the treadmill are matched, interlimb coordination is relatively

simple as the timing of the hindlimb and its trajectory can be theoretically determined on the basis of activity in the forelimb. However, in the visual dissociation task, when the speed of the obstacle is less than that of the treadmill on which the cat is walking, the obstacle takes relatively longer to pass under the body and the spatial location of the paw placement with respect to the obstacle (Lajoie and Drew 2007), as well as the time of activation of the hindlimb flexors, is modified (Fig. 1). Moreover, if the speed is lowered to a critical value, the cat must now change its behavior completely and use a double step strategy (Drew et al. 2008; Lajoie and Drew 2007). Lesion of the medial region of area 5 produces deficits in the ability of the cat to coordinate the hindlimb activity with the forelimbs, in particular in the visual dissociation task (Lajoie and Drew 2007; see also McVea et al. 2009).

The results presented in this manuscript suggest that cells in area 5 of the PPC predict the coordination pattern that the cat adopts in all conditions. For example, in the visual dissociation task when the cat adopted the standard strategy, the onset of the hindlimb flexors was delayed and their duration increased. During this strategy, the activity of most of the cells in the FL-HL subpopulation was substantially prolonged (Figs. 7 and

9B). We suggest that this increase in duration is predictive of the delay in the hindlimb activity that is required. More impressively, when the cat adopted the double step strategy, the pattern of activity in the majority of FL-HL cells was modified substantially. For example, for the 25 cells best related to the coFL and the coHL in the lead condition of the matched task, the relationship when the double step strategy was adopted during the visual dissociation task was modified so that the cell activity was instead best related to the coFL and the iHL (Fig. 8, A–D). This has several implications. First, the cell discharge maintained its relationship to the lead forelimb and the lead hindlimb in both the standard and the double step strategy. (For the cells best related to the iFL and the iHL during the matched task, the analogous modification was to the FL and the coHL.) Second, the first hindlimb to step over the obstacle is not necessarily predetermined on the basis of which forelimb is the first to pass over the obstacle. Third, at least for the limb-independent cells, the discharge activity does not determine which hindlimb will pass over the obstacle but rather when that event will occur. As such, there must be other neurons that use this information to select the limb to step over the obstacle. This is dictated by the fact that cells such as those illustrated in Fig. 8, A–D, discharge until passage of the coHL in the matched condition but to passage of the iHL in the double step strategy. This signal might be implicit in the limb-specific cells or might involve other cortical or subcortical structures.

Two major related questions that arise from these properties are: where does the information used to calculate the modified activity of the hindlimb arise and how is this information used to produce the gait modification?

With respect to the first question, it is pertinent that none of the FL-HL cells significantly increased their discharge activity prior to the step over the obstacle by the forelimbs. The modification of the discharge frequency began only at the time that the forelimbs were already passing over the obstacles and at a time when direct visual information of the obstacle was lost to the cat. As such, the modified discharge activity in these cells must be the result of feedforward information provided by other populations of cells. For example, the step-advanced cells described in our previous publication (Andujar et al. 2010) might provide the pertinent information, in particular if they encode a signal providing the appropriate temporal information on the advance of the obstacle, perhaps as a time to contact signal. However, activity in these FL-related cells stopped at approximately the same time that activity in the FL-HL cells began to increase. While the end of the period of activity in these step-advanced cells might be responsible for the initiation of the activity in the FL-HL populations, there can be no direct transfer of information between these two populations of cells. This is especially true for the double step strategy during the visual dissociation task when the coupling with the hindlimbs changes and this despite no major changes in the discharge properties of the step-advanced cells in these conditions (Andujar et al. 2010).

With respect to the second question, we suggest that the cell discharge in these FL-HL cells provides an estimation of the predicted location of the obstacle with respect to the body (Buneo and Andersen 2006; Lacquaniti et al. 1995; McVea et al. 2009; Stein 1992) as well as an estimation of the time at which the hindlimb should begin its step over the obstacle. In

this respect, it might be similar to the increase in neuronal activity observed during tasks requiring spatial updating (e.g., Wolbers et al. 2008) or when reaching movements or saccades are made to remembered or instructed locations (Chafee and Goldman-Rakic 1998; Gail and Andersen 2006; Gnadt and Andersen 1988; Quintana and Fuster 1999). As mentioned in a previous paragraph, this estimation has to be modified in the visual dissociation task, and we suggest that changing the speed of the obstacle modifies the internal model that the cat used to plan these gait modifications. This is supported by the finding that the ability to modify gait to step over the slowed obstacle seems to be a learned process as cats initially hit the obstacle with their hindlimbs during the first training sessions in this task and the frequency of double steps likewise increased during training (Lajoie, K. and Drew, T., unpublished observations). The cats must, therefore, learn to recognize the strategy required in a given situation and modify the process of spatial and temporal estimation that allows them to coordinate the fore- and hindlimbs. The effectiveness of this estimation process is demonstrated by the fact that the cats never hit the slowed obstacle once training was complete.

