

Université de Montréal

**Contribution du cortex pariétal postérieur au
contrôle de la locomotion sous guidage visuel
chez le chat**

par

Kim Lajoie

Département de Physiologie

Faculté de Médecine

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

Janvier 2010

© Kim Lajoie, 2010

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée:

**Contribution du cortex pariétal postérieur au
contrôle de la locomotion sous guidage visuel
chez le chat**

Présentée par :

Kim Lajoie

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Serge Rossignol, président-rapporteur

Dr Trevor Drew, directeur de recherche

Dr Paul Cisek, membre du jury

Dr Bradford McFadyen, examinateur externe

Dr François Prince, représentant du doyen de la FES

Résumé

La vision fournit des informations essentielles sur la surface de marche, ainsi que sur la taille, la forme et la position d'obstacles potentiels dans notre environnement. Dans le cas d'un prédateur, la vision fournit également des informations sur la vitesse d'une proie potentielle. Les mécanismes neuronaux impliqués dans l'exécution des modifications de la marche sous guidage visuel sont relativement bien connus, mais ceux impliqués dans la planification de ces modifications de la marche sont peu étudiés. Le cortex pariétal postérieur (CPP) semble être un candidat approprié si l'on considère les propriétés du CPP lors des mouvements d'atteinte vers une cible. Le but des présents travaux est de déterminer la contribution du CPP au contrôle de la locomotion sous guidage visuel.

La première étude présentée dans cette thèse a pour hypothèse que le CPP du chat est impliqué dans la planification du placement précis du pied lors des modifications volontaires de la marche. Nous avons entraîné les animaux à enjamber des obstacles en mouvement attachés à la ceinture d'un tapis roulant. Afin d'augmenter la nécessité d'intégrer les informations visuelles et proprioceptives, nous avons dissocié la vitesse des obstacles de celle du tapis roulant. Nous avons observé que plus la vision devient critique pour la tâche, plus les déficits sont importants. Notre analyse démontre que ceux-ci résultent d'un placement inapproprié du pied dans le cycle de marche précédant l'enjambement de l'obstacle. Ceci suggère que le CPP est impliqué dans la planification du placement précis du pied pendant la locomotion sous guidage visuel.

La vision directe est disponible lors de la modification de l'activité des membres antérieurs, mais n'est plus disponible lorsque l'obstacle passe sous le corps. Par

conséquent, la modification de l'activité des membres postérieurs doit être basée sur l'information gardée en mémoire et coordonnée avec celle des membres antérieurs. Notre deuxième étude a pour but de caractériser les mécanismes neuronaux responsables de cette coordination. Nous avons proposé que le CPP soit impliqué dans la coordination des membres antérieurs et postérieurs lors de l'enjambement d'obstacles. Pour tester cette hypothèse, nous avons enregistré l'activité de neurones de l'aire 5 pendant la même tâche. Nous avons découvert deux populations: une qui décharge lors du passage de l'obstacle entre les membres antérieurs et postérieurs et une autre qui décharge lors du passage de l'obstacle par les membres postérieurs. Dans la tâche de dissociation visuelle, la décharge est modifiée en fonction du temps de passage de l'obstacle sous le corps et reflète la modification du couplage entre les membres lors du changement dans la stratégie d'enjambement. De plus, ces mêmes neurones maintiennent une décharge soutenue lorsqu'un obstacle fixe se trouve entre les membres antérieurs et postérieurs ou les deux membres postérieurs (limite testée : 1-2min). Ces neurones pourraient être responsables de l'emmagasinage à plus long terme des caractéristiques d'un obstacle pour le guidage des mouvements des membres postérieurs.

Nos résultats suggèrent que le CPP est impliqué dans l'intégration des informations visuelles et proprioceptives pour la planification du placement précis du pied devant un obstacle. Le patron de décharge de nos populations neuronales suggère qu'il encode également l'information temporelle et spatiale concernant la vitesse et la position de l'obstacle afin de coordonner l'activité des quatre membres pendant la tâche. Finalement, nous proposons qu'une des fonctions du CPP soit d'estimer la position des membres par rapport à l'obstacle en mouvement.

Mots-clés : modifications de la marche, lésions, Cortex pariétal Postérieur, planification du mouvement, coordination inter-membre, mémoire de travail

Abstract

During locomotion, vision provides crucial information about the type of terrain one walks on, as well as the size, shape and location of possible obstacles in the path. In the case of a predator, vision also provides information about the speed of a potential prey. The neuronal mechanisms involved in the execution of visually guided gait modifications are now well studied, but those related to their planning remain poorly understood. One likely candidate involved in movement planning is the posterior parietal cortex (PPC). Based on a consideration of the properties of the PPC in visually-guided reaching, the present study was designed to determine the contribution of the PPC to the control of visually-guided locomotion.

In the first study presented in this thesis, we hypothesize that the cat PPC is involved in the planning of precise foot placement during voluntary gait modifications. We trained animals to step over moving obstacles attached on a treadmill belt before and after a lesion to area 5. To increase the need for visual and proprioceptive integration, we dissociated the speed of the obstacles from that of the treadmill. We noticed that deficits were largest when the importance of vision was the greatest. Our analysis showed that the deficits were due to inappropriate paw placement prior to the step over the obstacle and thus suggests that the PPC is involved in the planning of precise paw placement during visually-guided locomotion.

Direct visual information is available to guide forelimb gait modifications, but is lost when the obstacle passes under the body. Therefore, hindlimb gait modifications must rely on remembered information and must be coordinated with those of the forelimbs. Our

second study is designed to determine the neuronal mechanisms responsible for this coordination. We propose that the PPC is responsible for coordinating the activity of the forelimbs and the hindlimbs during obstacle negotiation. To test this hypothesis, we recorded the activity of area 5 neurones in the same task and found two cell populations: one that discharged in relation to the passage of the obstacle between the fore and hindlimbs, and the other between the two hindlimbs. In the visual dissociation task, the discharge was modified to account for the increased time taken by the obstacle to pass under the body and the change in interlimb coupling when cats modified their stepping strategy during the step over the obstacle. We also found that these same cells maintained their discharge when the cat straddled an obstacle either between the fore and hindlimbs or between the two hindlimbs. The discharge was sustained up to the limit tested (~ 1-2min). These neurones could be responsible for the retention of obstacles characteristics to guide future hindlimb movements.

Our results provide support for the hypothesis that the PPC is involved in the integration of visual and proprioceptive information for the planning of precise paw placement in front of obstacles. The discharge of our neuronal populations suggests it also encodes temporal and spatial information regarding obstacle's location and speed to coordinate all four limbs during the task. Finally, we propose that one function of the PPC is to estimate the position of the limbs with respect to the advancing obstacle.

Keywords: gait modifications, lesions, Posterior Parietal Cortex, movement planning, interlimb coordination, working memory

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des Abréviations.....	xi
Remerciements.....	xiv
Chapitre 1- Introduction.....	1
Survol.....	1
Objectifs généraux.....	1
Revue de la littérature.....	2
Contrôle de la locomotion de base.....	2
Contrôle de la locomotion sous guidage visuel.....	16
Cortex Pariétal Postérieur.....	27
Coordination inter-membre.....	45
Mémoire de travail.....	55
Hypothèses de recherche.....	62
Chapitre 2.....	64
Lesions of Area 5 of the Posterior Parietal Cortex in the Cat Produce Errors in the Accuracy of Paw Placement during Visually Guided Locomotion.....	64
<u>Abstract</u>	65
<u>Introduction</u>	66
<u>Methods</u>	69
<u>Task and Training</u>	69
<u>Implantation procedures</u>	69
<u>Protocol</u>	70
<u>Lesion procedures</u>	71

<u>Data analysis</u>	72
<u>Histology</u>	72
<u>Results</u>	73
<u>Prelesion locomotion</u>	73
<u>Behavioral strategies</u>	73
<u>Paw placement</u>	75
<u>PPC lesions</u>	76
<u>Postlesion deficits</u>	77
<u>Lead versus trail limb</u>	79
<u>Effect of paw placement</u>	80
<u>Height of the paw</u>	81
<u>Discussion</u>	82
<u>Behavioral strategy and importance of vision for the task</u>	82
<u>Contribution of the PPC to the control of locomotion</u>	85
<u>Conclusion</u>	89
<u>Acknowledgments</u>	90
<u>Reference List</u>	91
<u>Figure Legends</u>	97
<u>Table I</u>	102
Chapitre 3	114
Neurones in Area 5 of the posterior parietal cortex in the cat contribute to interlimb coordination during visually-guided locomotion: a role in working memory	114
<u>Abstract</u>	115
<u>Introduction</u>	116
<u>Methods</u>	119
<u>Task and Training</u>	119
<u>Implantation procedures</u>	120
<u>Protocol</u>	121
<u>Histology</u>	122

<u>Data analysis</u>	122
<u>Definitions</u>	124
<u>Results</u>	125
<u>Behavioral data</u>	125
<u>Neuronal database</u>	126
<u>Forelimb-Hindlimb cells</u>	127
<u>Hindlimb related cells</u>	134
<u>Working memory paradigm</u>	136
<u>Discussion</u>	139
<u>General characteristics</u>	139
<u>Functional contribution of the PPC to interlimb coordination</u>	141
<u>Comparison with motor cortex</u>	146
<u>A contribution to working memory</u>	147
<u>Conclusion</u>	149
<u>Acknowledgments</u>	150
<u>Reference List</u>	151
<u>Figure Legends</u>	157
Chapitre 4- Discussion Générale et Conclusion	179
Bibliographie	213

Liste des tableaux

Table I Frequency with which each cat used the double step strategy during the visual dissociation task.....	102
---	-----

Liste des figures

Figure 1.1 Schéma représentant le cortex pariétal postérieur chez le primate.....	30
Figure 2.1 Standard strategy during the matched task.....	103
Figure 2.2 Effect of decreasing the speed of the obstacle on the strategy adopted by cat PCM3.....	104
Figure 2.3 Double step strategy during the visual dissociation task.....	105
Figure 2.4 Distance of each paw from obstacle for 1 session in cat PCM3.....	106
Figure 2.5 Comparison of mean paw placement for the matched and visual dissociation task for cats PCM3 and PCM1.....	107
Figure 2.6 Representation of extent of lesions in cats PCM3 and PCM1.....	108
Figure 2.7 Histograms showing percentage of steps in which the cat hit or jumped over the obstacle after lesions for cats PCM3 and PCM1.....	109
Figure 2.8 Histograms showing percentage of steps in which each of the three cats hit either the front or the back of obstacle or jumped over it.....	110
Figure 2.9 Position of lead limb with respect to position of the obstacle for different conditions.....	111
Figure 2.10 Placement of lead forelimb in steps in which the trail forelimb and the trail hindlimb (PCM1) hit the front of obstacle	112
Figure 2.11 Height of the paw in the steps over the obstacle before lesion and for those steps in which the cat did not hit obstacle after lesion.....	113
Figure 3.1 Pattern of electromyographic (EMG) activity during stepping over obstacles.....	164
Figure 3.2 Localization of the recorded neurons.....	165

Figure 3.3 Three examples of neurons showing significantly modified discharge activity between the passage of the forelimbs and the hindlimbs over the obstacles.....	166
Figure 3.4 Phase of activity and discharge frequency of the forelimb-hindlimb (FL-HL) cells during the matched task when the contralateral limb leads.....	167
Figure 3.5 Comparison of discharge activity when the contralateral limb leads with that observed when the contralateral limb trails (Matched task).....	168
Figure 3.6 Summary of the patterns of limb coordination seen in the matched task.....	169
Figure 3.7 Cell Discharge activity in the visual dissociation task when the cats adopted the standard strategy.....	170
Figure 3.8 Cell Discharge activity in the visual dissociation task when the cats adopted the double step strategy.....	171
Figure 3.9 Comparison of the phase of the end of cell activity during the matched and the visual dissociation tasks.....	172
Figure 3.10 Summary of the patterns of limb coordination seen in the visual dissociation task (double step strategy).....	173
Figure 3.11 Discharge pattern of two example cells related to the passage of the hindlimbs over the obstacle	174
Figure 3.12 Phase of activity and peak frequencies of hindlimb-hindlimb (HL-HL) cells.....	175
Figure 3.13 Examples of two HL-HL cells (A,B) in the visual dissociation task.....	176
Figure 3.14 Activity of a forelimb-hindlimb cell during the memory paradigm.....	177
Figure 3.15 Activity of a hindlimb-related cell during treadmill locomotion and during the memory paradigm.....	178

Liste des Abréviations

AIP = aire intrapariétale antérieure
ANOVA = analyse de variance
ANS = fundus of ansate sulcus
AS = ansate sulcus
AVC = accident vasculaire cérébral
C = caudal
CIB = cleidobrachialis
cm = centimètre
co = controlatéral
CoS = coronal sulcus
CPG = générateur central de patron
CPP = cortex pariétal postérieur
CRU = fundus of cruciate sulcus
CS = cruciate sulcus
DA = dopamine
DC = direct current
EMG = activité électromyographique
FL = forelimb
H = heure
HL = hindlimb
Hz = hertz
i = ipsilatéral
ip = intrapéritonéale
IPS = sillon intrapariétal
IU = international unit
kg = kilogramme

l = left
L = lateral
L-DOPA = L-3,4-dihydroxyphenylalanine
LFL = left forelimb
LGS = gastrocnemius latéral-soleus
LHL = left hindlimb
LIP = aire intrapariétale latérale
LS = lateral sulcus
M= medial
M1= cortex moteur
mg = milligramme
Min = minute
MIP = aire intrapariétale médiane
MLR = région locomotrice mésencéphalique
mm= millimètre
ms = milliseconde
m/s = mètres/secondes
NMDA = N-méthyl-D-aspartate
PL = plantaris
PMd= cortex prémoteur dorsal
PO = aire pariéto-occipitale
PRR = parietal reach region
r = right
R = rostral
RFL = right forelimb
RHL = right hindlimb
RSNs = neurones réticulospinaux
s = seconde
S1= cortex somatosensoriel primaire

SE = standard error of the mean

Srt = sartorius

SSS = suprasylvian sulcus

St = semitendinosus

TMS = stimulation magnétique transcrânienne

TriL = triceps latéral

TrM = teres major

TTX = tétrodotoxine

μA = micro-ampère

μg = microgramme

μm = micromètre

VIP = aire intrapariétale ventrale

VL = vastus lateralis

5-HT = sérotonine

Remerciements

Parfois la vie nous amène à prendre un chemin différent et malgré le fait que celui-ci soit particulièrement ardu, on découvre une nouvelle avenue et de nouvelles opportunités s'offrent à nous.

Évidemment, tout ce travail n'aurait pu se faire sans l'aide de plusieurs personnes. Premièrement, je tiens à remercier du fond du cœur mon superviseur Dr. Trevor Drew pour sa patience, son soutien et son encadrement. J'aimerais aussi remercier mon jury de thèse et mon examinateur externe. Merci aux Drs. John Kalaska et Serge Rossignol, membres de mon comité de parrainage, pour leur soutien tout au long de mon cheminement.

J'aimerais remercier Natacha De Sylva et France Lebel pour leur aide précieuse et leur amitié, et sans qui les travaux présentés dans cet ouvrage n'auraient pu être réalisés. Merci à France Gauthier pour son aide lors de la préparation des procédures chirurgicales et pour son amour de nos gros matous ! Un gros merci à mes collègues de laboratoire et amis, ceux qui sont partis et ceux qui restent, pour les nombreuses discussions stimulantes, qu'elles soient reliées au travail ou à d'autres sujets parfois saugrenus!

Je tiens à remercier ma famille et mes amis proches qui m'ont toujours soutenue et encouragée à continuer malgré les difficultés. Leur confiance et leur foi en moi ont fait de moi qui je suis aujourd'hui.

Finalement, je tiens à remercier le GRSNC et les Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) pour le soutien financier pendant mon doctorat.

Chapitre 1- Introduction

Survol

Les travaux présentés dans cette thèse de doctorat contribuent à l'avancement des connaissances concernant l'implication du cortex pariétal postérieur dans le contrôle des modifications volontaires de la marche chez le chat. La première partie de l'introduction concerne les processus neuronaux spinaux responsables de la génération du rythme locomoteur de base, ainsi que l'influence des afférences périphériques et des voies descendantes supraspinales sur ces processus. L'importance particulière de la vision pour la planification des modifications volontaires de la marche sera soulignée. La deuxième partie de l'introduction se concentre sur la coordination entre les membres antérieurs et postérieurs lors de l'enjambement d'un obstacle et comment les informations visuelles concernant les caractéristiques de celui-ci sont utilisées pour guider la trajectoire des membres postérieurs lorsque l'obstacle n'est plus visible. Finalement, nos hypothèses de travail seront présentées, suivi de chapitres détaillés sur les résultats de nos études.

Objectifs généraux

Les principaux objectifs des études présentées dans cette thèse sont (1) d'investiguer l'implication du cortex pariétal postérieur dans la planification des modifications volontaires de la marche et le placement précis du pied devant un obstacle en mouvement (2) de déterminer les mécanismes neuronaux impliqués dans la coordination des membres antérieurs et postérieurs lors de l'enjambement d'un obstacle (3) de déterminer les mécanismes neuronaux impliqués dans la rétention des caractéristiques d'un obstacle pour le guidage de la trajectoire des membres postérieurs.

Revue de la littérature

Contrôle de la locomotion de base

Mécanismes intrinsèques centraux

La locomotion est un comportement essentiel chez tous les animaux. Bien que différents types de locomotion soient présents dans la nature (nage, vol, marche, rampe), ils ont tous les mêmes buts ultimes; recherche de nourriture et d'un abri, recherche d'un partenaire et fuite lors de dangers. Des expériences réalisées par Sherrington au début du XX^e siècle ont suggérées que le cortex cérébral n'était pas primordial à l'expression de la locomotion, puisque les chats et les chiens pouvaient toujours produire des mouvements rythmiques des membres suite à une décérébration (Sherrington, 1910a). Sherrington a ainsi suggéré que la locomotion (chez l'animal décérébré ou spinal) résultait d'une série de réflexes en chaîne (Sherrington, 1910a; voir Clower, 1998 pour une revue à ce sujet). Essentiellement, une contraction des muscles fléchisseurs suite à un stimulus induit un étirement des extenseurs résultant en leur contraction via le circuit du réflexe d'étirement, ce qui cause un étirement des fléchisseurs qui se contractent et ainsi de suite. Quelques années plus tard, les expériences séminales de Graham Brown chez le chat décérébré avec transsection spinale complète ont démontré que la moelle épinière isolée avait la capacité intrinsèque de générer une activité rythmique alternée entre les fléchisseurs et les extenseurs, même après qu'une section des racines dorsales ait éliminé toute influence de la périphérie (Brown, 1911). Ces travaux sont la base de sa théorie des demi-centres, la prémisse centrale étant que l'activité rythmique alternée est obtenue par une inhibition réciproque d'un demi-centre fléchisseur et d'un demi-centre extenseur contrôlant respectivement les muscles fléchisseurs et extenseurs (Brown, 1911).

Des évidences supportant cette théorie proviennent de certaines expériences chez le chat spinal, chez qui un agoniste adrénergique (L-dopa) a été administré afin d'étudier les afférences impliquées dans le réflexe de flexion. Au cours de ces expériences, Jankowska et al (1967a,b) ont démontrés que la stimulation électrique de ces afférences cutanées et proprioceptives (de groupe I, II et III) produisait des périodes de bouffées de longue durée dans les motoneurones fléchisseurs ou extenseurs, dépendant de quels nerfs, ipsilatéraux ou contralatéraux, étaient stimulés. Ils ont suggéré que cette organisation pouvait former la base neuronale du modèle de demi-centres. Lundberg a proposé que la complexité du patron locomoteur observé chez l'animal intact soit obtenue par un simple patron de flexion-extension généré par la moelle épinière qui est ensuite sculpté par les afférences périphériques (Lundberg, 1969). Cependant, sur la base de ses études comparant l'activité électromyographique de plusieurs muscles agissant sur des articulations différentes chez le chat aigu mésencéphalique avant et après une section des racines dorsales, Grillner a découvert que le patron locomoteur spinal était beaucoup plus complexe qu'une simple flexion-extension (Grillner and Zangger, 1975; voir Grillner, 1981). Il a ainsi proposé un modèle différent pour la génération de la locomotion, le générateur central de patron (CPG). Dans ce modèle, les mouvements locomoteurs rythmiques sont produits par un réseau central d'interneurones qui déterminent de manière intrinsèque et séquentielle le début et la fin de l'activité des muscles fléchisseurs et extenseurs au moment opportun, sans influence des afférences périphériques des membres (Grillner et Zangger, 1975). Des expériences subséquentes dans lesquelles des patrons locomoteurs complexes pouvaient être induits chez le chat spinal immobilisé en locomotion fictive (paralysé au curare) ont consolidé cette théorie (Grillner et Zangger, 1979; Pearson et Rossignol, 1991).

Dans sa présente formulation, le CPG est fréquemment vu comme étant composé d'un générateur de patron pour chaque membre (Grillner, 1981; Grillner et Wallén, 1985; Grillner et Zangger, 1979). Cependant, il semble que ce réseau soit subdivisé afin que le contrôle de certains groupes de muscles puisse se faire de façon indépendante à l'intérieur

de modules, ou unités génératrices de bouffée. Chacune de ces unités contrôle un agoniste ou un groupe de muscles à une articulation particulière et l'interaction entre les unités et les réseaux des autres membres peuvent expliquer les différents types de couplage entre les membres, ainsi que la marche vers l'avant ou vers l'arrière (voir Grillner, 1981). Des recherches intensives se sont concentrées sur les caractéristiques des réseaux interneuronaux qui forment le CPG chez les mammifères, mais nous en connaissons toujours très peu concernant sa composition exacte et les interactions responsables de la diversité des comportements locomoteurs qui ont lieu à l'intérieur du réseau. Cet aspect dépasse le cadre de cette thèse et ne sera pas exposé plus en détails, mais les chercheurs comptent de plus en plus sur les techniques de modélisation pour essayer de mettre en lumière la structure fondamentale du CPG (McCrea et Rybak, 2008; Rybak et al, 2006a,b).

Afférences périphériques

Malgré sa capacité intrinsèque à générer un patron locomoteur complexe, le CPG est fortement influencé par les afférences en provenance de la périphérie. Malgré les travaux de Sherrington qui montrent que l'absence d'afférences cutanées au niveau des membres postérieurs n'empêche pas l'animal de marcher (Sherrington, 1910b), il a été démontré par la suite que les informations sensorielles périphériques jouent un rôle majeur dans l'adaptation et la modulation du patron locomoteur basé sur l'environnement externe (Rossignol et al, 2006). Par exemple, une dénervation de la face plantaire du pied chez le chat intact entraîne un déficit important au niveau du placement du pied dans des conditions plus difficiles, comme la marche sur une surface inclinée ou sur les barreaux d'une échelle horizontale (Bouyer et Rossignol, 2003a). Les chats spinaux avec dénervation partielle peuvent récupérer la capacité de placer le pied correctement sur une surface, mais pas si la dénervation est complète (Bouyer et Rossignol, 2003b), ce qui suggère que les afférences cutanées sont particulièrement importantes pour la récupération de la locomotion normale suite à une lésion spinale.

Une importante caractéristique attribuée aux informations cutanées est qu'elles influencent le patron locomoteur de façon différente selon la phase de la locomotion, un concept connu sous le nom de « phase dependent modulation ». Pendant la phase de balancement, l'activation des afférences cutanées de bas-seuil par une légère stimulation mécanique ou électrique au niveau de la face dorsale de la patte postérieure entraîne une flexion prononcée du membre pour éviter la perturbation, alors que la même stimulation pendant la phase d'appui induit une augmentation de l'activité des extenseurs (Forssberg, 1979; Forssberg et al, 1975, 1977). Le même principe a également été démontré au niveau de la patte antérieure (Drew et Rossignol, 1987). Une modulation des réflexes cutanés dépendante de la phase a aussi été démontrée extensivement chez l'humain (Zehr et Stein, 1999).

Lorsqu'un chat marche sur un tapis roulant, il peut ajuster sa vitesse de marche en fonction de celle du tapis. En effet, plus la vitesse du tapis augmente, plus la durée de la phase d'appui diminue, tout en maintenant relativement constante la durée de la phase de balancement (Grillner, 1981; Halbertsma, 1983), ce qui suggère qu'un signal déterminant la transition de la phase d'appui vers la phase de balancement est crucial pour cette adaptation. De plus, lorsque les membres postérieurs d'un chat spinal sont placés sur des tapis indépendants et amenés à marcher à des vitesses différentes, la structure du cycle locomoteur de chaque membre est modifiée en fonction de la vitesse de son tapis respectif (Forssberg et al, 1980). Certaines évidences suggèrent que le feed-back en provenance des afférences proprioceptives contribue à l'ajustement de la durée des différentes phases de la locomotion et à la transition entre celles-ci (Pearson, 2008; Pearson et al, 1998; Rossignol et al, 2006).

Les informations proprioceptives en provenance de l'articulation de la hanche semblent particulièrement importantes pour l'initiation de la phase de balancement. Chez le chaton spinal, l'extension ou la flexion de la hanche pendant la locomotion peut respectivement initier ou bloquer le début de la phase de balancement (Grillner et Rossignol, 1978). Pendant la locomotion fictive, il a également été démontré que la position de l'articulation de la hanche a une forte influence sur l'initiation du patron fictif (Pearson et Rossignol, 1991). De plus, les expériences d'Andersson et Grillner (1981, 1983) ont montré que la manipulation de l'articulation de la hanche avait la capacité d'entraîner et de réinitialiser le rythme locomoteur. Cependant, ces afférences ne sont pas les seules à contribuer à la transition de la phase d'appui vers la phase de balancement. Les signaux en provenance des extenseurs de la cheville semblent également importants pour la régulation de la durée des différentes phases de la locomotion. Des expériences réalisées par Duysens et Pearson (1980) ont démontré que l'étirement des extenseurs de la cheville chez le chat décérébré au niveau pré-mamillaire et marchant sur un tapis roulant entraînait une inhibition de l'activité rythmique des fléchisseurs, suggérant que la fin de la phase d'appui soit conditionnelle au fait que la tension au niveau du membre soit enlevée. Ils ont proposé que les afférences originant des organes tendineux de Golgi puissent être responsables de la médiation de cet effet (Duysens et Pearson, 1980).

D'autres expériences chez le chat spinal en locomotion fictive ont démontré que la stimulation électrique des afférences de groupe I des extenseurs du genou et de la cheville pouvait complètement réinitialiser le cycle de marche (Conway et al, 1987). En effet, une stimulation pendant la bouffée des fléchisseurs interrompt l'activité au niveau de ces muscles et initie une bouffée dans les extenseurs, alors qu'une stimulation lorsque les extenseurs sont actifs prolonge leur activité et entraîne un délai de l'initiation de l'activité des fléchisseurs en maintenant le membre sous tension. De plus, ils ont démontré une réinitialisation du cycle de marche par la contraction du muscle Gastrocnémien latéral et Soleus (LGS) suite à une stimulation électrique. Un entraînement du rythme locomoteur

pouvait également être obtenu par un étirement sinusoïdal du LGS si la tension au niveau du muscle atteignait un certain niveau, ce qui suggère une implication des afférences Ib des organes tendineux de Golgi dans l'entraînement et la réinitialisation du cycle de marche (Conway et al, 1987). Depuis, plusieurs études dans différentes préparations spinales et décérébrées ont fourni des évidences de l'implication des afférences Ib en provenance des extenseurs de la cheville dans la régulation de la durée de la phase d'appui (Gossard et al, 1994; Hiebert et al, 1996; Pearson et al, 1992; Whelan et al, 1995a,b). Par conséquent, il semble que la transition de la phase d'appui vers la phase de balancement dépend des informations au niveau de l'articulation de la hanche, ainsi que des informations en provenance des récepteurs de tension dans les extenseurs de la cheville signalant la fin de la mise sous tension du membre.

Les informations en provenance des afférences proprioceptives sont importantes pour la modulation du patron locomoteur. Carrier et al (1997) ont démontré qu'une dénervation unilatérale de deux fléchisseurs de la cheville (tibialis antérieur et extensor digitorum longus) a très peu de conséquences sur la locomotion du chat intact, mais qu'une spinalisation suite à la dénervation entraîne une désorganisation du patron locomoteur avec hyperflexions prononcées au niveau du genou et une incapacité à placer la face plantaire du pied correctement sur le tapis. Ceci suggère que la moelle épinière ne peut compenser pour la perte des informations descendantes lorsque l'influence des afférences proprioceptives est également absente. Néanmoins, une neurectomie du nerf LGS (gastrocnemius latéral-soleus) chez le chat spinal ayant récupéré la locomotion sur tapis roulant n'entraîne que des déficits mineurs, incluant une légère flexion de l'articulation de la cheville pendant la phase d'appui, qui sont éventuellement compensés rapidement (Bouyer et al, 2001). Des résultats similaires ont été obtenus après neurectomie des nerfs LGS et PL (plantaris) chez le chat intact, la récupération étant retardée lorsque le membre est immobilisé par un plâtre (Pearson et al, 1999). Ces expériences suggèrent que le feed-back en provenance des afférences proprioceptives des membres est important pour la récupération fonctionnelle de

la locomotion. Ceci est supporté par le fait que la récupération après dénervation est affectée par la destruction des afférences Ia de large calibre suite à une surdose de pyridoxine (Pearson et al, 2003).

En résumé, les expériences citées plus haut suggèrent que bien que les afférences cutanées et proprioceptives ne soient pas essentielles à l'expression de la locomotion, elles contribuent à la transition entre les différentes phases de la locomotion et à l'adaptation du patron locomoteur en fonction des stimuli externes.

Influence des centres supérieurs sur le CPG

Les centres supraspinaux exercent également une puissante influence sur le CPG (Armstrong, 1986) en lui procurant les informations nécessaires pour l'initiation de la locomotion, les ajustements posturaux requis pour la navigation dans l'environnement, le contrôle des modifications volontaires de la marche et le placement précis du pied, ainsi que le contrôle de la coordination entre les membres lors de situations plus complexes.

Dans l'une des premières études consacrées à l'influence des structures supraspinales sur l'initiation de la locomotion, il a été démontré que la stimulation électrique d'une petite région au niveau du tronc cérébral, la région locomotrice mésencéphalique (MLR) pouvait initier la locomotion chez le chat décérébré au niveau pré-mamillaire (Shik et al 1966, 1969), ainsi que chez le chat intact (Mori et al, 1989). Le rythme locomoteur ainsi généré est modulé en fonction de l'intensité de la stimulation. Lorsque l'intensité de la stimulation augmente, le chat marche de plus en plus vite, puis se met au trot et finalement, aux intensités les plus élevées, se met au galop. Ceci suggère donc que la stimulation non-spécifique de la MLR produit un patron coordonné au niveau des CPGs qui est nécessaire pour la locomotion à une vitesse donnée (Shik et al, 1966). Par

contre, la MLR n'est pas la seule région impliquée dans l'initiation de la locomotion. Plusieurs régions du tronc cérébral comme la substance grise périaqueducale, le noyau pédonculo-pontin et le locus coeruleus, ainsi que les ganglions de la base et le cervelet semblent également participer à l'initiation de la locomotion dans des circonstances particulières (revue par Jordan, 1998). Toutes ces structures font probablement relais au niveau de la formation réticulée pontique et agissent sur le CPG via le funicule ventrolatéral (Jordan, 1998).

Les signaux qui originent des structures supraspinales sont envoyés à la moelle épinière via deux principaux systèmes (Kuypers, 1963, 1964): les systèmes médian et latéral. Les paragraphes suivants décriront les voies descendantes majeures de ces deux systèmes et leur influence globale sur la locomotion.

Système médian

Le système médian est composé des voies vestibulo et réticulospinales qui descendent dans les parties ventromédiane et ventrolatérale de la moelle épinière et innervent la musculature proximale et axiale. Il a été démontré que des lésions des parties de la moelle épinière dans lesquelles cheminent ces voies entraînent des déficits au niveau de la posture, incluant une perte de support des membres postérieurs et une atteinte substantielle de la coordination entre les membres (Bem et al, 1995; Brustein et Rossignol, 1998; Gorska et al, 1993). Une section consacrée spécifiquement à la coordination entre les membres suivra un peu plus tard.

Plusieurs études ont démontré une contribution de la voie réticulospinale au contrôle de la posture et de la régulation du tonus musculaire (Drew et Rossignol, 1984; Drew et al, 1986; Mori, 1987). Pendant la locomotion du chat dans différentes préparations, les

neurones réticulospinaux (RSNs) modulent leur décharge en phase avec le cycle de marche et leur activité est souvent reliée à celle de plusieurs muscles fléchisseurs et/ou extenseurs (Drew et al, 1986; Orlovsky, 1970; Perreault et al, 1993; Shimamura et Kogure, 1983). Des travaux plus récents ont montré que plusieurs neurones avaient un patron de décharge consistant en de multiples bouffées d'activité covariant temporellement avec l'activité musculaire dans plusieurs membres (Drew et al, 1986; Matsuyama et Drew, 2000a). De plus, l'augmentation de la décharge des neurones réticulospinaux et les changements au niveau du patron de décharge lors de la marche sur une surface inclinée suggèrent que la voie réticulospinale joue un rôle dans l'adaptation des stratégies posturales en fonction des contraintes de la tâche (Matsuyama et Drew, 2000b). Ceci est supporté par le fait que lors de modifications volontaires de la marche, la décharge des RSNs augmente lorsque le chat enjambe un obstacle en mouvement et montre souvent plus d'une bouffée d'activité correspondant au passage de plusieurs membres au-dessus de l'obstacle (Prentice et Drew, 2001). Dans cette condition, il a été proposé que le cortex moteur, par la voie corticoréticulée, envoie l'information concernant l'ampleur de la modification de la marche vers la formation réticulée, qui ensuite génère la réponse posturale appropriée et l'envoie vers la moelle épinière (Drew et al, 1999, 2004; Kably et Drew, 1998a,b). D'autres évidences confirmant l'importance de la formation réticulée pour le contrôle de la posture proviennent des études de microstimulation de cette structure pendant la locomotion chez le chat décérébré mésencéphalique et thalamique (Drew et Rossignol, 1984; Orlovsky, 1972a), ainsi qu'en locomotion fictive (Perreault et al, 1994). Il a été démontré que la stimulation avait un effet différentiel sur l'activité musculaire de plus d'un membre selon la phase pendant laquelle elle était appliquée. De plus, la stimulation de la formation réticulée est en mesure de réinitialiser le cycle locomoteur, principalement en renforçant l'activité des muscles déjà actifs (Drew et Rossignol, 1984; Perreault et al, 1994).

Contrairement à la voie réticulospinale, l'influence de la voie vestibulospinale sur la locomotion a été moins étudiée. Des études de microstimulation du noyau de Deiter chez le

chat décérébré ont démontré une facilitation de l'activité des extenseurs de la patte postérieure (Orlovsky, 1972a) et des enregistrements de neurones vestibulospinaux pendant la locomotion ont montré une augmentation de leur activité principalement lors de la phase d'appui, lorsque les muscles extenseurs sont le plus actifs (Orlovsky, 1972b). Ces études suggèrent que la voie vestibulospinale est impliquée dans la régulation du tonus des muscles extenseurs pendant la marche. Ceci est en accord avec le fait que des lésions bilatérales des noyaux vestibulaires ou de la voie vestibulospinale entraînent initialement des déficits majeurs au niveau du support postural et une diminution de l'activité des extenseurs (Brustein et Rossignol, 1998; Gorska et al, 1993; Yu et Eidelberg, 1981). Cependant, les expériences de Matsuyama et Drew chez le chat intact montrent que la décharge des neurones vestibulospinaux n'est pas toujours reliée à l'activité de muscles extenseurs d'un seul membre (Matsuyama et Drew, 2000a,b). En somme, il semble que la voie vestibulospinale joue un rôle plus général pendant la locomotion, probablement la régulation de l'activité des extenseurs dans plusieurs membres. Lors de la marche sur une surface inclinée, la décharge de plusieurs de ces neurones augmente légèrement par rapport à la marche sur une surface plane, mais le patron de décharge demeure similaire, contrairement aux neurones réticulospinaux dans les mêmes conditions (Matsuyama et Drew, 2000b). Ceci suggère que le rôle de la voie vestibulospinale n'est pas de modifier le patron locomoteur, mais plutôt d'ajuster le gain de différents muscles lorsque nécessaire.

Système latéral

Le système latéral inclut les voies rubro et corticospinale qui cheminent dans la partie dorsolatérale de la moelle épinière et innervent la musculature distale. Des lésions de ces voies affectent le contrôle de la motricité fine et le placement précis du pied. Chez le chat, de telles lésions entraînent un traînement de la patte sur le tapis pendant la phase de balancement (Jiang et Drew, 1996). Malgré le fait que l'influence globale des voies rubrospinale et corticospinale soit très similaire, il existe d'importantes différences entre le patron de décharge des populations neuronales du noyau rouge et du cortex moteur

(Armstrong, 1986; Canedo, 1997). Ce dernier sera abordé en premier, suivi d'une section sur le noyau rouge.

Le cortex moteur exerce son effet sur le patron locomoteur principalement via la voie corticospinale. Des lésions de cette voie ou du cortex moteur lui-même n'entraînent pas de déficit majeur lors de la locomotion de base, mais occasionnent d'importants déficits lors de la locomotion sur les barreaux d'une échelle ou toute autre tâche nécessitant un contrôle précis sur le placement de la patte (Armstrong, 1986; Beloozerova et Sirota, 1993). Pendant la marche, il a été démontré que les neurones moteurs corticaux modulent leur décharge de façon rythmique en relation avec le cycle de marche (Armstrong et Drew, 1984a,b; Beloozerova et Sirota, 1988). Armstrong et Drew ont rapporté que la plupart de ces neurones ne montraient seulement qu'une augmentation de leur activité par cycle locomoteur et qu'ils déchargeaient principalement pendant la phase de balancement. Quelques-uns étaient cependant actifs pendant la phase d'appui (Armstrong et Drew, 1984a).

La microstimulation au niveau du cortex moteur montre également que son influence sur le CPG est très étroitement liée au cycle locomoteur en produisant des réponses dans différents muscles de la patte antérieure qui sont dépendantes de la période dans laquelle ceux-ci sont actifs (Armstrong et Drew, 1985). Par exemple, une des réponses fréquemment observée est une augmentation de l'activité des muscles actifs pendant le balancement suite à de courts trains de stimuli lors de cette phase. De plus, de longs trains de stimuli appliqués pendant l'appui induisent une diminution de la durée de cette phase et un avancement du début du balancement, ce qui mène à une réinitialisation du cycle de marche (Armstrong et Drew, 1985; Rho et al, 1999). Des réponses similaires ont également été observées au niveau du membre postérieur lors de la stimulation de la région du cortex moteur contrôlant la musculature de ce membre (Bretzner et Drew, 2005).

Lors de l'enjambement d'obstacles pendant la locomotion, il a été démontré que les neurones moteurs corticaux augmentent leur fréquence de décharge pendant l'enjambement par le membre antérieur controlatéral (Beloozerova et Sirota, 1993, 1998; Drew, 1988, 1993). De plus, plusieurs populations de neurones déchargent à différents moments de l'enjambement (Drew, 1993), ce qui suggère que le cortex moteur est impliqué dans le contrôle de petits groupes de muscles qui sont actifs à un moment spécifique dans le but d'effectuer une modification adéquate de la trajectoire du membre pour passer l'obstacle (Drew et al, 1996, 2008a; Krouchev et al, 2006). Un examen plus détaillé de l'implication du cortex moteur dans le contrôle des modifications volontaires de la marche sous guidage visuel sera effectué dans la prochaine section de cette thèse (voir Drew et al, 1996 pour une revue à ce sujet).

La voie rubrospinale relaie les informations en provenance du noyau rouge vers la moelle épinière. De façon similaire à des lésions de la voie corticospinale ou du cortex moteur, des lésions de cette voie ou du noyau rouge entraînent des déficits relativement mineurs sur le patron locomoteur lors de la marche sur une surface plane, mais affectent la motricité fine et le placement précis du pied (voir Armstrong, 1986). Les enregistrements initiaux de l'activité des neurones rubrospinaux pendant la locomotion des membres postérieurs chez le chat décérébré ont montré un patron de décharge modulé en phase avec le cycle locomoteur et une décharge principalement reliée à la phase de balancement (Orlovsky, 1972b), tout comme les neurones au niveau du cortex moteur.

En accord avec ces résultats, la microstimulation du noyau rouge pendant la phase de balancement amène une facilitation de l'activité des muscles fléchisseurs (Orlovsky, 1972a). Orlovsky a suggéré que l'influence du noyau rouge sur le patron locomoteur soit

une modulation générale de l'activité des fléchisseurs. Chez le chat intact, la microstimulation a un effet sur les muscles fléchisseurs physiologiques lorsqu'elle est administrée pendant la phase de balancement et des réponses plus complexes sont présentes lors de stimulation pendant la phase d'appui (Rho et al, 1999). Contrairement au cortex moteur, de longs trains de stimuli appliqués au niveau du noyau rouge n'influencent pas la durée des phases de la locomotion et ainsi n'entraînent pas de réinitialisation du patron locomoteur (Rho et al, 1999).

Des enregistrements cellulaires chez le chat intact par le groupe de Drew montrent de fortes augmentations de la fréquence de décharge des neurones du noyau rouge pendant les modifications volontaires de la marche, de façon similaire aux neurones du cortex moteur. Cependant, les neurones rubrospinaux montrent plus d'une bouffée d'activité pendant l'enjambement d'un obstacle, contrairement aux neurones moteurs corticaux (Lavoie et Drew, 2002). Les auteurs ont suggéré que le noyau rouge pourrait être impliqué dans le contrôle de plusieurs muscles ou synergies pendant la tâche, exerçant un contrôle beaucoup plus spécifique sur le patron locomoteur et la motricité fine. Ceci est en désaccord avec l'hypothèse d'Orlovsky (1972c) comme quoi le noyau rouge ne serait impliqué que dans la régulation de l'activité générale des muscles fléchisseurs. Il semble donc que le noyau rouge pourrait être vu comme une structure plus spécifique impliquée dans le contrôle des mouvements volontaires précis, comme c'est le cas chez le primate (Gibson et al, 1985; Houk et al, 1988).

Une importante source de modulation des signaux descendants au niveau des systèmes médian et latéral provient du cervelet. L'importance de cette structure dans le contrôle de la locomotion a été démontrée par le fait qu'une lésion ou l'ablation du cervelet induit un patron de marche non coordonné (Chambers et Sprague, 1955; Udo et al, 1979). Il a été démontré que la décharge de différents types de neurones cérébelleux du chat est

modulée de façon rythmique en fonction des mouvements des membres lors de la locomotion sous différentes conditions (Armstrong et Edgley, 1984a,b, 1988; Armstrong et al, 1988). Ceci suggère que le cervelet est impliqué dans la coordination des modifications du patron locomoteur de base. De plus amples détails concernant le rôle du cervelet dans la locomotion sous guidage visuel seront fournis dans la prochaine section.

Résumé

Bien que la locomotion semble être un comportement relativement simple et automatique, l'actuelle complexité de la tâche nécessite l'implication de plusieurs structures nerveuses tant au niveau central que périphérique. Le patron locomoteur de base est généré au niveau spinal par un important réseau d'interneurones qui contrôlent les motoneurones fléchisseurs et extenseurs. Ce générateur central de patron est grandement influencé par les informations sensorielles cutanées et proprioceptives de la périphérie qui modulent le rythme locomoteur et l'adapte en fonction de l'environnement externe. Les signaux descendants des centres supérieurs sont aussi relayés vers la moelle épinière et agissent sur le CPG pour la modification du patron locomoteur. Lors des modifications volontaires de la marche, une source particulière d'information, la vision, devient cruciale pour la navigation et l'exécution appropriée de la tâche. Ceci sera le sujet de la prochaine section.

Contrôle de la locomotion sous guidage visuel

La vision est essentielle pour naviguer dans notre environnement. Différents types d'indices visuels sont utilisés afin de recueillir l'information nécessaire pour cette tâche parfois difficile. Les informations extéroceptives se réfèrent aux caractéristiques des surfaces sur lesquelles nous marchons et à la taille, la forme et la vitesse de possibles obstacles obstruant la voie, tandis que les informations exproprioceptives servent à recueillir de l'information concernant la position du corps et des membres par rapport à un obstacle ou un objet dans notre environnement. Chez l'humain et l'animal, ces informations sont utilisées pour la planification du placement précis du pied sur une surface irrégulière ou devant un obstacle, pour l'estimation du temps de contact d'un obstacle avec une partie du corps et pour la planification des modifications de la trajectoire d'un membre lors de l'enjambement d'un obstacle.

Rôle du flux optique lors de la locomotion

Il a été proposé initialement par J.J Gibson que lors de la marche, la lumière reflétée par les objets dans la ligne de mire, ainsi que les changements associés aux mouvements de la tête en direction de ces objets produisent un flux visuel en constante évolution et duquel les informations nécessaires pour le guidage de la locomotion peuvent être extraites (Gibson, 1950, 1958). Ce flux optique a la capacité de fournir des informations sur la vitesse et la direction de la locomotion (Gibson, 1950, 1958; voir Warren et al, 1988 pour une revue de la littérature), ainsi que de moduler la vitesse de marche (Mohler et al, 2007 ; Prokop et al, 1997). En utilisant un environnement virtuel afin de manipuler la disponibilité du flux optique, Warren et collègues ont observé que lorsque des sujets humains marchent vers une cible déterminée, ils se basent de plus en plus sur les informations fournies par

celui-ci au fur et à mesure que la complexité de l'environnement augmente (Warren et al, 2001). De plus, lorsque l'angle virtuel de la position de la tête est déplacé par rapport à la direction vers laquelle le sujet marche, l'ajustement de la trajectoire de marche est plus rapide dans un environnement structuré avec flux optique. Ceci suggère que ce dernier joue un rôle important dans le contrôle de la marche en temps réel (Bruggeman et al, 2007). Par contre, lorsque qu'il est absent ou particulièrement réduit, les sujets peuvent tout de même naviguer dans leur environnement (Wang et Spelke, 2000; Warren et al, 2001) ou intercepter une cible en mouvement (Fajen et Warren, 2004) en utilisant la direction égocentrique, c'est-à-dire la direction visuelle de la cible par rapport à l'axe locomoteur, comme mécanisme compensateur. Les expériences de Rushton et collègues dans lesquelles les sujets portent des prismes qui peuvent déplacer le champ visuel montrent également que la direction égocentrique peut être utilisée pour contrôler la marche. Lorsque les sujets devaient se déplacer vers un expérimentateur tenant une cible, ils maintenaient une trajectoire courbe, comme prévu, si la trajectoire était basée sur la direction égocentrique (Rushton et al, 1998). De plus, lorsque les participants portant des prismes marchaient le long d'un corridor bien éclairé contenant une scène riche et structurée avec flux optique, ils maintenaient la même trajectoire courbe que lors de la marche le long du corridor plongé dans le noir (Harris et Bonas, 2002). À ce jour, le débat selon lequel du flux optique ou de la direction égocentrique est utilisé de façon dominante pour guider la locomotion dans différentes conditions persiste toujours.

Le flux optique peut fournir d'importantes informations qui sont utilisées dans la vie de tous les jours. Par exemple, en testant la capacité des conducteurs à contrôler leur freinage afin de s'arrêter derrière un autre véhicule, Lee a observé que ceux-ci se basaient non pas sur la distance les séparant du véhicule, mais bien sur l'estimation du temps de collision ou temps de contact, représenté par la variable tau (τ) (Lee, 1976, 1980). Les informations concernant la future trajectoire de son propre véhicule, ainsi que la position et la vitesse relative des autres véhicules peuvent être extraites du flux optique afin de

maintenir l'angle correct du volant en tout temps (Lee, 1980). Sur la base de ses études de freinage, Lee a examiné la stratégie utilisée par les adeptes de saut en longueur lors de la préparation de leur saut. Il a proposé l'hypothèse que le temps de contact puisse être utilisé de façon similaire dans ce cas. En effet, il a été démontré que les athlètes utilisent tau afin d'ajuster leur course dans les derniers pas précédant la plateforme de saut (Lee et al, 1977, 1982; Warren et al, 1986).

Chez le chat, il semble que l'information en provenance du flux optique soit utilisée de la même façon pour le placement précis de la patte pendant la locomotion. Lors de la marche dans un corridor encombré d'objets, les erreurs au niveau du placement de la patte au sol augmentent lorsque les indices concernant le mouvement sont grandement réduits par la présence d'un éclairage stroboscopique à basse fréquence (Sherk et Fowler, 2001). Malgré le fait que le niveau d'illumination du corridor soit plus faible dans cette condition, ceci ne peut expliquer la piètre performance des animaux, puisque leur performance est aussi bonne en condition de lumière continue à basse intensité (plus faible que l'éclairage stroboscopique) qu'en condition de lumière continue à haute intensité. De ce fait, il semble que l'éclairage stroboscopique à basse fréquence élimine la composante de mouvement au niveau de la rétine qui est nécessaire pour guider le placement précis de la patte (Sherk et Fowler, 2001). Il a également été démontré que lors de la navigation dans le corridor, les chats maintiennent la plupart du temps un angle de vision constant dirigé vers le bas. Ceci est similaire au concept de *travel fixation* (détaillé un peu plus loin) rapporté par Patla chez les sujets humains (Patla et Vickers, 1997). Les motifs d'images en mouvement au niveau de la rétine du chat lors de ces épisodes sont similaires au flux optique décrit par Gibson (Fowler et Sherk, 2003). Ainsi, il est possible que l'animal puisse acquérir de l'information concernant le temps de contact à l'aide du flux optique et l'utiliser pour planifier la position précise de la patte devant ou autour d'un objet obstruant la locomotion (Drew et Marigold, 2008).

Enjambement d'obstacle et placement précis du pied

Pour exécuter la modification de trajectoire d'un membre lors de la négociation d'un obstacle, deux types d'informations sont requis : la localisation de l'obstacle et ses attributs physiques. L'information visuelle concernant la localisation de l'obstacle en relation avec le corps et les membres (exproprioception) est critique pour la planification du placement du pied devant l'obstacle, tandis que l'information concernant la taille et la forme de l'obstacle (extéroception) est essentielle pour planifier la trajectoire et l'élévation d'un membre pour négocier cet obstacle (Gibson, 1950, 1958; voir Patla, 1997 pour une revue de littérature). Par contre, il a été proposé qu'un individu n'ait pas besoin de recourir constamment à la vision lors de la locomotion (Thomson, 1983). Laurent et Thomson (1988) ont observé que lors d'une tâche locomotrice avec contraintes sous différentes conditions visuelles et dans laquelle la distance de la cible est manipulée, la vision intermittente de l'environnement est suffisante pour acquérir les informations nécessaires à l'exécution de la tâche. De plus, les sujets n'ajustent jamais leur patron de marche plus tôt que les derniers trois ou quatre pas précédant leur arrivée à la cible (Laurent et Thomson, 1988), ce qui semble correspondre avec les résultats de Lee chez les athlètes utilisant tau afin de modifier leur course lors du saut en longueur.

Les travaux de Patla et collègues ont permis de mettre en lumière à quel moment les informations requises pour l'enjambement d'un obstacle ou la marche sur des endroits précis au sol sont acquises, ainsi que de déterminer l'endroit vers lequel les sujets dirigent leur regard pendant la locomotion. En utilisant un appareil qui permet de suivre la direction du regard, ils ont découvert que les sujets utilisent *travel fixation* (regard maintenu devant l'individu et bougeant avec la vitesse de locomotion) de façon dominante et fixent l'obstacle ou la cible dans les derniers deux pas précédant l'enjambement ou le contact avec

celle-ci (Patla et Vickers, 1997, 2003), ce qui est en accord une fois de plus avec les résultats des études mentionnées plus haut. De plus, il a été démontré que l'échantillonnage visuel dynamique (le fait de se mouvoir vers la cible) pendant la phase d'approche (derniers pas précédant la cible) est plus efficace que l'échantillonnage visuel statique (vision de la cible debout avant de se mettre en mouvement) afin d'acquérir les informations appropriées pour négocier ou éviter un obstacle (Mohagheghi et al, 2004; Patla, 1998; Patla et Greig, 2006). Lorsque l'échantillonnage visuel est entravé pendant l'enjambement de l'obstacle par le port de lunettes pouvant devenir opaques, les mesures de la distance de l'orteil et de son élévation par rapport à l'obstacle ne sont pas influencées en comparaison avec les mêmes mesures lorsque la vision n'est pas obstruée (Mohagheghi et al, 2004). Ceci suggère que l'information visuelle que l'on acquiert pendant la phase d'approche est utilisée en temps réel pour le guidage de la position précise du pied.

Le contrôle en temps réel du placement du pied semble dépendre des informations en provenance du champ visuel inférieur (voir Marigold, 2008 pour une revue de la littérature). Les informations exproprioceptives seraient les principales informations qui en sont extraites et qui sont utilisées pour planifier les modifications de la marche. Par exemple, lors du port de lunettes bloquant le champ visuel inférieur, les sujets déposent le pied de façon à ce que la distance horizontale entre le pied et l'obstacle soit augmentée, cette stratégie permettant de réduire le risque de contact avec l'obstacle (Rietdyk et Rhea, 2006). Les sujets maintiennent cette distance suite à l'ajout d'indices visuels concernant l'obstacle, mais en bloquant toujours la vue des membres inférieurs pendant l'enjambement (Rhea et Rietdyk, 2007). D'autres évidences que les informations exproprioceptives en provenance du champ visuel inférieur sont utilisées en temps réel proviennent d'expériences dans lesquelles les sujets marchent sur différents types de surfaces. Il a été démontré que les individus fixent un ou deux pas devant eux et aux endroits spécifiques sur lesquels ils marcheront (Hollands et Marple-Horvat, 2001; Marigold et Patla, 2007). Par contre, lorsque le champ visuel inférieur est bloqué, les sujets réduisent leur vitesse de

marche, effectuent de plus petits pas et dirigent leur regard encore plus bas pour compenser l'absence d'information concernant la position des membres inférieurs par rapport à l'obstacle (Marigold et Patla, 2008).

Contrôle des modifications volontaires de la marche par les centres supraspinaux

Les modifications volontaires de la marche dépendent d'une contribution des centres supérieurs. Deux aspects fondamentaux sont reliés à ces modifications, la planification du mouvement et son exécution. La façon dont les informations visuelles se rendent jusqu'aux structures impliquées dans ces deux aspects a fait l'objet de plusieurs études chez le primate et le chat (Bjaalie, 1986; Brodal, 1978; Desimone et Ungerleider, 1986; Glickstein et al, 1980) et ne sera que brièvement abordée ici. Ungerleider et Mishkin ont introduit le concept que les informations visuelles sont grossièrement ségréguées en deux voies lorsqu'elles quittent le cortex visuel primaire. La voie ventrolatérale, projetant vers la région du cortex temporal inférieur contient l'information pour la reconnaissance des motifs et des caractéristiques des objets (*what stream*), tandis que la voie dorsomédiale (*where stream*) projetant vers les aires pariétales et éventuellement les aires motrices frontales et le cervelet, contient l'information pour l'organisation spatiale et le mouvement (Mishkin et al, 1983). Malgré le fait que la base de cette théorie soit toujours valide, les travaux plus récents de Milner et Goodale (Goodale et Milner, 1992; Milner et Goodale, 1995) ont redéfini cette proposition en suggérant que la différence entre les deux voies ne soit pas dans la perception finale (objet versus espace), mais dans la façon dont l'information est utilisée. Par conséquent, la voie ventrale fournit l'information pour la perception et la voie dorsale, pour le contrôle des mouvements (Rizzolatti et Matelli, 2003).

La planification et l'exécution des modifications volontaires de la marche nécessitent principalement l'information provenant de la voie dorsale. Une grande quantité

d'information est disponible concernant les mécanismes responsables de l'exécution des mouvements et il est de connaissance générale que le cortex moteur et le cervelet sont particulièrement impliqués dans ce processus. En comparaison, relativement peu d'information est disponible concernant l'aspect planification de ces mouvements. Les prochains paragraphes fourniront de plus amples détails sur l'implication du cortex moteur et du cervelet dans l'exécution de la modification de la marche sous guidage visuel. La planification des mouvements volontaires sera abordée dans la prochaine section.

Le cortex moteur est la principale région du cerveau responsable de l'exécution des commandes motrices et plusieurs études ont démontré son importance pendant la locomotion en terrain irrégulier et lorsque des modifications volontaires du patron locomoteur sont requises. Ceci est supporté par des études de lésions du cortex moteur montrant des déficits de longue durée dans la capacité de naviguer dans un environnement complexe (Adkins et al, 1971; Beloozerova et Sirota, 1988, 1993; Dubrovsky et al, 1974; Liddel et Phillips, 1944). De plus, lors d'une inactivation bilatérale du cortex moteur suite à l'administration de TTX (tétrodotoxine), les chats perdent la capacité d'enjamber des barrières ou de marcher sur les barreaux d'une échelle horizontale (Beloozerova et Sirota, 1993). Friel et al (2007) ont également démontré que l'injection régulière de muscimol afin d'inactiver le cortex moteur chez les chatons pendant une période critique du développement entraîne un déficit permanent dans la capacité de poser la patte correctement sur les barreaux d'une échelle. Des enregistrements cellulaires ont montré que les neurones moteurs corticaux sont actifs de façon rythmique pendant la locomotion sur tapis roulant (Armstrong et Drew, 1984a, b; 1985) et montrent une forte augmentation de leur fréquence et de leur taux de décharge lors de la marche sur les barreaux d'une échelle en comparaison avec la marche sur une surface plane (Amos et al, 1990). Les mêmes résultats sont observés lors de l'enjambement d'obstacles au sol (Beloozerova et Sirota, 1988, 1993, 1998) ou sur un tapis roulant (Drew, 1988, 1991a, 1993). Dans les expériences de Beloozerova et de Drew, la décharge des neurones du cortex moteur est

modulée en fonction de l'espacement entre les obstacles et la taille des obstacles. Donc, l'activité neuronale au niveau du cortex moteur est augmentée et modulée sur la base des pré-requis pour le placement précis de la patte et le contrôle de la trajectoire du membre.

Les mécanismes par lesquels le cortex moteur contribue aux modifications volontaires de la marche ont été étudiés en profondeur dans les expériences de Drew grâce à l'utilisation d'un tapis roulant sur lequel des obstacles de différentes tailles pouvaient être attachés (Drew, 1988, 1993). Puisque plusieurs cycles de marche sans obstacle sont disponibles entre chaque cycle d'enjambement, cet appareillage permet la comparaison directe de la décharge neuronale pendant la marche sans obstacle et de la décharge lors de l'enjambement. En examinant les caractéristiques de la décharge des neurones moteur corticaux pendant l'enjambement de l'obstacle, il a été démontré que l'activité de plusieurs de ces neurones était étroitement reliée à celle d'un muscle ou d'un groupe de synergistes et reflétait les changements au niveau de l'activité musculaire nécessaires pour enjamber des obstacles de différentes tailles et formes (Drew, 1988, 1991a). En étudiant plus en détail le patron de décharge de ces neurones au niveau de la région du cortex moteur dédiée au membre antérieur pendant la tâche, on note que différents neurones déchargent en relation avec différents muscles (Drew, 1993). Par conséquent, la population neuronale comprend un échantillonnage de neurones qui sont actifs à différents moments pendant le cycle de marche. Ceci suggère que le cortex moteur contrôle une organisation spatiotemporelle composée de groupes spécifiques de muscles et synergistes dont le rôle est d'adapter la trajectoire du membre pour enjamber l'obstacle correctement et de stabiliser la patte avant et après son contact au sol (Drew, 1993; Drew et al, 1996, 2008a; Krouchev et al, 2006). De plus, il a été démontré que les neurones au niveau de la région du cortex moteur dédiée au membre postérieur possèdent un patron de décharge similaire à ceux associés au membre antérieur. Ainsi, il semble que le cortex moteur soit également impliqué dans l'exécution des modifications de trajectoire du membre postérieur, malgré le fait que la vision directe de l'obstacle n'est plus disponible à cet instant (Drew et al, 2002; Widajewicz et al, 1994).

En résumé, le cortex moteur fournit à la moelle épinière un signal précis concernant les modifications de la durée, de l'amplitude et du synchronisme de l'activité musculaire nécessaire au contrôle de la trajectoire d'un membre et au placement de la patte pendant les modifications volontaires de la marche.

L'implication du cervelet dans le contrôle de la locomotion est connue depuis longtemps, des lésions de cette structure causant des problèmes majeurs comme l'ataxie (Mariotti et al, 2005). Le cervelet, particulièrement sa subdivision latérale (hémisphères latéraux et noyau dentelé) est impliqué dans le contrôle des mouvements sous guidage visuel (Beaubaton et Trouche, 1982; Marple-Horvat et Stein, 1990; Miles et al, 2006; Robertson et Grimm, 1975; Spidalieri et al, 1983; Stein, 1986). Les résultats de certaines expériences d'enregistrements neuronaux indiquent que le cervelet latéral est également important pour le contrôle de la locomotion. Par exemple, Marple-Horvat et Criado (1999) ont noté la présence de neurones actifs de façon rythmique en relation avec le cycle de marche au niveau du cervelet latéral du chat lors de la marche sur les barreaux d'une échelle horizontale circulaire, ce qui est similaire aux caractéristiques de décharge des neurones du cortex moteur dans les mêmes conditions. De plus, une proportion élevée de ces neurones augmentent la fréquence et la durée de leur décharge en réponse à un stimulus pertinent pour le comportement lors de la tâche, en l'occurrence le mouvement de deux des barreaux de l'échelle, ce qui requiert un ajustement du patron locomoteur, en comparaison avec un stimulus non pertinent comme un simple point lumineux (Marple-Horvat et al, 1998). Ces résultats suggèrent que le cervelet agit conjointement avec le cortex moteur pour la coordination de la marche sous guidage visuel.

Malgré les évidences mentionnées ci-haut montrant que la décharge des neurones du cervelet latéral peut être modulée par des stimuli visuels précédant des mouvements des membres ou des saccades oculaires (Marple-Horvat et al, 1998) et pourrait refléter la

composante de planification de ces mouvements, il n'est pas possible de déterminer avec précision ce que ces neurones encodent lors de ce type de tâche. Des conclusions similaires peuvent être tirées des expériences de Mushiake et Strick (1993) pendant les mouvements de pointage chez le singe. La décharge des neurones cérébelleux est modulée pendant la période de temps de réaction entre un stimulus visuel signalant la permission d'effectuer le mouvement et la relâche d'un bouton, rendant difficile la dissociation de l'activité reliée au signal visuel et l'activité reliée à la planification du mouvement (Mushiake et Strick, 1993). Il a été suggéré par Stein (1986), ainsi que par Miall et al (1993) que le rôle du cervelet pourrait être de prédire les conséquences au niveau sensoriel d'un futur mouvement et ainsi d'agir comme intermédiaire entre l'aspect de planification et celui d'exécution des mouvements sous guidage visuel.

Le cortex moteur contribue de façon importante à l'exécution et au contrôle des modifications volontaires de la marche sous guidage visuel, mais ne semble pas non plus impliqué dans leur planification. Par exemple, les neurones moteurs corticaux augmentent leur fréquence de décharge pendant l'enjambement d'un obstacle (Drew, 1988, 1991a, 1993), mais seulement une infime portion de ces neurones montre un changement soutenu de leur décharge dans les cycles précédents l'enjambement (Drew, 1993; Drew et al, 2008b). Puisque l'information visuelle acquise lors des derniers pas précédant une modification de la marche semble être utilisée pour planifier le placement précis du pied et la trajectoire du membre (Mohagheghi et al, 2004; Patla et Vickers, 1997), nous nous attendons à ce que la décharge des neurones impliqués dans la planification du mouvement soit modulée pendant ces mêmes cycles de marche.

De nombreuses études montrent que le cortex pariétal postérieur est impliqué dans l'intégration des informations visuelles et somatosensorielles pour la planification des mouvements d'atteinte vers une cible et les mouvements de préhension chez plusieurs

espèces (Andersen et Buneo, 2002; Conolly et al, 2003; Fabre et Buser, 1981; Johnson et al, 1993, 1996; Mountcastle et al, 1975; Murata et al, 2000; Tunik et al, 2007). De plus, des neurones de cette aire sont actifs pendant la période de délai entre la présentation d'un indice visuel signalant la direction d'un futur mouvement et la présentation d'un signal d'instruction dictant au singe de commencer à bouger (Kalaska et Crammond, 1995). Par conséquent, il est possible que le cortex pariétal postérieur joue un rôle similaire pendant les modifications volontaires de la marche. Malheureusement, très peu d'études ont adressé cette problématique (voir Beloozerova et Sirota, 2003). De récents travaux en provenance de notre laboratoire se concentrent sur la contribution de cette aire pendant l'enjambement d'obstacles chez le chat et nos résultats supportent l'hypothèse que le cortex pariétal postérieur est fortement impliqué dans la planification des mouvements lors de la tâche (Andujar et Drew, 2006; Andujar et al, 2010; Lajoie et Drew, 2007). La prochaine section de cette thèse mettra l'accent sur la description des principales régions fonctionnelles du cortex pariétal postérieur et leur rôle dans la planification de différents types de mouvements sous guidage visuel, particulièrement les mouvements d'atteinte vers une cible.

Cortex Pariétal Postérieur

La réalisation de mouvements coordonnés vers un objet ou une cible nécessite l'implication de plusieurs aires corticales, de la détection d'un stimulus pertinent par le système visuel à l'exécution d'une commande motrice par le système moteur. Un défi de taille pour le système nerveux central est d'intégrer les informations sensorielles en provenance de sources variées et de planifier un comportement approprié sur la base de ces informations. Où et comment ces processus sont gérés demeure le sujet de recherches intensives depuis les dernières décennies.

Déficits visuomoteurs suite à des lésions pariétales

Les observations de Balint et Holmes au début du XXe siècle ont démontré que les patients avec lésions du cortex pariétal postérieur (CPP) affichaient plusieurs déficits au niveau de la coordination et de la précision des mouvements de la main sous guidage visuel (voir Rossetti et al, 2003 pour une revue de la littérature). Balint a utilisé le terme *ataxie optique* pour faire référence à ces déficits. Ces études de lésions suggéraient que le lobe pariétal jouait un rôle dans la coordination visuomotrice. Dans une étude de cas dans laquelle des patients effectuaient des mouvements du bras sous guidage visuel, Perenin et Vighetto (1988) ont démontré que la cause de l'ataxie optique ne découle pas d'un déficit purement moteur ou visuel, puisque la performance des patients dans des tâches destinées à évaluer les capacités motrices et perceptuelles est relativement normale. En observant la composante de projection du bras d'un mouvement d'atteinte, les auteurs ont noté que les patients avaient tendance à surestimer ou sous-estimer la position de la cible, ce qu'ils ont nommé *déficits proximaux*. Lorsque testés dans une tâche d'orientation de la main, les

patients montraient souvent une mauvaise orientation et configuration de la main, démontrant que la composante distale du mouvement est également affectée. D'autres études ont aussi démontrée une perturbation de la coordination des mouvements de préhension chez les patients atteints d'ataxie optique (Jakobson et al, 1991; Jeannerod, 1986). Par conséquent, il a été proposé que l'ataxie optique soit le résultat d'un déficit au niveau de l'utilisation de l'information visuelle pour l'exécution d'un mouvement ou en d'autres termes, d'un déficit dans la planification motrice (Perenin et Vighetto, 1988).

L'utilisation de nouvelles techniques comme la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) (qui permet entre autre de perturber le fonctionnement normal de la région stimulée) ont permis de découvrir que le CPP semble également impliqué dans un aspect plus spécifique du contrôle moteur, soit les corrections du mouvement en temps réel. Par exemple, il a été démontré que les corrections de la trajectoire du bras suite à un déplacement soudain de la cible après l'initiation du mouvement d'atteinte sont perturbées lorsque la stimulation est appliquée au niveau du CPP juste après le début du mouvement du bras (Desmurget et al, 1999). De plus, les corrections de la trajectoire d'un mouvement exécuté contre un champ de force qui dépend de la vitesse d'exécution sont affectées par le TMS au niveau du CPP (Della-Maggiore et al, 2004), ce qui suggère une implication de cette aire dans le processus d'adaptation à de nouvelles dynamiques. Lors de l'observation d'une patiente atteinte d'ataxie optique suite à des lésions bilatérales du CPP pendant la tâche de déplacement d'une cible, il a été démontré que contrairement aux sujets normaux, la patiente était incapable de modifier la trajectoire de son bras pour compenser le déplacement de la cible (Gréa et al, 2002; Pisella et al, 2000). Elle devait ainsi effectuer un mouvement vers la position initiale de la cible, puis effectuer un second mouvement du bras vers la nouvelle position de celle-ci, ce qui confirme les résultats de Desmurget et al (1999) quant à une implication du CPP dans les corrections en temps réel de la trajectoire d'un mouvement d'atteinte. Un rôle similaire a été démontré pour les mouvements de préhension (Glover et al, 2005; Tunik et al, 2007).

Selon des études de lésions et de stimulation par TMS, le CPP semble être particulièrement important pour la planification et la coordination des mouvements d'atteinte et de préhension vers une cible ou un objet. Dans quelle partie du CCP les informations visuelles et sensorielles sont-elles intégrées pour former le plan moteur et comment celui-ci est envoyé aux aires motrices frontales ne peut être déterminé avec précision chez l'humain. L'utilisation des animaux de laboratoire devient cruciale afin de caractériser les circuits neuronaux responsables de la coordination visuomotrice.

Organisation générale et caractéristiques du CPP

Classiquement, le cortex pariétal postérieur du primate est divisé en régions cytoarchitectoniques 5 et 7 par Brodmann, correspondant respectivement au lobe pariétal supérieur et inférieur (Colby et Duhamel, 1991; Hyvärinen, 1982). La frontière qui sépare ces deux régions est considérée comme étant le *fundus* du sillon intrapariétal (IPS). Par la suite, ces deux régions ont été divisées en aires 5a, 5b, 7a et 7b (voir Hyvärinen, 1982; Rizzolatti et Matelli, 2003). Cette cytoarchitecture de base est conservée chez l'humain, malgré le fait que la localisation de chaque aire puisse varier par rapport au cerveau du primate (Hyvärinen, 1982). L'aire 5 du primate partage des connections avec les aires somatosensorielles et l'aire 7 et projette vers les cortex moteur, prémoteur et supplémentaire, ainsi que vers les ganglions de la base et les noyaux cérébelleux pontiques (Jones et Powell, 1970; Pandya et Seltzer, 1982; Pons et Kaas, 1986; Strick et Kim, 1978). De plus, elle reçoit de fortes projections thalamiques du *nucleus lateralis posterior* (Hyvärinen, 1982). L'aire 7 est fortement interconnectée avec les aires visuelles, mais reçoit également des projections des cortex moteur et prémoteur (Hyvärinen, 1982). Chez l'humain et le primate, le CPP était initialement considéré comme une aire sensorielle associative d'ordre supérieur, les déficits attribués aux lésions pariétales postérieures étant principalement reliés aux processus visuels et sensoriels (voir Hyvärinen, 1982 pour une

revue de la littérature). De plus, les premières observations de neurones activés par des mouvements des articulations et de la peau dans l'aire 5 par le groupe de Sakata et des neurones visuels dans l'aire 7 par le groupe d'Hyvärinen chez le singe éveillé supportaient l'hypothèse que le CPP était surtout impliqué dans les processus sensoriels (Hyvärinen, 1982). Par contre, les connexions du CPP avec les aires motrices suggèrent que celui-ci joue également un rôle dans le traitement de l'information au niveau moteur.

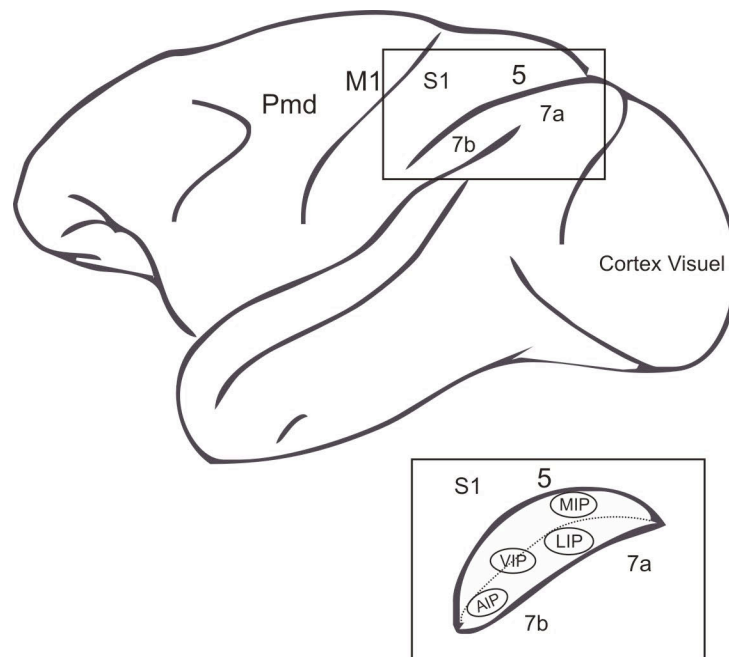


Fig 1. Schéma illustrant les aires pariétales 5 et 7, ainsi que les différentes sous-régions à l'intérieur du sillon intrapariétal chez le primate. AIP= aire intrapariétale antérieure, LIP= aire intrapariétale latérale, M1= cortex moteur, MIP= aire intrapariétale médiane, PMd= cortex prémoteur dorsal, S1= cortex somatosensoriel primaire, VIP= aire intrapariétale ventrale.

Mountcastle et collègues (1975) sont parmi les premiers à avoir examiné les propriétés de décharge des neurones des aires 5 et 7 chez le singe éveillé et les premiers à avoir démontré les propriétés motrices de ces neurones. Dans leur étude classique, le singe était entraîné dans une tâche de détection utilisant un stimulus visuel ou somesthésique, ainsi que dans une tâche de projection du bras vers une cible fixe ou en mouvement suite à la détection d'un stimulus. Ils ont découvert que différents groupes de neurones de l'aire 5 répondaient à une rotation passive d'un membre et à un mouvement actif du même membre (*joint neurones*), ainsi que des neurones avec de larges champs récepteurs cutanés sensibles aux stimuli en mouvement sur la peau glabre et pileuse (*cutaneous neurones*). Ces neurones sont similaires à ceux décrits par le groupe de Sakata (voir Hyvärinen, 1982).

De nouvelles classes de neurones ont été découvertes plus en profondeur au niveau du sillon intrapariétal dans l'aire 5, ainsi que dans l'aire 7 (bien que la plupart des neurones de cette aire déchargent en relation avec un stimulus visuel). Ces neurones de projection et de manipulation n'étaient pas activés par des stimuli périphériques, mais plutôt lorsque le singe projetait son bras dans l'espace extra personnel immédiat et pendant l'exploration tactile dans cet espace (Mountcastle et al, 1975). Ce qui est particulièrement intéressant est que ces cellules déchargeaient seulement lors de mouvements destinés à atteindre un but, comme avoir de la nourriture ou pousser un levier pour recevoir une récompense. Dans l'ensemble, elles ne déchargeaient pas lorsque des mouvements de nature agressive ou aversive nécessitant l'activation des mêmes muscles étaient exécutés, suggérant que leur activité n'était pas reliée aux détails du mouvement, mais plutôt à l'acte global de projection du bras ou de manipulation ayant un but particulier. Les auteurs ont donc proposé l'hypothèse que le CPP n'était pas simplement une aire associative sensorielle complexe, mais qu'il contenait des populations de neurones agissant comme centre de

commande pour l'exploration manuelle et visuelle de l'espace extra personnel (Mountcastle et al, 1975).

Les observations du groupe de Mountcastle ont grandement influencées les futures recherches concernant l'implication des aires pariétales dans le guidage des mouvements des yeux et du bras et ont contribuées à contester la vision du CPP comme étant une aire strictement sensorielle. Par exemple, Andersen et collègues ont observés des neurones de l'aire 7a activés à la fois par un stimulus visuel et des mouvements oculaires. Par conséquent, il a été proposé que le CPP ne soit pas seulement une aire sensorielle ou motrice, mais qu'il soit impliqué dans les transformations sensorimotrices nécessaires à la planification des mouvements oculaires (Andersen et al, 1987). Un effet de la position des yeux sur la décharge des neurones visuels de l'aire 7 lors de la fixation a aussi été démontré par Sakata et al (1980).

Concernant les mouvements du bras, Kalaska et al (1983) ont rapportée une augmentation de la décharge des neurones de l'aire 5 lors de mouvements d'atteinte vers une cible dans une direction préférée, tout comme les neurones du cortex moteur (voir également Ashe et Georgopoulos, 1994). Cependant, contrairement au neurones moteurs corticaux, ceux de l'aire 5 montrent très peu de changements dans leur activité en relation avec des charges externes, ce qui supporte l'hypothèse que le rôle de l'aire 5 n'est pas de spécifier la cinétique du mouvement d'atteinte (niveau de contraction musculaire nécessaire par exemple), mais d'encoder la cinématique, c'est-à-dire la position et la trajectoire du bras pour la planification du mouvement (Hamel-Pâquet et al, 2006; Kalaska et al, 1990). Chapman et al (1984) ont également établi que le patron de décharge d'une certaine portion des neurones de l'aire 5 variait en fonction de la direction du mouvement et était généralement modulé au début d'un mouvement rapide du coude. De plus, leurs résultats ont suggéré qu'il existait probablement au moins deux sous-divisions dans la région

corticale de représentation du bras (Chapman et al, 1984). Cela confirme les observations de Mountcastle et al (1975), la décharge des neurones des parties antérieures de l'aire 5 étant plus fortement reliée à la vitesse maximale du mouvement que celle des neurones des parties plus profondes du sillon intrapariétal (MIP, voir ci-dessous).

Le sillon intrapariétal (IPS) a depuis été divisé en plusieurs aires fonctionnelles sur la base des caractéristiques des neurones et de leur implication dans différents aspects du contrôle visuomoteur (Andersen et al, 1997; Caminiti et al, 1996; Colby et Duhamel, 1991; Colby et Goldberg, 1999; Grefkes et Fink, 2005; voir également Fig 1). L'aire intrapariétale médiane (MIP) est localisée dans le mur médian du sillon (Johnson et al, 1993, 1996) et est considérée comme faisant partie de l'aire 5. Le groupe d'Andersen inclut MIP dans ce qu'ils ont désigné comme *parietal reach region* (PRR), qui comprend également l'aire 7a et la partie dorsale de l'aire visuelle PO (pariéto-occipitale, voir Andersen et Buneo, 2002; Cohen et Andersen, 2002) avec qui elle partage des connections réciproques (Caminiti et al, 1996; Colby et al, 1988). MIP reçoit aussi des projections du cortex somatosensoriel.

Les neurones de MIP déchargent lors de mouvements du bras vers une cible, comme le reste de l'aire 5 et sont aussi actifs lors de la présentation d'un stimulus signalant un futur mouvement du bras, ainsi que pendant la période de délai qui précède le signal de début du mouvement (Johnson et al, 1996). Par contre, les propriétés des neurones de MIP diffèrent légèrement de celles des neurones de la partie dorsale de l'aire 5, puisqu'ils déchargent en réponse à la présentation d'un stimulus visuel. Il a en effet été démontré que ces neurones montrent un gradient de réponses de purement visuelles à proprioceptives (Colby et Duhamel, 1991). Quelques-uns, localisés dans les régions intermédiaires sont bimodales, répondant à la fois aux stimuli visuels et proprioceptifs (Colby et Duhamel, 1991; Eskandar et Assad, 1999; Snyder et al, 1997). Les neurones de MIP projettent de façon préférentielle à ceux qui présentent des caractéristiques similaires dans les parties

rostrales de la région du bras des cortex moteur et prémoteur (Johnson et al, 1996). Ceci révèle un gradient fonctionnel de propriétés servant à la planification et la génération des mouvements d'atteinte et à la coordination visuomotrice au niveau du lobe pariétal supérieur et du cortex frontal (Marconi et al, 2001). De part ses caractéristiques et patrons de connectivité, MIP émerge comme un possible intermédiaire entre les aires visuelles et motrices (Caminiti et al, 1996; Johnson et al, 1996).

D'autres aires fonctionnelles de l'IPS comprennent l'aire intrapariétale antérieure (AIP), dans laquelle les neurones sont fortement activés par la taille, la forme et l'orientation des objets, ainsi que pendant leur manipulation. Ceci suggère que AIP est concerné par les ajustements appropriés de l'appareil de préhension pour le guidage visuel des mouvements (Jeannerod et al, 1995; Murata et al, 1996, 2000; Sakata et al, 1995, 1997). Les neurones au niveau du *fundus* du sillon dans l'aire intrapariétale ventrale (VIP) déchargent en réponse à des stimuli visuels en mouvement près du visage (Colby et al, 1993) et aux patrons de flux optique (Schaafsma et Duysens, 1996). La majorité de ces neurones peut être également activée par des stimuli tactiles près de la tête et du visage (Colby et Duhamel, 1991). L'aire intrapariétale latérale (LIP) est impliquée dans la planification et le contrôle des saccades. Ses neurones déchargent lors de la présentation d'un stimulus visuel et pendant une période de délai lorsque le singe doit effectuer une saccade vers la position du stimulus (Duhamel et al, 1992; Gnadt et Andersen, 1988). La présence de ces régions fonctionnelles place le CPP dans une position optimale pour planifier un vaste répertoire de mouvements sous guidage visuel.

Transformations entre cadres de référence

Un aspect important du guidage visuomoteur est la représentation des objets dans l'espace selon un cadre de référence donné. Un cadre de référence est simplement défini

comme étant un ensemble d'axes décrivant la position d'un objet dans l'espace. Il existe plusieurs cadres de référence dans lesquels l'information spatiale peut être représentée. Par exemple, un stimulus visuel peut être encodé en relation avec sa position sur la fovéa (rétinotopique), la position des yeux dans leur orbite (centré sur l'œil), l'orientation de la tête (centré sur la tête), la position d'un membre ou du corps (centré sur le membre ou le corps) ou, comme il a été mentionné plus haut, en relation avec sa position dans le monde (centré sur le monde). Afin d'exécuter un mouvement, le cerveau doit évaluer la position d'un objet significatif dans un cadre de référence approprié en fonction de l'effecteur sélectionné (œil ou bras). De plus, pour les mouvements nécessitant la coordination entre plusieurs effecteurs, la représentation de la position du stimulus doit être transformée en un cadre de référence qui soit approprié pour la commande motrice finale. Des enregistrements neuronaux chez le primate ont démontré que les régions fonctionnelles de l'IPS utilisent différents cadres de référence pour établir la position des objets, sur la base du type de mouvement qui doit être accompli (Cohen et Andersen, 2002; Colby et Duhamel, 1996). Cela suggère que le CPP joue un rôle dans les transformations sensorimotrices nécessaires à la planification et le guidage des mouvements.

La plupart des études destinées à examiner le processus de transformation de coordonnées se sont concentrées sur les mécanismes contrôlant les mouvements visuels saccadiques dans LIP. Il est bien connu que les neurones de LIP encodent la position de cibles visuelles dans un cadre de référence centré sur l'œil, c'est-à-dire en relation avec la position des yeux dans leur orbite (Andersen et Mountcastle, 1983; Andersen et al, 1990; Brochier et al, 1995). En fait, il a été démontré que certains neurones de LIP possèdent des champs récepteurs rétiniens et que la position des objets est spécifiée par rapport à leur distance de la fovéa (Andersen et al, 1997; Colby et Duhamel, 1996). Par contre, il existe un effet de l'amplitude, ce qui veut dire que l'amplitude de la réponse neuronale est modulée en fonction de la position des yeux. En d'autres termes, l'information visuelle représentant la position d'un objet dans l'espace est encodée dans un cadre de référence

rétinotopique par une population de neurones dans LIP et cette information est constamment mise à jour selon la position des yeux pour produire une représentation centrée sur l'œil (Colby et Duhamel, 1996). De plus, Stricanne et al (1996) ont démontré qu'une portion significative de ces neurones encode la position de stimuli auditifs dans un cadre centré sur l'œil, qu'une autre encode dans un cadre centré sur la tête et qu'une autre encode dans un cadre intermédiaire avec modulation par la position des yeux. Conséquemment, l'utilisation du mécanisme de modulation permet à l'information en provenance de différentes modalités et encodée dans de multiples cadres de référence d'être lue et transformée par plusieurs aires du CPP, ce qui facilite la planification d'un mouvement donné (Andersen et Buneo, 2002; Andersen et al, 1997).

Dans le cas d'un mouvement du bras vers une cible visuelle, il est possible qu'un mécanisme similaire régisse les transformations entre cadres de référence avec une modulation de l'amplitude selon la position de la main au niveau des aires du CPP impliquées dans les mouvements d'atteinte (aire 5 par exemple). Des évidences supportant cette hypothèse ont été apportées par le groupe d'Andersen. Buneo et al (2002) ont comparé l'activité des neurones de la partie dorsale de l'aire 5 avec celle des neurones de PRR (incluant MIP) dans une tâche de mouvement du bras vers une cible visuelle dans laquelle la position de la cible, de la main ou la direction du regard était modifiée. Ils ont découvert que les neurones de l'aire 5 dorsale encodent la position d'une cible à la fois dans un cadre de référence centré sur l'œil et centré sur la main, tandis que les neurones de PRR utilisent un cadre de référence centré sur l'œil avec modulation de l'amplitude de la réponse par la position de la main (Buneo et Andersen, 2006; Buneo et al, 2002). Ces propriétés neuronales suggèrent que PRR peut fournir une transformation directe des coordonnées de l'œil en coordonnées de la main lors de la planification d'un mouvement d'atteinte vers une cible gardée en mémoire. Ce schéma de transformation direct permet que la position de la main centrée sur l'œil soit soustraite de la position de la cible également centrée sur l'œil pour former un vecteur de mouvement centré sur le bras, sans avoir à passer à travers de

multiples transformations entre cadres de référence (Andersen et Buneo, 2002; Buneo et al, 2002). De plus, les sous-divisions de l'aire 5 sont connectées avec le cortex prémoteur, dont les neurones encodent la position d'une cible en coordonnées centrées sur le bras (Caminiti et al, 1991), ce qui supporte l'hypothèse que le CPP soit un intermédiaire entre la vision et le mouvement. Le fait que PRR et LIP encodent la position des objets dans un même cadre de référence (centré sur l'œil) et que les neurones de ces deux aires montrent une modulation des réponses en fonction de la position d'un effecteur (Batista et al, 1999; Cohen et Andersen, 2000, 2002; Stricanne et al, 1996) pourrait également faciliter la communication entre les aires responsables de la planification d'un mouvement donné dans des tâches nécessitant la coordination de la vision et de la proprioception.

Malgré le fait que le concept de transformations entre cadres de référence soit principalement théorique, des évidences amassées lors d'enregistrements neuronaux dans différentes aires du CPP suggèrent une contribution majeure de celui-ci dans l'intégration et la transformation de l'information sensorielle en provenance de sources variées pour qu'elle puisse être utilisée par les aires motrices lors de l'exécution d'un mouvement. Cela suggère également que le CPP est loin d'être une aire associative purement sensorielle, mais bien qu'il agit comme une interface sensorimotrice pour la planification des mouvements sous guidage visuel (Buneo et Andersen, 2006).

Activité reliée à la planification motrice

Une propriété importante des neurones du CPP est leur activité dans des tâches d'instruction-délai et de guidage mnémonique (Crammond et Kalaska, 1989; Ferraina et Bianchi, 1994; Gnadt et Andersen, 1988; Johnson et al, 1996; Kalaska, 1996; Kalaska et Crammond, 1995). Lors d'une tâche nécessitant des mouvements saccadiques vers une cible gardée en mémoire dans un environnement sans vision, Gnadt et Andersen (1988) ont

démontré que les neurones de LIP présentent une décharge soutenue pendant la période de délai lorsque le singe doit se retenir d'exécuter le mouvement tout en se remémorant la position initiale de la cible. Puisque la présence d'un stimulus visuel dans le champ récepteur de ces neurones n'est pas nécessaire pour produire la décharge soutenue, il a été proposé que cette décharge représente un signal de planification (intention) d'un mouvement oculaire d'une amplitude donnée et vers une direction spécifique (Gnadt et Andersen, 1988).

Cette particularité de la décharge neuronale au niveau du CPP a aussi été observée lors de mouvements d'atteinte. Dans la tâche utilisée par Crammond et Kalaska, le singe est entraîné à effectuer des mouvements d'atteinte vers des cibles visuelles à l'aide d'un manipulandum suite à la présentation d'un indice représentant une instruction concernant la direction du mouvement, une période de délai et finalement, un signal GO. Pendant la période de délai, certains neurones de l'aire 5 montrent une augmentation soutenue de leur décharge pour les mouvements dans une direction préférée (Crammond et Kalaska, 1989; Kalaska et Crammond, 1995). De plus, pendant les essais NOGO, c'est-à-dire lorsque l'indice dicte au singe de ne pas effectuer le mouvement suite au signal GO, l'activité neuronale persiste, suggérant que les neurones de l'aire 5 ont la capacité de reconnaître une instruction signalant la possibilité d'effectuer un mouvement si permis (Kalaska et Crammond, 1995). Ces résultats supportent l'hypothèse que l'aire 5 est impliquée dans la planification de mouvements du bras vers une cible. Lorsque l'activité de ces neurones dans différents espaces de travail est comparée, on note une modulation de la décharge en fonction du changement dans l'angle de l'articulation de l'épaule à la position de départ dans chaque espace (Ferraina et Bianchi, 1994). Des résultats similaires ont été observés par Scott et al (1997) chez le singe entraîné à effectuer des mouvements d'atteinte de trajectoires identiques, mais avec différentes orientations du bras. Par conséquent, il semble que l'activité des neurones de l'aire 5 pendant la période de délai ne reflète pas seulement

la position de la cible signalant la direction du mouvement, mais également la configuration spatiale du bras précédant le début du mouvement.

Activité neuronale reliée à l'attention versus l'intention au niveau du CPP

Le débat quant à un rôle dominant du CPP dans les processus sensoriels (attention) ou moteurs (intention) fait toujours rage. En fait, la décharge neuronale dans différentes aires du CPP suggère que celui-ci est tout aussi impliqué au niveau sensoriel qu'au niveau moteur (Andersen et al, 1987; Bisley et Goldberg, 2002; Chapman et al, 1984; Colby et Goldberg, 1999; Gnadt et Andersen, 1988; MacKay et al, 1978; Seal et al, 1982; Snyder et al, 1997). Les paragraphes suivant présenteront des résultats qui supportent l'hypothèse de l'attention (principalement fournis par le groupe de Colby), ainsi que l'hypothèse de l'intention (groupe d'Andersen).

Attention

Lorsque le singe se concentre sur un stimulus visuel, son attention est portée sur la position de ce stimulus. Il a donc été proposé que la décharge neuronale du CPP reflète l'attention accrue de l'animal vers le stimulus (Bisley et Goldberg, 2002; Colby et Goldberg, 1999; Goldberg et al, 2002, 2006) et non son intention d'effectuer un mouvement. Ce type d'activité a été observé principalement dans LIP. Lors d'une tâche de fixation dans laquelle un stimulus apparaît dans le champ récepteur des neurones de LIP, ceux-ci répondent à ce stimulus, même s'il n'est pas pertinent pour le comportement de l'animal (Colby et al, 1996). Ceci est probablement dû au fait que l'apparition d'un stimulus est un événement nouveau et que par conséquent, le singe dirige son attention vers celui-ci. Par contre, lorsqu'il doit utiliser l'information visuelle pour exécuter une saccade oculaire ou relâcher un levier, il y a une augmentation de l'amplitude de la réponse neuronale, indépendante du

type de mouvement (Colby et al, 1996). Selon les auteurs, ceci reflète l'augmentation du niveau d'attention en relation avec le stimulus qui est maintenant pertinent pour le comportement.

La notion qu'un stimulus pertinent est un facteur important pour la réponse des neurones de LIP a également été démontrée lors de variations de la tâche *stable array*. Dans la tâche classique, un tableau de symboles demeure affiché sur un écran pendant que le singe maintient son regard sur un point fixe, sans qu'aucun des symboles ne se retrouve dans le champ récepteur d'un neurone particulier. Lorsque le point de fixation se déplace, le singe doit effectuer une saccade pour le suivre, ce qui amène le champ récepteur du neurone sur la position d'un des symboles du tableau (Colby et Goldberg, 1999; Gottlieb et al, 1998). Il a été démontré que les neurones de LIP déchargent plus intensément lorsqu'un stimulus apparaît dans leur champ récepteur que lorsqu'un stimulus stable se retrouve dans leur champ récepteur suite à une saccade. Cela suggère que la réponse de ces neurones est dépendante du fait qu'un stimulus soit pertinent et ne reflète pas simplement l'intention d'effectuer une saccade oculaire (Gottlieb et al, 1998). Des conclusions similaires ont été tirées par Kusunoki et al (2000) suite à l'utilisation d'une variante de la tâche *stable array*. Dans cette version, un stimulus identique à un des symboles du tableau apparaît comme point de fixation. Lorsque celui-ci se déplace, le symbole qui se retrouve dans le champ récepteur suite à la saccade oculaire est le même que celui utilisé comme point de fixation. Le singe doit effectuer une deuxième saccade vers ce symbole lorsque le point de fixation disparaît. Dans ce cas, le stimulus est devenu pertinent pour les besoins de la tâche et les neurones répondent fortement. Cependant, cette réponse pourrait être reliée à la planification de la saccade oculaire. Afin de contrer cette possibilité, les auteurs ont observé la réponse des neurones lorsque le symbole identique au stimulus initial ne faisait pas partie du tableau, le singe effectuant ainsi une saccade vers un espace vide. Dans ce cas, les neurones ne répondent pas, ce qui supporte l'hypothèse que la pertinence d'un stimulus influence grandement l'activité neuronale de LIP (Kusunoki et al, 2000).

Intention

Il est probable que l'attention spatiale et l'intention d'effectuer un mouvement (planification) soient tout deux encodées au niveau du CPP et il est difficile de dissocier complètement l'activité neuronale reliée à chacun de ces processus dans une tâche particulière (Andersen et Buneo, 2002). Afin d'essayer de faire la distinction entre ces deux possibilités, Snyder et al (1997) ont entraîné des singes dans une tâche dans laquelle ils devaient planifier soit un mouvement du bras ou une saccade oculaire vers la position d'une cible gardée en mémoire. L'activité neuronale au niveau de LIP et PRR pendant la période de délai semblait montrer l'intention d'effectuer un mouvement spécifique, une saccade dans LIP et un mouvement du bras dans PRR. En utilisant une tâche de dissociation dans laquelle le singe devait simultanément effectuer une saccade dans une direction et un mouvement du bras dans la direction opposée, Quian Quiroga et al (2006) ont révélé que le décodage d'un mouvement du bras ou d'une saccade ou de saccade et mouvement du bras simultané est presque parfait lorsque l'on considère les populations neuronales des deux aires. Par conséquent, les auteurs ont conclu que la décharge des neurones du CPP ne représente pas l'attention portée vers un stimulus, mais la planification d'un mouvement donné (Quian Quiroga et al, 2006). D'autres résultats supportent cette hypothèse. Par exemple, lorsque le singe ne reçoit aucune instruction quant au type de mouvement à effectuer, et donc qu'il est libre de choisir une saccade ou un mouvement du bras vers une cible visuelle, les neurones de LIP déchargent plus fortement pendant la période de délai si une saccade oculaire est choisie, tandis que les neurones de PRR déchargent plus fortement pour un mouvement du bras (Cui et Andersen, 2007).

Les études de lésions et de TMS chez l'humain, ainsi que les enregistrements neuronaux chez le primate suggèrent que le CPP est impliqué dans l'intégration de l'information sensorielle en provenance de sources diverses et dans les transformations

entre cadres de référence nécessaires à la planification et à la coordination des mouvements sous guidage visuel. De plus, il semble que les processus sensoriels comme l'attention et la pertinence d'un stimulus peuvent influencer les stades de planification de la réponse motrice. À ma connaissance, toutes ces études ont examiné les mouvements de saccades oculaires, les mouvements d'atteinte et de pointage, ainsi que les mouvements de préhension. Cependant, le CPP joue probablement un rôle similaire pendant la locomotion. Malheureusement, très peu d'études se sont penchées sur cet aspect (voir Beloozerova et Sirota, 2003). Ceci est une facette importante, puisque la planification du placement précis du pied devant un obstacle est un aspect crucial de la locomotion qui dépend fortement du guidage visuel et par conséquent, des transformations visuomotrices.

Cortex pariétal postérieur et locomotion

La trajectoire d'un membre lors de l'enjambement d'un obstacle est similaire à la trajectoire du bras lors d'un mouvement d'atteinte vers une cible (Georgopoulos et Grillner, 1989). Ainsi, les aires pariétales responsables de la planification des mouvements d'atteinte pourraient également être responsables de la planification des modifications volontaires de la marche. Puisqu'il est difficile de valider cette hypothèse chez le primate, la plupart des études d'enregistrements neuronaux destinés à déterminer la fonction de certaines aires corticales et sous-corticales pendant la locomotion chez l'animal ont utilisé le modèle du chat (Armstrong et Drew, 1984a,b, 1985; Armstrong et Edgley, 1984a,b, 1988; Beloozerova et Sirota, 1988, 1993; Drew, 1988, 1993; Lavoie et Drew, 2002; Matsuyama et Drew, 2000a,b; Prentice et Drew, 2001). Les paragraphes ci-dessous se concentreront sur la description de l'anatomie et des connections du CPP chez cette espèce et présenteront des études montrant une implication du CPP pendant la locomotion sous guidage visuel similaire à celle observée pendant les mouvements d'atteinte chez le primate.

Tout comme le singe, le CPP du chat est divisé en régions anatomiques 5 et 7 et chacune de ces régions, en sous-régions 5a, 5b, 7 et 7m, localisées autour et à l'intérieur du sillon *ansate* (Avendano et al, 1985, 1988). L'aire 5 féline reçoit des projections du cortex somatosensoriel et de l'information visuelle de l'aire 7 (Avendano et al, 1988). Comme son homologue chez le primate, elle reçoit de fortes projections thalamiques en provenance des noyaux impliqués dans des fonctions somatomotrices et visuomotrices (Avendano et al, 1985). De plus, il a été démontré dans plusieurs études anatomiques que l'aire 5 projette de façon topographique vers les cortex moteur et prémoteur (Andujar et Drew, 2007; Avendano et al, 1988; Babb et al, 1984; Ghosh, 1997; Yumiya et Ghez, 1984). Des études électrophysiologiques ont montrées que les neurones des parties antérieures et postérieures du sillon *ansate* peuvent être activés de façon antidromique par une stimulation au niveau du cortex moteur, ce qui supporte l'hypothèse que ces deux aires partagent de fortes connections (Kakei et al, 1997; Waters et al, 1982a,b). Une étude récente par Andujar et Drew (2007) a illustrée une forte projection en provenance du CPP vers les régions rostrales du cortex moteur qui sont actives lors de mouvements volontaires chez le chat (Drew, 1993; Martin et Ghez, 1993) et le singe (Johnson et al, 1996; Jones et al, 1978; Strick et Kim, 1978; Strick et Preston, 1978). De plus, les auteurs ont montré une organisation topographique des projections du CPP vers le cortex moteur, dans laquelle les régions plus latérales de l'aire 5 projettent vers les régions motrices latérales, tandis que les régions plus médiales de l'aire 5 projettent vers les régions médiales du cortex moteur (Andujar et Drew, 2007). Ces résultats sont en accord avec ceux de Waters et al (1982a, b), ainsi qu'avec les résultats publiés chez le singe (Strick et Kim, 1978; Tokuno et Tanji, 1993).