Most of the considerations detailed in the previous paragraphs also pertain to the population of cells that were related only to the passage of the hindlimbs over the obstacle. In the same way that we suggest that the activity in the forelimb related cells may trigger activity in the FL-HL cells, so may the FL-HL cells trigger activity in the HL-HL cells. Similarly, while the FL-HL cells estimate the passage of the obstacle under the body until the passage of the HLs, so the HL-HL cells must continue to estimate the spatial and temporal attributes of the obstacle to coordinate the passage of the trail hindlimb over the obstacle.

#### Trail condition

As mentioned in the preceding text, many of the cells showed limb-independent activity with respect to the forelimbs during the trail condition. This is identical to the situation observed for the population of forelimb cells described in our previous publication (Andujar et al. 2010). In the majority of the limb-independent FL-HL cells (19/31), this means that the cell was always related to the lead forelimb. However, in another 5/31 cells, it means the cells' discharge was always related to the trail limb; such a population related to the trail limb was not observed in the forelimb-related population. In the other 7/31 cells, the discharge was limb-specific with respect to the forelimbs. Similar limb-independent effects were also observed in the HL-HL cells.

However, in addition to the possibility of showing limb-independent or -specific discharge activity with respect to the forelimbs, the population of FL-HL cells could equally show limb-independent or -specific activity with respect to the hindlimbs, providing four possibilities of discharge activity for the population of 25/31 cells related to the coFL and coHL in the lead condition and another four possibilities for the population of 6/31 cells related to the iFL and iHL in the lead condition. Indeed as demonstrated in Fig. 6, 7/8 of these possibilities were observed although the most common patterns were the double limb-independent cells (i.e., changed in a similar manner for both the FL and HL) and the situation in which only the forelimb showed a limb-independent change.

What is striking about these cells is the large number of patterns of discharge activity that were observed, effectively covering all possible permutations. Such a broad variability does not, at first sight, seem necessary for the control of locomotion where the variability in limb coupling patterns is relatively restricted, even in the conditions of the visual dissociation task when the double step strategy is used. However, this variability in the patterns of activity might be essential in more extreme locomotor conditions. For example, when hunting prey, an organism might have to take into account very uneven terrain and rapid changes in direction. This will demand the ability to precisely couple activity in different pairs of limbs on the basis of estimations of where objects are with respect to the body and when one is going to encounter these obstacles based on the speed of advance. As in our task, these estimations become critical when vision can no longer provide direct information on the location of an obstacle with respect to the position of the hindlimbs. These experiments suggest an important contribution from the PPC to these visually guided locomotor adjustments.

#### *Comparison with the motor cortex*

We have previously described cells in the motor cortex that discharged during passage of the hindlimbs over the obstacles and others that discharged between the passage of the fore- and hindlimbs (Widajewicz et al. 1994). However, there are several important differences between the populations of cells recorded in those experiments and those recorded in the present ones. With respect to the FL-HL cells, there are two differences. First, the cells in the motor cortex were always related to the coFL and coHL in the lead condition (i.e., there were no iFL-iHL cells as in Fig. 6). Second, the cells maintained this activity in the trail condition (i.e., there was no evidence of any limb-independent activity). With respect to the hindlimb-related cells in the motor cortex, we likewise found cells related only to the passage of the coHL over the obstacle, and no cells discharged to passage of each hindlimb as it stepped over the obstacle. However, it is possible that these differences may be because of a sampling bias, at least with respect to the FL-HL population.

In our previous study (Widajewicz et al. 1994), only a small number ( $n = 9$ ) of FL-HL cells were recorded in the motor cortex, and these were very localized. It is possible that more widespread sampling in this region would reveal limb-independent cells with similar properties to those observed in the PPC. Nonetheless we feel that this is unlikely as inspection of our much larger sampling of motor cortical forelimb-related cells show no signs of limb-independent activity (Drew 1993) in that population. Similar arguments hold for hindlimb-related cells as extensive recordings from cells in the hindlimb representation of the motor cortex equally show no signs of limb-independent activity during voluntary gait modifications (Widajewicz et al. 1994). As such, we suggest that the relatively large proportion of cells related to activity in more than one limb in the PPC speaks to an important function of this cortical area in a general planning of interlimb coordination that is at a hierarchically higher level than any occurring in the motor cortex.

#### *Contribution to working memory*

One of the most striking results from this study is the prolonged discharge in these PPC cells that was observed when the cats straddled the obstacle on the walkway in the task developed by McVea and Pearson (2006). These authors have shown that cats will hyperflex the hindlimb sufficiently to step over an obstacle even after delays of  $\leq 10$  min. Moreover lesion of the medial region of area 5b has been shown to eliminate this capacity to hold in memory the need to bring the hindlimb over the obstacle (McVea et al. 2009), supporting the importance of this area in working memory during locomotion.

While cells in the PPC are well known to discharge during the delay period of an instructed delay task (Jeannerod et al. 1995; Kalaska 1996; Kalaska and Crammond 1995; Snyder et al. 1997, 2000) in primates, the delays used in most of these experiments rarely exceeded one second [although Quintana and Fuster (1999) have shown maintained discharge for periods of 10–20 s]. In contrast, in our experiments, the cat regularly straddled the obstacle for periods of  $\sim 1$  min, and the discharge was maintained at high levels for this entire period with very little sign of any decay. As during the treadmill tasks (see preceding text), we suggest that this maintained discharge may contain a neural representation of the obstacle's spatial location with respect to the body. Alternatively, or complementarily, it is also possible that the discharge contains a neural signal of the intent to make a subsequent movement of the next limb in sequence (Andersen and Buneo 2002; Buneo and Andersen 2006; Gail and Andersen 2006). In this view, the termination of this signal initiates the step over the obstacle by the hindlimb.

It is pertinent that the *same* cells discharged in qualitatively the same manner during the passage of the limbs over the obstacle on the treadmill as during the memory task on the walkway. This suggests that the cell discharge is contributing in the same manner to interlimb coordination in the two tasks, albeit on two very different time scales. This finding has to be reconciled, however, with the observation of McVea et al. (2009) that lesion of area 5 prevented storage of the memory for periods of  $> 5$  s but not for shorter periods of time. McVea et al. (2009) interpreted this finding to suggest that area 5 is not essential for coordinating the forelimb and hindlimb when the delay is short. However, in that task, the obstacle was static, and there was no requirement for a temporal estimation of movement. The situation appears to be different when a temporal component is added to the spatial one. As shown by Lajoie and Drew (2007), lesion of area 5 in the task used in the current experiments produced quite severe deficits in the ability of the cats to step over the obstacle. As such it is probable that the discharge observed in area 5 cells during this task is a reflection of the essential contribution that the PPC makes to the control of locomotion when visual information is required to determine both the spatial and temporal aspects of gait modifications.

#### *Conclusions*

The experiments presented in this manuscript speak to the important contribution that the PPC makes in the control of interlimb coordination in the conditions of this locomotor task. As we have discussed previously (Lajoie and Drew 2007), this

contribution of the PPC is probably specific to situations in which gait is controlled on the basis of visual information or when the appropriate sequence of activation of limbs is delayed, and the spatial and temporal details of the movement of the next limb in sequence has to be held in memory. This conclusion is supported by the finding that the activity in these PPC cells is low or absent outside the requirements of the step over the obstacle. Moreover, unobstructed locomotion is not disturbed by lesions of area 5 (Lajoie and Drew 2007; McVea et al. 2009).

While the present results and conclusions are based on data obtained from the walking cat, it is probable that similar populations of cells would exist in the primate PPC. In addition to fulfilling similar functions during locomotion to those suggested in the preceding paragraphs, it is possible that such cells would also contribute to climbing in arboreal primates. During climbing, the movements of the forelimbs to ensure an appropriate hand-hold are most frequently made under direct visual guidance. However, as during locomotion, the hindlimbs are frequently moved on the basis of remembered positions, even when this location is different from that used by either arm (see e.g., Dunbar 1989). In addition, hindlimb movements are frequently delayed with respect to forelimb movements in a manner similar to our experiments on the walkway (Figs. 14 and 15). The characteristics of the neurons recorded in this study suggest that this type of visually guided interlimb coordination could well be served by neuronal activity in the PPC in the same way as during locomotion.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank M. Bourdeau, N. De Sylva, P. Drapeau, C. Gauthier, J. Lavoie, F. Lebel, and J. Soucy for technical assistance in the performance and analysis of these experiments. We thank Drs. Cisek and Marigold for helpful comments on this manuscript.