Malgré les nombreuses évidences au niveau anatomique suggérant que le CPP du chat soit impliqué dans des aspects similaires du contrôle visuomoteur que son homologue chez le singe, très peu d'études fonctionnelles ont été effectuées chez cette espèce. Fabre et Buser (1981) ont démontré que des lésions du cortex suprasylvien antérieur chez le chat

(incluant une partie des aires 5 et 7) occasionnaient des déficits dans les mouvements d'atteinte, particulièrement vers une cible en mouvement. De plus, l'activité oscillatoire au niveau des cortex visuel, pariétal et moteur est synchronisée lorsque le chat effectue un mouvement d'atteinte vers un levier en réponse à un stimulus visuel (Roelfsema et al, 1997). Ces deux études suggèrent que le CPP chez le chat est impliqué dans la coordination visuomotrice des mouvements d'atteinte. Pendant la locomotion, des enregistrements neuronaux dans l'aire 5 montrent une augmentation dans le nombre de neurones actifs et une forte modulation de leur décharge lorsque le chat se déplace dans un environnement complexe, par exemple lors de la marche sur les barreaux d'une échelle ou l'enjambement d'une série d'obstacles fixes en comparaison avec la marche sur une surface plane (Beloozerova et Sirota, 2003). Ceci supporte une contribution du CPP dans la planification du placement précis de la patte dans des circonstances plus difficiles. Chez le chat, le CPP fait face à un défi supplémentaire lors de la planification des modifications volontaires de la marche. Contrairement aux mouvements d'atteinte chez l'humain et le primate dans lesquels un seul membre effectue le mouvement vers la cible, la locomotion quadrupède nécessite la participation des quatre membres et la coordination entre ceux-ci afin de prévenir les chutes. Ainsi, nous pouvons nous demander si le CPP est impliqué dans la planification et la coordination du placement de la patte et de la trajectoire du membre à la fois pour les membres antérieurs et postérieurs. La coordination inter-membre fera l'objet de la prochaine section et des évidences supportant cette hypothèse sont présentées au chapitre 3.

Coordination inter-membre

La coordination entre les membres est un aspect crucial de la locomotion. La plupart, sinon la totalité des actions que l'on effectue requiert une coordination précise de plus d'un membre, que ce soit entre les membres supérieurs et inférieurs chez l'humain et le primate ou entre plusieurs membres qui supportent la masse corporelle chez les insectes et les mammifères. Le besoin de coordonner plusieurs membres est particulièrement grand lors de la négociation d'obstacles obstruant la voie. Cette section de la thèse examinera plus en profondeur les aspects comportementaux et les mécanismes neuronaux reliés à la coordination inter-membre chez les quadrupèdes.

La coordination de base entre les membres

La plupart des informations concernant la coordination entre les membres chez les mammifères proviennent d'études réalisées chez le chat, bien que des données soient également disponibles chez d'autres espèces, incluant le rat (Gorska et al, 1999) et le primate (Courtine et al, 2005). Au cours d'une des premières études détaillant les patrons de base de la coordination inter-membre, Miller et al (1975a,b) ont observé les patrons de couplage entre les membres chez le chat intact lors de la marche au sol, sur un tapis roulant, ainsi que lors de la nage. Ils ont reporté deux types de couplage de base entre les membres antérieurs et postérieurs, alterné (marche, trot, nage) et en phase (galop). Pendant les formes de locomotion alternées, les mouvements de flexion et d'extension des membres homologues (soit les deux membres antérieurs ou postérieurs) sont alternés. Les mouvements des membres homolatéraux (membre antérieur et postérieur du même côté) peuvent être en phase lors de l'amble ou alternés lors du trot. Pendant la marche au sol, l'extension du membre postérieur précède généralement la flexion du membre antérieur homolatéral par environ 25% du cycle de marche. Sur le tapis roulant, lors de l'amble (qui

n'est pas un patron de marche normalement utilisé au sol), l'extension du membre postérieur précède celle du membre antérieur par 0-10% du cycle de marche, tandis que lors du trot, la flexion du membre antérieur précède l'extension du membre postérieur par 0-20% (Miller et al, 1975b). Pendant la locomotion en phase (différents types de galop), la flexion et l'extension des membres homologues se fait relativement en phase (Halbertsma et al, 1976), bien que lors du galop rotatif, il peut y avoir une différence de phase de l'ordre de 38-50%. Parfois, les deux types de couplage entre les membres homolatéraux peuvent être présents, négatif d'un côté (flexion du membre antérieur précédant l'extension du membre postérieur) et positif de l'autre côté (extension du membre postérieur précédant la flexion du membre antérieur) (Halbertsma et al, 1976; Miller et al, 1975b). Miller et collègues ont suggéré que la coordination entre les quatre membres résultait des interactions entre quatre centres spinaux responsables de contrôler l'activité d'un membre (voir également Grillner, 1981; Viala et Vidal, 1978). Par conséquent, les patrons de coordination inter-membre observés lors des différents types de locomotion seraient basés sur des combinaisons limitées de programmes de couplage des membres homologues et homolatéraux effectuées par ces centres spinaux (Halbertsma et al, 1976; Miller et al, 1975a,b). Il est mentionné par les auteurs que les transitions entre les différents patrons de couplage suite à un changement de la vitesse du tapis roulant sont particulièrement abruptes et souvent réalisées à l'intérieur d'un seul cycle de marche. Il a été conclu que ceci reflétait le changement de programme requis pour passer d'un patron de couplage à un autre (Miller et al, 1975a,b).

Contrairement à l'interprétation de Miller selon laquelle la coordination inter-membre est réalisée sur la base de quelques simples patrons, d'autres groupes de chercheurs ont noté plus de variation au niveau des patrons de couplage des membres (Coss et al, 1978; English, 1979; Wetzal et al, 1975; voir Halbertsma, 1983 pour une revue). Par exemple, English a étudié l'activité électromyographique chez le chat intact lors de la marche au sol afin de décrire les différents patrons de couplage (English, 1979). Il a

démontré que les membres homologues, homolatéraux et diagonaux n'étaient pas contrôlés de façon aussi rigide que dans l'hypothèse des programmes de couplage de base mentionnée plus haut et il n'a pas observé d'amble. Il a ainsi conclu que l'hypothèse de Miller et al (1975a,b) avait besoin d'être partiellement révisée. Il a été de ce fait proposé que la coordination inter-membre chez le chat intact puisse être contrôlée sur la base d'un nombre sélectif de patrons, mais que le fait d'avoir une certaine variabilité dans ces patrons permettait d'obtenir la flexibilité nécessaire à l'adaptation lors de situations variées (English, 1979; English et Lennard, 1982).

Patrons de coordination inter-membre dans les préparations réduites

Les mécanismes gouvernant la coordination inter-membre ne sont pas tout à fait connus. Il est possible de mettre en lumière certains de ces mécanismes en examinant les patrons de couplage entre les membres dans différentes préparations réduites (dans lesquelles une partie des signaux descendants ou ascendants sont absents). Par exemple, en observant les patrons de coordination inter-membre chez le chat décérébré marchant sur un tapis roulant, il a été démontré que ceux-ci sont similaires à ceux observés chez le chat intact. Malgré un traînement de la face dorsale de la patte pendant la phase de balancement, l'intervalle de couplage entre l'extension du membre postérieur et la flexion du membre antérieur ipsilatéral est principalement positif, tout comme chez le chat intact (Miller et al, 1975b). Ceci suggère que le cortex n'est pas essentiel pour la production des patrons de couplage entre les membres lors de la locomotion de base. De plus, une déafférentation complète des deux membres postérieurs chez le chat décérébré ne semble pas affecter le couplage entre les membres antérieurs et postérieurs, indiquant que les afférences périphériques ne sont pas non plus cruciales pour la locomotion de base.

Ces résultats ont été confirmés par des expériences en locomotion fictive chez le chat thalamique. Dans la plupart des enregistrements, un patron de coordination alterné entre les nerfs fléchisseurs des membres homologues et en phase entre les nerfs fléchisseurs des membres diagonaux a été observé et maintenu pour de longues périodes de temps (Orsal et al, 1990). Ce patron correspond aux formes de locomotion alternées (marche ou trot) observées chez le chat intact (English, 1979; Halbertsma et al, 1976; Miller et al, 1975a, b). Cependant, les bouffées des fléchisseurs des deux pattes antérieures étaient toujours en alternance, alors que celles des pattes postérieures pouvaient changer occasionnellement (Orsal et al, 1990). Ceci suggère que même si les principaux patrons de couplage entre les membres peuvent être reproduits en l'absence de l'influence des afférences périphériques, ces informations sont importantes pour la modulation et l'adaptation des patrons de coordination entre les membres antérieurs et postérieurs. En général, les résultats obtenus pendant la locomotion fictive étaient en accord avec l'hypothèse des programmes de base de Miller mentionnée plus tôt (Halbertsma et al, 1976; Miller et al, 1975a,b).

Globalement, les résultats obtenus chez ces préparations montrent que ni le cortex ni les afférences périphériques ne sont essentiels pour la production des patrons de couplage de base dans certaines circonstances et que des mécanismes spinaux pourraient suffire pour la médiation de ce couplage. Les prochains paragraphes procureront de plus amples informations sur les mécanismes susceptibles d'être impliqués dans ce processus au niveau de la moelle épinière, du tronc cérébral et du cortex.

Mécanismes neuronaux impliqués dans la coordination inter-membre

Mécanismes spinaux

Au début du XXe siècle, des expériences chez les chats spinaux ont démontré que ceux-ci pouvaient produire des épisodes de mouvements coordonnés des quatre membres ressemblant à la marche (Sherrington, 1910b). Lorsque les patrons de couplage inter-membre sont examinés chez les chats spinaux traités avec la nialamide et la L-DOPA, il est possible d'observer un couplage en phase et alterné au niveau des membres homolatéraux, ainsi que des transitions abruptes entre ces formes de couplage (Miller and Van Der Meché, 1976). Ces résultats confirment l'hypothèse que la moelle épinière contient les mécanismes nécessaires pour la coordination de base entre les quatre membres. Il a été proposé que des connections propriospinales puissent jouer un rôle important dans la coordination entre les membres antérieurs et postérieurs. En effet, quelques études ont démontré que les segments cervicaux et lombaires responsables respectivement des mouvements des membres antérieurs et postérieurs sont reliés entre eux par de longues connections propriospinales (Barilari et Kuypers, 1969; Sterling et Kuypers, 1968). De plus, la stimulation électrique des nerfs des pattes postérieures chez le chat spinal montre que ces connections peuvent relayer des réponses excitatrices ou inhibitrices notables dans les motoneurons innervant la musculature des membres antérieurs (Miller et al, 1973). La majorité des fibres propriospinales ascendantes et descendantes présentes le long de la moelle épinière sont distribuées bilatéralement (particulièrement les fibres descendantes) dans la substance grise intermédiaire et de façon préférentielle dans les parties centrale et dorsomédiale de la corne ventrale (Barilari et Kuypers, 1969).

De récentes expériences chez le rat néonatal (Juvin et al, 2005) et la tortue (Samara et Curie, 2008) montrent également un couplage entre les renflements cervical et lombaire

par des connections propriospinales. En utilisant la moelle épinière isolée du rat néonatal, Juvin et al (2005) ont séparé les générateurs de rythme cervical et lombaire par une barrière de Vaseline dont la localisation pouvait être modifiée et ont exposé les segments caudaux à la barrière à un mélange de 5-HT/NMA/DA. Leurs résultats ont révélé que plus la barrière est placée rostralement, plus la proportion de préparations montrant une activité rythmique lombo-cervicale augmente (Juvin et al, 2005). De plus, lorsque le mélange est appliqué aux segments rostraux à la barrière, aucune activité rythmique n'est obtenue au niveau des segments lombaires. Ceci suggère que les générateurs de rythme cervical et lombaire sont reliés entre eux par des connections propriospinales selon un gradient d'excitabilité caudo-rostral (Juvin et al, 2005). Des expériences chez le lapin curarisé pendant la locomotion fictive montrent également un entraînement du rythme des pattes antérieures par le générateur des pattes postérieures (Viala et Vidal, 1978).

Mécanismes du tronc cérébral

Lorsque les patrons de couplage inter-membre doivent être modifiés afin de naviguer en terrain irrégulier ou d'enjamber un obstacle, la contribution des centres supraspinaux est nécessaire. Il a été mentionné plus tôt dans l'introduction que le système médian relaie les signaux en provenance des centres supérieurs vers la moelle épinière par les voies réticulo et vestibulospinales, toutes deux impliquées dans le contrôle de la posture et possiblement dans la coordination entre les membres. Chez le chat, les projections réticulospinales originant de la formation réticulée se terminent dans les parties ventromédiale et ventrolatérale de la zone intermédiaire (Kuypers, 1964; Matsuyama et al, 2004; voir aussi Reed et al, 2008 chez le rat). Ces régions spinales donnent également naissance aux circuits propriospinaux reliant les segments lombaires et cervicaux, ce qui est en accord avec les découvertes de Barilari et Kuypers (1969) illustrant la distribution similaire des fibres propriospinales et des neurones réticulospinaux dans la moelle cervicale et lombosacrée. Donc, le système réticulospinal pourrait faciliter la coordination de

l'activité entre les membres pour le maintien de l'équilibre et de la posture lors de la locomotion et de l'exécution des mouvements volontaires.

Puisque le système réticulospinal reçoit également des signaux du système vestibulaire, il est fort probable qu'ils agissent en étroite collaboration l'un avec l'autre. En accord avec cette hypothèse, plusieurs études ont révélé une variété de déficits dans la coordination inter-membre suite à des lésions extensives des quadrants ventral et ventrolatéral de la moelle épinière, détruisant ainsi les voies réticulo et vestibulospinales (Bem et al, 1995; Brustein et Rossignol, 1998; Gorska et al, 1993). La nature, ainsi que la sévérité de ces déficits dépendent de l'étendue de la lésion. Par exemple, des lésions épargnant le funicule dorsolatéral ou ventral sur un côté induisent un changement dans le couplage des mouvements des membres antérieurs et postérieurs, tandis que des lésions détruisant pratiquement l'ensemble de la moelle induisent un déficit permanent au niveau de la durée des cycles de marche (Bem et al, 1995). Brustein et Rossignol (1998) ont noté que le déficit le plus important suite à ces lésions demeurerait un couplage inconsistant des membres homolatéraux pendant le cycle de marche.

Des expériences de microstimulation de la formation réticulée et des noyaux vestibulaires ont confirmé que leur activation dans différentes préparations entraînait des réponses au niveau des muscles de plusieurs membres (Drew, 1991b; Drew et Rossignol, 1990a,b; Rossignol et al, 1993; Orlovsky, 1972a). Pendant la locomotion sur un tapis roulant, la microstimulation de la formation réticulée produit des patrons complexes d'activation des muscles de la patte antérieure et postérieure, selon la phase du cycle de marche pendant laquelle la stimulation est appliquée (Drew, 1991b). Pendant la locomotion fictive, cette stimulation produit des réponses dans les membres antérieurs et postérieurs qui sont modulées avec l'activité locomotrice de façon similaire à ce que l'on observe chez le chat intact (Perreault et al, 1993, 1994). De plus, de longs trains de stimuli produisent des

changements dans la durée des cycles et une réinitialisation du rythme locomoteur des quatre membres. Il a été suggéré que la formation réticulée médiane puisse être responsable de la régulation du synchronisme et de la coordination de l'activité musculaire dans plusieurs membres (Perreault et al, 1994). Le rôle du système vestibulospinal pendant la locomotion n'est pas très documenté, particulièrement en ce qui concerne le couplage entre les membres. Néanmoins, des réponses au niveau des muscles extenseurs de la patte postérieure ont été observées suite à la microstimulation des noyaux vestibulaires chez le chat décérébré (Orlovsky, 1972a).

Des enregistrements de neurones réticulospinaux chez le chat intact pendant la marche non restreinte sur une surface plane (Drew et al, 1986; Matsuyama et Drew, 2000a) ou inclinée (Matsuyama et Drew, 2000b) ont démontré que plusieurs de ces neurones montraient un patron de décharge consistant en de multiples bouffées d'activité covariant avec l'activité musculaire de plus d'un membre. Les auteurs ont suggéré que ce patron pouvait refléter la sélection de groupes de muscles dans différents membres agissant ensemble afin de produire des réponses posturales coordonnées lors de la locomotion et possiblement influencer la coordination entre les membres. À l'opposé, les enregistrements de neurones vestibulospinaux dans les mêmes conditions suggèrent que ceux-ci contribuent à la régulation globale de l'activité des extenseurs dans plusieurs membres et que le patron de couplage inter-membre influence grandement le synchronisme de leur décharge (Matsuyama et Drew, 2000a,b). Inversement, il est également possible que la décharge des neurones vestibulospinaux influence les patrons de couplage entre les membres. De ce fait, ces deux voies semblent procurer les signaux nécessaires à la régulation de la coordination entre les membres, mais la différence au niveau des réponses obtenues suite à la microstimulation et aux enregistrements neuronaux suggère que la contribution de la voie vestibulospinale à la coordination inter-membre soit moins spécifique que celle de la voie réticulospinale.

Mécanismes corticaux

Puisque les chats décérébrés et spinaux peuvent tout de même produire des patrons complexes de couplage entre les membres, la contribution du cortex ne semble pas essentielle pour la coordination inter-membre pendant la locomotion de base. Par exemple, Eidelberg et Yu (1981) n'ont noté aucun changement au niveau de la coordination inter-membre pendant la marche sur un tapis roulant suite à l'ablation bilatérale du cortex rostral au sillon *ansate* ou suite à une section de la voie pyramidale chez le chat. Le fait que différents patrons de couplage inter-membre puissent être recréés en locomotion fictive laisse suggérer que les afférences périphériques ne sont pas non plus essentielles. Par contre, les signaux en provenance de la périphérie ont la capacité d'influencer les processus corticaux impliqués dans la modification des patrons de couplage. En effet, English (1980) a rapporté que des lésions des colonnes dorsales transmettant l'information concernant le toucher et la proprioception au cortex somatosensoriel, entraînent des modifications dans les patrons de coordination des membres homolatéraux, suggérant que les voies des colonnes dorsales contribuent au couplage entre les membres. Cependant, la voie spinocérébelleuse dorsale ne semble pas jouer un rôle significatif, puisqu'une section de celle-ci n'a pas d'influence sur les patrons de couplage (English, 1985). Jiang et Drew (1996) ont également remarqué des changements au niveau temporel dans la coordination entre les membres homolatéraux suite à des lésions des funicules dorsolatéraux et/ou des colonnes dorsales. Par contre, le plus notable déficit semble être un changement dans la coordination intra-membre, c'est-à-dire la coordination entre les différents segments d'un seul membre, ainsi qu'une perte de contrôle au niveau des muscles distaux (Jiang et Drew, 1996). Il semble ainsi que le cortex perd la capacité de coordonner de façon adéquate le couplage entre les membres en l'absence d'information concernant l'état des membres.

L'enjambement d'un obstacle chez les quadrupèdes nécessite un synchronisme précis de la modification de l'activité des membres antérieurs et postérieurs afin de négocier l'obstacle correctement. Conséquemment, une parfaite coordination entre les quatre membres est particulièrement importante, ainsi qu'une estimation de la localisation de chaque membre par rapport aux autres et à l'obstacle. Il existe peu d'informations concernant la façon dont s'y prend le cortex pour coordonner les mouvements de plusieurs membres et peu d'études ont exploré cet aspect au niveau neuronal. Comme il a été mentionné plus tôt dans l'introduction, Drew et collègues ont examiné la décharge des neurones moteurs corticaux pendant la locomotion avec enjambement d'obstacles chez le chat intact (Drew, 1993; Widajewicz et al, 1994). Ils ont démontré que ces neurones augmentent leur fréquence de décharge lorsque la patte antérieure ou postérieure controlatérale, selon le site cortical de l'enregistrement, enjambe un obstacle. Une observation additionnelle de Widajewicz et al (1994) était qu'une faible proportion de neurones moteurs corticaux montrait une augmentation de leur fréquence de décharge reliée à l'enjambement de l'obstacle à la fois par la patte antérieure et la patte postérieure (Widajewicz et al, 1994). Donc, ces neurones pourraient être impliqués dans le contrôle du couplage entre les membres pendant les modifications volontaires de la marche et la négociation d'obstacles. Cependant, une relation entre la décharge des neurones du cortex moteur et les multiples patrons de couplage inter-membre n'a pas été testée. Ainsi, d'autres régions corticales sont certainement impliquées conjointement avec le cortex moteur dans ce processus. Chez l'humain et le primate, l'aire motrice supplémentaire, les cortex prémoteur et pariétal, ainsi que le cervelet sont tous impliqués dans la coordination bimanuelle (Kermadi et al, 2000; Sadato et al, 1997; Wenderoth et al, 2006). Bien que ces études se soient concentrées exclusivement sur les mouvements des membres supérieurs, quelques-unes de ces aires sont certainement impliquées dans le couplage inter-membre chez les espèces quadrupèdes comme le chat. Le chapitre 3 de cette thèse présente des évidences de l'importance du CPP pour la coordination entre les membres antérieurs et postérieurs pendant l'enjambement d'obstacles.

Mémoire de travail

Comme il a été expliqué dans la section précédente, les animaux, incluant les humains, ont besoin de coordonner les mouvements de plusieurs membres afin de naviguer dans leur environnement, particulièrement lors de la négociation d'un obstacle. Les informations visuelles sont utilisées en temps réel pour maintenir un patron locomoteur adapté à la tâche, mais ne sont plus disponibles lorsque l'obstacle est sous le corps. Mohagheghi et al (2004) ont proposé que le feedback proprioceptif concernant la position des membres pendant la phase d'approche est reconstruit à l'aide des informations visuelles acquises lors de l'échantillonnage dynamique initial et gardées en mémoire et que ceci est suffisant pour guider la trajectoire des deux jambes lors de l'enjambement d'un obstacle. Cela suggère qu'une trace mnésique de l'obstacle est conservée au niveau du cerveau jusqu'à ce que les critères d'exécution de la tâche soient satisfaits. Chez les quadrupèdes, cette conservation de la trace mnésique est cruciale pour guider les mouvements des membres postérieurs lors de l'enjambement d'un obstacle.

Concept de mémoire de travail

Les concepts de mémoire à court terme et mémoire à long terme existent depuis bien longtemps et sont fondamentaux pour les disciplines des neurosciences et de la psychologie. Au cours de la dernière décennie, le terme *mémoire à court terme* a été remplacé par *mémoire de travail* et reflète la capacité de maintenir en mémoire une quantité d'information limitée pour une courte période de temps et qui peut être utilisée pour la réalisation de tâches cognitives ou la performance d'une action. La mémoire de travail se distingue de la mémoire à long terme, qui se réfère à un système comprenant une imposante capacité d'emmagasinage (Baddeley, 2003; Shrager et al, 2008). Au niveau des

mécanismes neuronaux, il semble que la mémoire de travail soit supportée par des neurones appelés *cellules mémoire*, qui montrent une activation soutenue pendant la période de mémorisation d'un stimulus sensoriel pour la réalisation d'une commande motrice (Zhou et al, 2007). De telles cellules ont été découvertes dans le cortex préfrontal (Fuster and Alexander, 1971; Miller et al, 1996; Takeda et Funahashi, 2002), ainsi que dans le CPP. Des neurones du CPP peuvent retenir de l'information à propos d'un stimulus pendant une période de délai et l'utiliser pour effectuer une action. Ceci a été démontré lors de tâches de saccades retardées (Gnadt et Andersen, 1988; Mazzoni et al, 1996) et lors de tâches d'instruction-délai pour des mouvements du bras (Crammond et Kalaska, 1989; Ferraina et Bianchi, 1994; Johnson et al, 1996; Kalaska, 1996; Kalaska et Crammond, 1995). Dans ces études, la durée de l'intervalle de délai est de l'ordre de millisecondes à quelques secondes, tout au plus.

Un concept intimement relié à la mémoire de travail pendant les tâches motrices est la *permanence de l'objet*. La permanence de l'objet est définie comme la certitude qu'un objet continue d'exister, même s'il n'est plus visible. Ce concept a été initialement décrit chez l'enfant en développement par Piaget et a été démontré plus récemment au niveau neuronal par Graziano et al (1997). Ils ont découvert chez le primate une population de neurones au niveau du cortex prémoteur ventral activée par la présence et la localisation de stimuli visuels près du corps. Ces neurones déchargent lorsque le singe fixe un objet et cessent de décharger lorsque l'objet est retiré. De plus, si l'objet est retiré après extinction de l'éclairage dans la pièce, les neurones continuent de décharger jusqu'à ce que l'animal constate que l'objet a disparu (Graziano et al, 1997). Ces cellules ou des cellules présentant des propriétés similaires pourraient être impliquées dans l'encodage et la rétention d'information au sujet d'un objet pour le guidage d'une action future.

Chez le chat, il a été prouvé qu'une représentation mentale de la localisation d'objets cachés pouvait être encodée et maintenue, mais que la qualité de celle-ci déclinait rapidement dans les premières trente secondes (Fiset et Doré, 2006). Lorsqu'un chat marche dans un corridor encombré d'objets, il peut exécuter trois à quatre pas lorsque les lumières s'éteignent, suggérant qu'ils ont la capacité d'emmagasiner des programmes moteurs servant au guidage de futures actions basés sur l'information gardée en mémoire (Wilkinson et Sherk, 2005). Malheureusement, la plupart des études sur la mémoire de travail ne se sont pas concentrées sur la capacité de maintenir l'information pour de plus longues périodes de temps. Par conséquent, les mécanismes neuronaux qui sous-tendent la persistance des informations gardées en mémoire de travail sont toujours relativement inconnus. Est-ce que des aires comme le cortex prémoteur ou le CPP peuvent montrer une correspondance entre la décharge neuronale et le maintien en mémoire de l'information sur de plus longues périodes ? Les paragraphes suivants lèveront le voile sur la façon dont les futurs mouvements des membres sont exécutés pendant une tâche locomotrice et à quel endroit l'information nécessaire est emmagasinée.

Mémoire de travail pendant la locomotion

Lorsque le chat doit enjamber un obstacle pendant la locomotion, il doit s'assurer que les mouvements de ses quatre membres sont contrôlés avec précision afin de négocier l'obstacle sans le heurter. Le guidage des modifications de la trajectoire des pattes postérieures doit être basé sur un rappel des caractéristiques de l'obstacle, puisque la vision de celui-ci est déjà obstruée. Malgré le fait que cette information soit gardée en mémoire de travail seulement pendant le temps requis par les pattes postérieures pour négocier l'obstacle (courte période de temps), certaines expériences en laboratoire ont démontré que l'information pouvait être maintenue sur de beaucoup plus longues périodes. Dans une série d'expériences particulièrement élégantes, McVea et Pearson (2006, 2007, 2009) ont montré que les caractéristiques d'un obstacle peuvent être maintenues en mémoire de travail

pendant plusieurs minutes. Des chats ont été entraînés à marcher le long d'un corridor et à enjamber un obstacle fixe avec les pattes antérieures, mais pas avec les pattes postérieures, l'obstacle étant ainsi positionné sous le corps de l'animal (McVea et Pearson, 2006). Pendant que le chat était maintenu en place grâce à la présence de nourriture, l'obstacle était abaissé à travers une fente dans la surface de marche suite à un délai variable, jusqu'à ce qu'il disparaisse complètement sans que l'animal ne s'en aperçoive. Lorsque le chat était encouragé à reprendre la marche, les pattes postérieures enjambaient l'obstacle comme s'il était toujours présent, même après un délai de cinq minutes.

Ces expériences suggèrent qu'une trace mnésique de la présence et de la localisation d'un obstacle peut être maintenue après que les pattes antérieures aient négocié l'obstacle et être utilisée pour guider les mouvements des pattes postérieures. Deux points majeurs émergent de cette étude. Premièrement, ces traces mnésiques sont extrêmement persistantes, ce qui contraste avec les résultats des autres études sur la mémoire de travail et la permanence de l'objet. Deuxièmement, les traces mnésiques reflètent les détails et la localisation de l'obstacle. Ceci a été démontré par le fait que la trajectoire de la patte suite à la période de délai dépend de la hauteur de l'obstacle et de la distance de la patte par rapport à l'obstacle lors de l'initiation du mouvement (McVea et Pearson, 2006).

Des expériences supplémentaires lors de la même tâche ont démontré que la vision ne semble pas essentielle pour l'encodage de l'information concernant un obstacle, mais que le fait d'enjamber celui-ci avec les pattes antérieures est un facteur déterminant pour la rétention des caractéristiques de l'obstacle (McVea et Pearson, 2007). Lorsque le chat s'arrête devant l'obstacle sans l'enjamber pour une certaine période de temps et reprend sa progression par la suite, la trajectoire des membres postérieurs lors de l'enjambement n'est pas aussi élevée et il y a souvent une perte complète de la trace mnésique, ce qui contraste avec la situation dans laquelle le chat est arrêté lorsque l'obstacle est sous le corps.

Lorsqu'un bâton est placé de façon à interférer avec la trajectoire des pattes antérieures pendant la période de délai, l'animal corrige leur trajectoire après avoir heurté le bâton. Par contre, si l'animal est arrêté une fois de plus avant que les pattes postérieures aient négociées le bâton et reprend sa progression après une deuxième période de délai pendant laquelle celui-ci est retiré, les pattes postérieures effectuent une modification de leur trajectoire afin de négocier le bâton sans le heurter (McVea et Pearson, 2007). Par conséquent, ces résultats suggèrent que l'emmagasinage à plus long terme de la trace mnésique dépend de l'enjambement de l'obstacle par les membres antérieurs, mais pas nécessairement de la vision directe de celui-ci. Les auteurs proposent qu'une copie de la commande motrice responsable du mouvement des membres antérieurs pendant l'enjambement d'un obstacle soit utilisée pour la mise à jour de la position de l'obstacle par rapport à l'animal (McVea et Pearson, 2007). Il est important de mentionner par contre que les informations visuelles acquises à l'avance de la modification de la marche sont cruciales pour une planification adéquate d'un enjambement d'obstacle.

Récemment, Wishaw et al (2008) ont reproduit les expériences de McVea et Pearson chez le cheval. Leurs résultats montrent que, comme le chat, le cheval a la capacité de maintenir en mémoire les caractéristiques et la localisation d'un obstacle jusqu'à ce que les pattes postérieures l'aient enjambé. De plus, parce que le cheval est plus enclin à demeurer immobile pour de longues périodes de temps, ils ont observé que la trace mnésique est toujours présente après un délai de quinze minutes (Wishaw et al, 2008). Par contre, ils ont également reporté que la levée des pattes postérieures n'est pas aussi dépendante de l'enjambement de l'obstacle par les pattes antérieures comme c'est le cas chez le chat. Puisque l'enjambement d'un obstacle par les pattes postérieures n'était jamais observé suite à une pause à un endroit où un obstacle n'avait pas déjà été présenté auparavant, il a été suggéré que l'enjambement par les pattes postérieures chez le cheval soit influencé par la mémoire de la localisation de l'obstacle. En effet, lorsque le cheval est repositionné à un endroit où un obstacle a été présenté auparavant, une levée des pattes

postérieures est observée (Whishaw et al, 2008). En combinant les résultats présentés ci-haut avec ceux de McVea et Pearson, on en déduit que le guidage des mouvements des pattes postérieures pour négocier un obstacle est basé sur une trace mnésique des caractéristiques et de la localisation de l'obstacle et sur le mouvement des pattes antérieures qui enjambent l'obstacle. Il semble cependant que différents types de procédés mnémoniques puissent médier ce processus. Une investigation plus approfondie du sujet est nécessaire.

Structures corticales impliquées dans la mémoire de travail

Les évidences citées dans les précédents paragraphes montrent que l'encodage de la localisation d'un objet peut être maintenu pour de courtes et de plus longues périodes de temps (Fiset et Doré, 2006; Graziano et al, 1997; McVea et Pearson, 2006, 2007, 2009; Wilkinson et Sherk 2005). De plus, pendant la locomotion, la trace mnésique des caractéristiques et de la localisation d'un obstacle peut être formée lors de l'enjambement de cet obstacle par les pattes antérieures et utilisée pour le guidage des futurs mouvements des pattes postérieures. À quel endroit exact du cerveau et comment cette trace mnésique est maintenue n'est toujours pas connu. De nombreuses structures corticales jouent certainement un rôle dans l'encodage et la rétention de cette trace. Par exemple, chez l'humain et le primate, le cortex préfrontal dorsolatéral est reconnu pour son implication dans de multiples processus cognitifs, incluant la mémoire de travail (Levy et Goldman-Rakic, 1999; voir Tanji et Hoshi, 2008 pour une revue de la littérature). Il a été démontré que des lésions de cette région affectent la performance des singes dans des tâches de mémoire de travail reliées au domaine spatial (Levy et Goldman-Rakic, 1999). Par contre, il semble que le rôle du cortex préfrontal dorsolatéral dans ces tâches soit de contrôler des processus comme l'attention, la sélection des réponses et même la planification des mouvements (Tanji et Hoshi, 2008).

Dans une étude toute récente, McVea et al (2009) ont démontré l'importance de l'aire 5 du CPP chez le chat pour le maintien à plus long terme de traces mnésiques concernant les caractéristiques d'un obstacle. En observant la performance des animaux lors de la tâche de négociation d'un obstacle fixe avant et après des lésions bilatérales de l'aire 5, ils ont remarqué que la capacité de l'animal à se remémorer la taille de l'obstacle enjambé par les pattes antérieures est sévèrement affectée par ces lésions. En effet, une perte complète de la trace mnésique suite à des délais de plus de cinq secondes a été observée, ce qui contraste avec les résultats chez le chat intact montrant que la trace mnésique peut être maintenue pendant plusieurs minutes (McVea et al, 2009). Une observation pour le moins surprenante est que celle-ci n'est pas perdue pour des délais de moins de deux secondes. Les auteurs ont suggéré un modèle afin d'expliquer le guidage des mouvements des pattes postérieures. L'emmagasinage à court terme des traces mnésiques se ferait à l'extérieur de l'aire 5, basé sur l'information visuelle acquise pendant la phase d'approche. Cette information serait utilisée pour produire la modification de trajectoire des membres antérieurs et postérieurs lors du passage d'un obstacle. De plus, ils proposent que l'aire 5 reçoit un signal concernant l'augmentation de l'activité au niveau du membre antérieur pendant l'enjambement de l'obstacle, ce qui résulte en un maintien de l'activité neuronale lorsqu'un obstacle est placé sous le corps de l'animal. Finalement, cette activité soutenue des neurones de l'aire 5 entraîne le maintien de la trace mnésique générée à l'extérieur de cette aire jusqu'à ce que les membres postérieurs aient effectué l'enjambement (McVea et al, 2009). Par conséquent, il semble que l'aire 5 du CPP chez le chat soit impliquée dans le maintien à plus long terme de la trace mnésique concernant les caractéristiques d'un obstacle. Des expériences supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer l'ampleur de son rôle dans le maintien à court terme des traces mnésiques et d'obtenir plus d'informations sur les mécanismes neuronaux qui sous-tendent ces processus.

Hypothèses de recherche

L'information détaillée dans la revue de littérature montre que la vision est essentielle pour la navigation en terrain irrégulier. Elle procure les informations nécessaires à propos d'obstacles potentiels obstruant la voie, comme leur taille, forme et position qui sont ensuite utilisées pour planifier et contrôler le placement du pied et la trajectoire du membre. Les modifications volontaires de la marche sont sous le contrôle des centres supraspinaux et le cortex moteur est responsable de l'exécution précise des modifications du rythme locomoteur de base. Chez le chat, il a été démontré que les neurones moteurs corticaux augmentent leur fréquence de décharge lors de l'enjambement d'un obstacle attaché à la ceinture d'un tapis roulant. Cependant, le cortex moteur ne semble pas être impliqué dans la planification de ces modifications de la marche. De nombreuses études chez le primate et quelques évidences chez le chat ont souligné l'importance du cortex pariétal postérieur dans l'intégration de l'information visuelle et somatosensorielle pour la planification et le guidage des mouvements d'atteinte vers une cible. À l'opposé, très peu d'informations sont disponibles quant à son rôle pendant la locomotion et la négociation d'obstacles. Par conséquent, nous avons décidé d'étudier le rôle du CCP dans la planification des modifications volontaires de la marche sous guidage visuel.

- *Notre première hypothèse est que le CCP du chat est impliqué dans la planification du placement précis du pied pendant la marche sous guidage visuel.*

Pour tester cette hypothèse, nous avons effectué une lésion au niveau de l'aire 5 et examiné la stratégie comportementale de l'animal et le placement de la patte avant et après la lésion dans une tâche dans laquelle le chat est entraîné à enjamber des obstacles attachés à la

ceinture d'un tapis roulant. Les détails de nos expériences et analyses sont présentés au chapitre 2.

- *Nous avons ensuite proposé que le CPP soit impliqué dans la coordination de l'activité des membres antérieurs et postérieurs pendant les modifications de la marche.*

Pour tester cette deuxième hypothèse, nous avons effectué des enregistrements de l'activité neuronale de l'aire 5 lors de la même tâche d'enjambement d'obstacles. Se référer au chapitre 3 pour plus de détails.

- *Nous avons proposé que l'aire 5 du CPP soit impliquée dans la rétention des caractéristiques d'un obstacle utilisées pour le guidage des futurs mouvements des pattes postérieures.*

Afin de tester cette hypothèse, nous avons enregistré l'activité des neurones des mêmes régions de l'aire 5 que précédemment pendant la tâche d'enjambement sur le tapis roulant et la tâche de mémoire de travail de McVea et Pearson (2006). Se référer également au chapitre 3 pour plus de détails.

Chapitre 2

Lesions of Area 5 of the Posterior Parietal Cortex in the Cat Produce Errors in the Accuracy of Paw Placement during Visually Guided Locomotion

By

Kim Lajoie¹

and

Trevor Drew¹

¹Department of Physiology
Université de Montréal
P.O. Box 6128, Succ centre-ville
Montréal, Québec, H3C 3J7
Canada

Author for Correspondence

Dr. Trevor Drew
(Address as above)
Tel: (514) 343-7061
Fax: (514) 343-6113

Journal of Neurophysiology 2007

Abstract: 245 words

Text Pages: 20

Figures: 11

Tables: 1

Abstract

We developed a novel locomotor task in which cats step over obstacles that move at a different speed from that of the treadmill on which the cat is walking: we refer to this as a visual dissociation locomotion task. Slowing the speed of the obstacle with respect to that of the treadmill sometimes led to a major change in strategy so that cats made two steps with the hindlimbs before stepping over the obstacle (double step strategy) instead of the single step (standard strategy) observed when the obstacle was at the same speed as the treadmill. In addition, in the step preceding the step over the obstacle, the paws were placed significantly closer to the obstacle in the visual dissociation task than when the treadmill and the obstacle were at the same speed. After unilateral lesion of area 5 of the posterior parietal cortex (PPC), the cats frequently hit the obstacle as they stepped over it, especially in the visual dissociation task. This locomotor deficit was linked to significant differences in the location in which the forelimbs were placed in the step preceding that over the obstacle compared with the prelesion control. Cats also frequently hit the obstacle with their hindlimbs even when the forelimbs negotiated the obstacle successfully; this suggests an important role for the posterior parietal cortex in the coordination of the forelimbs and hindlimbs. Together, these results suggest an important contribution of the PPC to the planning of visually guided gait modifications.

Introduction

Visual information is critical for planning the modifications of gait that are necessary to walk over irregular terrain. Vision provides information on the size, shape, location, and distance (or time to contact) of an obstacle in one's path, and this information is used to modify both the limb trajectory and where the foot is placed. For example, experiments in humans performing obstacle avoidance tasks or during long jumping have shown that preparatory adjustments to ensure appropriate foot positioning are made in the last few steps preceding the step over an obstacle and are highly dependent on visual cues about the target (Lee et al. 1977, 1982; Mohagheghi et al. 2004; Montagne et al. 2000; Moraes et al. 2004; Patla and Greig 2006; Patla and Vickers 1997).

In the cat, it has been shown that motor cortical neurons increase their discharge when cats modify their gait to step over obstacles attached to a treadmill belt (Drew 1988, 1993) but not in the cycles that precede the gait modification (Drew 1993; Drew et al. 1996). The motor cortex therefore seems to be primarily responsible for the execution of voluntary gait modifications and not for their planning. One candidate area that could contribute to the planning of these changes in gait is the posterior parietal cortex (PPC, areas 5 and 7), which is a site of integration of visual and somatosensory information (Beloozerova and Sirota 2003; Dubner 1966; Thompson et al. 1963) and which has strong projections to the motor cortex in the cat (Andujar and Drew 2005; Babb et al. 1984; Ghosh 1997; Kakei et al. 1997; Waters et al. 1982a,b; Yumiya and Ghez 1984). Moreover, there is abundant information from experiments in primates to suggest that the PPC plays an essential role in the visuomotor transformations used to guide reaching and grasping (Andersen 1997; Burnod et al. 1999; Goodale 1996; Goodale and Milner 1992; Jeannerod et al. 1995; Kalaska 1996; Quiroga et al. 2006; Rizzolatti and Luppino 2001).

It is probable that the PPC makes a similar contribution in the cat. For example, Roelfsema et al. (1997) have shown that oscillatory activity in the visual, parietal, and

motor cortices is synchronized during a visually guided reaching task, suggesting a contribution of the PPC to visually guided movements in the cat. More pertinently, Fabre and Buser (1981) showed that damage to the anterior suprasylvian cortex, including parts of area 5 and 7, led to deficits in reaching to a moving target but not to a stationary target. During locomotion, Beloozerova and Sirota (2003) have shown neurons in parietal area 5 that receive and integrate information about the heterogeneity of the surface on which the animal is walking and modify their discharge accordingly.

Together, these experiments suggest that the PPC in the cat contributes to motor control in general and locomotion in particular, especially when there is a need to adapt gait or modify movement to take into account a moving target. The nature of this contribution during locomotion, however, remains poorly understood. As part of a program to better elucidate the PPC contribution to visually guided locomotion, we developed a novel locomotor task in which the speed of obstacles attached to a moving belt can be varied independently of the speed of the treadmill on which the cat is walking (visual dissociation task). This task may be considered to be analogous to the situation in which a subject must step over a moving obstacle, such as a rolling ball, or to the task used by Fabre and Buser (1981), in which cats reached to a moving object. In this visual dissociation condition, the cats must integrate information about the speed of the obstacle, which can be obtained only by using vision, with information about self-motion, obtained both from visual and proprioceptive cues. As a result, the visual dissociation task provides a greater challenge to the cat than the situation that we have used in the past in which the treadmill and the obstacles are at the same speed (Drew 1993). This latter task may be considered to be more analogous to the simpler situation in which a subject steps over a stationary obstacle or reaches to a static object.

As a first step to study the functions of the PPC in visually guided locomotion, we undertook a lesion study to examine the deficits produced when cats modify their gait to step over the obstacles. The study shows that the behavioral strategy adopted by the cats is

modified in the visual dissociation task and that unilateral damage to area 5 of the PPC results in locomotor deficits that are likewise amplified in this condition.

Results from this work have been published in abstract form (Lajoie and Drew 2005).

Methods

Task and Training

Three adult male cats (4.3–7 kg) were trained over a period of 2–3 months to step over obstacles attached to a moving treadmill belt. In the initial part of the training, the speed of the treadmill and that of the obstacles was identical and was fixed at 0.5 m/s. The second part of the training consisted in changing the speed of the obstacles over a continuum of speeds ranging from 0.3 to 0.6 m/s while the speed at which the cats walked remained constant (the visual dissociation condition). Cats adapted to this condition very quickly and successfully negotiated the obstacles with their forelimbs from the very first trial. However, they occasionally hit the obstacles with their hindlimbs in these first trials as they, presumably, failed to take into account the modified time taken for the obstacle to pass under the body (see results). It was also noticeable that the cats made larger and more variable changes in step cycle duration in the steps preceding the step over the obstacle in the first days of training in this condition (these data were not quantitatively analyzed). Training in the visual dissociation task continued over a period of ~1 mo until the animals were capable of stable locomotion for periods of 15–20 min. 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. Surgery was carried out in aseptic conditions and under general anesthesia. Cats were pretreated with an initial intramuscular dose of ketamine (11 mg/kg), acepromazine maleate (atracvet, 0.005 mg/kg), and glycopyrrolate (0.01 mg/kg), and

anesthesia was maintained after intubation with isoflurane (2–3% with oxygen). The cats were placed in a stereotaxic apparatus using atraumatic ear bars; petroleum jelly was placed on the cornea to prevent drying. Temperature was monitored continuously with a rectal probe and was maintained with a heating blanket. Fluids were administered through an intravenous line and antibiotics (penicillin, 40,000 IU/kg) and an analgesic (buprenorphine, 5 μ g/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 (l) and right (r) fore- and hindlimbs to record EMG activity. In the forelimb, these muscles always included the cleidobrachialis (CIB), the teres major (TrM), and the triceps brachii (lateral head, TriL). In the hindlimb, muscles always included the anterior head of the sartorius (Srt), the semitendinosus (St), and the vastus lateralis (VL). The skin was sutured around the cranial implant, and cats were placed in an incubator to recover. An analgesic (buprenorphine, 5 μ g/kg) was administered for the following 48–72 h, and antibiotics were given daily for the duration of the experiment.

Protocol

Experiments were carried out three to five times a week, and each session lasted \sim 2 h. Video recordings of all sessions were taken using a Panasonic WV-CL920 color CCTV camera (60 frames/s) and were synchronized with EMG data by means of a digital time code. Light reflecting markers were placed on the skin of the left forelimb over the following bony landmarks: the spine of the scapula, the head of the humerus, the olecranon process, the proximal end of the metacarpals, the proximal phalanges, and the tip of the distal phalanx. In the hindlimb, the markers included the ilium, the greater trochanter of the femur, the estimated center of the knee joint, the lateral malleolus, the tarsometatarsal joints, and the tip of the third digit.

Recordings were made while the cat walked on a custom-designed treadmill to which two obstacles were attached. One obstacle was cylindrical with a diameter of either 8 (cat PCM4) or 10 cm (cats PCM1 and PCM3). The other obstacle was smaller and either cylindrical (diameter 5 cm: cats PCM3 and PCM4) or rectangular (5 cm high by 8 cm wide: cat PCM1). Recordings were initially made when the speed of the treadmill and that of the obstacles was equal (0.5–0.5 m/s) for ~15 min or until cats had made 10–15 steps over each obstacle with each forelimb leading. We changed the speed of the obstacles and repeated the recordings. The two obstacles were set at equal distance on the treadmill belt (300 cm apart), and cats always took at least five steps between the time that the obstacle became visible to them and the time that they stepped over it. Signals for EMGs were amplified, filtered at 100 Hz to 3 KHz, and stored on a computer at a sampling frequency of 1 KHz.

Lesion procedures

After a period of control recordings of ~2–4 weeks, the cats were anesthetized and prepared for surgery. Methylprednisolone sodium succinate (Solumedrol, 30 mg/kg) was administered to minimize cerebral edema. A craniotomy was made to allow access to the posterior parietal cortex, which was identified by the characteristic shape of the ansate sulcus. Blood vessels around the area to be lesioned were cauterized, and the lesion was subsequently made by aspiration. Unilateral lesions of the PPC were made in the left hemisphere for cat PCM3 and in the right hemisphere for cats PCM1 and PCM4. The cortex was covered with a hemostatic material (gelfoam), and dental acrylic was used to close the craniotomy. Cats were placed in an incubator to recover and were retested for a period of ≤ 2 months after this lesion.

Data analysis

Data were selected for analysis from sessions with prolonged periods of stable locomotion as determined from examination of the videotapes of each experiment. For the kinematic analysis, data were digitized from the videotape using a MiroVideo DC30 series card. This card maintained the separation of each image into two fields so that the time between fields was 16.77 ms (1/60 s). We used a custom program to measure predetermined events from the images, classified according to the type of obstacle. These included 1) the step cycle in which cats stepped over an obstacle; 2) the height at which each paw passed over the obstacle; 3) which forelimb was the first to step over the obstacle; 4) the strategy used to negotiate the obstacle; and 5) the placement of each paw with respect to the obstacle for the entire step over the obstacle, as well as one step before and one step after. This information was transferred to a commercial program (Systat V9.0) for statistical analysis. A two-way ANOVA was used to compare paw placement on the treadmill with respect to the obstacle in different conditions before and after the lesions. For the EMG data, an interactive program was used to identify the onset and offset of EMG activity and to identify the cycles preceding, during, and subsequent to the gait modification. This information was transferred to a custom program for statistical analysis.

Histology

On completion of each experiment, cats were anesthetized with pentobarbital sodium (40 mg/kg, ip) and perfused with formalin per cardia. The brain was removed and photographed. It was sectioned (40 μ m) in the sagittal plane and stained with cresyl violet.

Results

Prelesion locomotion

Kinematic and EMG data before the PPC lesion were recorded from each of the three cats for periods of ≥ 18 days. In the following subsections treating this prelesion period, data are presented only for the situation in which the right forelimb was the first (lead) limb to step over the obstacle. The strategies and results were identical in all important aspects when the left limb led.