#### GRANTS

This work was supported by an operating grant from the Canadian Institute on Health Research and an infrastructure grant from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ); K. Lajoie was supported by a FRSQ studentship during the performance of this study.

#### REFERENCES

- Andersen RA. Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352: 1421–1428, 1997.
- Andersen RA, Buneo CA. Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 25: 189–220, 2002.
- Andujar J-E, Drew T. 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, 2007.
- Andujar J-E, Lajoie K, Drew T. 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, 2010.
- Armstrong DM. Supraspinal contributions to the initiation and control of locomotion in the cat. *Prog Neurobiol* 26: 273–361, 1986.
- Armstrong DM, Marple-Horvat DE. Role of the cerebellum and motor cortex in the regulation of visually controlled locomotion. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 443–455, 1996.
- Avendano C, Rausell E, Perez-Aguilar D, Isorna S. Organization of the association cortical afferent connections of area 5: a retrograde tracer study in the cat. *J Comp Neurol* 278: 1–33, 1988.
- Beloozerova IN, Sirota MG. The role of the motor cortex in the control of accuracy of locomotor movements in the cat. *J Physiol* 461: 1–25, 1993.
- Beloozerova IN, Sirota MG. Integration of motor and visual information in the parietal area 5 during locomotion. *J Neurophysiol* 90: 961–971, 2003.
- Buneo CA, Andersen RA. The posterior parietal cortex: sensorimotor interface for the planning and online control of visually guided movements. *Neuropsychologia* 44: 2594–2606, 2006.
- Burnod Y, Baraduc P, Battaglia-Mayer A, Guigon E, Koehlin E, Ferraina S, Lacquaniti F, Caminiti R. Parieto-frontal coding of reaching: an integrated framework. *Exp Brain Res* 129: 325–346, 1999.
- Chaffee MV, Goldman-Rakic PS. Matching patterns of activity in primate prefrontal area 8a and parietal area 7ip neurons during a spatial working memory task. *J Neurophysiol* 79: 2919–2940, 1998.
- Drew T. Motor cortical cell discharge during voluntary gait modification. *Brain Res* 457: 181–187, 1988.
- Drew T. Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *J Neurophysiol* 70: 179–199, 1993.
- Drew T, Andujar J-E, Lajoie K, Yakovenko S. Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Res Rev* 57: 199–211, 2008.
- Drew T, Doucet S. Application of circular statistics to the study of neuronal discharge during locomotion. *J Neurosci Methods* 38: 171–181, 1991.
- Dunbar DC. Locomotor behavior of rhesus monkeys (*Macacca mulatta*) on Cayo Santiago. *P R Health Sci J* 8: 79–85, 1989.
- Fabre M, Buser P. Effects of lesioning the anterior suprasylvian cortex on visuo-motor guidance performance in the cat. *Exp Brain Res* 41: 81–88, 1981.
- Fowler GA, Sherk H. Gaze during visually-guided locomotion in cats. *Behav Brain Res* 139: 83–96, 2003.
- Gail A, Andersen RA. Neural dynamics in monkey parietal reach region reflect context-specific sensorimotor transformations. *J Neurosci* 26: 9376–9384, 2006.
- Ghosh S. Comparison of the cortical connections of areas 4y and 4b in the cat cerebral cortex. *J Comp Neurol* 388: 371–396, 1997.
- Gnadt JW, Andersen RA. Memory related motor planning activity in posterior parietal cortex of macaque. *Exp Brain Res* 70: 216–220, 1988.
- Halbertsma J, Miller S, Van der Meche FGA. Basic programs for the phasing of flexion and extension movements of the limbs during locomotion. In: *Neural Control of Locomotion*, edited by Herman RM, Grillner S, Stein PSG, Stuart DG. New York: Plenum, 1976, p. 489–517.
- Hassler R, Muhs-Clement K. Architektonischer aufbau des sensorimotorischen und parietalen cortex der katze. *J Hirnforsch* 6: 377–420, 1964.
- Jeanerod M, Arbib MA, Rizzolatti G, Sakata H. Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci* 18: 314–320, 1995.
- Johnson PB, Ferraina S, Bianchi L, Caminiti R. Cortical networks for visual reaching: Physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb Cortex* 6: 102–119, 1996.
- Kalaska JF, Crammond DJ. Deciding not to GO: neuronal correlates of response selection in a GO/NOGO task in primate premotor and parietal cortex. *Cereb Cortex* 5: 410–428, 1995.
- Lacquaniti F, Guigon E, Bianchi L, Ferraina S, Caminiti R. Representing spatial information for limb movement: role of area 5 in the monkey. *Cereb Cortex* 5: 391–409, 1995.
- Lajoie K, Andujar J-E, Pearson K, Drew T. Persistent neuronal activity in posterior parietal cortex area 5 related to long-lasting memories of obstacles in walking cats. *Soc Neurosci Abstr* 397.8, 2007.
- Lajoie K, Drew T. Neurons in the posterior parietal cortex contribute to interlimb coordination during voluntary gait modifications in cats. *Soc Neurosci Abstr* 648.15, 2006.
- Lajoie K, Drew T. 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: 2339–2354, 2007.
- Lipski J. Antidromic activation of neurons as a analytical tool in the study of the central nervous system. *J Neurosci Methods* 4: 1–32, 1981.
- Marigold D. Role of peripheral visual cues in online visual guidance of locomotion. *Exercise Sport Sci Rev* 36: 145–151, 2008.
- Marigold DS, Patla AE. Gaze fixation patterns for negotiating complex ground terrain. *Neuroscience* 144: 302–313, 2007.
- Marple-Horvat DE, Criado JM. Rhythmic neuronal activity in the lateral cerebellum of the cat during visually guided stepping. *J Physiol* 518: 595–603, 1999.
- Marple-Horvat DE, Criado JM, Armstrong DM. Neuronal activity in the lateral cerebellum of the cat related to visual stimuli at rest, visually guided step modification, and saccadic eye movements. *J Physiol* 506: 489–514, 1998.
- McVea DA, Pearson KG. Long-lasting memories of obstacles guide leg movements in the walking cat. *J Neurosci* 26: 1175–1178, 2006.