Behavioral strategies

As shown previously by Widajewicz et al. (1994), when cats step over obstacles in their path, they use a strategy in which the first (leading) hindlimb to step over the obstacle is always ipsilateral to the leading forelimb; we refer to this as the standard strategy. This strategy is shown in Fig. 1A for the control condition when the speed of the obstacles was equal to that of the treadmill (0.5 m/s). In this example, the right forelimb (RFL) was the first (lead) limb to step over the obstacle (*top*), followed by the left forelimb (LFL, *middle*). The cat stepped over the obstacle with the right hindlimb (RHL, *bottom*) and finally with the left hindlimb (LHL). This sequence can be clearly seen in the simultaneously obtained EMG recordings in which increased activation of the rTrM precedes that in the lTrM and is followed in sequence by activity in the rSt and lSt (Fig. 1B).

When we decreased the speed of the obstacles with respect to the speed at which the cats were walking (the visual dissociation task), the obstacles took more time to pass under the cats' body. Therefore cats had to adjust their gait to take this extra time into account. Theoretically, they could adapt to this increased time of passage by delaying the onset of

hindlimb swing, increasing the duration of the hindlimb swing, or a combination of both. In practice, inspection of the video recordings and analysis of the EMG patterns suggested that all of the cats primarily adapted by increasing the duration of the hindlimb swing rather than the time of onset of hindlimb swing. This is shown by several related findings. Fig. 2A, for example, shows tracings taken from video recordings showing the relative position of the limbs and the obstacle for three different combinations of treadmill and obstacle speed. It shows that, in the normal situation (treadmill and obstacle both at 0.5 m/s), the obstacle had advanced halfway under the body at the moment of the right hindlimb swing onset. However, when the speed of the obstacles was slowed, the obstacle advanced progressively less far under the body at right hindlimb swing onset. This suggests that the onset of the hindlimb swing was determined by the time of passage of the forelimbs over the obstacle. That this is probably the case is shown by Fig. 2, *B (left)* and *C*, which show the relative onset of activity in the knee flexor, rSt, with respect to the end of the period of activity in the shoulder protractor, ICIB. The delay between these two events was almost constant across the range of obstacle speeds used (Fig. 2C). Only at the slowest speed used (0.35 m/s) was there a slight decrease in this relationship. As such, the cat must compensate for the increased time of passage of the obstacle by increasing the right hindlimb swing. This is shown by Fig. 2, *B (middle)* and *D*, which show a relative increase in the duration of the Srt as obstacle speed is decreased. Fig. 2, *B (right)* and *E*, shows that there is likewise a linear increase in the phase of the end of the rSrt activity (with respect to ICIB onset) as obstacle speed decreased.

When the obstacles were slowed to 0.35 m/s, the cats were frequently unable to use the standard strategy shown in Figs. 1 and 2. Instead, we observed a different strategy that we refer to as a double step strategy because the hindlimb on the same side as the lead forelimb takes an extra step before passing over the obstacle. As shown in Fig. 3A for the condition in which the RFL leads, the gait modification began normally with the RFL and LFL, respectively, stepping over the obstacle (*1st* and *2nd panels*). Subsequently, however, the cats performed an extra step with the hindlimbs (Fig. 3A, *3rd panel*) so that the RHL,

instead of passing over the obstacle as in Fig. 1A, was placed in front of it. The cat stepped over with the LHL (Fig. 3A, *bottom*) and finally the RHL. This can also be seen in the pattern of EMG activity shown in Fig. 3B. The sequence of muscle activation for the forelimbs was identical to that seen in Fig. 1B. However, in the hindlimbs, it was reversed so that the increased activity in the lSt, corresponding to the step over the obstacle (now identified as 4), preceded that in the rSt (5).

Cats PCM1 and PCM4 used the double step strategy >50% of the time in the visual dissociation task in the prelesion condition; this was true for steps over both the large and small obstacle and when either the left or right limb led (Table 1). In cat PCM3, the double step strategy was used about one half the time when the right limb led but not at all when the left limb led. Cats never used the double step strategy when the speed of the obstacles was >0.35 m/s. When the speed of the obstacle was further decreased, to 0.3 m/s, cats PCM1 and PCM4 used only the double step strategy, whereas cat PCM3 always used this strategy when the right limb led but sometimes still used the standard strategy when the left limb led (data not shown).

Paw placement

Reducing the speed of the obstacle modified the position in which the paws were placed relative to the advancing obstacle. This was quantified by measuring the distance at which each paw was placed on the treadmill with respect to the obstacle. This is shown for a single experiment in Fig. 4 and for a series of experiments, in two cats, in Fig. 5. The black symbols in Fig. 4B and the black bars in Fig. 5, *A* and *B*, show the position of each paw when the speed of the obstacles was equal to that of the treadmill (0.5–0.5 m/s) and when the RFL was the leading limb. The starting position for the sequence is represented by RFL1, LFL1, RHL1, and LHL1, which are the positions of each limb in the step cycle that preceded the step over the obstacle (Fig. 4A). From this position, the sequence continues

with the advance of first the left hindlimb (LHL2), then the left forelimb (LFL3), and the right hindlimb (RHL4). The cat stepped over the obstacle with the right forelimb (RFL5) followed by the LFL, RHL, and LHL as in Fig. 1. Note that the paw placement was very stable within the entire session, as shown by the relatively small SE in Fig. 4B.

Decreasing the speed of the obstacle to 0.35 m/s produced consistent and significant (ANOVA, $P < 0.05$) changes in paw placement when the cat used the standard strategy (Figs. 4B, gray symbols, and 5, *A* and *B*, gray bars). In particular, each paw was placed closer to the obstacle in the step preceding the gait modification (RFL1–LHL1) when the speed of the obstacles was slower, as was that for the LHL2 (box 2) and LFL3. In the step over the obstacle, the hindlimbs were placed relatively closer to the obstacle on its far side when its speed was 0.35 m/s than in the control situation (e.g., RHL8 in box 3). This is presumably directly related to the increased time the obstacle takes to move a given distance at 0.35 m/s compared with 0.5 m/s.

The changes in paw placement when this cat adopted the double step strategy are shown for selected events in Figs. 4B (white symbols in boxes 1–3) and 5A (white bars). This comparison shows that, in the visual dissociation task, at RFL1 and LHL2, the paws were placed significantly further away from the obstacle during the double step strategy than during the standard strategy. The same was true for the other limbs. As a consequence, the next RHL step (RHL8) was placed in front of the obstacle instead of stepping over it (box 3). A similar trend was observed in cats PCM1 (Fig. 5B) and PCM4 (data not shown).

PPC lesions

The extent of the cortical damage in the two cats with the biggest lesions (PCM1, PCM3) is shown in Fig. 6. In each cat, the lesion encompassed both the rostral (primarily area 5a) and caudal (primarily area 5b) banks of the ansate sulcus, as well as the most

rostral regions of the lateral sulcus (area 5b) but mostly spared area 7. In cat PCM3, the lesion began at ~2.8 mm from the midline and continued laterally for another 7 mm (Fig. 6A). The lesion therefore covered almost the entire ansate sulcus including those parts both medial and lateral to the lateral sulcus. In the more medial part of the ansate sulcus, the lesion affected primarily the caudal bank of the sulcus and the adjacent gyrus (Fig. 6B, sections 1 and 2) but extended to both the rostral and caudal banks of the sulcus in the more lateral sections where it was at its largest (Fig. 6B, sections 3 and 4). In cat PCM1, the lesion was smaller, extending more than ~5.5 and was also located slightly more medially. It began ~1.1 mm from the midline and extended to ~7.5 mm from the midline (Fig. 6C). As a result, this lesion did not encompass the entire lateral branch of the ansate sulcus. As shown in the tracings of the histological sections in Fig. 6D, the lesion encompassed both the rostral and caudal bank of the ansate sulcus in more medial sections (sections 1 and 2) but affected mainly the caudal bank of the sulcus in more lateral sections (sections 3 and 4). The lesion in cat PCM4 (data not shown) was smaller than in the other two cats. It affected primarily the lateral branch of the ansate sulcus but extended in total from ~1.8 mm from the midline to ~9 mm lateral.

Postlesion deficits

Data were collected for a period of 15, 27, and 57 days after the lesion for cats PCM1, 3, and 4, respectively. Because the lesions were made on the right side in cats PCM1 and PCM4 but on the left side in cat PCM3, we refer to a given limb as being ipsilateral, or contralateral, to the lesion rather than left or right. We put the emphasis on the limb contralateral to the lesion, which can either be the first to encounter the obstacle (leads) or the second (after the ipsilateral limb), in which case we refer to it as the trail limb.

All cats were initially examined the day after the lesion. At this time, they were capable of normal locomotion and navigation in the laboratory, and no deficit was apparent

in their normal behavior. However, when tested in the task, clear deficits were observable in all cats. We observed three categories of deficit: 1) the cats hit the front of the advancing obstacle with the forelimbs and/or the hindlimbs when bringing the limb over the obstacle (hits front); 2) they hit the obstacles on the other side after the gait modification (hits back); and 3) occasionally, the cats jumped over the obstacles either with all four limbs or with just the hindlimbs.

The overall deficits, encompassing all three categories, are shown in Fig. 7 for cats PCM3 and PCM1 for the situations when the limb contralateral to the lesion led (Fig. 7, *A* and *E*) or trailed (Fig. 7, *B* and *F*). In general, both cats showed severe deficits both when the treadmill and the obstacle were at the same speed (black bars) and in the visual dissociation task (gray bars). In all conditions, the deficits were more pronounced in the visual dissociation task. Over the 15- to 20-day period of testing shown in Fig. 7 for these two cats, there was a progressive reduction in the frequency of the deficits for most of the conditions, the exception being in cat PCM1 in the visual dissociation task when the contralateral limb led (Fig. 7E).

More detailed examination (Fig. 7, *C* and *D*) showed that most deficits in cat PCM3 were caused by the inability of the contralateral forelimb to clear the obstacle, both when it was the lead limb (Fig. 7C) and when it trailed (Fig. 7D). In cat PCM1, the deficits also resulted primarily from failure of the limb contralateral to the lesion site to clear the obstacle, although in this cat the most affected limb was the hindlimb (Fig. 7, *G* and *H*).

The same general observations apply for cat PCM4 (data not shown), although this cat hit the obstacle less frequently than the other two cats, and the effects were less prolonged. Indeed, when the speed of the obstacle and the treadmill was the same, cat PCM4 only hit the obstacle during the first 8 days after lesion. In the visual dissociation task, the cat still hit the obstacle after 14 days, but only ~10% of the time. This cat hit the obstacle with both the contralateral fore- and hindlimbs.

Cats PCM3 and PCM4 continued to adopt the double step strategy with about the same frequency postlesion as they did during the control, prelesion, period (Table 1). In cat PCM1, the frequency was much reduced. It should be noted that in the prelesion, control period, cats rarely, if ever, hit the obstacle, and only cat PCM1 occasionally resorted to jumping over the obstacle before the lesion (Table 1).

Lead versus trail limb

Cats hit the obstacle either on the front as it advanced toward them or on its back as the limb passed over the top and the cat prepared to replace it on the treadmill (Fig. 9A). For a subset of the data (select experimental sessions within the 1st 9 days postlesion, excluding trials in which the double step strategy was used), we determined whether the choice of lead limb had a determinant affect as to whether the cat hit the front or the back of the obstacle. That it did is shown in Fig. 8, *A–C*. When the contralateral limb led, the cats almost always hit the obstacle with this limb (in only 1 trial did they hit the obstacle with the ipsilateral, trail, limb). Moreover, in all three cats, the limb more frequently hit the back of the obstacle than the front. When the contralateral limb trailed, the cats still most frequently hit the obstacle with this limb (see Fig. 7), but in this case, they invariably hit the front of the obstacle (Fig. 8, *A–C*). On those occasions when the cats hit the obstacle with the leading, ipsilateral limb, they always hit the back of the obstacle. Cats PCM1 and PCM3 frequently jumped over the obstacle, regardless of which limb the cat was preparing to use to step over the obstacle.

Cat PCM1 also frequently hit the obstacle with the hindlimbs even when the forelimbs successfully negotiated the obstacle. In the subset of the data used for Fig. 8, this cat successfully negotiated the obstacle with its forelimbs in 107/146 trials; however, it hit the obstacle with one of the hindlimbs in 34/107 (32%) of these trials. In this situation, the

cats mostly hit the obstacle with the contralateral hindlimb when it trailed (Fig. 8D). As for the forelimbs, the cats most frequently hit the front of the obstacle in this condition.

Effect of paw placement

To determine if there was a correspondence between the deficits observed and the location at which the paw was positioned, we made a quantitative analysis of the location of the paw for different conditions in all three cats. Fig. 9 shows the results of this analysis for cat PCM3 in the condition when the contralateral forelimb led. As shown in Fig. 9B for the situation in which the treadmill and the obstacle speed were the same, and in Fig. 9C for the visual dissociation task, there was no significant difference between the position of the contralateral forelimb (coFL1) in the prelesion controls and in those steps in which the cat successfully stepped over the obstacle following the lesion (No Hits). In contrast, when the cat hit the front of the obstacle, the paw was placed closer to the obstacle, significantly so in the visual dissociation condition (Fig. 9C). When the paw hit the back of the obstacle, the paw was placed significantly further away than in the control situation (Fig. 9, *B* and *C*). These changes in the placement of the paw in this condition (coFL leads) were consistently observed in all three cats for both obstacles (large and small) and for both locomotor conditions (0.5/0.5 and 0.5/0.35 m/s).

Consistent changes in paw placement were also seen when the trailing contralateral limb hit the obstacle. When this, trailing, limb hit the front of the obstacle (the most common deficit, see Fig. 8), the lead forelimb was placed closer to the front of the obstacle than in those steps in which the cat did not hit the obstacle (Fig. 10A). In this respect, the results are identical to those shown in Fig. 9 for the condition in which the contralateral limb led; i.e., the limb is always placed closer to the obstacle when it hits its front. In contrast, in cat PCM1, which frequently hit the front of the obstacle with the trail hindlimb,

even though the forelimbs stepped over it without touching, we saw no consistent differences in the position of the hindlimb before the step (Fig. 10B).

Height of the paw

The height of the forepaw as it crossed over the obstacle is shown in Fig. 11 for cats PCM3 and PCM1. In the prelesion period (black bars), the height of each paw as it crossed the summit of the small obstacle was ~9 cm (Fig. 11, *A* and *C*). When the cats stepped over the larger obstacle (Fig. 11, *B* and *D*), the height of the paw scaled to the size of the obstacle and was ~13–14 cm. Postlesion, the height of the paw did not change in cat PCM3 and showed a small, but significant, increase in height in cat PCM1.

Discussion

We developed an innovative locomotor task that ensures that voluntary gait modifications are guided by visual information. In the visual dissociation condition, in which the speed of the obstacles is different from that of the treadmill on which the cat is walking, both the position in which the forepaw is placed in front of the advancing obstacle and the coupling between the fore- and the hindlimbs is modified. Progressively decreasing the speed of the obstacle with respect to the speed of the treadmill ultimately requires the cat to modify the overall strategy used to negotiate the obstacle (double step strategy). Unilateral lesion of area 5 of the PPC produced motor deficits that were characterized by an inability to successfully step over obstacles attached to a moving belt. These deficits were exaggerated in the visual dissociation condition. Quantitative analysis of these deficits suggests that they are produced, in part, by an inability to appropriately position the paw on the treadmill belt in front of the advancing obstacle. These results support the view that the PPC contributes to the sensorimotor transformations that are involved in the preparation of gait modifications when locomotion critically depends on visual information.

Behavioral strategy and importance of vision for the task

The basic locomotor task used in these experiments is identical to that used in previous studies from this laboratory designed to examine the contribution of different supraspinal structures to the control of voluntary gait modifications (Drew 1988, 1993; Prentice and Drew 2001). It is a task that requires the walking cat to judge the size and shape of the approaching obstacle, together with its relative velocity, and to appropriately modify its gait to step over that obstacle, smoothly, and without undue interruption of the

ongoing gait. A priori, it is clear that the cat can only obtain the requisite information to perform this task from vision. The novel task that we present in this manuscript increases the demands on the cat to extract visual information about the attributes of the advancing obstacle, including its speed of approach, or time to contact, and to integrate this information with information concerning self-motion. The former information can be obtained only by using visual information; the latter can be obtained from both vision and proprioception. The challenge for the cat is to adapt its gait to take into account the difference in relative motion of the obstacle with respect to itself. We refer to the task as a visual dissociation task because the visual information provided by the obstacle is different from, or dissociated from, that which the animal would predict on the basis of the information concerning self-motion.

The results show that this visual dissociation required several modifications in strategy. For example, slowing the obstacle clearly modified the position in which the paws were placed in front of the obstacle in a significant and consistent manner (Fig. 4). Moreover, the fact that the last step was consistently placed in a small spatial window in front of the obstacle shows that the cats appropriately and consistently integrated the visual information from the advancing obstacle with information about their self-progress to ensure that the paw was precisely placed in a position that allowed the step over the obstacle to occur successfully. The importance of vision in modifying locomotor activity in this task is also evident from the changes in hindlimb activity that we observed in the visual dissociation condition. As the obstacle advances toward the cat, it provides direct visual input concerning the relative speed of advance, distance, and/or the time to contact. However, once the forelimbs step over the obstacles, this direct visual input is lost, and the hindlimbs have to be controlled on the basis of prior information. There is thus a need for short-term storage of this information between the passage of the fore- and the hindlimbs. That the cat is able to perform this processing is shown both by the changes in hindlimb swing duration as the obstacle speed is slowed (Fig. 2) and, particularly, by the change in strategy (Fig. 3) when the obstacle was slowed to 0.35 m/s (a ratio of ~ 0.7 with respect to

the speed of the treadmill). Moreover, examination of Figs. 4 and 5 shows that a small and consistent change in forelimb paw position is the difference between the cat maintaining the standard strategy and changing its gait pattern to the double step strategy. Such a change in strategy may be made for several reasons. For example, it is possible that the cats initially plan to make a single step but make a last-second adjustment to the double step strategy because the paws are inappropriately placed. However, it is equally possible that the cats plan several steps ahead that they will adjust the position of the paws to allow an extra step to be taken with the hindlimbs (the double step strategy). This might facilitate the gait modification by removing the need to make a prolonged step with the hindlimbs. Although it is not possible to definitively choose between these two possibilities, the fact that there is very little variation in paw placement in either the single or double step strategies (Fig. 4) suggests that the double step strategy is planned in advance.

In addition, the visual dissociation condition requires the cat to modify the coupling between the forelimbs and the hindlimbs. As shown in Fig. 2, slowing the obstacle with respect to the speed of the treadmill forces the cat to progressively increase hindlimb swing duration. As such, the cats clearly need the capacity to store information on the required hindlimb gait modification from the time that the forelimbs step over the obstacles until the passage of the hindlimbs. A conceptually similar result concerning independence of control of the hindlimb was recently obtained by McVea and Pearson (2006), who showed that the gait modification in the hindlimbs can be delayed for several minutes if the passage of the cat over an obstacle is interrupted with the forelimbs on one side of the obstacle and the hindlimbs on the other. It is also important to note that, in the double step strategy, the cats completely modified the normal pattern of activity observed in the hindlimbs by reversing the normal sequence of the limbs. This suggests that the voluntary modifications of the forelimbs and the hindlimbs are, at least to some extent, controlled as separate processes.

Contribution of the PPC to the control of locomotion

In this study, we made relatively large lesions of the PPC to optimize our opportunities to determine the essential contribution, if any, of this structure to the control of visually guided locomotion. However, despite the extent of the damage, especially in PCM1 and PCM3, none of the three cats showed any overt behavioral deficits in their regular overground locomotor behavior in the laboratory. This suggests that the deficits that we observed in our locomotor task reflect an important contribution of the PPC in situations in which there is a need to integrate visual information with information about self-motion and are not the result of generalized problems of motor behavior. This is consistent with the results from the experiments of Fabre and Buser (1981), showing that lesions that included those regions examined in this study impaired reaching movements to moving visual targets but not those made to stationary ones. It is also compatible with the findings of Beloozerova and Sirota (2003), who found many cells in area 5 that were rhythmically active during locomotion and that increased their discharge frequency when the complexity of the locomotor task was increased. In this respect, it is also interesting to note that the extent of the deficits in our experiments was generally greater in the visual dissociation task (Fig. 7) than in the standard condition. This reinforces the suggestion that the PPC makes a particular contribution to the control of locomotion in situations in which information about a moving target has to be integrated with information about self-motion.

The lesions in all three cats covered a large region of the cortex around the ansate sulcus, particularly in the caudal bank. However, our histological inspection showed that the lesion in PCM1 was larger in the more medial cortex and that in cat PCM3 was larger in the more lateral regions. The data in Fig. 7 show that cat PCM1 most frequently hit the obstacles with its contralateral hindlimb, whereas cat PCM3 most frequently hit the obstacle with the contralateral forelimb. This suggests some functional topographical organization of the PPC. This is compatible with anatomical and electrophysiological findings that the more lateral parts of the PPC project to the more lateral parts of the motor cortex in which the

forelimb representation is located while more medial parts of the PPC project to the hindlimb representation of the motor cortex (Andujar and Drew 2005; Waters et al. 1982a,b). It is also compatible with the results from our unit recordings showing that cells related to forelimb activity during this locomotor task are located more laterally than those related to hindlimb activity (our unpublished observations). In cat PCM4, in which the lesion was smaller, but projected over a large area of the PPC, weak deficits in both the contralateral forelimb and hindlimb were observed.

Cats hit the obstacle most frequently with the limb contralateral to the site of the lesion both when it was the lead limb and when it trailed (Figs. 7 and 8). This suggests that the PPC contributes to the planning of the gait modification of a given limb in both the lead and the trail conditions. However, Fig. 7D shows that the cats also sometimes hit the obstacle with the ipsilateral limb, even when it was the lead forelimb. This result additionally suggests that the PPC in one hemisphere may influence activity in both the ipsilateral and contralateral limbs. This result is also compatible with our finding that neurons in the PPC discharge during gait modifications of both limbs (Andujar and Drew 2006; Lajoie and Drew 2006; unpublished observations).

The results shown in Figs. 9 and 10 suggest that one of the underlying causes of the cats' inability to successfully negotiate the obstacles is inaccuracies in the placement of the paw. For the trials in which the cat cleared the obstacle, there were no significant differences in the position in which the paw was placed in the step before that over the obstacle postlesion as compared with prelesion control (Fig. 9). However, when the cats hit the front of the advancing obstacle, the lead forepaw was placed relatively closer to the obstacle than in the control situation, and it was placed relatively further away when it hit the other side of the obstacle (Figs. 9 and 10). This trend was consistent in all cats, although the differences were not always significant, primarily because of the small number of trials in some conditions. The paw was also placed significantly further from the obstacle in trials in which the cat resorted to jumping over the obstacle (see Fig. 9).

Our interpretation for those steps in which the cat hit the obstacle (i.e., excluding jumps) is that the limb trajectory used is planned on the basis of the expected, or planned, paw position. In other words, the cat plans a trajectory that would be adequate to step over the obstacle if the paw had been placed in the expected position. Of course, it is possible that the limb trajectory that is used is also inappropriately planned, and we cannot discount this. However, as our comparison of the height of the paw at the apogee of the step over the obstacle in those steps in which the limb clears the obstacle (Fig. 11) showed no statistical difference compared with the control, it is unlikely that the inability to step over the obstacle is simply because the limb was not raised sufficiently high.

All three cats, but especially cat PCM1, frequently hit the obstacles with the hindlimbs, even though the forelimbs successfully negotiated the obstacles. This finding suggests that the PPC makes an important contribution to the coordination of fore- and hindlimb activity in situations requiring visual guidance. However, we could not find any specific change in the position of the hindpaw in any of the cats in this condition suggesting that placement of the paw is not the predominant problem. An alternative possibility is that the cats are no longer able to calculate, or compensate for, the time of passage of the obstacle under the body in the absence of the PPC. Overall, these results suggest that fore–hindlimb coordination is controlled by different neural mechanism depending on the circumstances. In undemanding circumstances, during walking over even terrain, fore–hindlimb coordination might rely primarily on spinal and brain stem mechanisms (Bem et al. 1995; Brustein and Rossignol 1998; English 1985). This is supported by the findings that decerebrate cats can generate relatively normal fore–hindlimb coordination patterns (Halbertsma et al. 1976; Miller et al. 1975). However, during visually guided locomotion, cortical structures, including the motor cortex (Drew et al. 1996, 2002; Widajewicz et al. 1994) and the parietal cortex (this study), are essential for producing the appropriate modifications of fore–hindlimb coordination.

One important issue is whether the deficits that we observed are caused by errors in perception of the obstacle or errors in planning the movement. Some answer to this issue is provided by the finding that, at least in cats PCM3 and PCM4, the frequency with which cats used the double step strategy was the same after the lesion as it was prelesion. Because the decision whether to use the standard strategy or the double step strategy seems to depend critically on the predicted position of the paws with respect to the advancing obstacle (Figs. 4 and 5), it seems probable that the cats were able to appropriately perceive the advancing obstacle after the lesion. As such, we suggest that the deficit is primarily because of a problem in motor planning. This is in agreement with the suggestion that the PPC plays a role in performing the sensorimotor transformations that are required for adapting actions to perceived objects (Goodale and Milner 1992; Rizzolatti and Matelli 2003) during reaching movements in humans and primates. Indeed, it is possible that the deficits observed in our experiments might be analogous to those observed in patients with optic ataxia who are able to describe objects that they see, including their orientation, but are unable to adjust their grip to seize those objects (Jakobson et al. 1991).

Conclusion

The development of this novel locomotor task, in which visual information from the advancing obstacle is dissociated from information provided by self-motion, provides an important tool for the study of the neural mechanisms that underlie visually guided locomotion. Our results show that, in this visual dissociation task, cats consistently modify their gait in the steps preceding the step over the obstacle and change the location in which the paws are placed in front of the advancing obstacle. Moreover, the visual dissociation task necessitates that the hindlimbs be controlled independently of the activity in the forelimbs. The results from our lesion study show that damage to the PPC leads to severe deficits in locomotion and that these deficits persist for periods of $\geq 2-3$ weeks. This speaks to the fact that the contribution from the PPC to visually guided locomotion is an important one that can only with difficulty be compensated by other cortical and subcortical structures. An important finding in these studies is that the lesions produced deficits in paw placement in front of the advancing obstacle and that these deficits were exaggerated in the visual dissociation task. This suggests an important role for the PPC in the preparation, and perhaps the initiation, of gait modifications under these circumstances. A challenge of future single unit recording studies will be to determine the neuronal mechanisms that are responsible for these functions.

Acknowledgments

We thank J. Bérichon and G. Richard for the design and construction of the treadmill used in these experiments; N. de Sylva, F. Lebel, P. Drapeau, J. Lavoie and M. Bourdeau for technical assistance; C. Gauthier for illustrations; and Drs. E. Chapman and S. Rossignol for comments on this manuscript.

Reference List

- 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.
- Andujar J-E, 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 Abstr* 288.13, 2005.
- Andujar J-E, Drew T.** Neurons in the posterior parietal cortex contribute to motor planning during voluntary gait modifications in cats. *Soc Neurosci Abstr* 648.16, 2006.
- 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.
- Beloozerova IN, 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, 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.
- Brustein E, 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.

- Burnod Y, Baraduc P, Battaglia-Mayer A, Guigon E, Koechlin E, Ferraina S, Lacquaniti F, Caminiti R.** Parieto-frontal coding of reaching: in integrated framework. *Exp Brain Res* 129: 325–346, 1999.
- 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, 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, Jiang W, 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.
- Dubner R.** Single cell analysis of sensory interaction in anterior lateral and suprasylvian gyri of the cat cerebral cortex. *Exp Neurol* 15: 255–273, 1966.
- English AW.** Interlimb coordination during stepping in the cat: the role of the dorsal spinocerebellar tract. *Exp Neurol* 87: 96–108, 1985.
- 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.
- 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.

- Goodale MA.** Visuomotor modules in the vertebrate brain. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 390–400, 1996.
- Goodale MA, Milner AD.** Separate visual pathway for perception and action. *Trends Neurosci* 15: 20–25, 1992.
- Halbertsma J, Miller S, Van der Meché 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 P, and Stuart D. New York: Plenum Press, 1976, p. 489–517.
- Jakobson LS, Archibald YM, Carey DP, Goodale MA.** A kinematic analysis of reaching and grasping movements in a patient recovering from optic ataxia. *Neuropsychology* 29: 803–809, 1991.
- Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G, Sakata H.** Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci* 18: 314–320, 1995.
- Takei S, Wannier T, 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. New York: Springer, 1997, p. 35–55.
- Kalaska JF.** Parietal cortex area 5 and visuomotor behavior. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 483–498, 1996.
- Lajoie K, Drew T.** The contribution of the posterior parietal cortex to the control of visually guided locomotion in the cat: a lesion study. *Soc Neurosci Abst online* 287.23, 2005.

- Lajoie K, Drew T.** Neurons in the posterior parietal cortex contribute to interlimb coordination during voluntary gait modifications in cats. *Soc Neurosci Abst online* 648.15, 2006.
- Lee DN, Lishman JR, Thomson J.** Visual guidance in the long jump. *Athletics Coach* 11: 26–30, 1977.
- Lee DN, Lishman JR, Thomson DB.** Regulation of gait in long jumping. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 8: 448–459, 1982.
- McVea DA, Pearson KG.** Long-lasting memories of obstacles guide leg movements in the walking cat. *J Neurosci* 26: 1175–1178, 2006.
- 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.
- Montagne G, Cornus S, Glize D, Quaine F, Laurent M.** A perception-action coupling type of control in long jumping. *J Motor 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.

- Patla AE, 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.
- Patla AE, 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.
- Prentice SD, Drew T.** Contributions of the reticulospinal system to the postural adjustments occurring during voluntary gait modifications. *J Neurophysiol* 85: 679–698, 2001.
- Quiroga QR, Snyder LH, Batista AP, Cui H, Andersen RA.** Movement intention is better predicted than attention in the posterior parietal cortex. *J Neurosci* 26: 3615–3620, 2006.
- 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.
- Roelfsema PR, Engel AK, König P, Singer W.** Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature* 385: 157–161, 1997.
- Thompson RF, Smith HE, 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.

- 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.
- 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.
- 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: *A*: when the speed of the obstacles was equal to that of the treadmill, the 1st hindlimb to step over the obstacle was always on the same side (homolateral) as the 1st (lead) forelimb; we refer to this as the standard strategy. In the example shown in *A*, the cat stepped over the obstacle 1st with the right forelimb (*top*) and then the left forelimb (*middle*). The left hindlimb was placed just in front of the obstacle (*middle*), and the right hindlimb stepped over the obstacle (*bottom*). *B*: EMG recordings obtained simultaneously with video recordings. Dotted lines indicate onset of 4 bursts of activity (1 in each limb) as the cat steps over the obstacle. Numbers refer to legs shown in traces in *A*. Diagonally oriented arrows emphasize sequence of activation of muscles in right and left limbs in the step over the obstacle for both forelimbs (FL) and hindlimbs (HL). l, left; r, right; St, semitendinosus; TrM, teres major.

Fig 2: Effect of decreasing the speed of the obstacle on the strategy adopted by cat PCM3 [large cylindrical obstacle (10-cm cross-section), right forelimb leads]. *A*: tracings taken from video recordings showing position of the obstacle under the cat's body at right hindlimb paw lift at 3 different obstacle speeds (0.5, 0.4, and 0.35 m/s); treadmill speed was kept constant at 0.5 m/s. *B*: average EMG traces at 3 different obstacle speeds synchronized to onset of right cleidobrachialis muscle (rCIB). Each trace shows the step over the obstacle (central portion) and the step before and after. *C–E*: box plots representing relative phase difference between offset of lCIB and onset of rSt (*C*), duration of rSt as a phase of the step cycle (*D*), and phase of end of period of activity of rSrt with respect to onset of period of activity in rCIB (*E*). All phase values are expressed with respect to the onset of rCIB during the step over obstacle. Dotted lines in *B* illustrate measures shown in *C–E*. Asterisks in *C–E* indicate outliers. ϕ , phase; Srt, sartorius.

Fig 3: *A*: when the speed of obstacles was reduced to 0.35 m/s, cats frequently used a double step strategy in which the hindlimbs made an extra step. In this situation, gait modification began in the same manner as for the standard strategy (*top 2 panels*). However, because the obstacle was moving more slowly (0.35 m/s) than the treadmill (0.5 m/s), the left hindlimb was placed relatively further away from the obstacle than in the standard strategy (*2nd panel*). The cat was therefore forced to make an extra (2nd) step with the hindlimbs and placed the right hindlimb in front of the obstacle (*3rd panel*) rather than stepping over it, as in the standard strategy. As such, the 1st hindlimb to step over obstacle was the left, contralateral, hindlimb (*bottom panel*). *B*: EMG recordings obtained simultaneously with video recordings. Arrows emphasize the sequence of activation of muscles in right and left limbs. Numbers refer to legs shown in *A*.

Fig 4: *A*: distance of each paw from obstacle was measured with an interactive custom program at moment that it contacted the treadmill. Tracings are taken from video recordings and show selected measures. *B*: position of the paw with respect to obstacle (mean and SE) for a treadmill speed of 0.5 m/s and an obstacle speed of 0.5 (black) and 0.35 m/s (gray and white) for 1 experiment in cat PCM3. Gray symbols show position of the paw when the cat used the standard strategy; white symbols indicate position of selected events (boxes 1–3) when the double step strategy was used. Asterisks indicate values that are significantly different ($P < 0.05$) in each condition. Positive values indicate positions in front of the advancing obstacle (dashed line at distance = 0) and negative values after stepping over it. Data are taken from steps over the smaller obstacle and are taken from 1 experiment 5 days before the lesion in cat PCM3. Order of limbs on abscissa indicates order of progression of each limb with respect to starting position shown in *A* (*top left*). LFL, left forelimb; RFL, right forelimb; LHL, left hindlimb; RHL, right hindlimb.

Fig 5: *A*: comparison of mean paw placement for the standard strategy between the control situation (i.e., obstacle and treadmill speed at 0.5 m/s, $n = 29$ steps, black bars) and when the obstacles were slowed to 0.35 m/s (single step strategy, $n = 22$ steps, gray bars; double step strategy, $n = 34$, white bars) calculated from 5 different sessions for cat PCM3 (small obstacle, RFL leads). *B*: same situation as in *A* for selected events from cat PCM1 ($n = 42$ steps for control, black bars; $n = 19$ for standard strategy at 0.35 m/s, gray bars; and $n = 25$ for double step strategy, white bars). Asterisks represent a significant difference ($P < 0.05$) between 2 conditions.

Fig 6: *A*: representation of extent of lesion in left hemisphere of cat PCM3 based on a postmortem photograph and reconstruction from histological sections. *B*: tracings from histological sections from cat PCM3 showing extent of lesion at 4 different medio-lateral locations (1–4) indicated by horizontal lines in *A*. *C* and *D*: similar representation of lesions in right hemisphere of cat PCM1. AS, ansate sulcus; ANS fundus of the ansate sulcus; CoS, coronal sulcus; CRU fundus of the cruciate sulcus; CS, cruciate sulcus; LS, lateral sulcus; SSS, suprasylvian sulcus; C, caudal; L, lateral; M, medial; R, rostral.

Fig 7: Histograms showing percentage of steps in which the cat hit or jumped over the obstacle after lesion for cats PCM3 (*A–D*) and PCM1 (*E–H*). *A*, *B*, *E*, and *F*: data are shown for the situation in which the treadmill and obstacle speed were both at 0.5 m/s (black bars) and for the visual dissociation task when obstacle speed was slowed to 0.35 m/s (gray bars). For the visual dissociation condition, both standard and double step strategies are included without any distinction. *C*, *D*, *G*, and *H*: frequency with which the cat hit the obstacle with a given limb both when the contralateral forelimb led (*C* and *G*) and when it trailed (*D* and *H*). Data in *C*, *D*, *G*, and *H* are compiled from the entire postlesion test period and include

data both when the treadmill and obstacle were at the same speed and in the visual dissociation task, including steps using both standard and double step strategies.

Fig 8: *A–C*: histograms showing percentage of steps in which each of the 3 cats hit either the front or the back of obstacle or jumped over it. Data are shown both for the limb contralateral (black bars) and ipsilateral (gray bars) to the lesion site both when the contralateral limb lead and when it trailed. *D*: steps in which the cat hit obstacle with 1 of the hindlimbs after successfully negotiating the obstacle with the forelimbs. Values for all 4 graphs are shown as a percentage of the total number of steps displayed in each histogram (value in *top right* of graph), so that the total for each graph is 100%. Legend in *D* applies to all 4 histograms. Data are taken from a subset of data shown in Fig. 7.

Fig 9: Position of lead limb with respect to position of the obstacle for different conditions (data from PCM3). *A*: tracings from video of 3 example steps in which the cat successfully stepped over the obstacle (*top*), hit the front of advancing obstacle (*middle*), or hit the far side (back) of the obstacle (*bottom*). Position of contralateral (right, lead) forelimb in the step before that over the obstacle is indicated (coFL1). *B*: quantitative analysis of the position of the paw for the 3 conditions shown in *A* when the treadmill and the obstacle were both at 0.5 m/s and for steps in which the cat jumped over obstacle (black bars, prelesion; gray bars, postlesion). *C*: data when obstacle was slowed to 0.35 m/s. Data in *B* and *C* are from the same dataset as Fig. 8. *Significant differences at $P < 0.05$. Note that control data are identical for each condition in *B* and *C* and are repeated to facilitate comparison.

Fig 10: *A*: placement of lead forelimb (ipsilateral to lesion) in steps in which the trail forelimb (contralateral to lesion) hit the front of obstacle. *B*: similar analysis for PCM1 for

steps in which the forelimbs passed over obstacle but the trail hindlimb hit the front of obstacle. Data are shown for the situation when the obstacle and the treadmill are at the same speed (0.5/0.5), for the visual dissociation condition (0.5/0.35), and for large and small obstacles. Same dataset as Figs. 8 and 9.

Fig 11: Height of the paw in the steps over obstacle before lesion (black bars) and for those steps in which the cat did not hit obstacle after lesion (gray bars) for cats PCM3 (*A* and *B*) and PCM1 (*C* and *D*). Height was measured at the point at which the paw crossed the top of the obstacle. Data are compiled from the entire postlesion testing period shown in Fig. 7.

Table I

Frequency with which each cat used the double step strategy during the visual dissociation task

Cats	Condition	Large obstacle		Small obstacle	
		Right leads	Left leads	Right leads	Left leads
PCM1	Pre-lesion	64% (2%)	42% (17%)	57% (2%)	92% (0%)
	Post-lesion	19% (16%)	0% (68%)	35% (0%)	8% (23%)
PCM3	Pre-lesion	43%	0	54%	0
	Post-lesion	59%	10%	62%	20%
PCM4	Pre-lesion	99%	75%	81%	66%
	Post-lesion	91%	89%	91%	70%

The table indicates the percentage of the steps over the obstacle in which the cats used the double step strategy (see Fig 3). All data are taken during the visual dissociation task in which the speed of the treadmill was 0.5 m/s and the speed of the obstacle was 0.35 m/s. Cat PCM1 frequently jumped over the obstacle after the lesion (values in parentheses). Postlesion data are taken from the entire testing period. Note that for cat PCM1 and PCM4, the left side was contralateral to the lesion, whereas for PCM3, the right side was contralateral to the lesion.

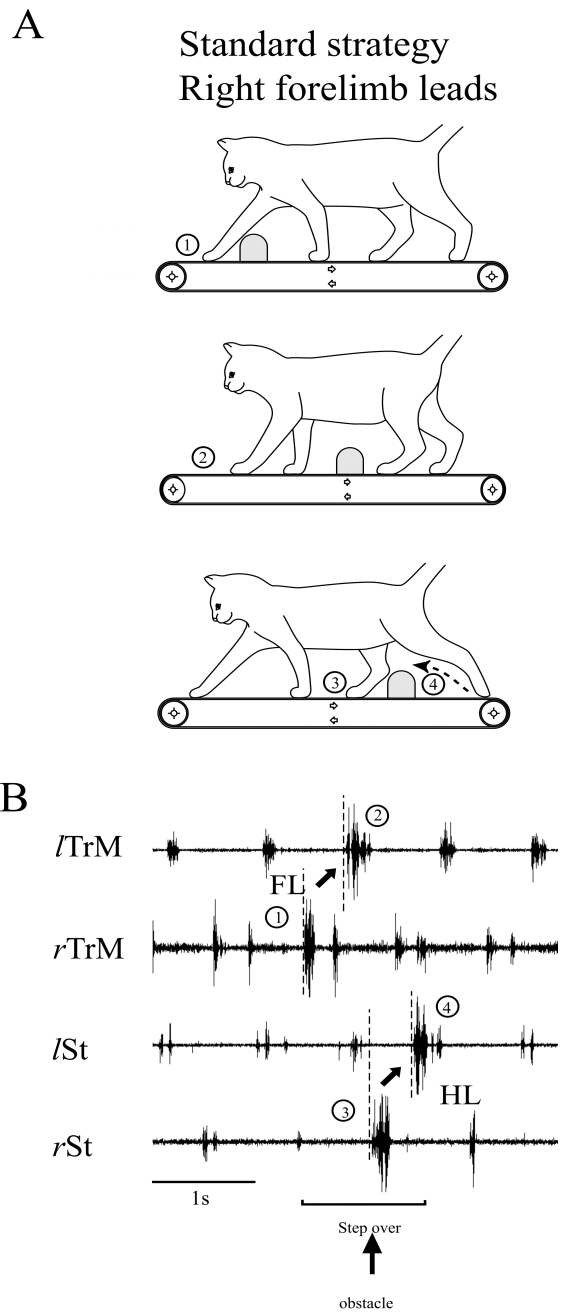


Fig. 1

A Standard strategy: RFL leads

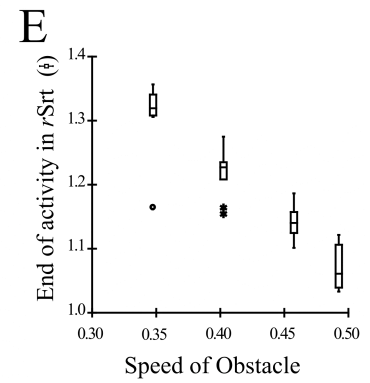
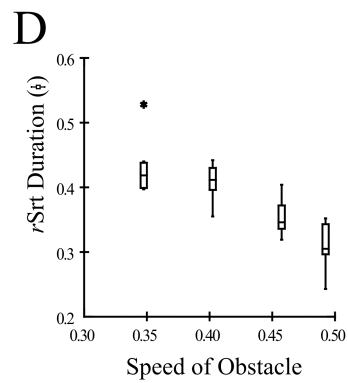
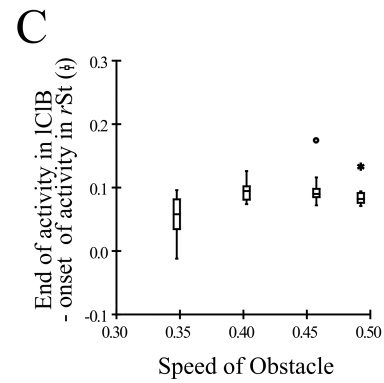
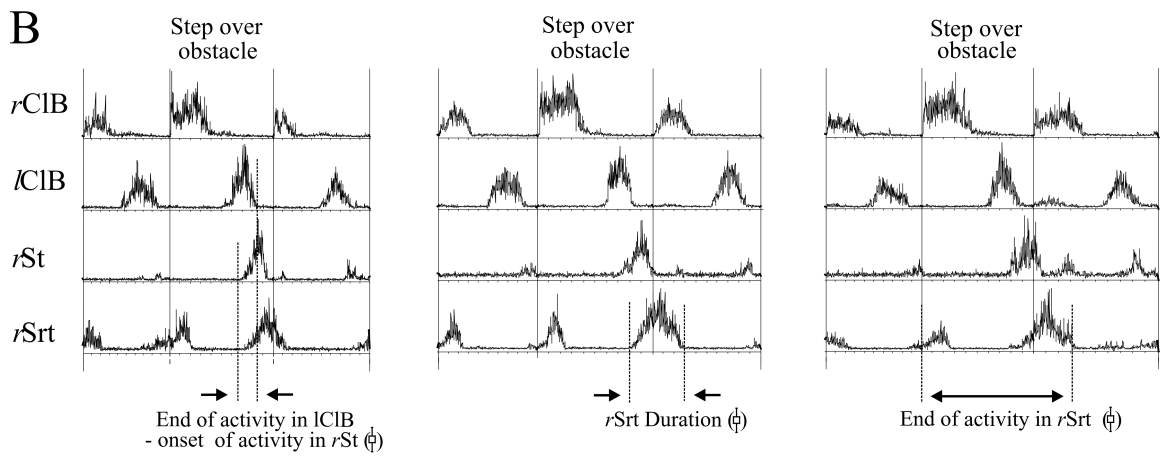
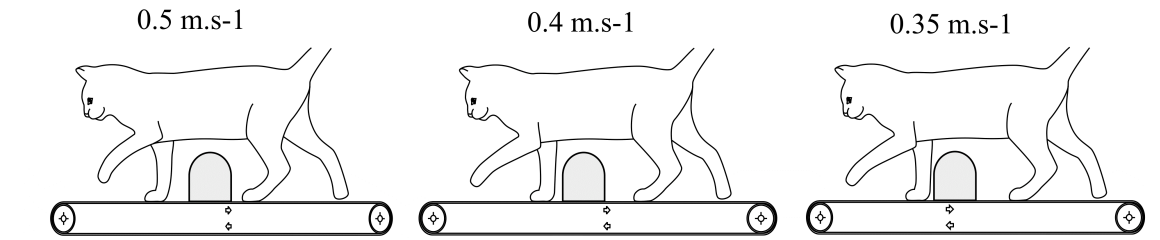


Fig. 2

A Double Step strategy
Right forelimb leads

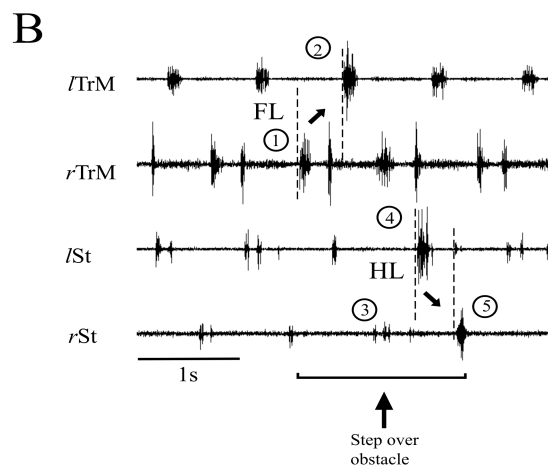
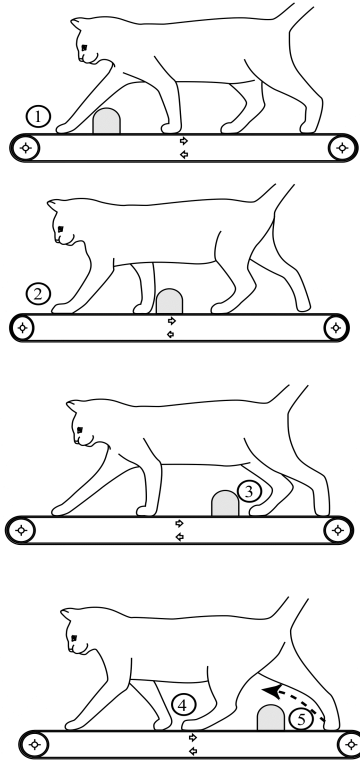