- McVea DA, Pearson KG.** Object avoidance during locomotion. *Adv Exp Med Biol* 629: 293–315, 2009.
- McVea DA, Taylor AJ, Pearson KG.** Long-lasting working memories of obstacles established by foreleg stepping in walking cats require area 5 of the posterior parietal cortex. *J Neurosci* 29: 9396–9404, 2009.
- Miller S, Van der Burg J, Van der Meche FGA.** Coordination of movements of the hindlimbs and forelimbs in different forms of locomotion in normal and decerebrate cats. *Brain Res* 91: 217–237, 1975.
- Mohagheghi A, Morales A, Patla AE.** 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: 459–468, 2004.
- Moraes R, Lewis MA, Patla AE.** Strategies and determinants for selection of alternate foot placement during human locomotion: influence of spatial and temporal constraints. *Exp Brain Res* 159: 1–13, 2004.
- Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos AP, Sakata H, Acuna C.** Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol* 38: 871–908, 1975.
- Palmer CI.** A microwire technique for recording single neurons in unrestrained animals. *Brain Res Bull* 3: 285–289, 1978.
- Quintana J, Fuster JM.** From perception to action: temporal integrative functions of prefrontal and parietal neurons. *Cereb Cortex* 9: 213–221, 1999.
- Sherk H, Fowler GA.** Visual analysis and image motion in locomoting cats. *Eur J Neurosci* 13: 1239–1248, 2001.
- Snyder LH, Batista AP, Andersen RA.** Coding of intention in the posterior parietal cortex. *Nature* 386: 167–170, 1997.
- Snyder LH, Batista AP, Andersen RA.** Intention-related activity in the posterior parietal cortex: a review. *Vision Res* 40: 1433–1441, 2000.
- Stein JF.** The representation of egocentric space in the posterior parietal cortex. *Behav Brain Sci* 15: 691–700, 1992.
- Udo M, Kamei H, Matsukawa K, Tanaka K.** 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, 1982.
- Widajewicz W, Kably B, Drew T.** Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. II. Cells related to the hindlimbs. *J Neurophysiol* 72: 2070–2089, 1994.
- Wolbers T, Hegarty M, Buchel C, Loomis JM.** Spatial updating: how the brain keeps track of changing object locations during observer motion. *Nat Neurosci* 11: 1223–1230, 2008.