Fig.3

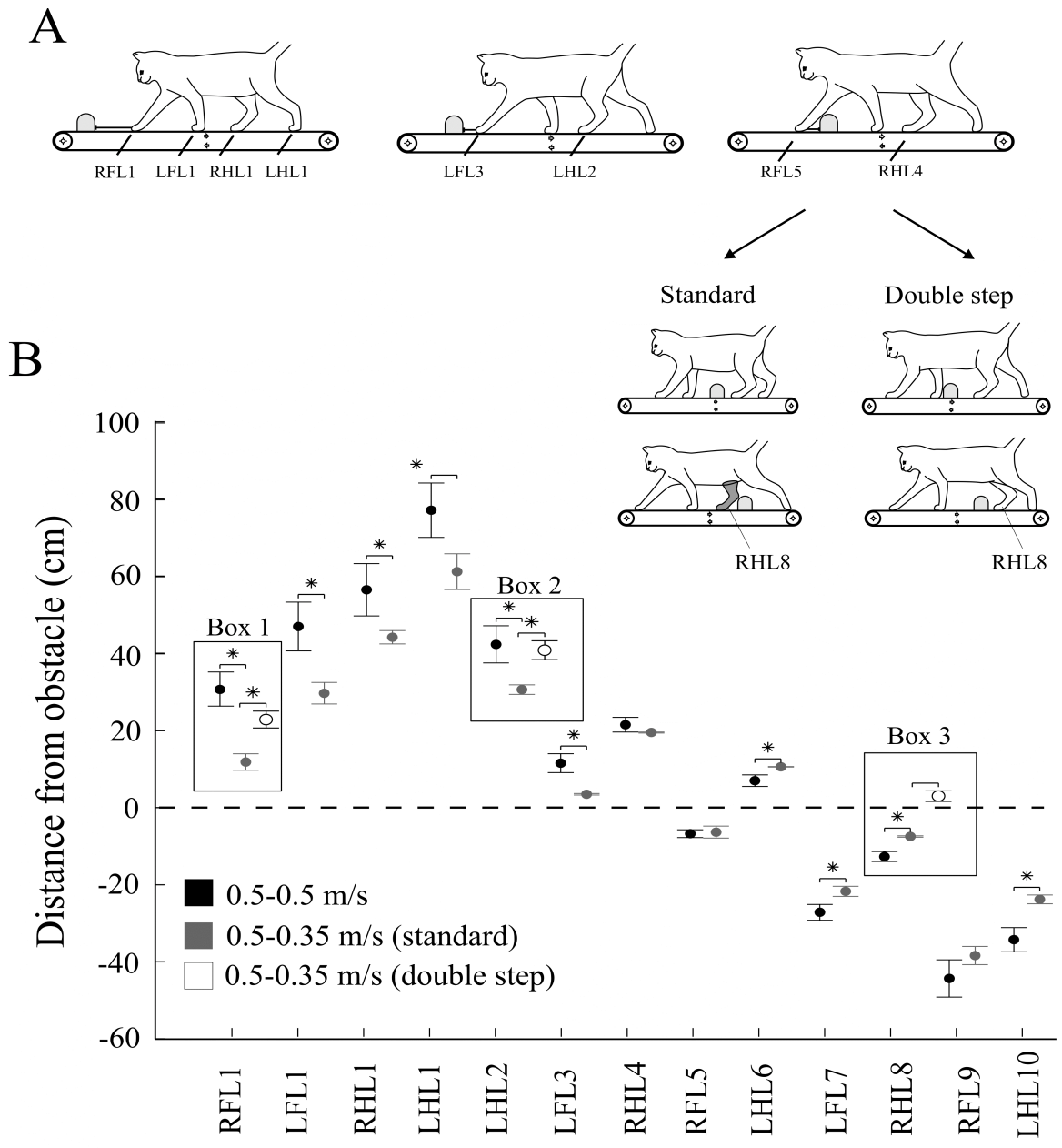
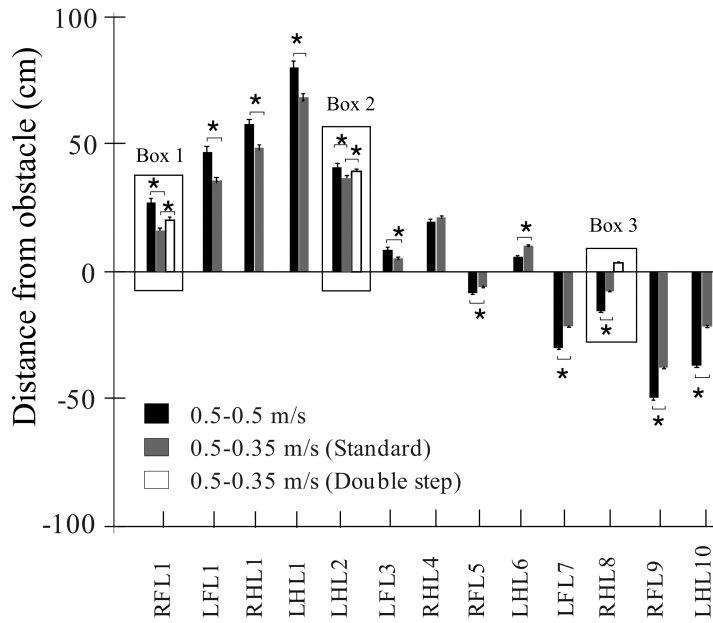


Fig. 4

A Cat PCM3



B Cat PCM1

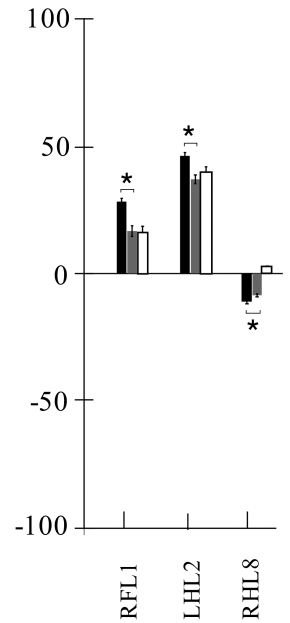


Fig 5

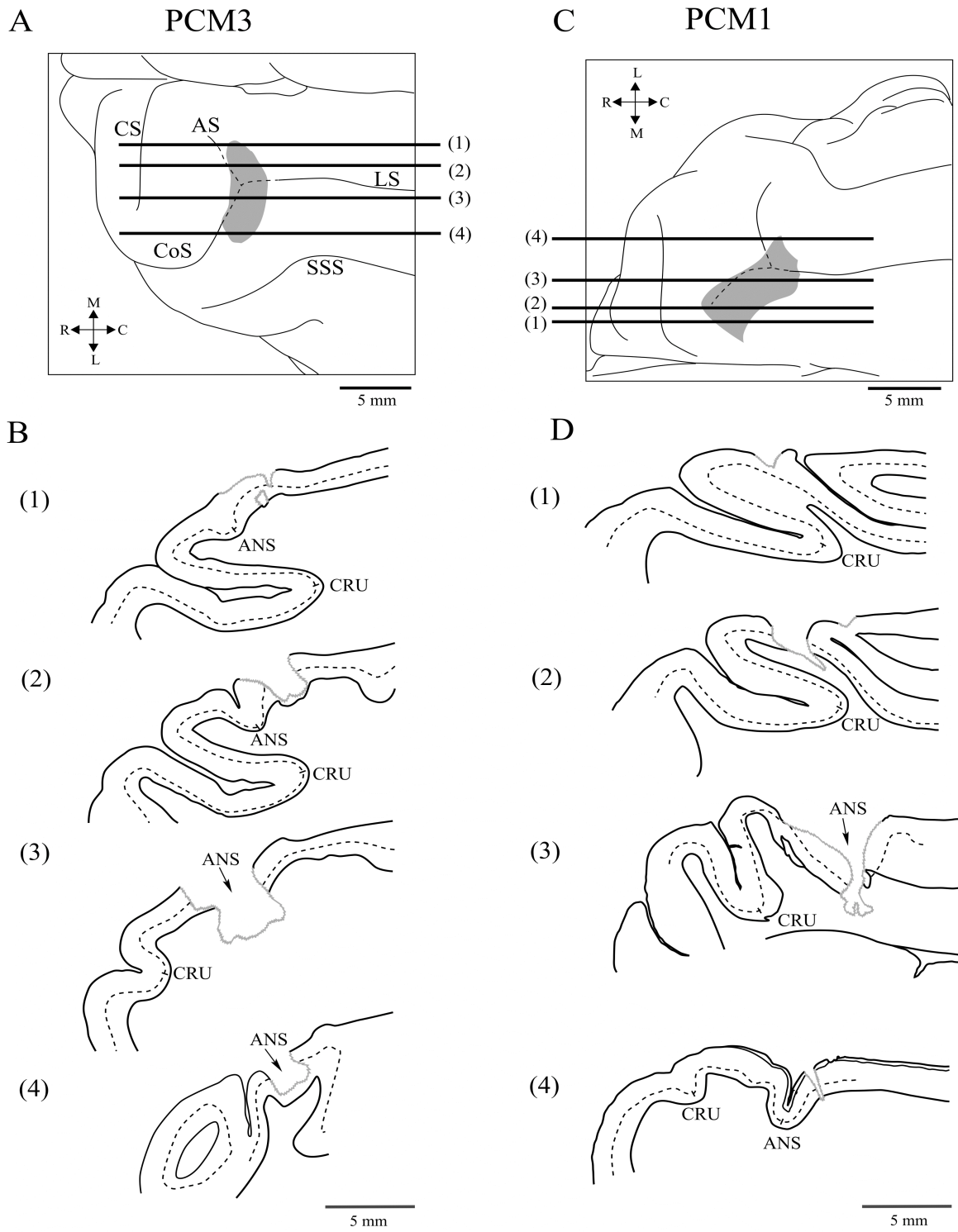
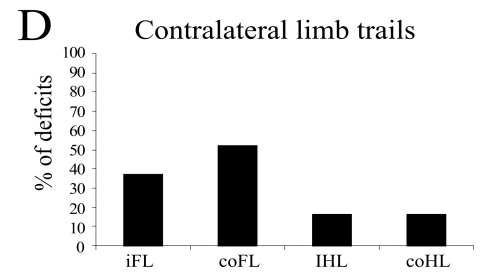
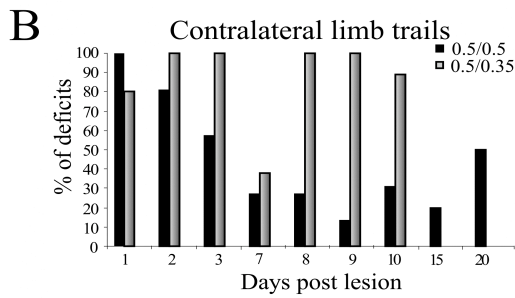
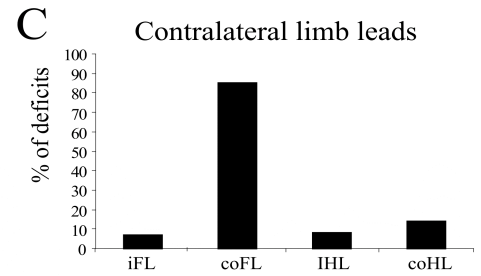
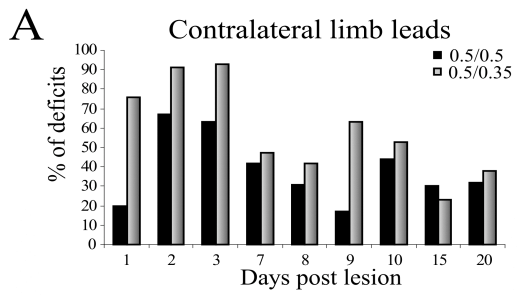


Fig.6

PCM3



PCM1

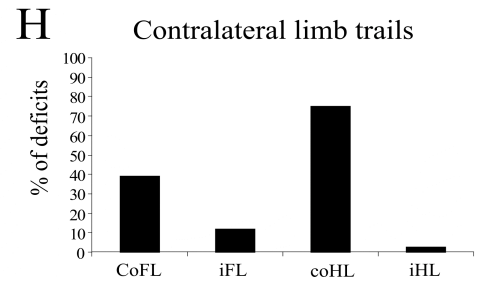
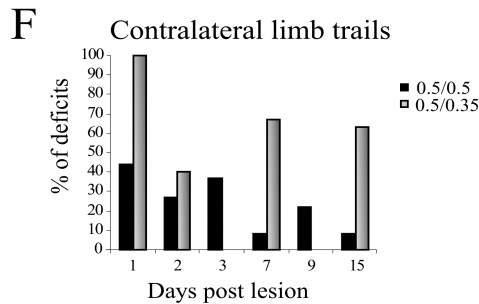
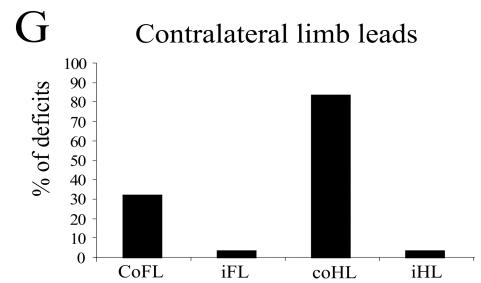
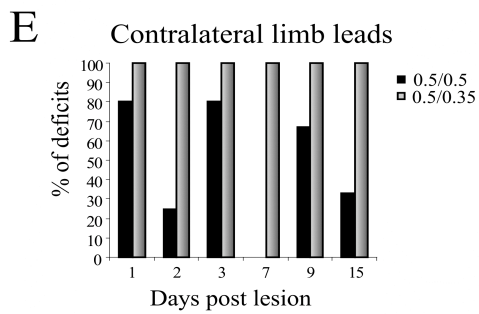


Fig. 7

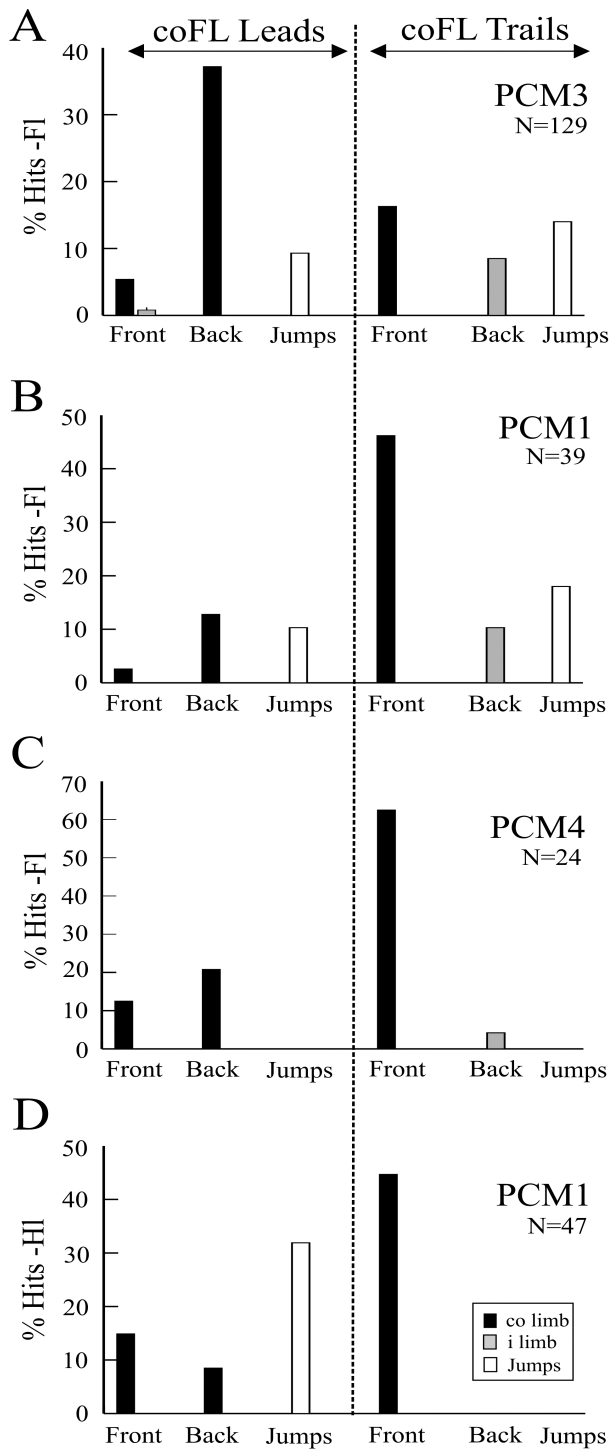


Fig. 8

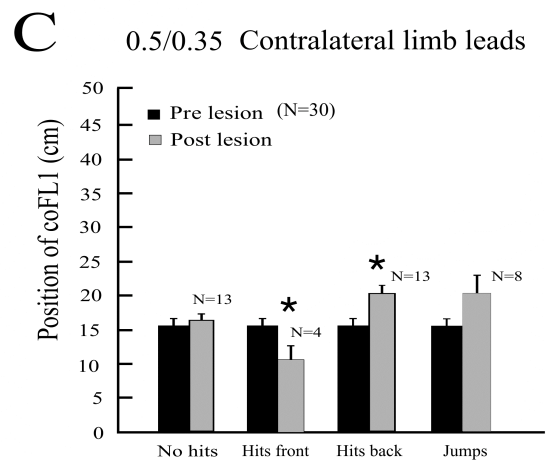
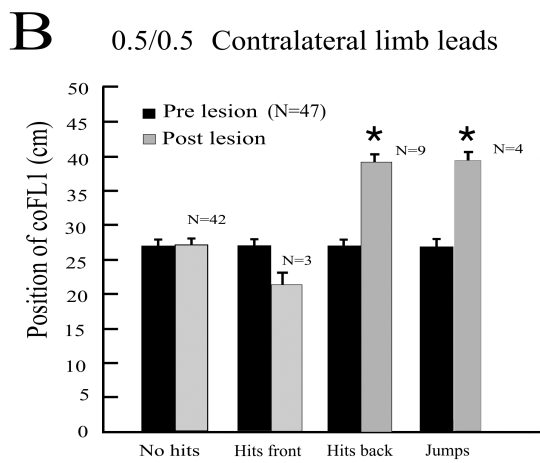
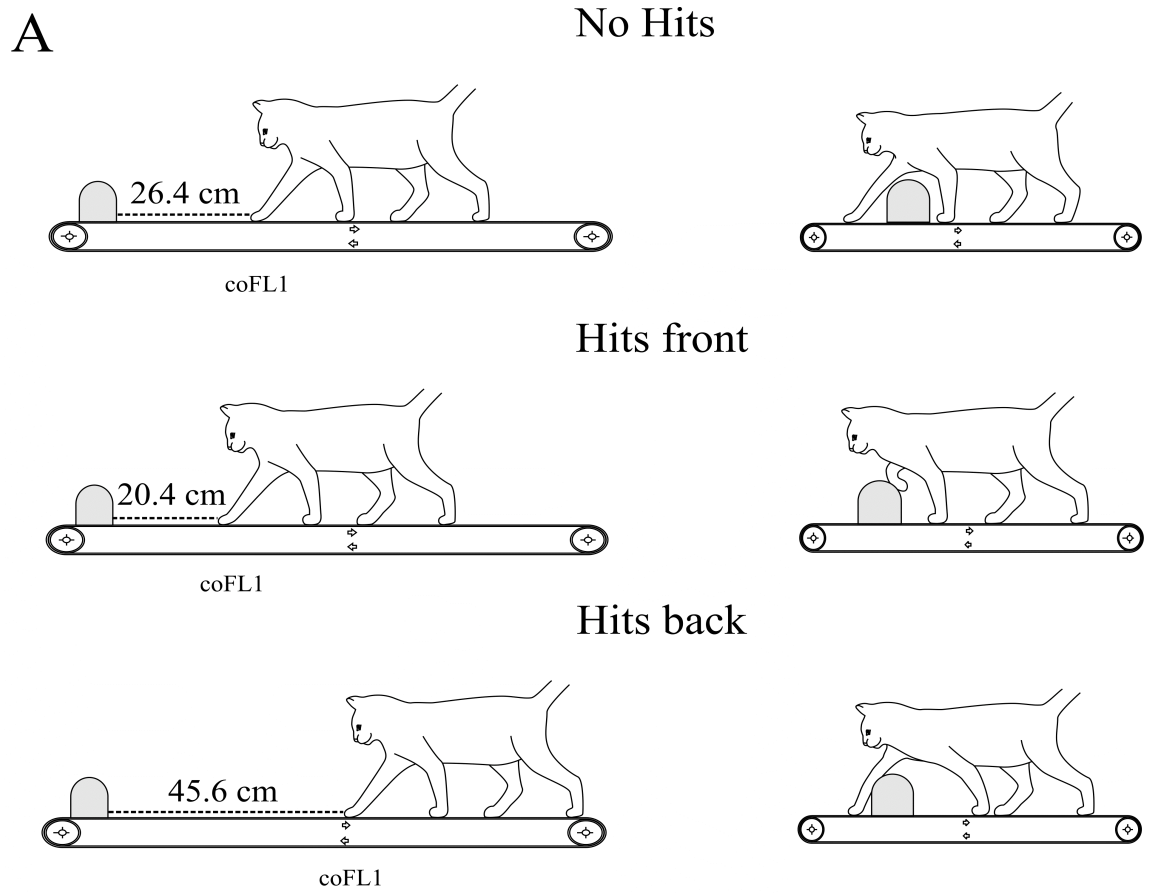
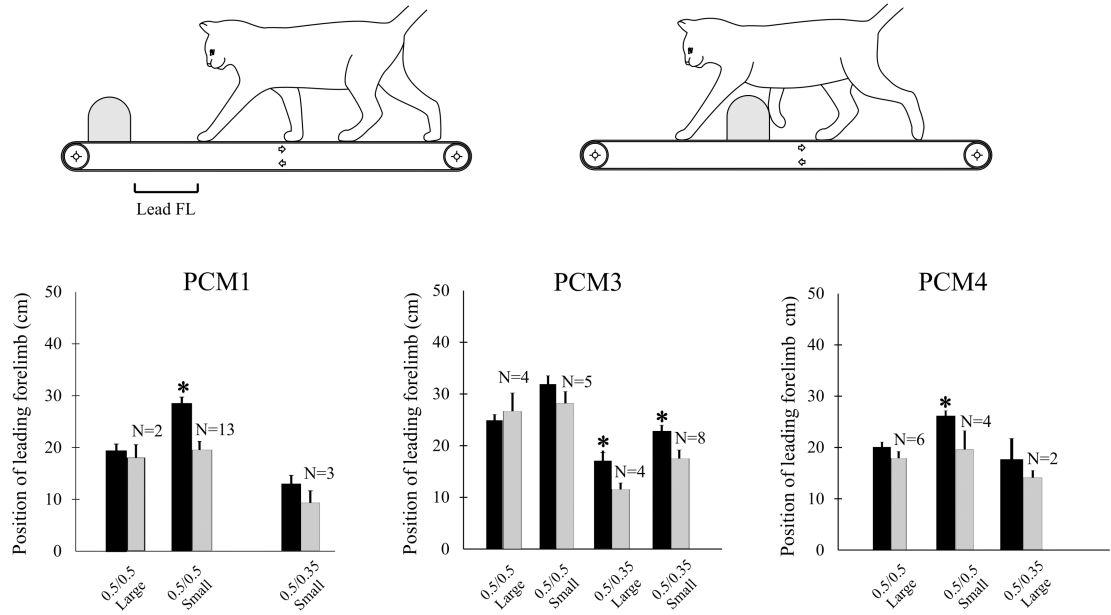


Fig. 9

A Hits with trail forelimb



B Hits with trail hindlimb

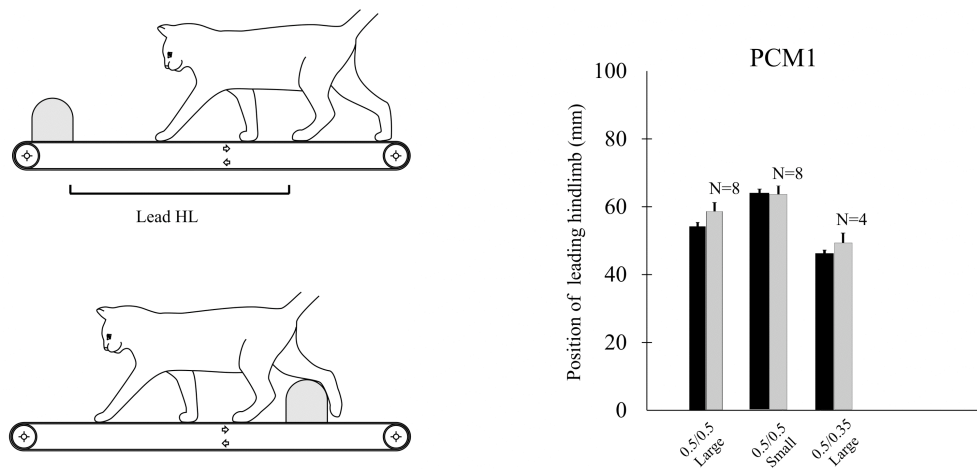


Fig. 10

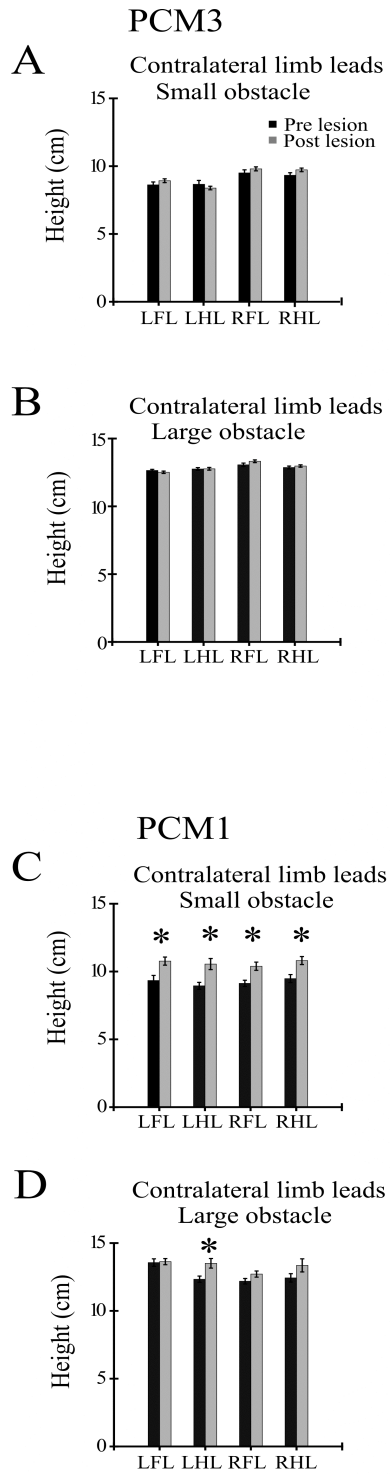


Fig. 11

Chapitre 3

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

By

Kim Lajoie¹, Jacques-Étienne Andujar¹, Keir Pearson² and Trevor Drew¹

¹Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central (GRSNC)

Dépt physiologie,
Université de Montréal
C.P. 6128, Succ. Centre-ville
Montréal, Québec,
Canada, H3C 3J7

²Department of Physiology

University of Alberta
Edmonton, Alberta
Canada, T6G 2R3

Correspondence to Trevor Drew

(Address as above)

Tel: 514 343 7061

Fax: 514 343 6113

Journal of Neurophysiology 2010

Figures: 15

Color figures: 8

BW figures: 7

Tables: 0

Abstract

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 which discharged in relationship to the hindlimbs. Of these, 31/47 discharged between the passage of the forelimbs and the hindlimbs (FL-HL cells) over the obstacle. The activity of most of these neurons (25/31) was related to the forelimb 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 up to 1 minute when forward progress of the cat was delayed with either the forelimbs 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; Mohagheghi et al. 2004; Moraes et al. 2004; Marigold and Patla 2007; Marigold 2008; 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 and Buneo 2002; Andersen 1997; Burnod et al. 1999; Johnson et al. 1996; Kalaska 1996; Jeannerod et al. 1995; 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 to during overground locomotion on a flat surface. More recently, Andujar et al. (in press) have shown that neurons in the PPC increase their discharge during, and in advance of, a step 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 forelimb and hindlimb activity in order 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 required to produce modified hindlimb activity stored and processed?

Although even decerebrate cats show almost normal coordination of the fore- and the 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 (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 up to 10 mins (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 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 the same 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 months 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 ~ 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 forelimbs and the 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 (11mg/kg) with acepromazine maleate (atravet 0.05mg/kg) and glycopyrrolate (0.01mg/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 0.005mg/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 protactor 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 (Palmer 1978; Drew 1993) 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 μ g/kg) were given for the 48 - 72 hours following the procedures. Antibiotics were given every day for the duration of the experimental period.

Protocol

Experiments were carried out 3-5 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 \sim 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 online 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 online at a sampling frequency of

100 KHz and discriminated offline. Each experimental session was recorded using a Panasonic WV-CL920 color CCTV camera (60 frames/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 μ 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 offline and then to identify the onset and offset of 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 4-5 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 3-4 steps before, and at least 2 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. (1982; Drew and Doucet 1991) 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 more than 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 forelimbs or hindlimbs and to the contralateral 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 in the respective limbs.

Definitions

Cats can initiate the step over the obstacle with either the limb contralateral or ipsilateral to the recording site. 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 Lajoie and Drew 2007; Drew et al. 2008). 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).

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 3 cats, PCM2, PCM5 and PCM6, whose discharge activity 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) while 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; 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 the Methods, we divided these 47 cells into two sub-populations based on their discharge characteristics in the lead condition of the matched task. Cells classified as FL-HL cells began to discharge between 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 Figs. 2A, 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 sub-population in the matched task are illustrated by the 3 examples shown in Figs. 3A-C. The first two of these cells (Figs 3A, 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 Figs. 3A, B, both cells continued to discharge during the period of activity of the contralateral hindlimb (coHL) flexor, the coSt, as can be seen in the raster displays (Figs. 3A, B, *right*). Fig. 3C illustrates a neuron that showed a decrease in activity that began during the swing period of the coFL (end of activity in coBr) and which 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. 4A. Most of these cells showed an increase in discharge activity (24/31, black lines); 7 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 the burst of activity in the other 6/31 cells (enclosed by the box in Fig. 4A) 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 to the data illustrated in Fig. 4C which 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 30Hz during control locomotion (mean = 20.2 ± 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 ± 23.6 Hz, $p < 0.001$) (Fig. 4E, F). For the 7 cells showing decreased activity during the step over the obstacle, discharge activity ceased completely for 5/7 cells.

Matched task: 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 approximately 0.5. In addition cell discharge activity now ended as the ipsilateral hindlimb passed over the obstacle, again phase-advanced approximately 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 manuscript (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 activity in the coSrt (Fig. 5B,

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 Figs. 6A, 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 in the lead condition while 6/31 were best related to the iFL and the iHL. These data are shown to the left of Figs. 6A and 6B. 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. 6A). 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. 5A) 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. 5B); 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) while 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 below). 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. 6B). 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. 1A) 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 passage of the hindlimbs over the obstacles was inverted (Fig. 1B). If the FL-HL population of cells is truly involved in determining coordination between the forelimbs and the 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. 7A, B: green traces) compared to the matched task (Fig. 7A, 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 (Figs. 7A, red trace; Fig. 7C, *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. 7A, green trace; Fig. 7C, *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. 7D, *top*) and this relationship was equally maintained during the visual

dissociation task (Fig. 7D, *bottom*). Plotting the end of the phase of cell discharge in the visual dissociation task as a function of the matched task (Fig. 9A) 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 offset of this period of activity (Figs 8A). Indeed, in this situation, the phase of the offset was substantially increased with respect to that observed during the matched task (Fig. 9B). 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. 8A, red traces) and ended at the onset of the period of activity in the contralateral hindlimb flexor, coSt (Fig 8B). In the double step strategy, the increased period of discharge activity greatly exceeded the initial period of activity of the coSt (Fig. 8A, green traces; Fig. 8C) 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. 8D) of the iHL which, 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 Figs 8B,F and Figs C,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. 8E), it was thus limb-specific. However, the offset of the period of activity was best related to the activity in the iSt (Fig. 8F) and was thus limb-independent with respect to the hindlimbs. When the cat used the double step strategy, the cell discharge exceeded the period of activity in the iSt (Fig. 8G) and was now best related to the period of activity in the coSt (Fig. 8H). Therefore, in both the lead and the trail condition 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 the trail condition, the cell maintained its relationship to the first hindlimb to pass over the obstacle.

A summary of the data obtained 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. 6A). Data during trials in which the cat used the double step strategy during the lead condition were obtained for 4 of these cells (Fig. 10A). In all 4 cases, the cells behaved as in the example illustrated in Figs. 8A-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 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. 10B. In the matched condition, 4 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, Figs. 10B), regardless of the relationship in the matched task. This effectively means that, as in the lead condition (Fig. 10A), 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. 11A, B (*left* column). In the example illustrated in Fig. 11A, 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. 11B 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 2 neurons and of the other 14/16 hindlimb related cells is illustrated in Fig. 12A 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. 12B).

Matched Task: 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 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 ~ 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 in the lead hindlimb regardless of whether the lead limb was contralateral 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. 11B (*right*). This should be contrasted with the phase separation of the red and black traces in the averaged displays of Fig. 11A (*right*).

Altogether, limb-specific activity in the trail condition (e.g. Fig. 11A) was observed in 4/16 cells, limb-independent activity (e.g. Fig. 11B) 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. 12C.

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 suggests 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. 13A, 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. 13B, 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. 13A. 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 2 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. 5B; 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 circa 175Hz (Fig. 5B, 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. 5B). The progress of the cat was then halted as the forelimbs and hindlimbs straddled the obstacle (Fig. 14A) and the cat was given a food reward. The obstacle was then lowered so that it was flush with the walkway. Throughout the period that the forelimbs and hindlimbs straddled the position of the obstacle (59s in Fig. 14B and 46s in Fig. 14C) 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. 14C), the discharge activity was substantially lower than when the cat was straddling the obstacle. This basic pattern of activity 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 2 cells recorded in cat PCM5 showed similar properties.

A similar pattern of activation was also seen in the 4 cells related only to the hindlimbs when the forward progression of the cat was stopped with the hindlimbs straddling the obstacle. Fig. 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. 15A-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 (Figs. 15D,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 8.2s in the trial illustrated in Fig. 15D and for 20s for the trail illustrated in 15E. 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 between the passage of the 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 the 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 above, 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 below), 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 to 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 which 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 sub-population 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 limb-independent discharge activity was observed with respect to the hindlimbs (Figs. 6, 10: see below). 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, 10). The 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 (Figs. 8A-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. 8A-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: 1) where does the information used to calculate the modified activity of the hindlimb arise and 2) 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 et al. 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 the 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 above, 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 limb-specific discharge activity with respect to the forelimbs, the population of FL-HL cells could equally show limb-independent or limb-specific activity with respect to the hindlimbs, providing 4 possibilities of discharge activity for the population of 25/31 cells related to the coFL and coHL in the lead condition and another 4 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 motor cortex

We have previously described cells in the motor cortex which discharged during passage of the hindlimbs over the obstacles and others which discharged between the passage of the forelimbs and the 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.

A 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 up to 10 minutes. 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 [1998] have shown maintained discharge for periods of 10-20s). In contrast, in our experiments, the cat regularly straddled the obstacle for periods of almost one minute 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 above), 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 greater than 5s 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.

Conclusion

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 would like to 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. This work was supported by an operating grant from the CIHR and an infrastructure grant from the FRSQ; K. Lajoie was supported by a FRSQ studentship during the performance of this study.

Reference List

- Andersen RA.** Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex. *Philos Trans R Soc Lond Biol* 352: 1421-1428, 1997.
- Andersen RA and Buneo CA.** Intentional maps in posterior parietal cortex. *Ann Rev Neurosci* 25: 189-220, 2002.
- Andujar J-E and 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 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* in press: 2009.
- Armstrong DM.** Supraspinal contributions to the initiation and control of locomotion in the cat. *Prog Neurobiol* 26: 273-361, 1986.
- 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.
- 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.

- Buneo CA and 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, Koechlin E, Ferraina S, Lacquaniti F and Caminiti R.** Parieto-frontal coding of reaching: an integrated framework. *Exp Brain Res* 129: 325-346, 1999.
- Chaffee MV and 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, Andujar J-E, Lajoie K and Yakovenko S.** Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Res Rev* 57: 199-211, 2008.
- Drew T.** Motor cortical cell discharge during voluntary gait modification. *Brain Res* 457: 181-187, 1988.
- Drew T and Doucet S.** Application of circular statistics to the study of neuronal discharge during locomotion. *J Neurosci Methods* 38: 171-181, 1991.
- Drew T.** Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *J Neurophysiol* 70: 179-199, 1993.
- Dunbar, D.C.** Locomotor behavior of rhesus monkeys (*Macacca mulatta*) on Cayo Santiago. *P R Health Sci J.* 8: 79-85, 1989.
- Fabre M and Buser P.** Effects of lesioning the anterior suprasylvian cortex on visuomotor guidance performance in the cat. *Exp Brain Res* 41: 81-88, 1981.
- Fowler GA and Sherk H.** Gaze during visually-guided locomotion in cats. *Behavioral Brain Research* 139: 83-96, 2003.

- Gail A and 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 4gamma and 4δ in the cat cerebral cortex. *J Comp Neurol* 388: 371-396, 1997.
- Gnadt JW and Andersen RA.** Memory related motor planning activity in posterior parietal cortex of macaque. *Exp Brain Res* 70: 216-220, 1988.
- Halbertsma J, Miller S and 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 and Stuart DG. New York: Plenum Press, 1976, p. 489-517.
- Hassler R and Muhs-Clement K.** Architektonischer aufbau des sensorimotorischen und parietalen cortex der katze. *J Hirnforsch* 6: 377-420, 1964.
- Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G and Sakata H.** Grasping objects: The cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci* 18: 314-320, 1995.
- 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.
- 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.

- 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.** Neurones in the posterior parietal cortex contribute to interlimb coordination during voluntary gait modifications in cats. *Soc.Neurosci.Abst.* online, 648.15. 2006.
- Lajoie, K., Andujar J.-E., Pearson K and Drew T.** Persistent neuronal activity in posterior parietal cortex area 5 related to long-lasting memories of obstacles in walking cats. *Soc. Neurosci. Abst. Online*, 397.8, 2007.
- Lajoie K and 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.
- Lipski J.** Antidromic activation of neurons as a analytical tool in the study of the central nervous system. *J Neurosci Meth* 4: 1-32, 1981.
- Marigold DS and Patla AE.** Gaze fixation patterns for negotiating complex ground terrain. *Neuroscience* 144: 302-313, 2007.
- Marigold D.** Role of peripheral visual cues in online visual guidance of locomotion. *Exercise Sport Sci Rev* 36: 145-151, 2008.
- 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.

- McVea DA and Pearson KG.** Long-lasting memories of obstacles guide leg movements in the walking cat. *J Neurosci* 26: 1175-1178, 2006.
- 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.
- McVea DA and Pearson KG.** Object avoidance during locomotion. *Adv Exp Med Biol* 629: 293-315, 2009.
- Miller S, Van der Burg J and 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 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.
- 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.
- 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.
- Palmer CI.** A microwire technique for recording single neurons in unrestrained animals. *Brain Res Bull* 3: 285-289, 1978.
- Quintana J and Fuster JM.** From perception to action: temporal integrative functions of prefrontal and parietal neurons. *Cereb Cortex* 9: 213-221, 1999.

- Sherk H and Fowler GA.** Visual analysis and image motion in locomoting cats. *Eur J Neurosci* 13: 1239-1248, 2001.
- Snyder LH, Batista AP and Andersen RA.** Coding of intention in the posterior parietal cortex. *Nature* 386: 167-170, 1997.
- Snyder LH, Batista AP and Andersen RA.** Intention-related activity in the posterior parietal cortex: a review. *Vision Research* 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 and 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 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.
- Wolbers T, Hegarty M, Buchel C and Loomis JM.** Spatial updating: how the brain keeps track of changing object locations during observer motion. *Nat Neurosci* 11: 1223-1230, 2008.

Figure Legends

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: when 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. Abbreviation: lFL, left forelimb.

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, B we represent penetrations in which cells related to the forelimbs were recorded (as illustrated and detailed in Andujar et al. in press) as well as those related to the forelimbs and hindlimbs (FL-HL cells). In 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. Other abbreviations: 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.

Fig. 3: Three examples of neurons showing significantly modified discharge activity between the passage of the forelimbs and the hindlimbs over the obstacles. A, B: two 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 (thin black line) and during the step over the obstacle in the matched task (thicker black line). The contralateral limb was the first to step over the obstacle (lead limb) in each case. The dotted 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 two steps before the step over the obstacle and one 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 of each pair*) or to the coSt or the coSrt (*bottom of each pair*). The averaged activity of the synchronizing muscle is shown below each raster. Each raster shows one step before and one 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 the 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 (in press). D, 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. Abbreviation: sp/s, spikes per second.

Fig. 5: Comparison of discharge activity when the contralateral limb leads with that observed when the contralateral limb trails (Matched task). A: (top row): we illustrate post event histograms, raster displays and the averaged activity of selected muscles in the two conditions for one 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). A: (bottom row): raster

displays synchronized on the coSt (*left and middle*) or the iSt (*right*). B: similar displays for a second cell displaying activity in the Srt instead of the St.

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 a limb-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 limb-specific) in both the fore- and hindlimbs while red ovals indicate cells showing one pattern of activity in the forelimbs (either limb-independent or limb-specific) and the opposite pattern in the hindlimbs.

Fig. 7: Cell Discharge activity in the visual dissociation task when the cats adopted the standard strategy. A,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,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,C show data during the matched task, the bottom traces (green) during the visual dissociation situation.

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 numbers) compared to 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.

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 coClB. Open symbols indicate data from the lead condition; filled symbols from the trail condition.

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. 6A). The gray ovals show the pattern of activation in the trail condition of the matched task and the red 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 two example cells related to the passage of the hindlimbs over the obstacle. For each cell (A,B) we illustrate the activity during the lead (left column) and trail (right column) conditions. The averaged activity of each cell, together with the EMG of four 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 while cell B shows a limb-independent pattern.

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 two gray rectangles indicate the period of activity of the coSrt and the iSrt. Boxes (A and B) indicate the two 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.

Fig. 13: Examples of two HL-HL cells (A,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.

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, C: two trials showing the activity of a forelimb-hindlimb related neuron during the time that the cat straddled the obstacle (same cell as in Fig. 5B). 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.

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,C: PEH and raster display of the cell activity synchronized to the onset of the coSrt (B) and the iSrt (C). D,E: two 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 two forelimbs and then again after passage of the lead hindlimb. The obstacle was lowered only after the lead hindlimb had stepped over.

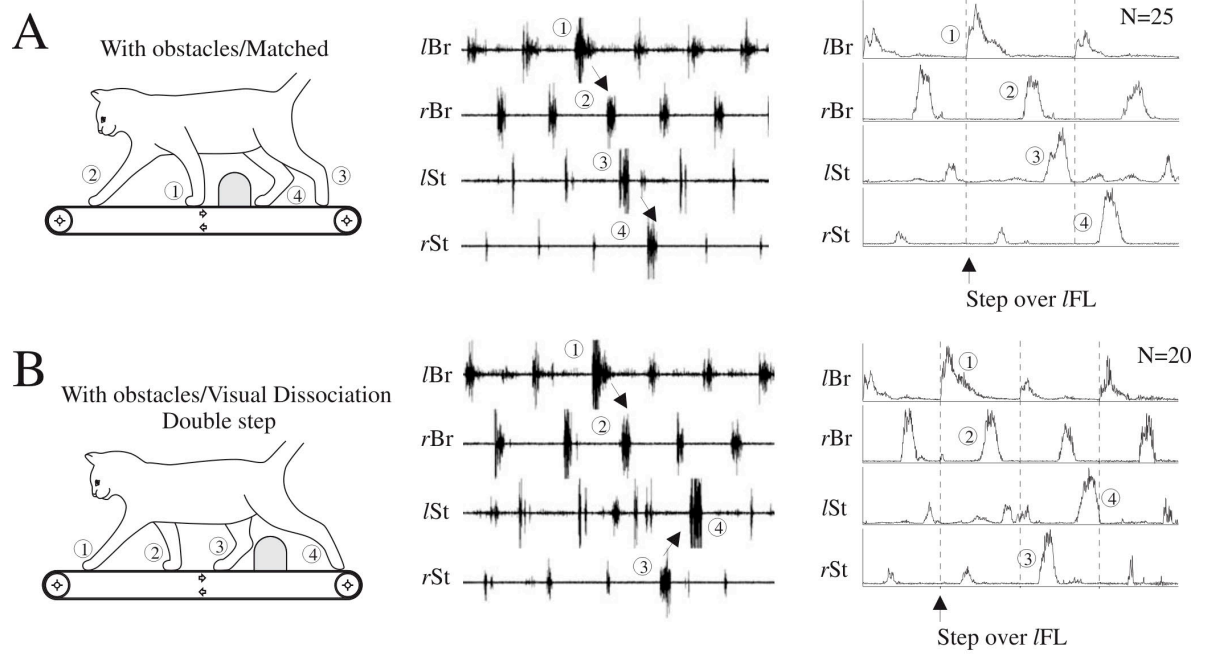


Fig.1

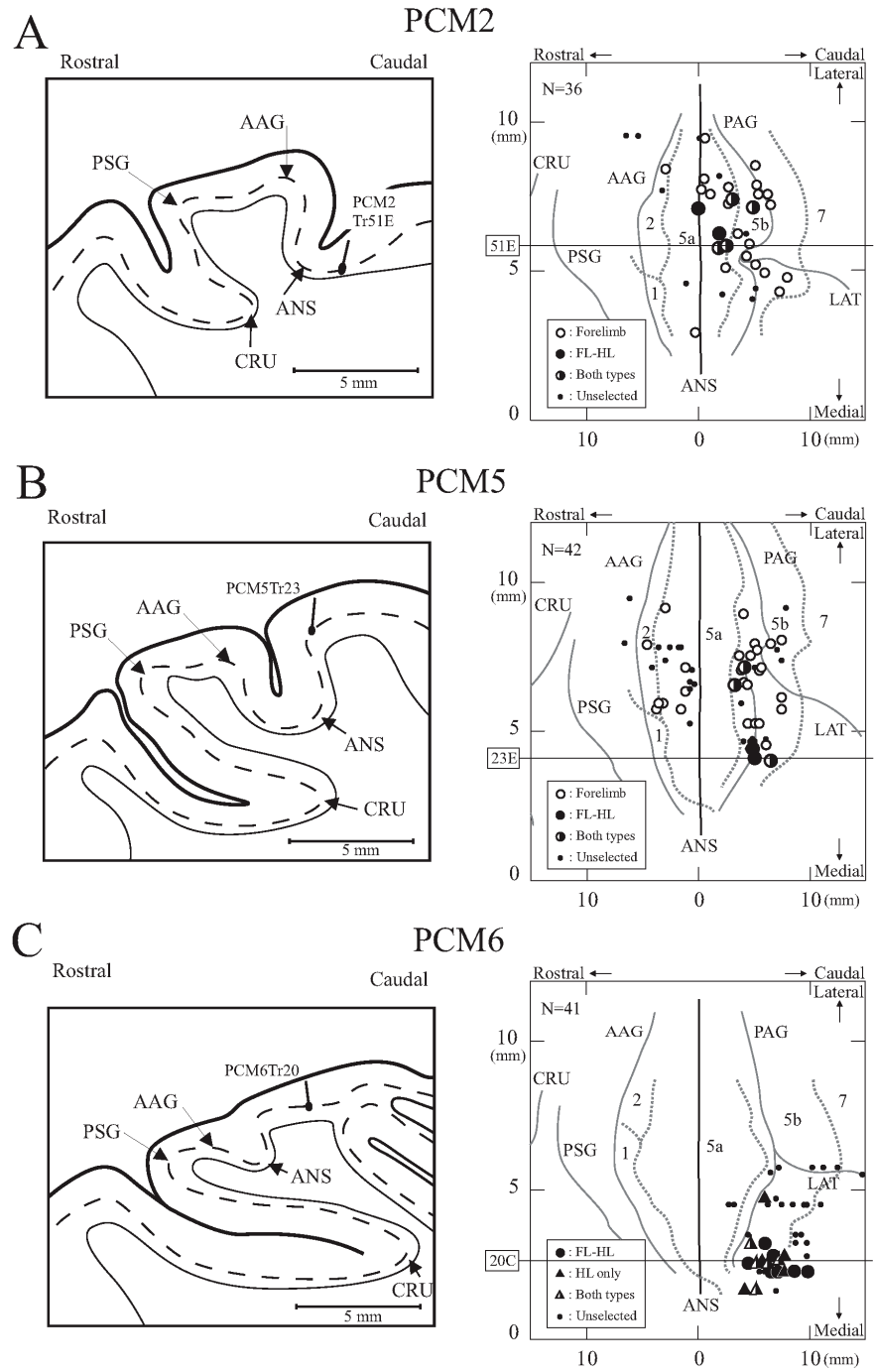


Fig. 2

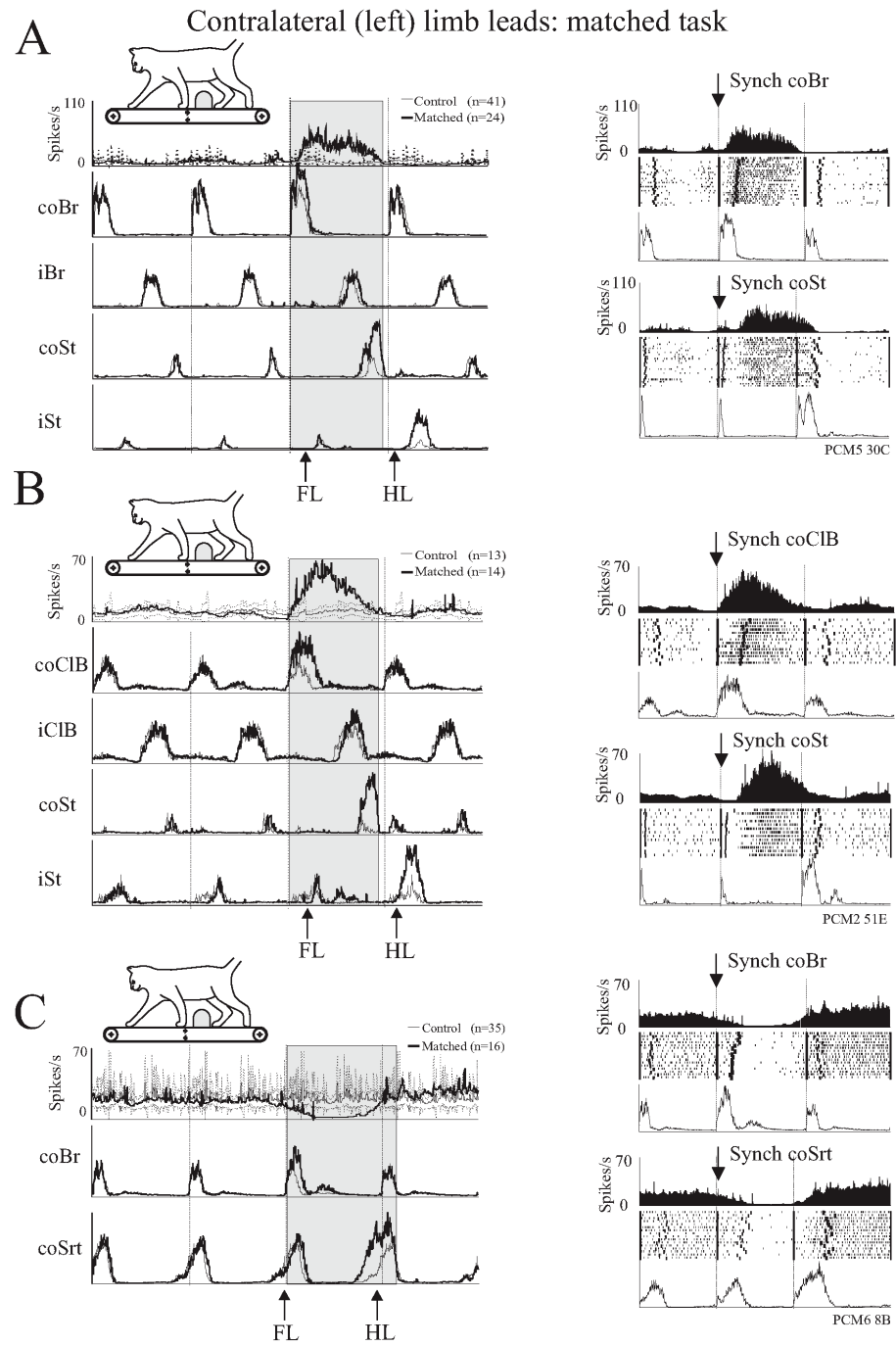


Fig 3

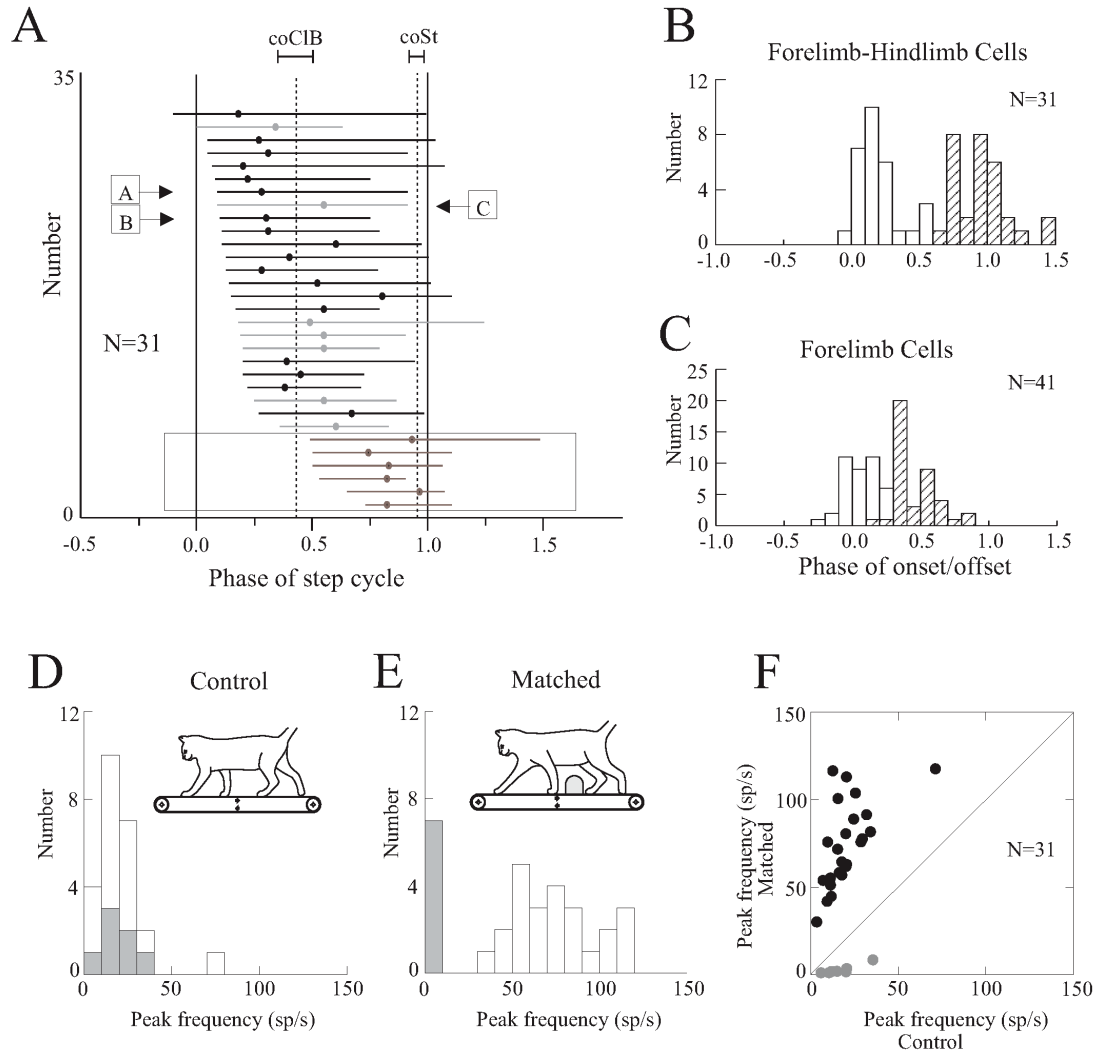


Fig.4

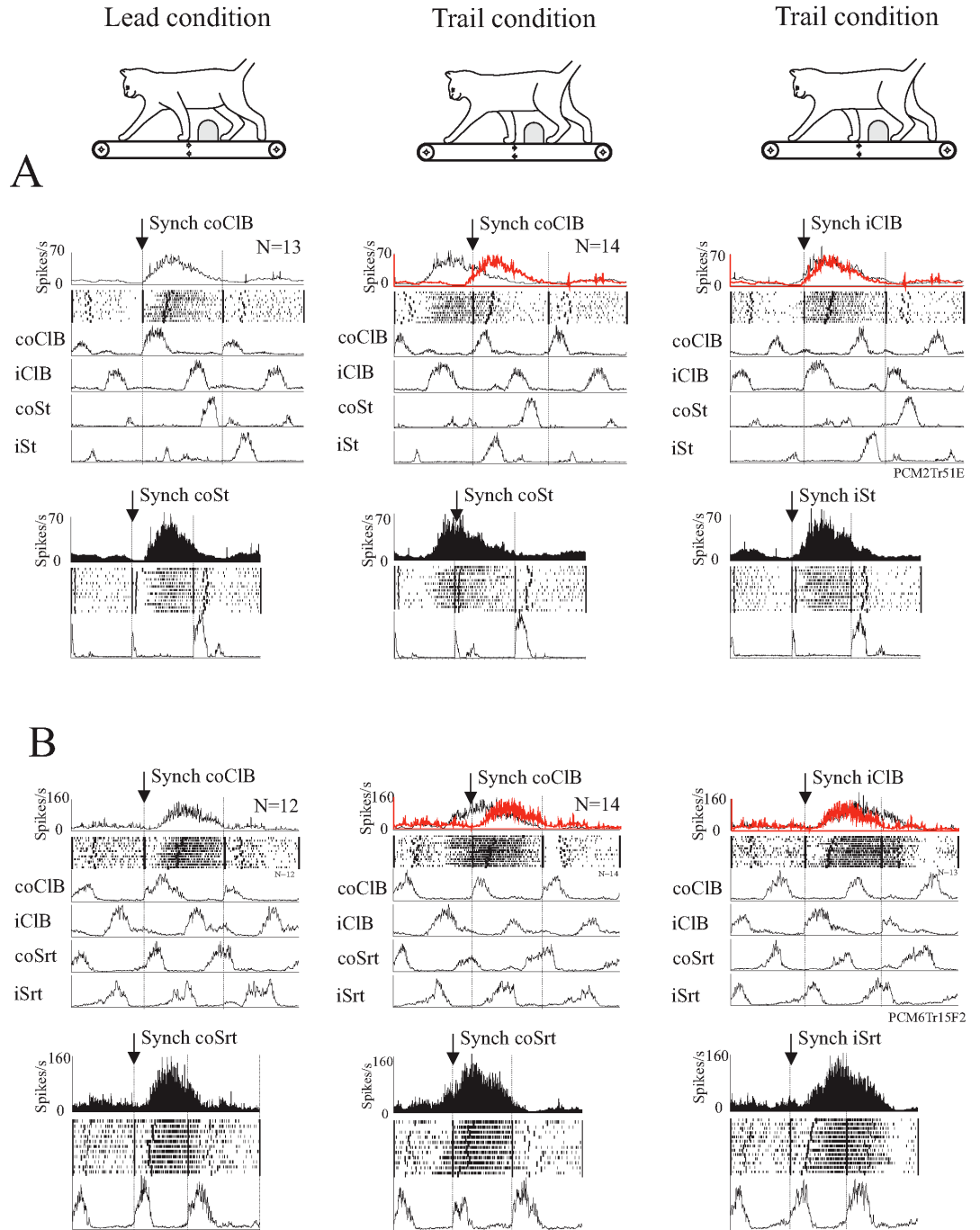


Fig.5

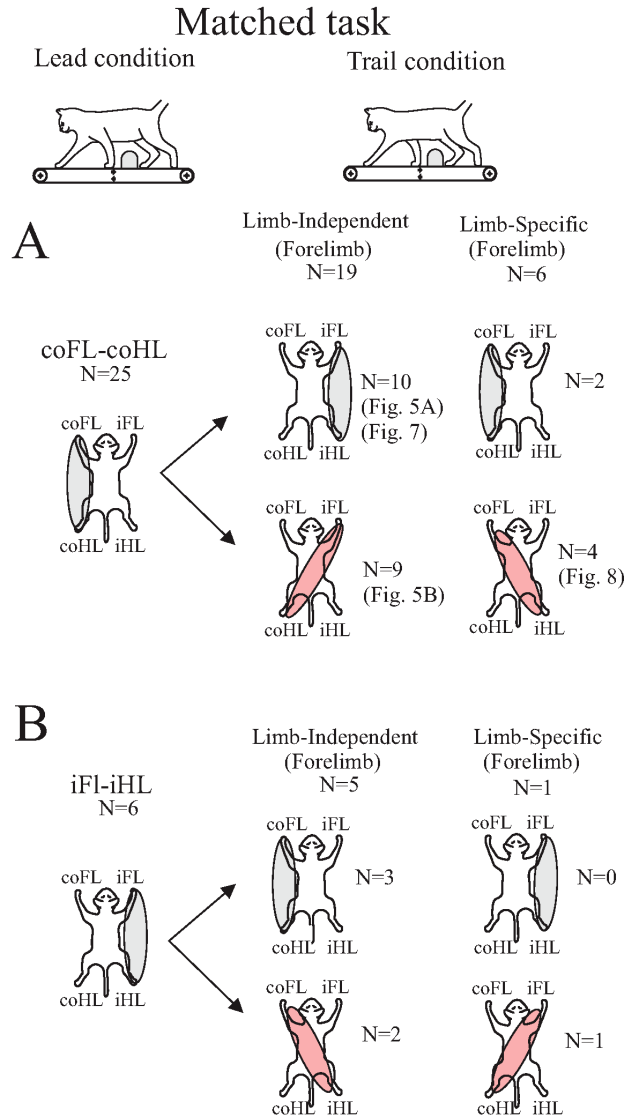


Fig. 6

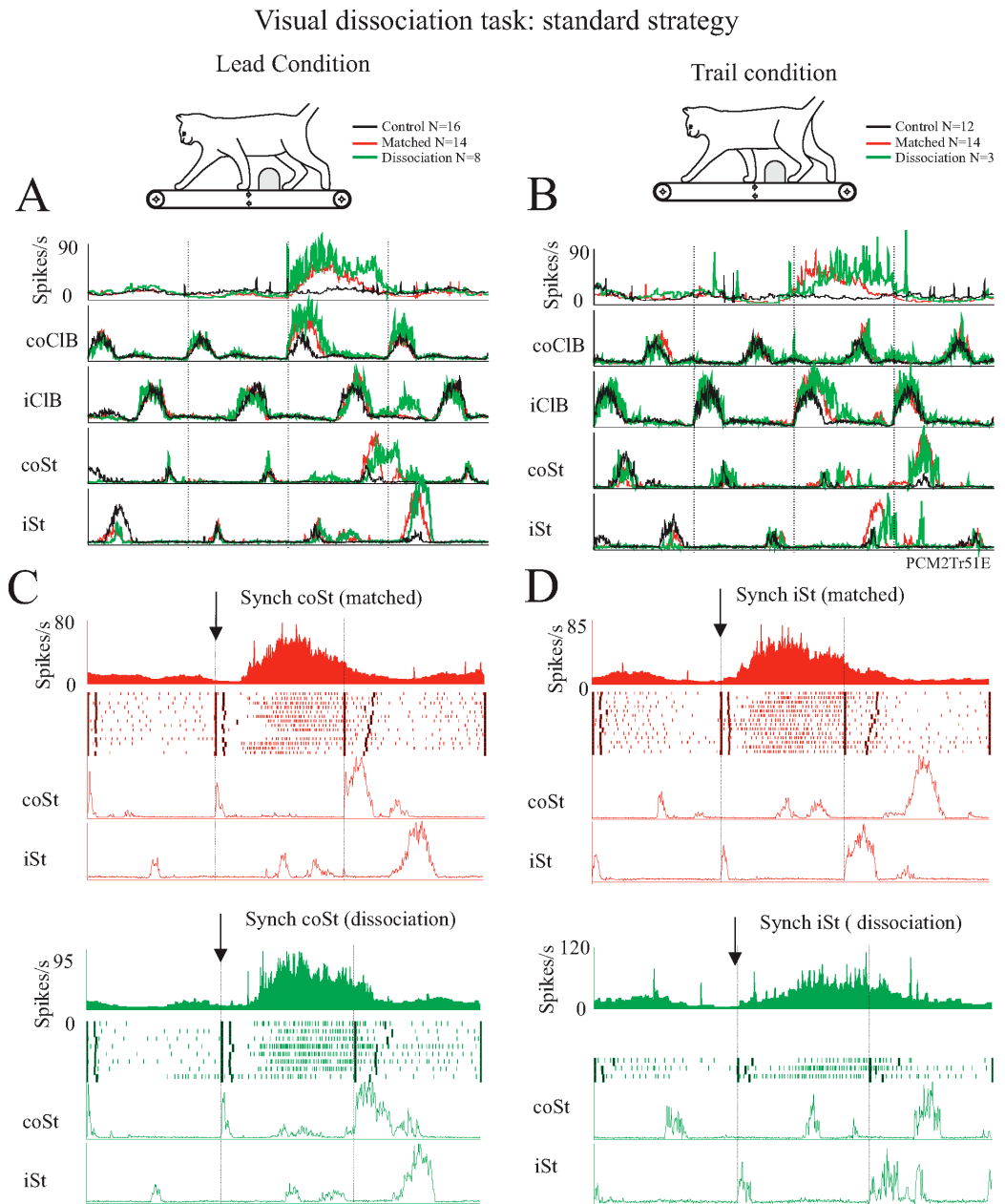


Fig. 7

Visual dissociation task: double step strategy

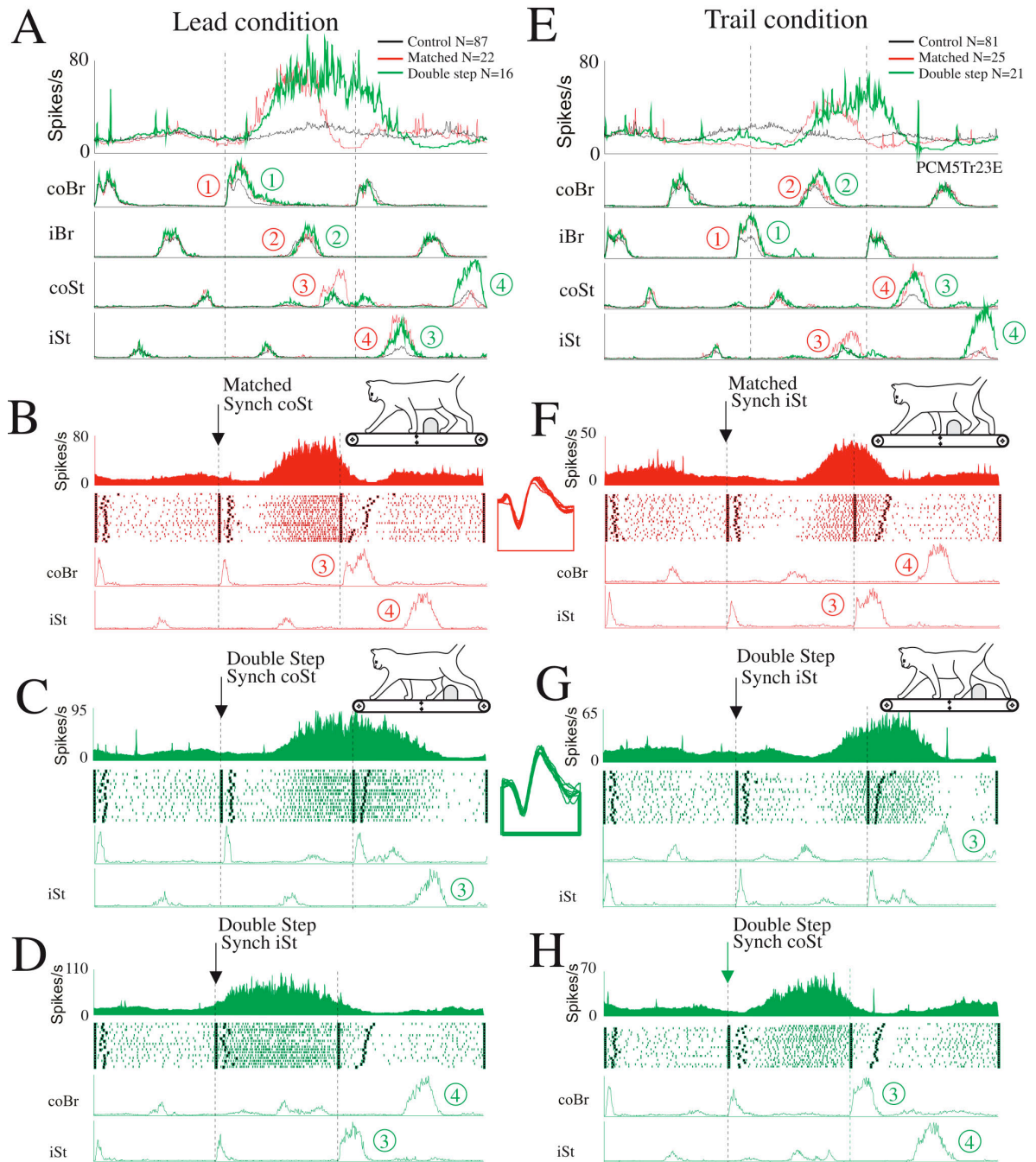


Fig. 8

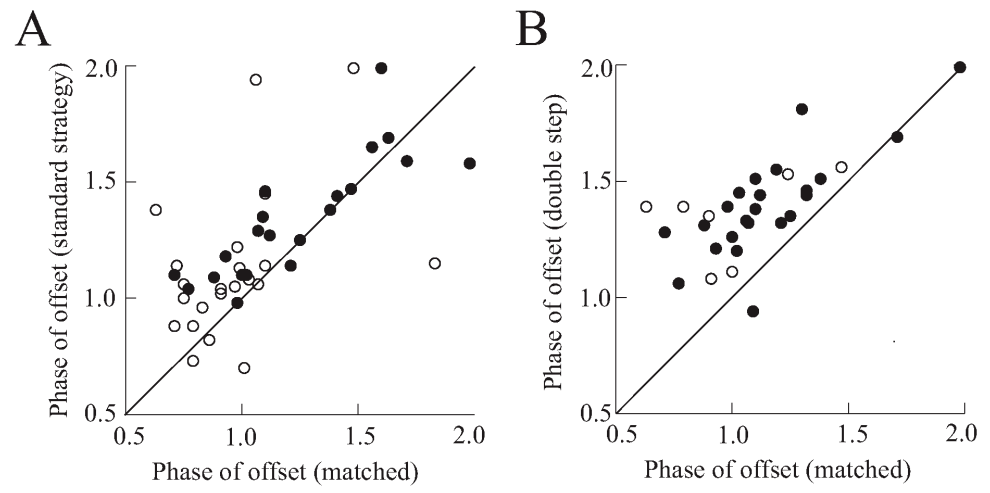


Fig. 9

Visual Dissociation task Double Step

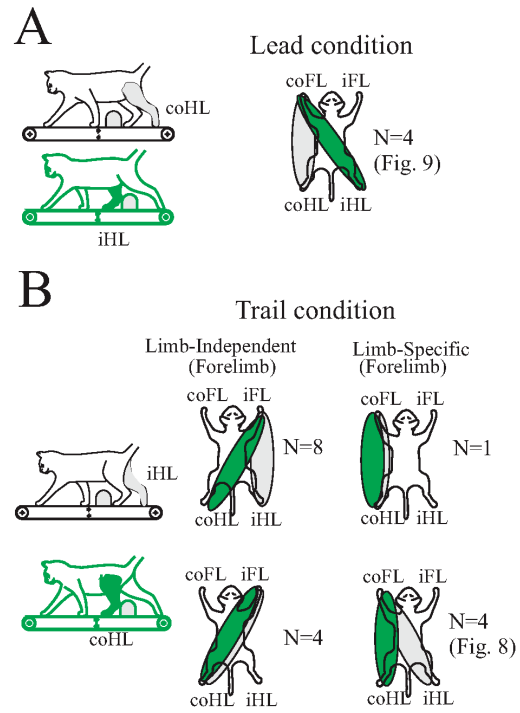


Fig. 10

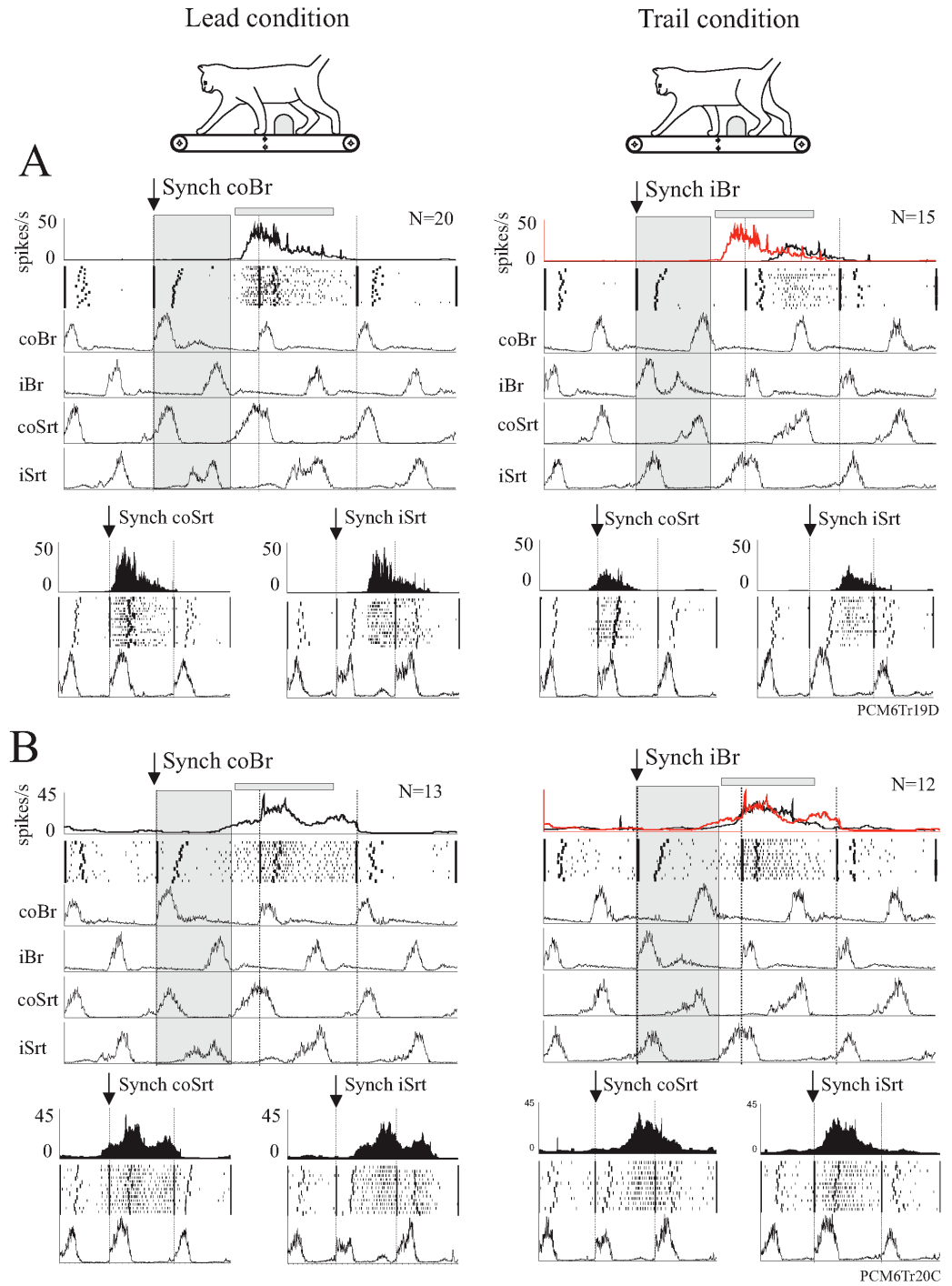


Fig. 11

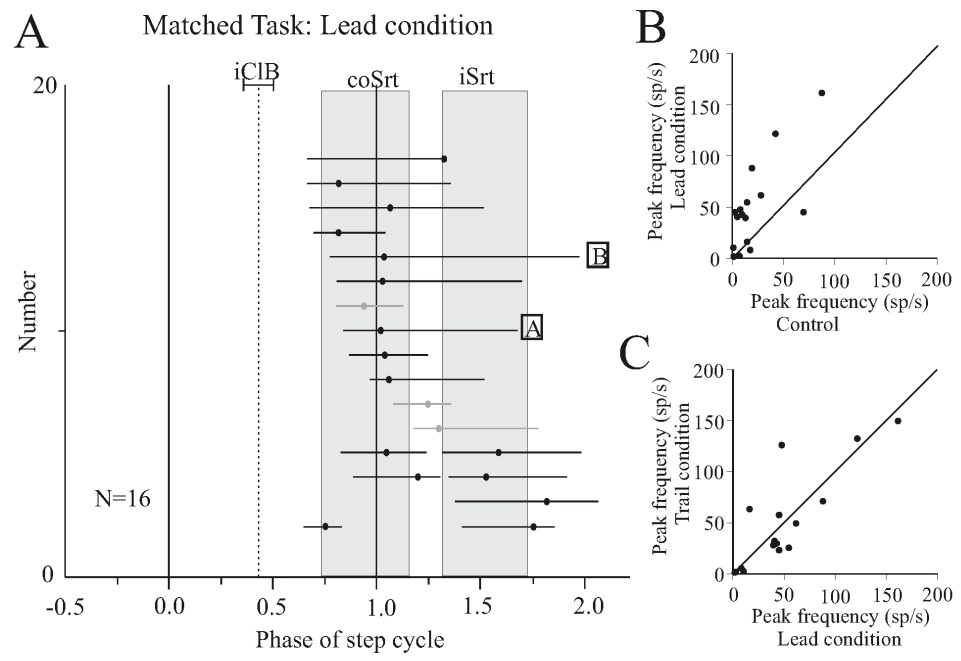


Fig.12

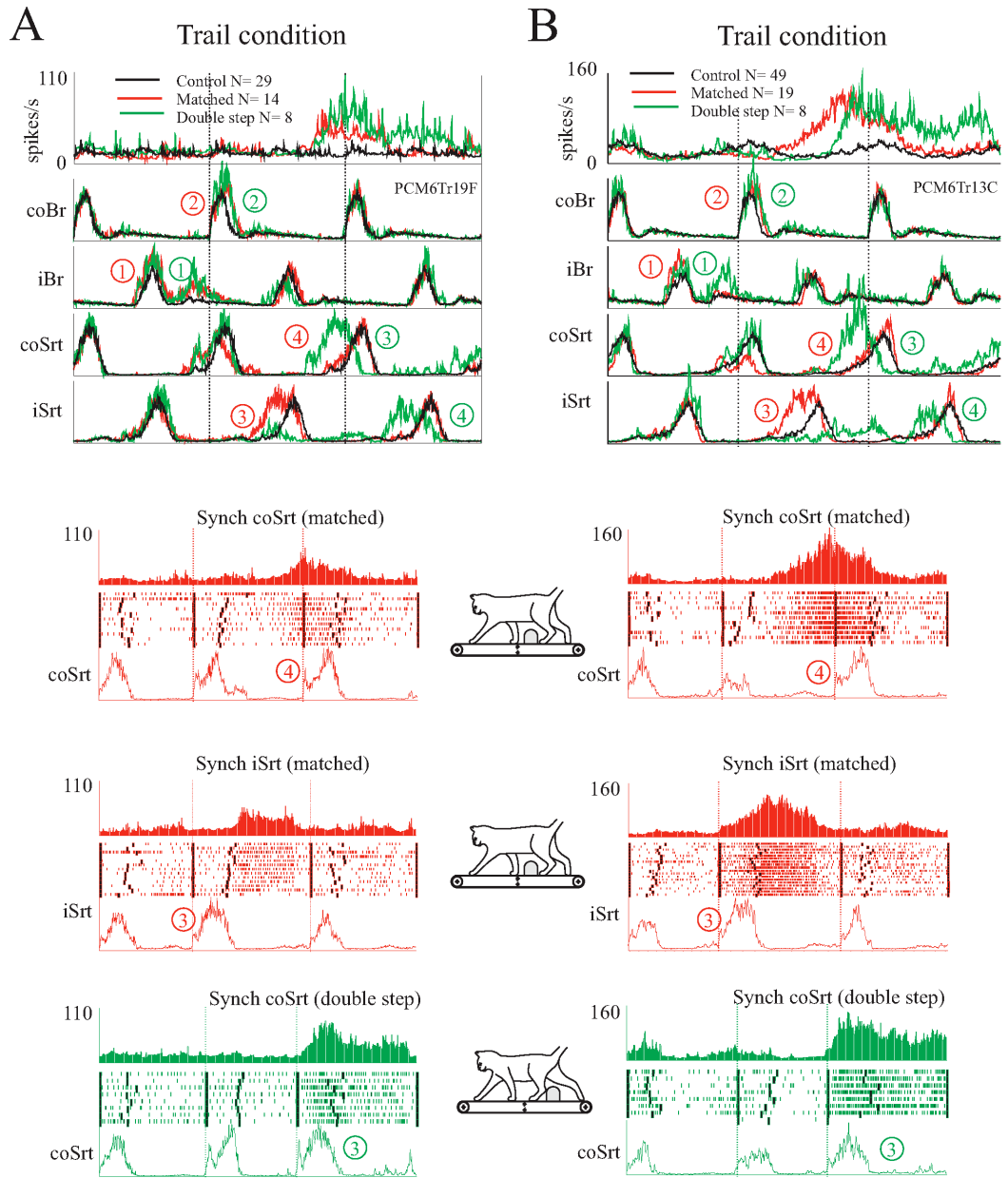


Fig. 13

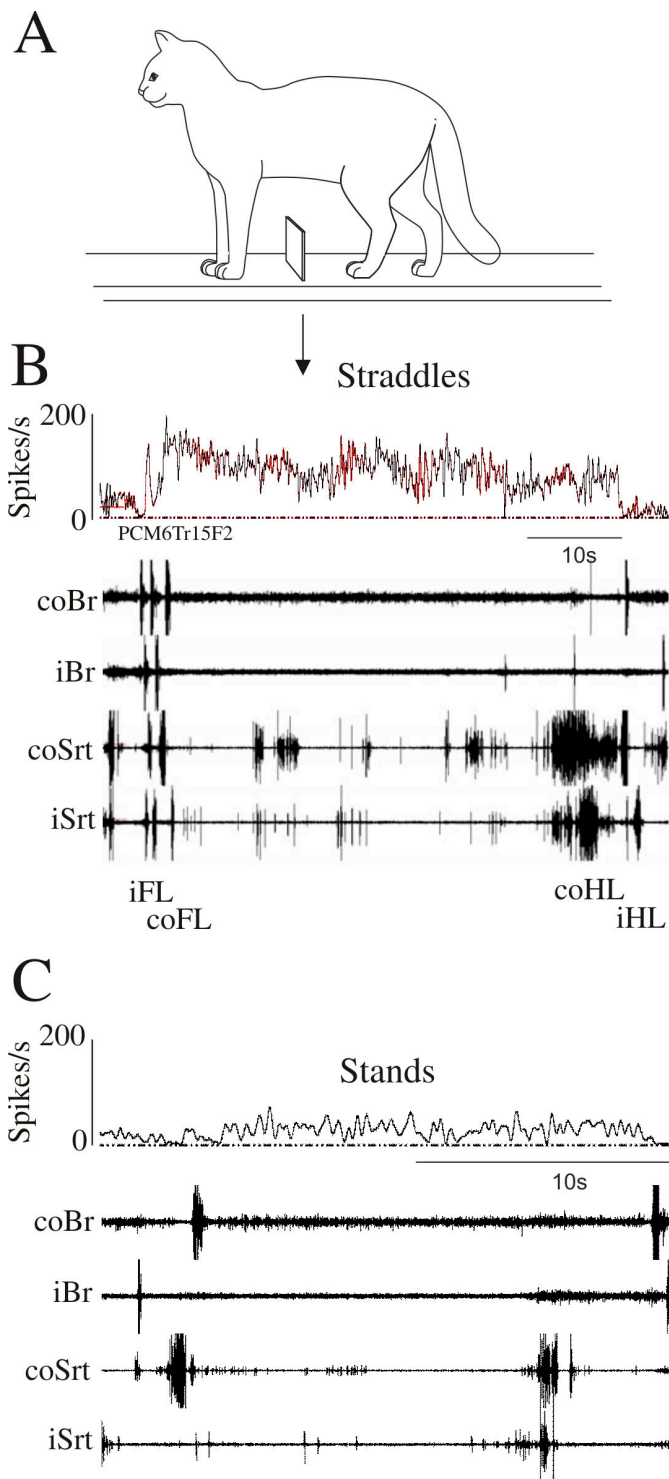


Fig. 14

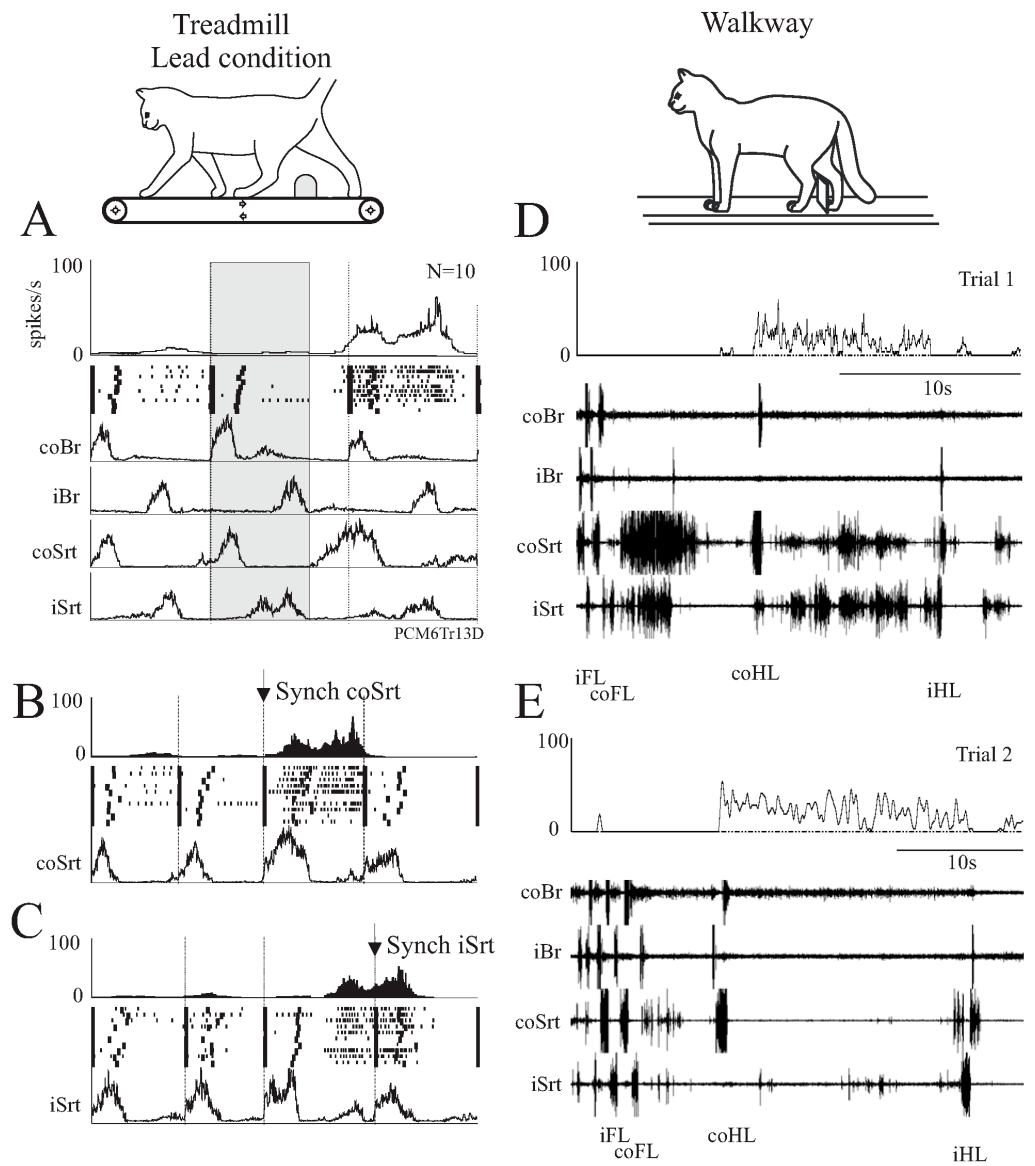


Fig15

Chapitre 4- Discussion Générale et Conclusion

La négociation d'obstacles chez les quadrupèdes est un processus complexe qui nécessite une modification du patron locomoteur basée sur l'analyse visuelle de l'environnement. Plusieurs étapes sont requises. En premier lieu, les caractéristiques physiques de l'obstacle, par exemple sa taille et sa position par rapport au corps de l'animal, ainsi que l'information concernant le temps de contact doivent être acquises afin de pouvoir ajuster la marche et de planifier le placement du pied devant l'obstacle. En second lieu, la trajectoire appropriée du membre antérieur lors de l'enjambement doit être planifiée, exécutée et contrôlée. Ceci inclue l'initiation du mouvement au moment opportun. En troisième lieu, afin d'exécuter la modification de la marche correctement, le chat doit avoir une idée de la position de chacun de ses membres par rapport à l'obstacle en tout temps et coordonner l'activité des membres antérieurs et postérieurs lors de sa progression. Finalement, les informations visuelles concernant l'obstacle et les informations proprioceptives concernant la position des membres doivent être emmagasinées temporairement et utilisées pour guider la future trajectoire des membres postérieurs, puisque l'obstacle est déjà sous le corps de l'animal au moment de la modification de leur activité. Toutes ces différentes étapes dépendent de l'information visuelle concernant l'environnement immédiat et sur la constante mise à jour de la position de l'animal dans cet environnement lors du déroulement de la tâche.

Deux études ont été présentées dans cette thèse. La première abordait l'aspect de planification des modifications volontaires de la marche et le placement précis du pied devant un obstacle. Nous avons démontré que des lésions du CPP causent un déficit au niveau du placement du pied devant un obstacle et peuvent affecter la coordination entre les membres antérieurs et postérieurs. Notre deuxième étude concernait l'aspect de coordination inter-membre de façon plus spécifique. Nous avons ainsi démontré que des

neurones du CPP déchargent lors du passage de l'obstacle entre les membres antérieurs et postérieurs ou entre les deux membres postérieurs et que ces mêmes neurones montrent une activité soutenue lorsqu'un obstacle est positionné sous le corps de l'animal. Les résultats de ces deux études suggèrent que le CPP est impliqué dans la planification du placement précis du pied devant un obstacle en mouvement, ainsi que dans la coordination inter-membre et la rétention des caractéristiques d'un obstacle lors des modifications volontaires de la marche.

Dans les sections suivantes, nous discuterons de certains aspects concernant chaque étude, ainsi que de différentes possibilités concernant l'interprétation de nos résultats. Dans la dernière section, nous proposerons une hypothèse permettant d'expliquer à la fois les déficits observés suite à des lésions du CPP et les patrons de décharge de différentes populations neuronales de l'aire 5 chez le chat dans deux tâches locomotrices qui nécessitent l'emmagasinage de l'information sur de courtes et de plus longues périodes de temps.

Aspects comportementaux de l'enjambement d'obstacles

Placement précis du pied et stratégie d'enjambement

Condition à vitesses égales

Nous avons utilisée une tâche dans laquelle le chat devait enjamber des obstacles en mouvement attachés à la ceinture d'un tapis roulant. L'animal devait utiliser les informations visuelles afin d'intégrer la vitesse de l'obstacle pour planifier le placement du pied devant celui-ci. Nos résultats montrent que le chat exerce un contrôle précis sur la position de la patte dans le cycle de marche qui précède l'enjambement de l'obstacle (voir Figs. 4 et 5 du Chapitre 2). En effet, lorsque la vitesse du tapis et celle des obstacles sont

égales, nous avons observé qu'au fur et à mesure que le chat s'approche de l'obstacle, les pattes sont positionnées à un endroit de plus en plus restreint sur le tapis (la variabilité diminue), jusqu'au dernier pas devant l'obstacle dans lequel il y a très peu de variabilité au niveau du placement de la patte. Par exemple, l'écart-type pour la position du membre antérieur gauche (portion des données de la Fig.5A) passe de 9.3 cm pour LFL1 (positions des pattes comme décrit dans la Fig.4, Chapitre 2) à 4.2 cm pour LFL3 lorsque le chat s'approche de l'obstacle en préparation pour l'enjambement et ce changement est significatif ($p < 0.05$). Patla et collègues ont également démontré une diminution semblable au niveau du placement du pied lorsque des sujets humains approchent un obstacle (Mohagheghi et al, 2004; Moraes et al, 2004; Patla et Greig, 2006). Par exemple, Patla et Greig (2006) ont observé que l'écart-type de la position du pied par rapport à l'obstacle passe de ~ 18 cm trois pas précédant l'enjambement de l'obstacle à ~ 7 cm dans le dernier pas précédant la modification de la marche (voir Fig.4 de Patla et Greig, 2006 pour plus de détails). Les athlètes pratiquant le saut en longueur montrent également une modification de leur patron locomoteur dans les derniers pas précédant la plate-forme de départ, ce qui mène à une réduction de la variabilité au niveau du placement du pied avant le saut (Lee et al, 1977, 1982; Warren et al, 1986).

Ces résultats démontrent que le chat et l'humain exercent un contrôle précis sur la position du pied lors de la préparation pour un enjambement d'obstacle. La réduction dans la variabilité de la position du pied est compatible avec les ajustements de la marche basés sur l'information concernant le temps de contact avec un obstacle (extraite de la vision) dans les derniers cycles de marche précédant l'enjambement, même si ce dernier est visible bien à l'avance.

Il semble que la position du membre postérieur soit régulée de façon aussi précise que celle du membre antérieur lors de l'approche d'un obstacle ou dans un environnement restreint. Par exemple, l'écart-type pour la position du membre postérieur gauche passe de 10.0 cm pour LHL1 à 7.0 cm pour LHL2 et finalement à 2.0 cm juste avant l'enjambement

de l'obstacle (LHL6, voir Fig.4, Chapitre 2). Dans la condition à vitesses égales, la modification de l'activité des membres postérieurs peut théoriquement se baser sur celle des membres antérieurs, puisque la vitesse de l'obstacle est la même que celle à laquelle le chat marche. En effet, nos résultats suggèrent que ceci soit le cas. Par exemple, le délai entre le début de l'activité au niveau du fléchisseur du membre postérieur et la fin de l'activité au niveau du fléchisseur du membre antérieur est presque constant pour toute la gamme de vitesses d'obstacle utilisées (voir Fig.2, Chapitre 2). De plus, il est possible que le membre postérieur soit positionné au même endroit que le membre antérieur lorsque le chat avance vers l'obstacle. Le fait de maintenir ce paramètre constant pourrait réduire les calculs nécessaires pour le contrôle de la coordination inter-membre et faciliter la planification du placement du pied au niveau cortical en utilisant une copie de la commande motrice de l'activité du membre antérieur pour planifier la position du membre postérieur. Malgré le fait que nous n'avons pas mesuré la position du membre postérieur par rapport à celle du membre antérieur, d'autres études suggèrent que celui-ci est placé de façon générale au même endroit que le membre antérieur (Sherk et Fowler, 2001).

Condition de dissociation visuelle: stratégie standard

Au cours de nos études, nous avons introduit une condition passablement plus difficile pour les animaux. Nous l'avons nommée *condition de dissociation visuelle*. Dans cette condition, la vitesse des obstacles est réduite par rapport à celle du tapis sur lequel le chat marche. Ceci dissocie de façon efficace les informations visuelles en provenance de l'obstacle en mouvement des informations visuelles et proprioceptives en provenance de l'animal qui se déplace. Par conséquent, le chat doit se baser encore plus sur la vision afin d'estimer à quel moment initier l'enjambement, ainsi que le temps de passage de l'obstacle sous le corps. Nous avons démontré que le placement de la patte devant l'obstacle est modifié dans cette condition de façon à ce que chaque patte soit positionnée plus près de l'obstacle que lors de la condition à vitesses égales (Chapitre 2). En effet, la position initiale des pattes par rapport à l'obstacle est en général 60% à 80% de la valeur de celle à

vitesse égales et la diminution de la valeur de l'écart-type est comparable à celle lors de cette condition (tous les changements sont significatifs $p < 0.05$, sauf pour LHL1 à LHL2).

Une hypothèse possible concernant la raison pour laquelle les pattes sont positionnées plus près de l'obstacle est que le temps de contact avec l'obstacle serait le même peu importe la vitesse de celui-ci, c'est-à-dire constant. Par conséquent, le chat doit se positionner plus près de l'obstacle lorsque sa vitesse est réduite afin de maintenir cette constante. Cependant, notre analyse montre que lors de la condition de dissociation visuelle, pour chaque chat, les pattes sont placées de façon à ce que le temps de contact soit moindre (observations non publiées). Une alternative est que le fait de placer les pattes plus près permet aux membres postérieurs de négocier l'obstacle plus facilement, simplement en augmentant la durée de la phase de balancement. Nos résultats suggèrent que ce pourrait être effectivement le cas (voir Fig.2 du Chapitre 2). Cela implique que l'animal dépend beaucoup de la vision pour planifier la position de chaque patte en préparation pour l'enjambement et que celle-ci lui procure d'importantes informations concernant la vitesse et la position de l'obstacle, afin que le placement de la patte soit ajusté en fonction de sa vitesse réduite.

Même si les membres antérieurs sont placés plus près de l'obstacle dans la condition de dissociation visuelle, le début de la modification de l'activité des membres postérieurs doit tout de même être retardé par rapport à celui des membres antérieurs afin de compenser pour l'augmentation du temps de passage de l'obstacle sous le corps. Par conséquent, le chat ne peut utiliser seulement la copie de la commande motrice spécifiant la modification de l'activité du membre antérieur pour l'ajustement de la position du membre postérieur. Ainsi, la coordination inter-membre lors de cette condition dépend beaucoup plus de l'intégration des informations visuelles et proprioceptives et sur les processus corticaux. Une analyse plus en profondeur du placement des pattes antérieures et postérieures lors de plusieurs cycles de marche précédent l'enjambement de l'obstacle serait nécessaire afin de déterminer la position exacte du membre postérieur par rapport à

celle du membre antérieur. L'utilisation d'un système d'analyse du mouvement (Vicon) pourrait fournir les informations nécessaires, mais n'était malheureusement pas disponible au moment de la réalisation de ces expériences.

Condition de dissociation visuelle: stratégie du Double pas

Notre étude a démontré que la condition de dissociation visuelle nécessite parfois un changement drastique de la stratégie d'enjambement et force l'animal à utiliser la stratégie du double pas. Cette dernière implique une modification du couplage entre les membres antérieurs et postérieurs de façon à ce que le premier membre postérieur à enjamber l'obstacle est du côté opposé du corps au premier membre antérieur (Fig.3, Chapitre 2). Dans ce cas, la patte est toujours positionnée plus près de l'obstacle que dans la condition à vitesses égales, mais plus loin que lorsque le chat utilise la stratégie standard dans la condition de dissociation visuelle. Cette différence dans le placement de la patte est significatif ($p < 0.05$) pour deux de nos trois chats. Donc, il semble que l'utilisation de la stratégie du double pas dans certains essais est nécessaire d'un point de vue biomécanique, puisqu'une simple augmentation de la durée de la phase de balancement du membre postérieur n'est pas suffisante pour compenser la plus grande distance entre le chat et l'obstacle. Il est probable que le chat utilise cette stratégie parce qu'elle est plus efficace pour certains essais. En effet, du point de vue du métabolisme, le coût d'utilisation de la stratégie du double pas pourrait être moindre que celui nécessaire lors d'un très grand pas ou lorsque le chat décide de sauter par-dessus l'obstacle (Bishop et al, 2008; Srinivasan, 2009). Ceci pourrait être une avenue intéressante à explorer dans de futures expériences. De plus, il est possible que le chat adopte cette stratégie parce qu'elle améliore la stabilité posturale. Néanmoins, il semble qu'en général, la décision d'utiliser la stratégie du double pas à la place de la stratégie standard soit basée en grande partie sur la position de la patte lors du cycle de marche précédant immédiatement l'enjambement de l'obstacle. On peut se demander si la stratégie du double pas est basée sur une décision de dernière minute en

fonction de la position de la patte ou si elle est planifiée à l'avance lors de la phase d'approche (quelques cycles de marche précédant l'enjambement).

Il est difficile de distinguer parmi ces deux possibilités. Par exemple, on pourrait s'attendre à ce que le chat utilise le double pas 50% du temps si la décision en est une de dernière minute simplement basée sur la position de la patte. De tels changements au niveau du plan moteur sont certainement possibles, puisqu'il a été démontré chez l'humain que la planification d'un changement soudain de direction pendant la marche peut être effectuée lors du dernier pas menant à un obstacle (Patla et al, 1991). En effet, les sujets ont suffisamment de temps pour exécuter la modification si un indice signalant le changement de direction est présenté au cours du dernier pas précédant l'enjambement de l'obstacle. De plus, les modifications de la marche lors de l'enjambement, par exemple en réaction à un changement dans la position ou la hauteur de l'obstacle peuvent prendre effet au cours de l'enjambement. Ces résultats chez l'humain supportent l'hypothèse que la stratégie du double pas puisse être planifiée de façon similaire au cours du cycle de marche qui précède l'enjambement sur la base de la vitesse de l'obstacle et du placement de la patte.

Par contre, nous pouvons également supposer qu'avec l'entraînement, le chat choisi plus souvent de se positionner de façon à faciliter l'utilisation de la stratégie du double pas. Par exemple, nous avons observé que certains chats utilisent le double pas lors de la plupart des essais pendant la condition de dissociation visuelle. En effet, PCM4 utilise le double pas dans plus de 80% des essais lors de l'initiation de l'enjambement par le membre antérieur droit et dans plus de 66% des essais par le membre antérieur gauche (tableau 1, Chapitre 2). En se basant sur ces statistiques, il semble probable que le double pas soit planifié à l'avance. Un autre argument en faveur de cette hypothèse est que la condition de dissociation visuelle semble dépendre d'un processus d'apprentissage. En effet, l'analyse des vidéos pendant l'entraînement des animaux montre que la dissociation visuelle et particulièrement la stratégie du double pas semble être acquise sur une certaine période de temps (observations non publiées). Initialement, le chat doit s'adapter au fait que la vitesse

des obstacles est différente de celle du tapis roulant. Ceci se traduit par le fait que les animaux trébuchent souvent sur l'obstacle ou sautent par-dessus. Plus le temps passe, plus la tâche devient aisée et on note le développement de la stratégie du double pas, dont la fréquence d'utilisation augmente de jour en jour. Par conséquent, l'adaptation à la condition de dissociation visuelle et à la stratégie du double pas suggère un processus d'apprentissage. Au cours de cette période, le chat apprend qu'il doit exercer un contrôle précis sur le placement du pied pendant la phase d'approche de l'obstacle et décider de la meilleure option à adopter lors de l'enjambement. Ceci pourrait être réalisé grâce à l'acquisition de modèles internes basés sur les exigences de la tâche. Un modèle interne est en fait une représentation neuronale de la façon dont un effecteur donné répond à une commande motrice selon sa position actuelle et sa vitesse. Des évidences ont démontré que le cervelet a la capacité d'acquérir des modèles internes via un processus d'apprentissage (Imamizu et al, 2000; Bastian, 2006; Kawato, 1999). Étant donné les fortes connections entre le CCP et le cervelet, il est possible que l'aire 5 utilise les modèles internes acquis pendant l'entraînement et emmagasinés au niveau du cervelet lors de la condition de dissociation visuelle.

Rôle du CPP dans la planification des mouvements

Déficits présent suite à des lésions du CPP

Dans notre étude de lésions, nous avons démontré que lorsque l'aire 5 du CPP est endommagée, les chats frappent l'obstacle fréquemment lors de l'enjambement, particulièrement dans la condition de dissociation visuelle qui dépend beaucoup plus de la vision. Nous avons également établi que ces déficits résultent d'une modification de la position des membres antérieurs devant l'obstacle en mouvement par rapport à la situation avant la lésion.

Comment pouvons-nous expliquer les déficits observés lors de notre étude? Il est possible que ceux-ci reflètent un problème purement sensoriel ou moteur. Cependant, cela semble très peu probable. Premièrement, les déficits ne semblent pas être reliés à un problème au niveau moteur, puisque qu'aucun de nos animaux n'est incommodé lors de la marche au laboratoire en dehors du contexte des expériences. Ceci a également été confirmé lors d'une autre étude de lésion de l'aire 5 chez le chat (McVea et al, 2009). De plus, aucun déficit n'est apparent lors de la locomotion sans obstacle sur le tapis roulant, une condition facile pour les animaux. Nous n'avons remarqué aucun changement au niveau du patron et de l'amplitude de l'activité électromyographique suite à la lésion par rapport à la situation avant lésion (observations non publiées). Puisque nous n'avons pas effectué d'analyse détaillée de la cinématique des membres pendant l'enjambement de l'obstacle, nous ne pouvons déterminer avec certitude si la trajectoire du membre négociant l'obstacle est affectée par la lésion. Par contre, la hauteur maximale de la patte au-dessus de l'obstacle n'est pas différente de façon significative à celle avant lésion, ce qui suggère une trajectoire relativement normale du membre lors de l'enjambement. Deuxièmement, les déficits observés ne semblent pas être reliés à un problème purement visuel, puisque les chats sont toujours capables de percevoir la vitesse de l'obstacle correctement suite à la lésion. Ceci se traduit par le fait que la fréquence d'utilisation de la stratégie du double pas demeure relativement la même après la lésion.

Nous proposons qu'une lésion du CPP entraîne une incapacité à intégrer correctement les informations visuelles et proprioceptives pour la planification de différents aspects de l'enjambement d'un obstacle. Ceci est démontré par une différence significative entre la position des membres antérieurs lorsque le chat frappe l'obstacle et lorsqu'il l'enjambe correctement. Nous suggérons que le chat planifie la trajectoire appropriée du membre en fonction de l'endroit où les pattes doivent normalement être placées devant l'obstacle, mais que lorsque ce paramètre est incorrect, le chat frappe l'obstacle. Des conclusions similaires ont été tirées par Patla et Greig (2006) chez des sujets humains. Lors de la négociation d'un obstacle dans des conditions d'échantillonnage visuel variées, la

principale raison de l'échec dans la tâche n'est pas une trajectoire incorrecte de la jambe, mais un placement inapproprié du pied devant l'obstacle. Ainsi, lorsque les informations visuelles sont absentes ou ne sont pas intégrées de façon appropriée, les sujets échouent dans la tâche.

Un parallèle peut être établi entre nos résultats chez le chat et des études chez des patients humains ayant développé un déficit visuomoteur appelé ataxie optique suite à des lésions du CPP. Dans l'introduction, il a été mentionné que les patients souffrant d'ataxie optique montrent plusieurs déficits au niveau des mouvements d'atteinte et de préhension vers une cible, comme une tendance à surévaluer ou sous-évaluer la distance de la cible. Ces déficits ne sont pas purement au niveau perceptuel (visuel, somatosensoriel) ni moteur (exécution), puisque la performance des patients est relativement normale lors de tests d'évaluation de l'acuité visuelle et des habiletés motrices (Jakobson et al, 1991; Jeannerod, 1986; Perenin et Vighetto, 1988). D'autres études de patients avec dommages pariétaux montrent des déficits dans différents aspects de l'intégration visuomotrice. Par exemple, Goodale et al (1991) ont démontré que certains patients avec des lésions spécifiques affectant la voie visuelle ventrale sont incapables de décrire les objets ainsi que leur orientation correctement, mais sont tout à fait capables d'effectuer un mouvement de préhension normal vers ces objets. De plus, Patla et Goodale (1996) ont observé qu'un de ces patients pouvait sans problème enjamber un obstacle, mais était incapable de lever la jambe à la hauteur correspondant à l'obstacle en se tenant à côté de celui-ci. Ces deux études illustrent la différence entre l'utilisation de l'information visuelle transmise dans les deux voies visuelles distinctes: l'une pour la perception et l'autre pour la performance d'une action (Milner et Goodale, 1995).

Il a également été démontré que les patients souffrant d'ataxie optique ont de la difficulté à effectuer des corrections en temps réel de leurs mouvements (Gréa et al, 2002; Pisella et al, 2000). Cette fonction a été attribuée au CPP plus récemment grâce à l'utilisation de la tâche de *target jump* (Desmurget et al, 1999). L'application de la

stimulation magnétique transcrânienne (TMS) au niveau du CPP entraîne des déficits similaires dans la tâche chez des sujets normaux. Un point important à mentionner est que les sujets normaux et même les patients atteints d'ataxie optique sont capables d'effectuer un mouvement de préhension approprié vers une cible suite à la stimulation lors des essais dans lesquels la position de celle-ci ne change pas. Ceci semble suggérer que le CPP joue un rôle important dans des tâches plus difficiles où la vision est particulièrement sollicitée. Des résultats similaires ont été montrés chez le chat par Fabre et Buser (1981) suite à des lésions du cortex suprasylvien antérieur (incluant des parties des aires pariétales 5 et 7). Ces animaux présentaient des déficits au niveau des mouvements d'atteinte vers un levier qui se déplace, mais pas vers un levier stationnaire. Par conséquent, les résultats cités ci-dessus chez le chat et l'humain supportent l'hypothèse que les déficits causés par des lésions pariétales ne sont pas de nature purement perceptuelle ou motrice, mais bien au niveau de l'intégration des informations sensorielles en provenance de différentes sources pour la planification des mouvements sous guidage visuel.

Comparaison avec le cortex moteur

Les effets d'une lésion du CPP sur la locomotion sont très différents de ceux observés suite à une lésion du cortex moteur. Tandis que des dommages au niveau du CPP n'ont que très peu d'effets sur la marche sur une surface plane (voir plus haut), des lésions du cortex moteur ou de la voie corticospinale chez le chat et le primate peuvent causer un traînement de la patte pendant la locomotion sans obstacle sur un tapis roulant, ainsi que des changements au niveau de la trajectoire du membre affecté (Adkins et al, 1971; Jiang et Drew, 1996; Courtine et al, 2005; Drew et al, 2002). Ces changements sont fort probablement causés par des modifications dans le contrôle intra-membre (Eidelberg et Yu, 1981; Jiang et Drew, 1996; voir Drew et al, 2008 pour une revue de la littérature), mais il ne fait pas mention si la position des pattes est également affectée. Les déficits observés suite à des lésions ou à une inactivation du cortex moteur sont accentués lors de la locomotion sous guidage visuel, démontré par un placement inapproprié de la patte sur les

barreaux d'une échelle horizontale ou par une incapacité à négocier une série de barrières fixes chez le chat (Beloozerova et Sirota, 1988, 1993; Friel et al, 2007). Chez l'humain, des lésions similaires peuvent causer de sérieux déficits au niveau de la marche et une paralysie du membre inférieur (Knutsson et Richards, 1979; Nathan, 1994), une récupération complète n'étant la plupart du temps pas possible.

À l'opposé, des lésions pariétales ne causent généralement pas de paralysie, mais plutôt une variété de symptômes allant de la négligence attentionnelle à l'ataxie optique, qui peuvent être considérés comme des déficits au niveau de l'intégration sensorimotrice et de la planification des mouvements (Rizzolatti et Matelli, 2003; Perenin et Vighetto, 1988). Cependant, il faut mentionner que certains patients atteints de lésions pariétales peuvent démontrer une hypokinésie du membre affecté (Perenin et Vighetto, 1988). De plus, les patients atteints d'hémi-négligence vont souvent arrêter de porter attention à la portion de leur corps controlatérale à la lésion, la considérant comme étrangère (voir Rizzolatti et Matelli, 2003). À ma connaissance, aucune étude n'a encore analysé en détail la capacité des patients souffrant d'ataxie optique ou de lésions pariétales en général à négocier des obstacles pendant la locomotion ou leur habileté à contrôler de façon précise le placement du pied dans un environnement encombré d'obstacles. Un accident vasculaire cérébral (AVC) au niveau pariétal pourrait avoir le potentiel d'affecter la locomotion, mais il est peu probable qu'il ait les mêmes effets dévastateurs que des lésions du système corticospinal, puisque ceci aurait certainement été documenté dans la littérature. Il serait intéressant de savoir si les patients atteints d'ataxie optique montrent des déficits similaires à ceux que nous avons observés chez le chat. En fait, nos expériences pourraient facilement être adaptées et appliquées chez ces sujets, ainsi que chez ceux ayant souffert d'un AVC (voir Fung et al, 2006; Lamontagne et al, 2007), afin de vérifier leurs performances pendant la locomotion.

Sommaire

Notre étude de lésions a démontré que le chat exerce un contrôle précis sur le placement de ses pattes au cours du dernier cycle de marche précédant l'enjambement d'un obstacle, ceci se traduisant par une réduction de la variabilité au niveau de la position de la patte au fur et à mesure que l'animal se rapproche de l'obstacle. De plus, la condition de dissociation visuelle cause une modification de la position de la patte de façon à ce que l'animal soit placé plus près de l'obstacle en préparation pour l'enjambement, afin de compenser pour la vitesse réduite de l'obstacle. Cette condition force souvent l'animal à changer sa stratégie et à utiliser le double pas lors de l'enjambement. Puisque les pattes sont positionnées plus loin par rapport à l'obstacle lors de cette stratégie en comparaison avec la stratégie standard, cela permet d'éviter de faire un très grand pas avec les membres postérieurs. Finalement, nos résultats montrent que, suite à la lésion, la position des pattes devant l'obstacle est modifiée par rapport au contrôle pré-lésion et que le chat frappe l'obstacle. Cela suggère que des lésions du CPP entraînent des déficits dans l'intégration de l'information visuelle et de l'information en provenance de différentes sources qui est ultimement utilisée pour la planification des modifications volontaires de la marche et que ces lésions n'affectent pas les processus purement sensoriels ni moteurs.

Quelques questions demeurent cependant sans réponse. Premièrement, cette étude ne nous permet pas de déterminer si la stratégie du double pas est planifiée à l'avance ou à la dernière minute selon la position de la patte devant l'obstacle. Des expériences plus détaillées sur cet aspect pourraient fournir une réponse plus satisfaisante. Par exemple, une analyse de la position des pattes plusieurs cycles de marche précédant l'enjambement de l'obstacle pourrait mettre en évidence des différences au niveau de la préparation à l'enjambement selon la stratégie. Deuxièmement, nos résultats ne nous permettent pas de déterminer de façon précise comment les membres postérieurs sont contrôlés pendant la tâche, ainsi que l'information nécessaire pour ce contrôle et comment elle est utilisée. Par exemple, nous avons démontré que les membres postérieurs frappent souvent l'obstacle

suite à la lésion, malgré un enjambement correct par les membres antérieurs et ce, sans modification au niveau du placement de la patte. Ceci suggère que le placement de la patte n'est pas le facteur essentiel gouvernant les modifications de l'activité au niveau du membre postérieur. La coordination entre les membres antérieurs et postérieurs a été adressée de façon spécifique au cours de notre étude d'enregistrement de cellules unitaires de l'aire 5 et sera abordée dans la section suivante.

Bases neuronales de la contribution du CPP à la coordination inter-membre

Lors de notre étude de lésion, nous avons observé que des dommages au niveau de la partie médiale de l'aire 5 occasionnaient des déficits dans la coordination entre les membres antérieurs et postérieurs. Puisqu'après la lésion, la position du membre postérieur n'est pas modifiée de façon significative, nous avons suggéré que les déficits liés aux membres postérieurs pouvaient être causés par une incapacité à déterminer le temps de passage de l'obstacle sous le corps, ou de compenser pour celui-ci lorsque l'intégrité de l'aire 5 est compromise. Ceci semble indiquer que le CPP est responsable de l'estimation de la position des membres dans des tâches complexes et qu'il utilise cette estimation afin de coordonner le couplage inter-membre pendant les modifications de la marche. Dans notre deuxième étude, nous nous sommes concentré spécifiquement sur l'aspect de coordination entre les membres antérieurs et postérieurs et avons enregistré l'activité de cellules unitaires au niveau de l'aire 5 médiale pendant la même tâche d'enjambement d'obstacles. Nous avons enregistré l'activité neuronale de deux populations distinctes de cellules dont la décharge est reliée au passage de l'obstacle sous le corps. De plus, ces neurones montrent différents patrons de couplage inter-membre qui peuvent être adaptés et modifiés en fonction de la vitesse de l'obstacle et de la stratégie d'enjambement utilisée par le chat.

Contrôle du couplage inter-membre

Les résultats de notre deuxième étude suggèrent un rôle fonctionnel important du CPP dans la coordination inter-membre lors d'une tâche locomotrice sous guidage visuel. Deux populations de cellules de l'aire 5 du CPP présentent un patron de décharge relié au passage de l'obstacle sous le corps (voir Chapitre 3). Les cellules de l'une de ces populations déchargent lors du passage de l'obstacle entre les membres antérieurs et postérieurs (FL-HL), alors que celles de la deuxième population déchargent en fonction du passage de l'obstacle entre les deux membres postérieurs (HL-HL). La majorité de ces cellules montrent une augmentation de leur activité, tandis qu'une petite portion montre une diminution de leur activité. Nous suggérons que ces cellules contribuent à la coordination inter-membre pendant la locomotion sous guidage visuel.

Il est bien connu que des mécanismes au niveau spinal gouvernent la coordination inter-membre lors de la locomotion sans obstacle sur une surface plane (voir introduction: coordination inter-membre). En effet, nos résultats montrent que les cellules de nos populations neuronales sont silencieuses ou déchargent de façon minimale pendant les cycles de marche précédant l'enjambement et lors de la locomotion sans obstacle. Par contre, la marche sur les barreaux d'une échelle horizontale et la négociation d'obstacles nécessitent l'implication des centres supraspinaux (Beloozerova et Sirota, 1988, 1993, 2003; Drew, 1993; Widajewicz et al, 1994). Nous avons effectivement noté une importante augmentation de la fréquence de décharge des cellules pendant la condition à vitesses égales en comparaison avec la marche sans obstacle, ainsi qu'une augmentation supplémentaire lors de la condition de dissociation visuelle, ce qui supporte l'hypothèse que le CPP est essentiel lorsque la tâche nécessite des modifications dans le patron de couplage des membres sur la base de l'information visuelle.

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, la coordination inter-membre au niveau spinal semble être contrôlée par des circuits propriospinaux reliant quatre générateurs de patron, un pour chaque membre (Grillner, 1981; Viala et Vidal, 1978). Cette organisation a le potentiel de gérer le couplage entre les membres selon différents patrons, simplement en modifiant les connections entre les générateurs et sans avoir à spécifier des changements au niveau de chaque membre ou articulation donnée. Présentement, nous ne sommes pas en mesure de déterminer comment la décharge de nos cellules influence le couplage inter-membre au niveau spinal, puisque nos enregistrements sont effectués dans la couche V du cortex et ces cellules projettent vers les noyaux pontiques et le cervelet et non vers la moelle épinière. Il est possible que des cellules pariétales de la couche III projetant vers le cortex moteur aient une influence plus directe sur le patron spinal. Des enregistrements neuronaux de ces cellules lors de notre tâche permettraient de vérifier cette hypothèse.

Les résultats de nos enregistrements lors de la condition de dissociation visuelle confirment la contribution importante du CPP sur le contrôle de la coordination inter-membre. Comme nous l'avons mentionné plus haut, il y a un délai et une prolongation de l'activité des membres postérieurs dans cette condition, puisque l'obstacle prend plus de temps à passer sous le corps. Ce délai dans l'activité électromyographique est reflété par une augmentation de la durée de décharge des cellules FL-HL. Lorsque le chat utilise la stratégie du double pas, le couplage entre les membres antérieurs et postérieurs est complètement modifié, car l'ordre de passage des membres postérieurs change par rapport à celui des membres antérieurs. Ici encore, le patron de décharge de nos cellules est modifié en fonction de ce changement. Par exemple, certaines cellules qui déchargent en relation avec le membre antérieur (coFL) et postérieur (coHL) controlatéral (lorsque ceux-ci sont les premiers à enjamber l'obstacle dans la condition à vitesses égales), déchargent en relation avec le membre antérieur controlatéral (coFL) et le membre postérieur ipsilatéral (iHL) lors du double pas (voir Fig 8, chapitre 3). Par conséquent, il semble que le couplage entre les membres ne soit pas toujours fixe. Le fait que le patron de couplage spécifié par

une cellule en particulier change d'une stratégie à l'autre peut être expliqué par « *affordance competition hypothesis* ». Essentiellement, les informations visuelles et en provenance d'autres sources sont intégrées et utilisées fort probablement par le CPP afin de spécifier plusieurs actions potentielles en fonction d'une situation donnée. Ces plans d'actions sont traités en parallèle et sont en compétition jusqu'à ce qu'une seule option soit choisie (voir Cisek, 2007 pour une revue de littérature). En ce qui concerne nos expériences, la condition de dissociation visuelle nécessite soit l'utilisation de la stratégie standard, soit celle du double pas. Selon « *affordance competition hypothesis* », les deux sont planifiées simultanément, mais une seule est exécutée. Par conséquent, la décharge d'une cellule doit être assez flexible pour pouvoir représenter chaque possibilité et modifier son patron lorsque la stratégie du double pas est sélectionnée. Même si cela semble être une explication intéressante, elle soulève d'autres questions. Par exemple, si la stratégie d'enjambement est planifiée à l'avance comme nous l'avons suggéré plus tôt, il semble qu'il n'y ait aucune compétition. Alternativement, les deux stratégies d'enjambement peuvent être représentées jusqu'aux derniers pas précédant l'obstacle au cours desquels la stratégie finale est sélectionnée. Une autre possibilité est que la cellule décharge en relation avec le membre postérieur controlatéral jusqu'à ce qu'une stratégie particulière soit choisie. Si le double pas est sélectionné, alors la décharge est prolongée jusqu'à la période d'activité au niveau du membre postérieur ipsilatéral.

Un examen plus en profondeur des patrons de décharge de nos populations de cellules démontre que la décharge reflète différentes combinaisons de couplage inter-membre. Par exemple, pour les membres antérieurs, la majorité des cellules FL-HL (76%) déchargent toujours en relation avec le premier qui enjambe l'obstacle (membre-indépendant). La décharge d'une portion des cellules est membre-spécifique (reliée à un membre en particulier), avec 19% qui déchargent toujours en relation avec le deuxième membre qui enjambe l'obstacle et 24% qui déchargent toujours en relation avec le membre antérieur controlatéral (coFL), peu importe si celui-ci est le premier ou le deuxième à enjamber l'obstacle. Pour les membres postérieurs, les cellules FL-HL montrent également

des patrons de décharge membre-indépendant et membre-spécifique, ce qui fournit en tout huit différentes combinaisons de couplage entre les membres (voir Fig 6, chapitre 3). Ces combinaisons ne sont pas aussi nombreuses pour les cellules HL-HL, mais nous avons également observé des patrons de couplage membre-indépendant et membre-spécifique chez ces cellules. Ceci suggère que le CPP a la capacité de planifier et de coordonner l'activité des membres afin de représenter chaque possibilité de couplage dans des tâches diverses.

Lorsque nous comparons la décharge des cellules FL-HL avec celle des cellules du cortex moteur reliées au membre antérieur et postérieur (Widajewicz et al, 1994), nous remarquons que le patron de décharge est similaire et relié aux membres controlatéraux dans la condition à vitesses égales et lorsque le membre antérieur controlatéral enjambe l'obstacle en premier. Par contre, lorsque le membre antérieur ipsilatéral est le premier à enjamber, la décharge des cellules du cortex moteur demeure reliée aux membres controlatéraux, alors que celle d'une partie de nos cellules pariétales est maintenant reliée aux membres ipsilatéraux. Aucune évidence de cellules membre-indépendant n'a été trouvée au niveau du cortex moteur, malgré l'analyse d'une grande surface corticale (Beloozerova et Sirota, 1993, 1998; Drew, 1993; Widajewicz et al, 1994). De plus, lors de ces études, aucune trace de cellules HL-HL n'a été observée, contrairement à nos résultats au niveau du CPP. Ces différences pourraient s'expliquer par le fait que le CPP est impliqué dans la planification des patrons de couplage inter-membre, tandis que le cortex moteur est responsable de l'activation précise de certains groupes de muscles au niveau d'un ou deux membres et d'un seul côté du corps.

Selon ces résultats, une question fondamentale se pose: que représente le signal que nous enregistrons? Il y a plusieurs possibilités. Il est possible que le signal représente l'information visuelle provenant de l'obstacle en mouvement. Par contre, les cellules commencent à décharger seulement lors de l'initiation de l'enjambement par le membre

antérieur, même si l'obstacle est visible plusieurs cycles de marche avant l'enjambement et leur décharge est prolongée après l'enjambement de l'obstacle par les membres antérieurs et après qu'il ne soit plus visible. Cela suggère que la décharge ne représente pas exclusivement l'information visuelle. De plus, même si ceci n'a pas été investigué au niveau des cellules FL-HL, d'autres études dans notre laboratoire ont démontré que de brèves périodes d'occlusion de la vision pendant la tâche n'ont que très peu d'influence sur l'activité neuronale (Drew et Marigold, 2008). Finalement, la vision de l'obstacle lors des cycles de marche précédant l'enjambement fournit les informations nécessaires pour la sélection de la stratégie (standard ou double pas), mais l'inspection de la décharge d'une autre population de cellules de l'aire 5 (*step-advanced cells*) ne montre aucun changement, peu importe la stratégie exécutée (voir Andujar et al, 2010).

Une autre possibilité est que le feedback proprioceptif provenant de la modification de l'activité des membres antérieurs lors de l'enjambement fournisse l'information concernant la trajectoire appropriée du membre qui est emmagasinée temporairement et utilisée par la suite pour les membres postérieurs. Dans ce cas, l'information qui provient des fuseaux musculaires et/ou des organes tendineux de Golgi est utilisée pour signaler la position des membres. Une alternative est que la décharge de nos cellules représente la copie de la commande motrice pour l'enjambement de l'obstacle, comme il a été proposé par McVea et Pearson (2007). Cependant, il n'est pas possible de dissocier celle-ci du feedback proprioceptif lors de notre tâche sur le tapis roulant, ni lors de la tâche de McVea et Pearson. Il est par contre possible que ce soit une combinaison de ces deux paramètres. Une manière d'éliminer la copie de la commande motrice serait d'amener passivement les membres antérieurs du chat au-dessus de l'obstacle lors de l'enjambement. Par contre, il semble improbable que les animaux permettent une telle chose, ce qui rend la réalisation d'une telle expérience difficile.

Coordination inter-membre chez l'humain et le primate

Tout comme le chat, les primates non-humains (Stevens, 2006) et les humains (Patrick et al, 2009; voir Dietz, 2002; Marigold et Misiashzek, 2009; Zehr et Duysens, 2004 pour des revues de la littérature) montrent différents patrons de couplage inter-membre. En effet, certaines évidences chez l'humain montrent différents patrons de couplage des membres supérieurs et inférieurs en fonction du type d'activité, comme la marche, la nage et le fait de ramper à quatre pattes (Wannier et al, 2001), ce qui suggère que des vestiges des mécanismes de la locomotion quadrupède soient toujours présents (Balter et Zehr, 2007; Haridas et Zehr, 2003; Zehr et al, 2007, 2009). Puisque les primates possèdent également la capacité d'utiliser leurs membres supérieurs pour manipuler des objets et transporter de la nourriture, leur patron locomoteur peut changer, passant de quadrupède à tripède et même à bipède. Par conséquent, ils ont besoin de mécanismes leur permettant de coordonner l'activité de différents membres selon leur comportement, tout comme l'humain. Pendant la grimpe chez ces deux espèces, le placement des membres supérieurs se fait sous guidage visuel direct, tandis que les membres inférieurs doivent être placés sur la base de l'information gardée en mémoire. Cette situation est semblable à celle du chat lors de nos expériences, les membres antérieurs étant guidés par la vision directe de l'obstacle et les membres postérieurs étant guidés par les caractéristiques de l'obstacle et l'estimation de la position des membres maintenus en mémoire. Ainsi, le CPP de l'humain et du primate pourrait être impliqué dans la coordination inter-membre et contenir des populations neuronales présentant les mêmes patrons de décharge que celles que nous avons décrites chez le chat.

Plusieurs études chez l'humain ont montré des évidences d'un couplage neuronal entre les membres supérieurs et inférieurs. Par exemple, pendant la marche sur un tapis roulant, la stimulation électrique du nerf péroné superficiel ou radial superficiel entraîne une modulation des réflexes cutanés dans plusieurs muscles des membres non-stimulés,

selon la phase de la locomotion (Haridas et Zehr, 2003). Ce couplage semble être flexible et dépendant de la tâche, comme il a été démontré par le fait que les réflexes au niveau des muscles des deux bras en réponse à une stimulation mécanique ou électrique de la jambe sont plus prononcés pendant la marche que lorsque les sujets sont en position assise ou debout et immobiles (Dietz et al, 2001). Par contre, la possibilité d'étudier en détail les mécanismes du contrôle cortical de la coordination inter-membre chez l'humain est limitée. Un fait intéressant est que le groupe de Mori a réussi à entraîner de jeunes macaques japonais normalement quadrupèdes à marcher de façon bipède et à enjamber des obstacles sur un tapis roulant (Mori et al, 2006; Tachibana et al, 2003). Mori et al (2006) ont observé que la stratégie utilisée par ces macaques pour l'enjambement d'un obstacle lors de la marche bipède, ainsi que les réponses posturales correctrices pour éviter de trébucher (incluant l'utilisation des membres antérieurs pour prévenir une chute) sont similaires à celles observées chez les sujets humains (Mori et al, 2006). Ceci supporte l'hypothèse de la présence d'oscillateurs contrôlant l'activité des membres supérieurs et inférieurs reliés entre eux par des connections propriospinales, comme chez le chat et le rat (voir Dietz et Michel, 2009 pour une revue de la littérature; Nathan et al, 1996). Ces singes pourraient ainsi être utilisés pour démontrer une relation possible entre la décharge neuronale au niveau du CPP et les patrons locomoteurs de la marche quadrupède et bipède et par conséquent, établir le lien entre les résultats de nos études chez le chat et les mécanismes de couplage inter-membre chez les espèces bipèdes comme l'humain. Une autre façon de déterminer si les neurones pariétaux chez le primate sont actifs lors de mouvements des membres inférieurs serait d'entraîner les singes à exécuter des mouvements d'atteinte vers une cible en utilisant différentes combinaisons de mouvements des membres supérieurs et inférieurs et enregistrer l'activité neuronale pendant cette tâche.

Les nombreuses recherches concernant le couplage inter-membre démontrent bien la variété de patrons nécessaires pour l'expression de différents comportements. En général, les travaux présentés dans cette thèse montrent que le CPP du chat semble fortement

impliqué dans la planification des combinaisons de couplage inter-membre requises pour l'enjambement d'un obstacle sous guidage visuel. Il reste à déterminer si la même structure est impliquée dans la planification et le contrôle de la coordination inter-membre chez le primate et l'humain. Cependant, étant donné les similarités mentionnées ci-haut, il est fort probable que ce soit le cas.

Rôle du CPP dans l'emmagasinage des caractéristiques d'un obstacle

La décharge neuronale reliée au passage de l'obstacle entre les membres antérieurs et postérieurs ou entre les deux membres postérieurs suggère que le CPP joue un rôle dans la coordination inter-membre. Puisque l'information visuelle concernant l'obstacle n'est plus disponible lorsque les membres antérieurs ont enjambé, la modification de l'activité au niveau des membres postérieurs doit être basée sur l'emmagasinage des caractéristiques de l'obstacle sur une courte période de temps. Par contre, si le délai entre l'enjambement de l'obstacle par les membres antérieurs et postérieurs est augmenté, pour combien de temps cette information peut-elle être emmagasinée? De plus, est-ce que l'information se dégrade après une certaine période de temps ou reste-t-elle stable? Comme il a été démontré par McVea et Pearson (2006, 2007) et mentionné dans l'introduction de cette thèse, les caractéristiques (localisation) d'un obstacle peuvent être maintenues en mémoire et rester stables pendant de longues périodes de temps. Cette information est ensuite utilisée afin de guider la modification de l'activité des membres postérieurs pendant l'enjambement, car la vision directe de l'obstacle n'est pas disponible.

En prenant en considération nos résultats lors de la tâche d'enjambement d'obstacles sur le tapis roulant, nous avons émis l'hypothèse que les mêmes neurones pourraient jouer un rôle dans l'emmagasinage à plus long-terme des caractéristiques de l'obstacle. Par conséquent, nous avons décidé d'entraîner nos chats dans la tâche utilisée par McVea et Pearson et d'enregistrer l'activité neuronale dans l'aire 5 pendant les deux

tâches (tapis roulant et couloir avec obstacle fixe). Nous avons observé que les neurones qui sont activés pendant l'enjambement de l'obstacle sur le tapis roulant le sont de la même manière lors de la tâche de McVea et Pearson. Ces neurones maintiennent une décharge soutenue lorsqu'un obstacle est maintenu sous le corps entre les membres antérieurs et postérieurs ou entre les deux membres postérieurs, selon la population. Par conséquent, les neurones de l'aire 5 semblent impliqués dans l'emmagasinage des caractéristiques de l'obstacle pour le guidage des futurs mouvements des membres postérieurs. Cependant, nous n'avons pu maintenir le chat en place pendant plus de 1-2 minute et ainsi ne sommes pas en mesure de savoir si la décharge se dégrade en fonction du temps. Néanmoins, la décharge stable et soutenue de nos cellules jusqu'à la toute fin de la période de délai suggère que celles-ci peuvent continuer à décharger pendant beaucoup plus longtemps, du moins pour aussi longtemps que la position de l'obstacle est retenue (10 min dans les expériences de McVea et Pearson).

Il est possible que dans la tâche de McVea et Pearson, la décharge des cellules représente la permanence d'un objet. Les humains et les animaux ont la capacité de déterminer qu'un objet est présent à un endroit particulier, même si la vision directe de cet objet est temporairement obstruée ou si l'objet est caché par un autre objet. En effet, les travaux de Graziano et al (1997) ont démontré que des neurones du cortex prémoteur ventral du primate montrent cette caractéristique. Ces neurones continuent de décharger en relation avec la présence d'un objet, même lorsque celui-ci est enlevé, une fois la pièce plongée dans le noir. Cette propriété de décharge s'apparente à la décharge soutenue de nos populations neuronales lorsque l'obstacle est maintenu sous le corps de l'animal et donc, impossible à voir. Cependant, il est peu probable que la décharge représente seulement la permanence de l'objet, puisque cette hypothèse ne fournit pas une explication satisfaisante à nos observations de plusieurs combinaisons possibles de couplage inter-membre reflétées dans la décharge de ces mêmes cellules pendant la tâche sur le tapis roulant (particulièrement lors de la modification du couplage entre les membres antérieurs et postérieurs lors du double pas).

Afin d'établir une trace mnésique d'un obstacle (emmagasiner des caractéristiques de l'obstacle) pour le guidage des futurs mouvements des membres postérieurs, l'enjambement de l'obstacle par les membres antérieurs semble nécessaire. En effet, McVea et Pearson (2007) ont démontré qu'il y a souvent une perte totale de la trace mnésique suite à la période de délai lorsque le chat s'arrête devant l'obstacle sans l'enjamber avec les membres antérieurs, contrairement à lorsqu'il s'arrête avec l'obstacle sous le corps. Il est intéressant de noter que dans l'étude de Whishaw et al (2008) au cours de laquelle ils ont répliqué les expériences de McVea et Pearson chez le cheval, l'enjambement d'un obstacle par les membres antérieurs n'est pas nécessaire pour l'enjambement des membres postérieurs. Il semble donc qu'il y ait des différences au niveau de l'emmagasinage des caractéristiques de l'obstacle entre le chat et le cheval. Au cours de nos expériences dans la tâche de McVea et Pearson, nous n'avons pas vérifié si une modification de l'activité des membres postérieurs est possible sans avoir à priori une modification de l'activité des membres antérieurs. Des expériences plus détaillées avec l'utilisation d'un protocole plus rigoureux et un nombre plus important d'essais pour chaque condition seront nécessaires afin de fournir de plus amples informations sur cet aspect. Par exemple, notre appareillage ne nous permettait pas de tester les animaux avec plusieurs localisations spatiales de l'obstacle, celui-ci étant fixe et toujours au même endroit dans le couloir. Il serait intéressant d'avoir la possibilité d'insérer l'obstacle à différents endroits d'un essai à l'autre afin de varier la position à laquelle l'animal doit demeurer immobile et d'enregistrer l'activité neuronale de l'aire 5 dans ce contexte.

Entraîner les chats à enjamber une série d'obstacles pourrait également s'avérer fructueux. Dans ce cas, la décharge de nos populations de cellules pourrait augmenter et diminuer de façon répétitive. L'utilisation de plusieurs obstacles a été mentionnée lors d'études antérieures (Beloozerova et Sirota, 2003; Drew, 1991a; Krell et Patla, 2002; McVea et Pearson, 2006). Par exemple, Beloozerova et Sirota (2003) ont enregistré l'activité neuronale dans l'aire 5 pendant que les chats enjambaient une série de barrières.

Par contre, ils n'ont pas vérifié la présence de cellules FL-HL et n'ont fait aucune mention de telles cellules au niveau de leur population. De plus, McVea et Pearson (2006) ont utilisés deux obstacles lors de leurs expériences sur la mémoire de travail, mais n'ont pas enregistré l'activité neuronale. Chez l'humain, Krell et Patla (2002) ont démontré que la distance par rapport à l'obstacle à laquelle le membre inférieur qui « *trail* » (enjambé l'obstacle en deuxième) débute la phase de balancement est influencée par la présence d'un second obstacle dans la voie, ce qui indique que la position du second membre inférieur devant l'obstacle est modifiée par la présence et la localisation du deuxième obstacle. De façon similaire, la position de la patte devant le premier obstacle d'une série que le chat doit enjamber pourrait influencer les patrons de coordination inter-membre et ainsi induire un changement au niveau de la décharge des neurones du CPP pendant une tâche d'enjambement d'obstacles multiples.

Récemment, McVea et Pearson (2009) ont confirmé l'importance de l'aire 5 dans l'emmagasinage à plus long-terme des caractéristiques d'un obstacle. Ils ont entraînés des chats dans la même tâche avant et après des lésions bilatérales de l'aire 5 médiale. Suite à ces lésions, ils ont noté un déficit important dans la capacité des animaux à emmagasiner les caractéristiques de l'obstacle. Un fait intrigant est que de telles lésions n'affectent pas la performance lorsque l'obstacle est placé sous le corps pour de très courtes périodes de temps, mais affectent clairement la capacité de maintenir les caractéristiques de l'obstacle en mémoire lorsque l'obstacle est sous le corps pour de plus longues périodes. Ils ont ainsi conclu que la trace mnésique des caractéristiques d'un obstacle est générée à l'extérieur du CPP. En revanche, notre étude de lésion de l'aire 5 montre des déficits lors de la négociation d'obstacles sur le tapis roulant. Dans cette tâche, les obstacles passent rapidement sous le corps de l'animal, correspondant à de courtes pauses ou aucune pause lors de la tâche de McVea et Pearson. La différence majeure entre ces deux études est que notre tâche sur le tapis roulant comprend des obstacles en mouvement, ce qui introduit un facteur de temps en plus du facteur de position spatiale de l'obstacle. La contribution de l'aire 5 pour l'emmagasinage des caractéristiques de l'obstacle semble donc être différente

lorsque le synchronisme des mouvements est important et lorsque la position des membres par rapport à l'obstacle doit être constamment mise à jour. Par conséquent, nous suggérons que les traces mnésiques de l'obstacle à court et long-terme sont toutes deux formées et maintenues au niveau du CPP. Le patron de décharge similaire de nos populations neuronales du CPP pendant notre tâche sur le tapis et celle de McVea et Pearson supporte cette hypothèse.

Quelques études chez le primate et l'humain montrent que le CPP est impliqué dans l'encodage du temps écoulé (Harrington et al, 1998; Onoe et al, 2001; Schubotz et al, 2000, voir Mauk et Buonomano, 2004 et Battelli et al, 2007 pour des revues de la littérature). Au niveau neuronal, Leon et Shadlen (2003) ont démontré que les neurones de LIP peuvent encoder le temps écoulé lorsque le singe doit effectuer une tâche de discrimination du temps, suivie d'une saccade oculaire vers une cible. Il n'est pas tout à fait clair si cela s'applique également aux mouvements d'atteinte. Néanmoins, Maimon et Assad (2006) ont démontré que les neurones de l'aire 5 du primate présentent une augmentation graduelle de leur décharge lors de mouvements du bras non contraints par le temps. Cependant, ce type de mouvement est initié par des processus intrinsèques et non basé sur des stimuli externes, comme c'est le cas pour notre tâche d'enjambement d'obstacles. Plus d'emphase doit être mis sur la discrimination du temps lors de mouvements du bras. Un protocole similaire à celui utilisé par Leon et Shadlen (2003) pourrait être appliqué pour des enregistrements dans MIP pendant une tâche de discrimination du temps suivie d'un mouvement du bras vers une cible. Une autre possibilité est que cette information provienne d'une autre région. Par exemple, il a été démontré que des lésions du cervelet affectent le synchronisme des mouvements (voir Mauk et Buonomano, 2004 pour une revue de la littérature). Étant donné les fortes connections entre le CPP et le cervelet, il est possible que l'information concernant le synchronisme des mouvements soit encodée au niveau du cervelet et envoyée vers le CPP en cas de besoin. Cependant, nous proposons que l'aire 5 du CPP chez le chat

soit fortement impliquée dans l'encodage de l'information pour la synchronisation des mouvements lorsque la tâche le demande.

Décharge du CPP et modèles internes

Selon les résultats discutés jusqu'à maintenant, il est clair qu'il est nécessaire d'estimer la position des membres et de déterminer la vitesse de l'obstacle afin d'exécuter la tâche correctement. Les résultats de nos deux études pendant la tâche sur le tapis roulant et la tâche de McVea et Pearson suggèrent qu'une des fonctions du CPP est d'intégrer l'information concernant le temps (lorsqu'applicable) et la position des membres/corps pour la planification des mouvements. En effet, cette hypothèse fournit une explication satisfaisante pour tous nos résultats et sera détaillée ci-dessous.

La communauté scientifique met beaucoup d'emphasis sur l'utilisation du concept de modèles internes pour expliquer comment le système nerveux central contrôle le guidage des mouvements (Desmurget et Grafton, 2000; Miall et Wolpert, 1996; Shadmehr et Krakauer, 2008; Wolpert et Ghahramani, 2000; Wolpert et Kawato, 1998; Wolpert et al, 1998). Tandis que la plupart des études examinent les mouvements d'atteinte ou de préhension, très peu d'entre elles ont appliqué ce concept au contrôle de la locomotion (voir Kuo, 2002; Marigold, 2008). Un modèle interne mimique la dynamique du système et ses interactions avec l'environnement (Miall et Wolpert, 1996). Un « *forward model* » utilise une copie de la commande motrice envoyée aux membres pour prévoir les conséquences au niveau sensoriel. Ces prédictions sont intégrées avec l'information ré-afférente provenant des membres pour former un percept concernant la position des membres et du corps ou estimation de l'état (« *state estimation* ») (Shadmehr et Krakauer, 2008). Ce processus est continuellement mis à jour lors du déroulement de la tâche, au fur et à mesure que de nouvelles informations arrivent. Ce concept peut être appliqué à la négociation d'obstacles

et plus spécifiquement à notre tâche. Lorsque le chat doit enjamber un obstacle, le CPP contribue probablement à la génération d'un plan moteur pour l'enjambement qui est envoyé au cortex moteur (contrôleur). Lorsque l'obstacle avance vers l'animal, la vision fournit les informations concernant ses caractéristiques (extéroception) et de l'information à propos du temps de contact (extrait du flux optique) qui signale à quel moment doit débiter l'enjambement. Au moment où les membres antérieurs enjambent l'obstacle, une copie de cette commande motrice et le feedback proprioceptif réel de la trajectoire du membre sont utilisés pour mettre à jour la représentation de la localisation de l'obstacle, ainsi que pour l'établissement de la trace mnésique pour le guidage des membres postérieurs (McVea et Pearson, 2007).

Nous proposons que la décharge des cellules de l'aire 5 du chat représente une combinaison d'informations temporelles (vitesse de l'obstacle et temps de contact) et spatiales (position des membres), afin de déterminer la position des membres par rapport à l'obstacle en tout temps. Ces informations sont par la suite utilisées pour guider les mouvements des membres postérieurs lorsque la vision directe de l'obstacle n'est plus disponible. Cette hypothèse est appuyée par plusieurs observations. Premièrement, notre étude de lésions a démontré que des dommages au niveau du CPP entraînent une modification de la position des pattes devant un obstacle en mouvement, suggérant une incapacité à estimer correctement la présente et future position des membres par rapport à l'obstacle. Deuxièmement, des lésions de la partie médiale de l'aire 5 semblent perturber la coordination entre les membres antérieurs et postérieurs, ce qui suggère également un déficit dans l'intégration de la vitesse de l'obstacle et la position des membres. Finalement, nos enregistrements de cellules unitaires de l'aire 5 supportent l'hypothèse que le CPP est responsable de l'estimation de la position des membres par rapport à la localisation spatiale et la vitesse (reliée au temps de contact) de l'obstacle lorsque nécessaire, afin de coordonner les mouvements de plusieurs membres. De façon plus spécifique, nos résultats montrent des patrons de décharge représentant toutes les combinaisons possibles de

couplage entre les membres au cours des différentes conditions testées sur le tapis roulant et lors de la tâche de McVea et Pearson.

Des évidences de l'implication du CPP dans l'estimation de l'état/ « *forward modeling* » ont été établies au niveau neuronal par Mulliken et al, (2008) chez le primate. L'activité de neurones individuels de PRR et de l'aire 5 a été enregistrée pendant que les animaux exécutaient certains mouvements à l'aide d'un manipulandum (incluant des mouvements d'évitement d'obstacles) en fixant un point central sur un écran. En analysant les corrélations entre l'activité neuronale et l'angle statique de la cible (fixe, de la position initiale du curseur jusqu'à la cible) et l'angle dynamique du mouvement (angle de direction), ils ont démontré que les aires 5 et PRR encodent l'état présent du curseur sur l'écran, qui est étroitement relié aux mouvements de la main avec le manipulandum. Cette propriété est compatible avec le rôle des « *forward models* » pour le contrôle sensorimoteur (Mulliken et al, 2008). De plus, ils ont montré une corrélation anatomique entre la représentation de l'angle de la cible et l'angle du mouvement à l'intérieur du sillon intra-pariétal, les signaux reliés à la cible représentés plus profondément dans le sillon (PRR) et les signaux reliés au mouvement représentés plus en surface (aire 5). Cette organisation est en accord avec les propriétés fonctionnelles des différentes classes de neurones des parties médiales du sillon intra-pariétal (voir Caminiti et al, 1996; Colby et Duhamel, 1991; Johnson et al, 1993, 1996).

L'implication du CPP dans l'estimation de l'état a également été démontrée chez l'humain (voir Shadmehr et Krakauer, 2008 pour une revue de la littérature). Par exemple, Wolpert et al (1998) ont observé une patiente avec une lésion pariétale montrant une dégradation importante menant à une disparition de la sensation tactile de stimuli constants appliqués sur le bras, malgré sa capacité initiale à détecter les stimuli tactiles et proprioceptifs. Il a été suggéré que ce déficit dans le maintien de la représentation du bras

en fonction du temps soit causé par un dommage au niveau de l'estimation de l'état (Wolpert et al, 1998). Selon ces résultats, il est possible que la dégradation graduelle de la trace mnésique de l'obstacle maintenue pendant de longues périodes de temps suite à des lésions de l'aire 5 dans les expériences de McVea et al (2009) soit causé par des dommages dans le stockage de cette estimation de l'état. Ceci pourrait expliquer le fait que de courtes pauses au-dessus de l'obstacle fixe ne sont pas affectées par les lésions.

Origine du signal

Est-ce que le signal que nous avons enregistré provient du CPP lui-même ou est-t-il généré à l'extérieur dans différentes aires? Dans une étude récente de notre laboratoire, nous avons décrit une population de neurones nommée « *step related cells* » qui présentent une augmentation de leur fréquence de décharge pendant l'enjambement de l'obstacle par les membres antérieurs (Andujar et al, 2010). Ces cellules pourraient fournir l'information proprioceptive reliée à la modification de la trajectoire des membres antérieurs pendant l'enjambement à nos populations FL-HL et HL-HL. Cependant, puisque la décharge des cellules « *step related* » se termine juste avant le début de celle de nos cellules FL-HL, le délai au niveau du feedback sensoriel arrivant au CPP rend cette hypothèse peu probable. Cependant, nous avons également démontré qu'une autre population de neurones de l'aire 5 nommée « *step-advanced cells* » montre une augmentation graduelle de sa fréquence de décharge dans les derniers deux ou trois cycles de marche précédant l'enjambement (Andujar et al, 2010). Ces neurones ne déchargent pas avant, même si l'obstacle est visible beaucoup plus tôt et ne déchargent pas non plus pendant l'enjambement. De plus, ils ne sont pas particulièrement actifs lors de la locomotion sans obstacle. Puisque ces cellules ne semblent pas encoder la taille ou la forme de l'obstacle (aucun changement dans le patron de décharge en fonction de ces paramètres), cela suggère qu'ils pourraient être responsables de l'encodage de la vitesse de l'obstacle et par conséquent, de l'information concernant le temps de contact pour la planification de certains aspects de l'enjambement comme la

diminution de la variabilité dans le placement de la patte devant l'obstacle et la coordination des membres. Il est possible que les cellules « *step-advanced* » envoient un signal reflétant le temps de contact et les attributs spatiaux de l'obstacle vers nos cellules FL-HL, afin de déterminer le moment opportun pour l'initiation de l'enjambement par les membres antérieurs et faciliter l'estimation de la position des membres par rapport à l'obstacle.

Malheureusement, nous ne sommes pas en mesure de déterminer si les populations de cellules de nos deux études sont reliées et si les patrons de décharge que nous observons sont le résultat d'une communication entre ces populations. Des enregistrements de cellules multiples pourraient nous aider à élucider la question de connectivité entre différentes populations neuronales. Il demeure cependant peu probable que l'information nécessaire à l'activité de nos cellules provienne exclusivement des cellules « *step-advanced* ». Par exemple, aucun changement dans la décharge de ces cellules n'est observé lorsque l'animal modifie sa stratégie d'enjambement pour le double pas, contrairement à ce nous observons au niveau de nos cellules FL-HL qui elles, modifient leur patron de décharge pour exprimer ce changement au niveau du couplage entre les membres.

Est-ce que cette information pourrait provenir d'autres aires? Par exemple, le cervelet est souvent désigné comme étant le site de la représentation du « *forward model* » (Blakemore et Sirigu, 2003; Cerminara et al, 2005, 2009). Le cervelet reçoit de l'information concernant l'état du générateur central de patron et les mouvements des membres grâce aux voies spino-cérébelleuses (Arshavsky et al, 1972a,b) et partage de nombreuses connections réciproques avec le CPP (voir Stein et Glickstein, 1992 pour une revue détaillée). Cependant, le cervelet projette majoritairement aux couches superficielles du CPP, ce qui veut dire que l'information envoyée doit être transférée de ces couches vers nos populations neuronales de la couche V. Nous ne pouvons présentement déterminer si c'est le cas ou non. Même si cela semble une possibilité à considérer, nous suggérons que le CPP participe activement aux processus d'estimation de l'état et du synchronisme des

mouvements et qu'il ne fait pas que simplement recevoir et relayer l'information (voir Desmurget et Grafton, 2000 pour une revue de la littérature). De plus, une corrélation entre la décharge neuronale du cervelet latéral et les patrons de coordination inter-membre n'a pas été rapportée jusqu'à maintenant. En fait, il ne semble pas que cela ait été testé.

Il serait particulièrement intéressant dans le futur d'enregistrer l'activité neuronale au niveau du cervelet latéral pendant notre tâche d'enjambement d'obstacles, afin de déterminer si la décharge neuronale est compatible avec l'hypothèse que le cervelet et le CPP agissent en étroite collaboration (respectivement en tant que « *forward model* » et estimateur de l'état) pour le contrôle en temps réel de la position des membres par rapport à un obstacle. Une manière de vérifier si le CPP seul est suffisant pour l'encodage du synchronisme et de l'estimation de l'état serait d'enregistrer l'activité neuronale de cette aire suite à des lésions ou inactivations du cervelet (injections de muscimol ou « *cooling* »). Un changement au niveau des patrons de décharge des neurones pariétaux supporterait l'hypothèse que le cervelet exerce une influence importante sur leurs patrons de décharge, ainsi que sur les processus mentionnés ci-haut.

Conclusions et perspectives futures

Les résultats des études présentées dans cette thèse font partie des premiers à démontrer un rôle important du CPP lors de la locomotion sous guidage visuel. Ils apportent des éléments nouveaux aux résultats chez l'humain et le primate démontrant l'importance du CPP dans la planification des mouvements d'atteinte basés sur l'information visuelle et somatosensorielle. L'utilisation d'un appareillage nous permettant de dissocier la vitesse des obstacles de celle du tapis sur lequel le chat marche nous a permis d'illustrer la contribution essentielle de la vision pour la planification du placement précis du pied. Nos résultats principaux sont que des lésions de l'aire 5 du CPP entraînent des déficits dans l'intégration de l'information visuelle et proprioceptive nécessaire à la

planification du placement approprié du pied devant un obstacle en mouvement, ce qui fait que le chat frappe l'obstacle lors de l'enjambement. De plus, des lésions de la partie médiale de l'aire 5 entraînent un déficit additionnel au niveau de la capacité à encoder le temps de passage de l'obstacle sous le corps, afin de coordonner l'activité des membres antérieurs et postérieurs. Des enregistrements de cellules unitaires dans les mêmes régions révèlent la présence de deux populations neuronales distinctes qui déchargent lors du passage de l'obstacle entre les membres antérieurs et postérieurs ou entre les deux membres postérieurs. Ces populations sont responsables de la coordination de l'activité des quatre membres. Leurs patrons de décharge reflètent toutes les combinaisons possibles de couplage inter-membre lors des différentes conditions testées. Lors de la tâche de McVea et Pearson dans laquelle un obstacle fixe est maintenu sous le corps entre les membres antérieurs et postérieurs ou les deux membres postérieurs, les mêmes populations neuronales montrent une décharge soutenue aussi longtemps que l'obstacle demeure sous le corps. Ces résultats démontrent que le CPP peut garder en mémoire une représentation des caractéristiques de l'obstacle pour de courtes et plus longues périodes de temps, ceci servant à guider les futurs mouvements des membres postérieurs. Les résultats de nos deux études supportent une importante contribution du CPP à l'estimation de la position des membres et du corps sur la base des informations sensorielles disponibles pour la planification du placement précis du pied et la coordination inter-membre pendant les modifications volontaires de la marche.

Ces résultats ont également soulevé plusieurs questions dont certaines demeurent sans réponses. C'est pourquoi il est important de poursuivre les travaux sur certains aspects de la locomotion sous guidage visuel et d'approfondir les connaissances sur le rôle du cortex pariétal postérieur dans les processus mentionnés au cours de la discussion. Par exemple, il est essentiel de déterminer plus précisément l'origine de la décharge des populations de cellules FL-HL et HL-HL et ainsi fournir de plus amples détails sur la façon dont le CPP planifie la coordination entre les différents membres et la future trajectoire des

membres postérieurs. À cet effet, les expériences concernant le rôle du CPP dans la formation d'une trace mnésique de l'obstacle doivent être reprises avec d'autres animaux, puisque nos résultats ne proviennent que d'un seul chat. Lors de ces expériences dans la tâche de McVea et Pearson, nous avons parfois testé la décharge des cellules en remplaçant l'obstacle par divers objets (crayon, bout de ruban), afin de vérifier si la décharge était seulement reliée à l'obstacle fixe ou à la présence de n'importe quel objet sous le corps. Malheureusement, le faible nombre d'essais et l'inconsistance de réponses stables nous ont empêchés de tirer des conclusions sur cet aspect. Il serait donc intéressant de poursuivre dans cette voie selon un protocole rigoureux. L'hypothèse de l'implication du CPP dans l'estimation de la position des membres par rapport à un obstacle semble fournir une explication satisfaisante pour tous nos résultats. Cependant, cet aspect de la planification visuomotrice demeure encore relativement inconnu et grandement théorique. L'association du CPP à ce processus est toute récente et de nombreuses études seront nécessaires dans les années à venir, afin d'éclaircir et de confirmer ce rôle.

Bibliographie

Adkins RJ, Cegnar MR, Rafuse DD. Differential effects of lesions of the anterior and posterior sigmoid gyri in cats. *Brain Res* 30(2): 411-4, 1971.

Amos A, Armstrong DM, 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. 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.

Andersen RA, Bracewell RM, Barash S, Gnadt JW, Fogassi L. Eye position effects on visual, memory, and saccade-related activity in areas LIP and 7a of macaque. *J Neurosci* 10(4): 1176-96, 1990.

Andersen RA, Essick GK, Siegel RM. Neurons of area 7 activated by both visual stimuli and oculomotor behavior. *Exp Brain Res* 67(2): 316-322, 1987.

Andersen RA, 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(3): 532-548, 1983.

- 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.
- Andersson O, 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(1): 89-101, 1981.
- Andersson O, 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, 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 Abstr* 288.13, 2005.
- Andujar J-E, Drew T.** Neurones in the posterior parietal cortex contribute to motor planning during voluntary gait modifications in cats. *Soc Neurosci Abstr* 616-648, 2006.
- Andujar J-E, Drew T.** Organization of the projections from the posterior parietal cortex to the rostral and caudal regions of the motor cortex of the cat. *Journal of Comparative Neurology* 504: 17-41, 2007.
- Andujar J-E, 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(2): 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, Drew T.** Discharges of pyramidal tract and other motor cortical neurones during locomotion in the cat. *J Physiol* 346: 471-495, 1984a.
- Armstrong DM, Drew T.** Locomotor-related neuronal discharges in cat motor cortex compared with peripheral receptive fields and evoked movements. *J Physiol* 346: 497-517, 1984b.
- Armstrong DM, Drew T.** Forelimb electromyographic responses to motor cortex stimulation during locomotion in the cat. *J Physiol* 367: 327-351, 1985.
- Armstrong DM, Edgley SA.** Discharges of nucleus interpositus neurones during locomotion in the cat. *J Physiol* 351: 411-432, 1984a.
- Armstrong DM, Edgley SA.** Discharges of Purkinje cells in the paravermal part of the cerebellar anterior lobe during locomotion in the cat. *J Physiol* 352: 403-424, 1984b.
- Armstrong DM, Edgley SA.** Discharges of interpositus and Purkinje cells of the cat cerebellum during locomotion under different conditions. *J Physiol* 400: 425-445, 1988.
- Armstrong DM, Edgley SA, Lidiérth M.** Complex spikes in Purkinje cells of the paravermal part of the anterior lobe of the cat cerebellum during locomotion. *J Physiol* 400: 405-414, 1988.

- Armstrong DM, Marple-Horvat DE.** Role of the cerebellum and motor cortex in the regulation of visually controlled locomotion. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 74: 443-455, 1996.
- Arshavsky YI, Berkinblit MB, Fukson OI, Gelfand IM, Orlovsky GN.** Recordings of neurones of the dorsal spinocerebellar tract during evoked locomotion. *Brain Res* 43(1): 272-5, 1972a.
- Arshavsky YI, Berkinblit MB, Fukson OI, Gelfand IM, Orlovsky GN.** Origin of modulation in neurones of the ventral spinocerebellar tract during locomotion. *Brain Res* 43(1): 276-9, 1972b.
- Ashe J, Georgopoulos AP.** Movement parameters and neural activity in motor cortex and area 5. *Cereb Cortex* 4: 590-600, 1994.
- 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.
- Avendano C, Rausell E, Reinoso-Suarez F.** Thalamic projections to areas 5a and 5b of the parietal cortex in the cat: retrograde horseradish peroxidase study. *J Neurosci* 5(6): 1446-1470, 1985.
- Babb RS, Waters RS, 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.
- Baddeley A.** Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 4: 829-839, 2003.

- Balter JE, Zehr EP.** Neural coupling between the arms and legs during rhythmic locomotor-like cycling movement. *J Neurophysiol* 97: 1809-1818, 2007.
- Barilari MG, Kuypers HGJM.** Propriospinal fibers interconnecting the spinal enlargements in the cat. *Brain Research* 14: 321-330, 1969.
- Bastian AJ.** Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control. *Current Opinion in Neurobiology* 16: 645-649, 2006.
- Batista AP, Buneo CA, Snyder LH, Andersen RA.** Reach plans in eye-centered coordinates. *Science* 285(5425): 257-60, 1999.
- Battelli L, Pascual-Leone A, Cavanagh P.** The “when” pathway of the right parietal lobe. *Trends in Cognitive Sciences* 11(5): 204-209, 2007.
- Beaubaton D, Trouche E.** Participation of the cerebellar dentate nucleus in the control of a goal-directed movement in monkeys. *Exp Brain Res* 46: 127-138, 1982.
- Beloozerova IN, Sirota MG.** Role of motor cortex in control of locomotion. In *Stance and Motion: Facts and Concepts*, ed. Gurfinkel VS, Ioffe ME, Massion J & Roll JP, pp. 163–176. Plenum Press, New York, 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.** Cortically controlled gait adjustments in the cat. *Ann N Y Acad Sci* 860: 550-553, 1998.

- Beloozerova IN, Sirota MG.** Integration of motor and visual information in the parietal area 5 during locomotion. *J Neurophysiol* 90: 961-971, 2003.
- Bem T, Gorska T, Majczynski H, Zmyslowski W.** Different patterns of fore-hindlimb coordination during overground locomotion in cats with ventral and lateral spinal lesions. *Experimental Brain Research* 104: 70-80, 1995.
- Bishop KL, Pai AK, Schmitt D.** Whole body mechanics of stealthy walking in cats. *PLoS One* 3(11): e3808, 2008.
- Bjaalie JG.** Distribution of corticopontine neurons in visual areas of the middle suprasylvian sulcus: quantitative studies in the cat. *Neuroscience* 18(4): 1013-33, 1986.
- Bisley JW, Goldberg ME.** Neuronal activity in the lateral intraparietal area and spatial attention. *Ann NY Acad Sci* 956: 205-15, 2002.
- Blakemore SJ, Sirigu A.** Action prediction in the cerebellum and in the parietal lobe. *Exp Brain Res* 153: 239-245, 2003.
- Bouyer LJG, Rossignol S.** Contribution of cutaneous inputs from the hindpaw to the control of locomotion. 1. Intact cats. *J Neurophysiol* 90: 3625–3639, 2003a.
- Bouyer LJG, Rossignol S.** Contribution of cutaneous inputs from the hindpaw to the control of locomotion. 2. Spinal cats. *J Neurophysiol* 90: 3640–3653, 2003b.
- Bouyer LJ, Whelan PJ, Pearson KG, Rossignol S.** Adaptive locomotor plasticity in chronic spinal cats after ankle extensors neurectomy. *J Neurosci* 21: 3531-3541, 2001.

- Bretzner F, Drew T.** Contribution of the motor cortex to the structure and the timing of hindlimb locomotion in the cat: a microstimulation study. *J Neurophysiol* 94: 657-672, 2005.
- Brodal P.** The corticopontine projection in the rhesus monkey. Origin and principles of organization. *Brain* 101(2): 251-83, 1978.
- Brotchie PR, Andersen RA, Snyder LH, Goodman SJ.** Head position signals used by parietal neurons to encode locations of visual stimuli. *Nature* 375(6528): 232-5, 1995.
- Brown TG.** The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. *Proc Roy Soc Lond B Biol Sci* 84: 308-319, 1911.
- Bruggeman H, Zosh W, Warren WH.** Optic flow drives human visuo-locomotor adaptation. *Curr Biol* 17(23): 2035-40, 2007.
- Brustein E, Rossignol S.** Recovery of locomotion after ventral and ventrolateral spinal lesions in the cat. I. Deficits and adaptive mechanisms. *J Neurophysiol* 80(3): 1245-67, 1998.
- 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.
- Buneo CA, Jarvis MR, Batista AP, Andersen RA.** Direct visuomotor transformations for reaching. *Nature* 416(6881): 632-6, 2002.

- Burnod Y, Baraduc P, Battaglia-Mayer A, Guigon E, Koehlin E, Ferraina S, Lacquaniti F, Caminiti R.** Parieto-frontal coding of reaching: in integrated framework. *Exp Brain Res* 129: 325–346, 1999.
- Caminiti R, Ferraina S, 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.
- Caminiti R, Johnson PB, Galli C, Ferraina S, Burnod Y.** Making arm movements within different parts of space : the premotor and motor cortical representation of a coordinate system for reaching to visual targets. *J Neurosci* 11(5): 1182-1197, 1991.
- Canedo A.** Primary motor cortex influences on the descending and ascending systems. *Progress in Neurobiology* 51: 287-335, 1997.
- Carrier L, Brustein E, Rossignol S.** Locomotion of the hindlimbs after neurectomy of ankle flexors in intact and spinal cats: model for the study of locomotor plasticity. *J Neurophysiol* 77: 1979-1993, 1997.
- Cerminara ND, Apps R, Marple-Horvat DE.** An internal model of a moving visual target in the lateral cerebellum. *J Physiol* 587(2): 429-442, 2009.
- Cerminara ND, Edge AL, Marple-Horvat DE, Apps R.** The lateral cerebellum and visuomotor control. *Prog Brain Res* 148: 213-226, 2005.
- Chaffee MV and 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.

- Chambers WW, Sprague JM.** Functional localization in the cerebellum. II. Somatotopic organization in cortex and nuclei, *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **74**, pp. 653–680, 1955.
- 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(1): 63-77, 1984.
- Cisek P.** Cortical mechanisms of action selection: the affordance competition hypothesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 362(1485): 1585-1599, 2007.
- Clower WT.** Early contributions to the reflex chain hypothesis. *J History of the Neurosciences* 7(1): 32-42, 1998.
- Cohen YE, Andersen RA.** Reaches to sounds encoded in an eye-centered reference frame. *Neuron* 27(3): 647-52, 2000.
- Cohen YE, Andersen RA.** A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nat Rev Neurosci* 3: 553-562, 2002.
- Colby CL, Duhamel JR.** Heterogeneity of extrastriate visual areas and multiple parietal areas in the macaque monkey. *Neuropsychologia.* 29(6):517-37, 1991.
- Colby CL, Duhamel JR.** Spatial representations for action in parietal cortex. *Cognitive Brain Res* 5: 105-115, 1996.

- Colby CL, Duhamel JR, Goldberg ME.** Visual, presaccadic, and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. *J Neurophysiol* 76: 2841-2852, 1996.
- Colby CL, Duhamel JR, Goldberg ME.** Ventral intraparietal area of the macaque: anatomic location and visual response properties. *J Neurophysiol* 69(3): 902-14, 1993.
- Colby CL, Gattass R, Olson CR, Gross CG.** Topographical organization of cortical afferents to extrastriate visual area PO in the macaque: a dual tracer study. *J Comp Neurol* 269(3): 392-413, 1988.
- Colby CL, Goldberg ME.** Space and attention in parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 22: 319-349, 1999.
- Connolly JD, Andersen RA, Goodale MA.** FMRI evidence for a 'parietal reach region' in the human brain. *Exp Brain Res* 153: 140-145, 2003.
- Conway BA, Hultborn H, Kiehn O.** Proprioceptive input resets central locomotor rhythm in the spinal cat. *Exp Brain Res* 68: 643-656, 1987.
- Coss L, Chan AK, Goslow GE Jr, Rasmussen S.** Ipsilateral limb variation in cats during overground locomotion. *Brain Behav Evol* 15(2): 85-93, 1978.
- Courtine G, Roy RR, Hodgson J, McKay H, Raven J, Zhong H, Yang H, Tuszynski MH, Edgerton VR.** Kinematic and EMG determinants in quadrupedal locomotion of a non-human primate (rhesus). *J Neurophysiol* 93: 3127-3145, 2005.

- 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(2):458-62, 1989.
- Cui H, Andersen RA.** Posterior parietal cortex encodes autonomously selected motor plans. *Neuron* 56: 552-559, 2007.
- Della-Maggiore V, Malfait N, Ostry DJ, Paus T.** Stimulation of the posterior parietal cortex interferes with arm trajectory adjustments during the learning of new dynamics. *J Neurosci* 24(44): 9971-6, 2004.
- Desimone, R, LG Ungerleider.** Multiple visual areas in the caudal superior temporal sulcus of the macaque. *J. Comp. Neural.* 248: 164-189, 1986.
- Desmurget M, Epstein CM, Turner RS, Prablanc C, Alexander GE, Grafton ST.** Role of the posterior parietal cortex in updating reaching movements to a visual target. *Nature Neuroscience* 2: 563-567, 1999.
- Desmurget M, Grafton ST.** Forward modelling allows feedback control for fast reaching movements. *Trends in Cognitive Sciences* 4(11): 423-431, 2000.
- Dietz V.** Do human bipeds use quadrupedal coordination? *Trends in Neuroscience* 25: 462-467, 2002.
- Dietz V, Fouad K, Bastiaanse CM.** Neuronal coordination of arm and leg movements during human locomotion. *European Journal of Neuroscience* 14: 1906-1914, 2001.
- Dietz V, Michel J.** Human bipeds use quadrupedal coordination during locomotion. *Ann NY Acad Sci* 1164: 97-103, 2009.

- Drew T.** Motor cortical cell discharge during voluntary gait modification. *Brain Res* 457: 181-187, 1988.
- Drew T.** Visuomotor coordination in locomotion. *Curr Opin Neurobiol* 1: 652-657, 1991a.
- Drew T.** Functional organization within the medullary reticular formation of the intact unanesthetized cat. III. Microstimulation during locomotion. *J Neurophysiol* 66(3): 919-38, 1991b.
- 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 Research Reviews* 57: 199-211, 2008b.
- Drew T and 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. *Journal of Neurophysiology* 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. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 74: 426-442, 1996.

- Drew T, Jiang W, Widajewicz W.** Contributions of the motor cortex to the control of the hindlimbs during locomotion in the cat. *Brain Res Brain Res Rev* 40: 178-191, 2002.
- Drew T, Kably B, Matsuyama K, Prentice S, Rho M-J.** Role of the corticoreticulospinal system in the integration of movement and posture. In: *Basic Motor Control to Functional Recovery*, Eds: N. Gantchev & G.N. Gantchev, p24-34, 1999.
- Drew T, Kalaska J, Krouchev N.** Muscle synergies during locomotion in the cat: a model for motor cortex control. *J Physiol* 586(5): 1239-45, 2008a.
- Drew T, Marigold DS.** 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 Abstract* 860.6, 2008.
- Drew T, Prentice S, Schepens B.** Cortical and brainstem control of locomotion. *Prog Brain Res* 143: 251-261, 2004.
- Drew T, Rossignol S.** Phase dependent responses evoked in limb muscles by stimulation of medullary reticular formation during locomotion in thalamic cats. *J Neurophysiol* 52(4): 653-675, 1984.
- Drew T, Rossignol S.** A kinematic and electromyographic study of cutaneous reflexes evoked from the forelimb of unrestrained walking cats. *J Neurophysiol* 57(4): 1160-1184, 1987.
- Drew T, Rossignol S.** Functional organization within the medullary reticular formation of intact unanesthetized cat. I. Movements evoked by microstimulation. *J Neurophysiol* 64(3): 767-81, 1990a.

- Drew T, Rossignol S.** Functional organization within the medullary reticular formation of intact unanesthetized cat. II. Electromyographic activity evoked by microstimulation. *J Neurophysiol* 64(3): 782-95, 1990b.
- Dubner R.** Single cell analysis of sensory interaction in anterior lateral and suprasylvian gyri of the cat cerebral cortex. *Exp Neurol* 15: 255–273, 1966.
- Dubrovsy B, Garcia-Rill E, Surkes MA.** Effects of discrete precruciate cortex lesions on motor behavior. *Brain Res* 82(2): 328-33, 1974.
- Duhamel JR, Colby CL, Goldberg ME.** The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. *Science* 255(5040): 90-2, 1992.
- Dunbar, D.C.** Locomotor behavior of rhesus monkeys (*Macacca mulatta*) on Cayo Santiago. *P R Health Sci J.* 8: 79-85, 1989.
- Duysens J, Pearson KG.** Inhibition of flexor burst generation by loading ankle extensor muscles in walking cats. *Brain Research* 187: 321-332, 1980.
- Eidelberg E, Yu J.** Effects of corticospinal lesions upon treadmill locomotion by cats. *Exp Brain Res* 43: 101-103, 1981.
- English AW.** Interlimb coordination during stepping in the cat: an electromyographic analysis. *J Neurophysiol* 42(1 Pt 1): 229-43, 1979.
- English AW.** Interlimb coordination during stepping in the cat: effects of dorsal column section. *J Neurophysiol* 44(2): 270-279, 1980.

- English AW.** Interlimb coordination during stepping in the cat: the role of the dorsal spinocerebellar tract. *Exp Neurol* 87: 96–108, 1985.
- English AW, Lennard PR.** Interlimb coordination during stepping in the cat: In-phase stepping and gait termination. *Brain Research* 245: 353-364, 1982.
- Eskandar EN, Assad JA.** Dissociation of visual, motor and predictive signals in parietal cortex during visual guidance. *Nature Neuroscience* 2: 88-93, 1999.
- 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.
- Fajen BR, Warren WH.** Visual guidance of intercepting a moving target on foot. *Perception* 33: 689-715, 2004.
- Ferraina S, Bianchi L.** Posterior parietal cortex: functional properties of neurons in area 5 during an instructed-delay reaching task within different parts of space. *Exp Brain Res.* 99(1):175-8, 1994.
- Fiset S, Doré FY.** Duration of cats' (*Felis catus*) working memory for disappearing objects. *Anim Cogn* 9(1): 62-70, 2006.
- Forssberg H.** Stumbling corrective reaction: a phase-dependent compensatory reaction during locomotion. *J Neurophysiol* 42: 936–953, 1979.
- Forssberg H, Grillner S, Rossignol S.** Phase dependent reflex reversal during walking in chronic spinal cats. *Brain Res* 85: 103–107, 1975.

- Forsberg H, Grillner S, Rossignol S.** Phasic gain control of reflexes from the dorsum of the paw during spinal locomotion. *Brain Res* 132: 121–139, 1977.
- Forsberg H, Grillner S, Halbertsma J, Rossignol S.** The locomotion of the low spinal cat: II. Interlimb coordination. *Acta Physiologica Scandinavica* 108: 283-293, 1980.
- Fowler GA, Sherk H.** Gaze during visually-guided locomotion in cats. *Behav Brain Res* 139(1-2): 83-96, 2003.
- Friel KM, Drew T, Martin JH.** Differential activity-dependent development of corticospinal control of movement and final limb position during visually guided locomotion. *J Neurophysiol* 97: 3396-3406, 2007.
- Fung J, Richards C, Malouin F, McFadyen BJ, Lamontagne A.** Atreadmill and motion coupled virtual reality system for gait training post-stroke. *CyberPsychology and behaviour* 9(2): 157-162, 2006.
- Fuster JM, Alexander GE.** Neuron activity related to short-term memory. *Science* 173: 652-654, 1971.
- Gail A and Andersen RA.** Neural dynamics in monkey parietal reach region reflect context-specific sensorimotor transformations. *J Neurosci* 26: 9376-9384, 2006.
- Georgopoulos AP, Grillner, S.** Visuomotor coordination in reaching and locomotion. *Science* 245(4923): 1209-1210, 1989.
- Ghosh S.** Cytoarchitecture of sensorimotor areas in the cat cerebral cortex. *J Comp Neurol* 388: 354-370, 1997.

- Gibson AR, Houk JC, Kohlerman NJ.** Magnocellular red nucleus activity during different types of limb movement in the macaque monkey. *J Physiol* 358: 527-549, 1985.
- Gibson JJ.** The perception of visual surfaces. *Am J Psychol* 63(3): 367-84, 1950.
- Gibson JJ.** Visually controlled locomotion and visual orientation in animals. *British Journal of Psychology* 49: 182-194, 1958.
- Glickstein M, Cohen JL, Dixon B, Gibson A, Hollins M, Labossiere E, Robinson F.** Corticopontine visual projections in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 190(2): 209-29, 1980.
- Glover S, Miall RC, Rushworth MF.** Parietal rTMS disrupts the initiation but not the execution of on-line adjustments to a perturbation of object size. *J Cogn Neurosci* 17(1): 124-36, 2005.
- Gnadt JW, Andersen RA.** Memory related motor planning activity in posterior parietal cortex of macaque. *Experimental Brain Research* 70: 216-220, 1988.
- Goldberg ME, Bisley J, Powell KD, Gottlieb J, Kusunoki M.** The role of the lateral intraparietal area of the monkey in the generation of saccades and visuospatial attention. *Ann NY Acad Sci* 956: 205-15, 2002.
- Goldberg ME, Bisley JW, Powell KD, Gottlieb J.** Saccades, salience and attention: the role of the lateral intraparietal area in visual behaviour. *Prog Brain Res* 155: 157-175, 2006.

- Goodale MA.** Visuomotor modules in the vertebrate brain. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 390–400, 1996.
- Goodale MA, Milner AD.** Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci* 15(1): 20-5, 1992.
- Goodale MA, Milner AD, Jakobson LS, Carey DP.** Object awareness. *Nature* 352: 202, 1991.
- Gorska T, Bem T, Majczynski H, Zmystowski W.** Unrestrained walking in cats with partial spinal lesions. *Brain Res Bull* 32(3): 241-249, 1993.
- Gorska T, Zmyslowski W, Majczynski H.** Overground locomotion in intact rats: interlimb coordination, support patterns and support phases duration. *Acta Neurobiol Exp* 59: 131-144, 1999.
- Gossard J-P, Brownstone RM, Barajon I, Hultborn H.** Transmission in a locomotor-related group Ib pathway from hindlimb extensor muscles in the cat. *Exp Brain Res* 98: 213-228, 1994.
- Gottlieb JP, Kusunoki M, Golberg ME.** The representation of visual salience in monkey parietal cortex. *Nature* 391: 481-484, 1998.
- Graziano MS, Hu XT, Gross CG.** Coding the locations of objects in the dark. *Science* 277: 239-241, 1997.
- Gréa H, Pisella L, Rossetti Y, Desmurget M, Tilikete C, Grafton S, Prablanc C, Vighetto A.** A lesion of the posterior parietal cortex disrupts on-line adjustments during aiming movements. *Neuropsychologia* 40: 2471-2480, 2002.

- Grefkes C, Fink GR.** The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *J Anat* 207: 3-17, 2005.
- Grillner S.** Control of locomotion in bipeds, tetrapods, and fish. In: *Handbook of Physiology. The Nervous System. Motor Control.* Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., sect. 1, vol. II, pt. 2, chapt. 26, p. 1179–1236, 1981.
- Grillner S, Rossignol S.** On the initiation of the swing phase of locomotion in chronic spinal cats. *Brain Res* 146: 269-277, 1978.
- Grillner S, Wallén P.** Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrates. *Annu Rev Neurosci.* 8:233-61, 1985.
- Grillner S, Zangger P.** How detailed is the central pattern generation for locomotion? *Brain Res* 88: 367-371, 1975.
- Grillner S, Zangger P.** On the central generation of locomotion in the low spinal cat. *Exp Brain Res* 34(2): 241-261, 1979.
- Halbertsma JM.** The stride cycle of the cat: the modelling of locomotion by computerized analysis of automatic recordings. *Acta Physiol Scand Suppl* 521: 1–75, 1983.
- Halbertsma J, Miller S, Van der Meché 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 P, and Stuart D. New York: Plenum Press, p. 489–517, 1976.

- Hamel-Pâquet C, Sergio LE, 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: 3553-3570, 2006.
- Haridas C, Zehr EP.** Coordinated interlimb compensatory responses to electrical stimulation of cutaneous nerves in the hand and foot during walking. *Journal of Neurophysiology* 90: 2850-2861, 2003.
- Harrington DL, Haaland KY, Knight RT.** Cortical networks underlying mechanisms of time perception. *J Neurosci* 18(3): 1085-1095, 1998.
- Harris JM, Bonas W.** Optic flow and scene structure do not always contribute to the control of human walking. *Vision Res* 42(13): 1619-26, 2002.
- Hassler R and Muhs-Clement K.** Architektonischer aufbau des sensorischen und parietalen cortex der katze. *J Hirnforsch* 6: 377-420, 1964.
- Hiebert GW, Whelan PJ, Prochazka A, Pearson KG.** Contribution of hindlimb flexor muscle afferents to the timing of phase transitions in the cat step cycle. *J Neurophysiol* 75(3): 1126-1137, 1996.
- Hollands MA, Marple-Horvat DE.** Coordination of eye and leg movements during visually guided stepping. *J Mot Behav* 33: 205-216, 2001.
- Houk JC, Gibson AR, Harvey CF, Kennedy PR, Van Kan PL.** Activity of primate magnocellular red nucleus related to hand and finger movements. *Behav Brain Res* 28(1-2): 201-206, 1988.

- Hyvärinen J.** Posterior parietal lobe of the primate brain. *Physiological reviews* 62(3): 1060-1129, 1982.
- Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Pütz B, Yoshioka T, Kawato M.** Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 403: 192-195, 2000.
- Jakobson LS, Archibald YM, Carey DP, Goodale MA.** A kinematic analysis of reaching and grasping movements in a patient recovering from optic ataxia. *Neuropsychology* 29: 803–809, 1991.
- Jankowska E, Jukes MG, Lund S, 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(3): 369-88, 1967a.
- Jankowska E, Jukes MG, Lund S, Lundberg A.** The effect of DOPA on the spinal cord. 6. Half-centre organization of interneurons transmitting effects from the flexor reflex afferents. *Acta Physiol Scand* 70(3): 389-402, 1967b.
- Jeannerod M.** Mechanisms of visuomotor coordination: a study of normal and brain-damaged subjects. *Neuropsychologia* 24: 41-78, 1986.
- Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G, Sakata H.** Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci.* 18(7):314-20, 1995.
- Jiang W, 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. I. Treadmill walking. *J Neurophysiol* 76(2): 849-66, 1996.

- Johnson PB, Ferraina S, Caminiti R.** Cortical networks for visual reaching. *Exp Brain Res* 97: 361-365, 1993.
- 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.
- Jones EG, Coulter JD, Hendry SH.** Intracortical connectivity of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *J Comp Neurol* 181(2): 291-347, 1978.
- Jones EG, Powell TP.** An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain*. 93(4):793-820, 1970.
- Jordan LM.** Initiation of locomotion in mammals. *Ann NY Acad Sci* 860: 83-93, 1998.
- Juvin L, Simmers J, Morin D.** Propriospinal circuitry underlying interlimb coordination in mammalian quadrupedal locomotion. *Journal of Neuroscience* 25: 6025-6035, 2005.
- Kably B, Drew T.** Corticoreticular pathways in the cat. I. Projection patterns and collaterization. *Journal of Neurophysiology* 80: 389-405, 1998a.
- Kably B, Drew T.** Corticoreticular pathways in the cat. II. Discharge activity of neurons in area 4 during voluntary gait modifications. *Journal of Neurophysiology* 80: 406-424, 1998b.

- Kakei S, Wannier T, 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. New York: Springer, p. 35–55, 1997.
- Kalaska JF.** Parietal cortex area 5 and visuomotor behavior. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 74: 483-498, 1996.
- Kalaska JF, Caminiti R, 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(2):247-60, 1983.
- 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.
- Kalaska JF, Cohen DA, Prud'homme M, Hyde ML.** Parietal area 5 neuronal activity encodes movement kinematics, not movement dynamics. *Exp Brain Res* 80(2): 351-64, 1990.
- Kawato M.** Internal models for motor control and trajectory planning. *Current Opinion in Neurobiology* 9: 718-727, 1999.
- Kermadi I, Liu Y, Rouiller EM.** Do bimanual motor actions involve the dorsal premotor (PMd), cingulate (CMA) and posterior parietal (PPC) cortices? Comparison with primary and supplementary motor cortical areas. *Somatosens Mot Res* 17(3): 255-271, 2000.
- Knutsson E, Richards C.** Different types of disturbed motor control in gait of hemiparetic patients. *Brain* 102: 405-430, 1979.

- Krell J, Patla AE.** The influence of multiple obstacles in the travel path on avoidance strategy. *Gait and Posture* 16: 15-19, 2002.
- Krouchev N, Kalaska JF, 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.
- Kuo AD.** The relative roles of feedforward and feedback in the control of rhythmic movements. *Motor Control* 6(2): 129-145, 2002.
- Kusunoki M, Gottlieb JP, Goldberg ME.** The lateral intraparietal area as a salience map: the representation of abrupt onset, stimulus motion and task relevance. *Vision Research* 40: 1459-1468, 2000.
- Kuypers HGJM.** The organization of the motor system. *Int J Neurol* 4: 78-91, 1963.
- Kuypers HGJM.** The descending pathways to the spinal cord, their anatomy and function. *Prog Brain Res* 11: 178-202, 1964.
- 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., Andujar J.-E., Pearson K and Drew T.** Persistent neuronal activity in posterior parietal cortex area 5 related to long-lasting memories of obstacles in walking cats. *Soc Neurosci Abst* 397.8, 2007.

- Lajoie K, Drew T.** The contribution of the posterior parietal cortex to the control of visually guided locomotion in the cat: a lesion study. Soc Neurosci Abst 287.23, 2005.
- Lajoie K, Drew T.** Neurones in the posterior parietal cortex contribute to interlimb coordination during voluntary gait modifications in cats. Soc Neurosci Abst 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. Journal of Neurophysiology 97: 2339-2354, 2007.
- Lamontagne A, Fung J, McFadyen BJ, Faubert J.** Modulation of walking speed by changing optic flow in persons with stroke. J NeuroEng and Rehab 4(22): 1-8, 2007.
- Laurent M, Thomson JA.** The role of visual information in control of a constrained locomotor task. J Mot Behav 20(1): 17-37, 1988.
- 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. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences 290: 169-179, 1980.

- Lee DN, Lishman JR, Thomson J.** Visual guidance in the long jump. *Athletics Coach* 11: 26-30, 1977.
- Lee DN, Lishman, JR, Thomson DB.** Regulation of gait in long jumping. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 8: 448-459, 1982.
- Leon MI, Shadlen MN.** Representation of time by neurons in the posterior parietal cortex of the macaque. *Neuron* 38: 317-327, 2003.
- Levy R, Goldman-Rakic PS.** Association of storage and processing functions in the dorsolateral prefrontal cortex of the nonhuman primate. *J Neurosci* 19(12): 5149-58, 1999.
- Liddell EGT, Phillips CG.** Pyramidal section in the cat. *Brain* 67: 1-9, 1944.
- Lipski J.** Antidromic activation of neurons as a analytical tool in the study of the central nervous system. *J Neurosci Meth* 4: 1-32, 1981.
- Lundberg A.** Convergence of excitatory and inhibitory action on interneurons in the spinal cord. *UCLA Forum med Sci* 11: 231-265, 1969.
- MacKay WA, Kwan MC, Murphy JT, Wong YC.** Responses to active and passive wrist rotation in area 5 of awake monkeys. *Neuroscience Letters* 10: 235-239, 1978.
- Maimon G, Assad JA.** Parietal area 5 and the initiation of self-timed movements versus simple reactions. *J Neurosci* 26(9): 2487-2498, 2006.

- Marconi B, Genovesio A, Battaglia-Mayer A, Ferraina S, Squatrito S, Molinari M, Lacquaniti F, Caminiti R.** Eye-hand coordination during reaching.I. Anatomical relationships between parietal and frontal cortex. *Cerebral Cortex* 11: 513-527, 2001.
- Marigold DS.** Role of peripheral visual cues in online visual guidance of locomotion. *Exerc Sport Sci Rev* 36(3): 145-151, 2008.
- Marigold DS, Misiaszek JE.** Whole-body responses: neural control and implications for rehabilitation and fall prevention. *Neuroscientist* 15(1): 36-46, 2009.
- Marigold DS, Patla AE.** Gaze fixation patterns for negotiating complex ground terrain. *Neuroscience* 144: 302-313, 2007.
- Marigold DS, Patla AE.** Visual information from the lower visual field is important for walking across multi-surface terrain. *Experimental Brain Research* 188: 23-31, 2008.
- Mariotti C, Fancellu R, Di Donato S.** An overview of the patient with ataxia. *J Neurol* 252(5): 511-518, 2005.
- Marple-Horvat DE, Criado JM.** Rhythmic neuronal activity in the lateral cerebellum of the cat during visually guided stepping. *Journal of Physiology* 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 (Pt 2): 489-514, 1998.

- Marple-Horvat DE, Stein JF.** Neuronal activity in the lateral cerebellum of trained monkeys, related to visual stimuli or to eye movements. *J Physiol* 428: 595-614, 1990.
- Martin JH, 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(3): 429-443, 1993.
- Matsuyama K, Drew T.** Vestibulospinal and reticulospinal neuronal activity during locomotion in the intact cat. I. Walking on a level surface. *Journal of Neurophysiology* 84: 2237-2256, 2000a.
- Matsuyama K, Drew T.** Vestibulospinal and reticulospinal neuronal activity during locomotion in the intact cat. II. Walking on an inclined plane. *Journal of Neurophysiology* 84: 2257-2276, 2000b.
- Matsuyama K, Mori F, Nakajima K, Drew T, Aoki M, Mori S.** Locomotor role of the corticoreticular-reticulospinal-spinal interneuronal system. *Progress in Brain Research* 143: 239-249, 2004.
- Mauk MD, Buonomano DV.** The neural basis of temporal processing. *Ann Rev Neurosci* 27: 307-340, 2004.
- Mazzoni P, Bracewell RM, Barash S, Andersen RA.** Spatially tuned auditory responses in area LIP of macaques performing delayed memory saccades to acoustic targets. *J Neurophysiol* 75(3): 1233-1241, 1996.
- McCrea DA, Rybak IA.** Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation. *Brain Research Reviews* 57: 134-146, 2008.

- 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.** Stepping of the forelegs over obstacles establishes long-lasting memories in cats. *Current Biology* 17: 621-623, 2007.
- McVea DA and 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(29): 9396-9404, 2009.
- Miall RC, Weir DJ, Wolpert DM, Stein JF.** Is the cerebellum a smith predictor? *J Mot Behav* 25(3): 203-216, 1993.
- Miall RC, Wolpert DM.** Forward models for physiological motor control. *Neural Networks* 9(8): 1265-1279, 1996.
- Miles OB, Cerminara NL, Marple-Horvat DE.** Purkinje cells in the lateral cerebellum of the cat encode visual events and target motion during visually guided reaching. *Journal of Physiology* 571: 619-637, 2006.
- Miller EK, Erickson CA, Desimone R.** Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *J Neurosci* 16(16): 5154-5167, 1996.

- Miller S, Reitsma DJ, Van Der Meche FGA.** Functional organization of long ascending propriospinal pathways linking lumbo-sacral and cervical segments in the cat. *Brain Research* 62: 169-188, 1973.
- 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 Research* 91: 217-237, 1975b.
- Miller S, Van Der Burg J, Van Der Meche FGA.** Locomotion in the cat: basic programmes of movement. *Brain Research* 91: 239-253, 1975a.
- Miller S, Van Der Meche FGA.** Coordinated stepping of all four limbs in the high spinal cat. *Brain Research* 109: 395-398, 1976.
- Milner AD, Goodale MA.** *The visual brain in action.* Oxford University Press, Oxford, 1995.
- Mishkin, M, LG. Ungerleider, K. Macko.** Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends Neurosci.* 6:414-417,1983.
- Mohler BJ, Thompson WB, Creem-Regehr SH, Pick Jr HL, Warren Jr WH.** Visual flow influences gait transition speed and preferred walking speed. *Exp Brain Res* 181: 221-228, 2007.
- Mohagheghi AA, Moraes R, Patla AE.** The effects of distant and on-line visual information on the control of approach phase and step over an obstacle during locomotion. *Experimental Brain Research* 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 Motor 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.
- Mori S.** Integration of posture and locomotion in acute decerebrate cats and in awake, freely moving cats. *Prog Neurobiol* 28(2): 161-195, 1987.
- Mori F, Nakajima K, Tachibana A, Mori S.** Obstacle clearance and prevention from falling in the bipedally walking Japanese monkey, *Macaca fuscata*. *Age and Aging* 35-S2: ii19-ii23, 2006.
- Mori S, Sakamoto T, Ohta Y, Takakusaki K, Matsuyama K.** Site-specific postural and locomotor changes evoked in awake, freely moving intact cats by stimulating the brainstem. *Brain Res* 505(1): 66-74, 1989.
- Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos A, Sakata H, Acuna C.** Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol* 38: 871-908, 1975.
- Mulliken GH, Musallam S, Andersen RA.** Forward estimation of movement state in posterior parietal cortex. *PNAS* 105(24): 8170-8177, 2008.
- Murata A, Gallese V, Kaseda M, Sakata H.** Parietal neurons related to memory-guided hand manipulation. *J Neurophysiol* 75(5): 2180-6, 1996.

- Murata A, Gallese V, Luppino G, Kaseda M, 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.
- Mushiake H, Strick PL.** Preferential activity of dentate neurons during limb movements guided by vision. *J Neurophysiol* 70(6): 2660-2664, 1993.
- Nathan PW.** Effects on movement of surgical incisions into the human spinal cord. *Brain* 117: 337-346, 1994.
- Nathan PW, Smith M, Deacon P.** Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibres in man. *Brain* 119 (Pt 6): 1809-33, 1996.
- Onoe H, Komori M, Onoe K, Takechi H, Tsukada H, Watanabe Y.** Cortical networks recruited for time perception: a monkey positron emission tomography (PET) study. *NeuroImage* 13: 37-45, 2001.
- Orlovsky GN.** Work of the reticulo-spinal neurones 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.

- Orsal D, Cabelguen JM, Perret C.** Interlimb coordination during fictive locomotion in the thalamic cat. *Experimental Brain Research* 82: 536-546, 1990.
- Palmer CI.** A microwire technique for recording single neurons in unrestrained animals. *Brain Res Bull* 3: 285-289, 1978.
- Pandya DN, Seltzer B.** Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 204(2): 196-210, 1982.
- Patla AE.** Understanding the roles of vision in the control of human locomotion. *Gait and Posture* 5: 54-69, 1997.
- Patla AE.** How is human gait controlled by vision? *Ecol Psychol* 10: 287-302, 1998.
- Patla AE, Goodale MA.** Obstacle avoidance during locomotion is unaffected in a patient with visual form agnosia. *NeuroReport* 8: 165-168, 1996.
- Patla AE, Greig MA.** Any way you look at it, successful obstacle negotiation needs visually guided on-line foot placement regulation during the approach phase. *Neuroscience Letters* 397: 110-114, 2006.
- Patla AE, Prentice SD, Robinson C, Neufeld J.** Visual control of locomotion: strategies for changing direction and for going over obstacles. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 17: 603-634, 1991.
- Patla AE, 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, Vickers JN.** How far ahead do we look when required to step on specific locations in the travel path during locomotion? *Experimental Brain Research* 148: 133-138, 2003.
- Patrick SK, Noah JA, Yang JF.** Interlimb coordination in human crawling reveals similarities in development and neural control with quadrupeds. *J Neurophysiol* 101(2):603-13, 2009.
- Pearson KG.** Role of sensory feedback in the control of stance duration in walking cats. *Brain Research Reviews* 57: 222-227, 2008
- Pearson KG, Fouad K, Misiaszek JE.** Adaptive changes in motor activity associated with functional recovery following muscle denervation in walking cats. *J Neurophysiol* 82: 370–381, 1999.
- Pearson KG, Misiaszek JE, Fouad K.** Enhancement and resetting of locomotor activity by muscle afferents. *Ann NY Acad Sci* 860: 203–215, 1998.
- Pearson KG, Misiaszek JE, Hulliger M.** Chemical ablation of sensory afferents in the walking system of the cat abolishes the capacity for functional recovery after peripheral nerve lesions. *Exp Brain Res* 150: 50–60, 2003.
- Pearson KG, Ramirez JM, 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, Rossignol S.** Fictive motor patterns in chronic spinal cats. *J Neurophysiol* 66(6): 1874-87, 1991.

- Perenin MT, Vighetto A.** Optic ataxia: a specific disruption in visuomotor mechanisms. I. Different aspects of the deficit in reaching for objects. *Brain* 111 (Pt 3): 643-674, 1988.
- Perreault MC, Drew T, Rossignol S.** Activity of medullary reticulospinal neurons during fictive locomotion. *J Neurophysiol* 69(6): 2232-2247, 1993.
- Perreault MC, Rossignol S, Drew T.** Microstimulation of the medullary reticular formation during fictive locomotion. *J Neurophysiol* 71(1):229-45, 1994.
- Pisella L, Grea H, Tilikete C, Vighetto A, Desmurget M, Rode G, Boisson D, Rossetti Y.** An 'automatic pilot' for the hand in human posterior parietal cortex: toward reinterpreting optic ataxia. *Nat Neurosci* 3: 729-736, 2000.
- Pons TP, Kaas JH.** Corticocortical connections of area 2 of somatosensory cortex in macaque monkeys: a correlative anatomical and electrophysiological study. *J Comp Neurol* 248(3): 313-35, 1986.
- Prentice SD, Drew T.** Contributions of the reticulospinal system to the postural adjustments occurring during voluntary gait modifications. *Journal of Neurophysiology* 85: 679-698, 2001.
- Prokop T, Schubert M, Berger W.** Visual influence on human locomotion. *Experimental Brain Research* 114: 63-70, 1997.
- Quian Quiroga R, Snyder LH, Batista AP, Cui H, Andersen RA.** Movement intention is better predicted than attention in the posterior parietal cortex. *J Neurosci* 26: 3615-3620, 2006.

- Quintana J and Fuster JM.** From perception to action: temporal integrative functions of prefrontal and parietal neurons. *Cereb Cortex* 9: 213-221, 1999.
- Reed WR, Shum-Siu A, Magnuson DSK.** Reticulospinal pathways in the ventrolateral funiculus with terminations in the cervical and lumbar enlargements of the adult rat spinal cord. *Neuroscience* 151: 505-517, 2008.
- Rhea CK, Rietdyk S.** Visual exteroceptive information provided during obstacle crossing did not modify the lower limb trajectory. *Neuroscience Letters* 418: 60-65, 2007.
- Rho M-J, Lavoie S, 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, Rhea CK.** Control of adaptive locomotion: effect of visual obstruction and visual cues in the environment. *Experimental Brain Research* 169: 272-278, 2006.
- 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(2): 146-57, 2003.
- Robertson LT, Grimm RJ.** Responses of primate dentate neurons to different trajectories of the limb. *Exp Brain Res* 23: 447-462, 1975.
- Roelfsema PR, Engel AK, König P, Singer W.** Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature* 385: 157–161, 1997.

- Rossetti Y, Pisella L, Vighetto A.** Optic ataxia revisited: visually guided action versus immediate visuomotor control. *Experimental Brain Research* 153: 171-179, 2003.
- Rossignol S, Dubuc R, Gossard JP.** Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. *Physiol Rev* 86(1): 89-154, 2006.
- Rossignol S, Saltiel P, Perreault M-C, Drew T, Pearson KG, Bélanger M.** Intralimb and interlimb coordination in the cat during real and fictive rhythmic motor programs. *The Neurosciences* 5: 67-75, 1993.
- Rushton SK, Harris JM, Lloyd MR, Wann JP.** Guidance of locomotion on foot uses perceived target location rather than optic flow. *Current Biology* 8: 1191-1194, 1998.
- Rybak IA, Shevtsova NA, Lafreniere-Roula M, McCrea DA.** Modelling spinal circuitry involved in locomotor pattern generation: insights from deletions during fictive locomotion. *J. Physiol* 577(Pt 2): 617-39, 2006a.
- Rybak IA, Stecina K, Shevtsova NA, McCrea DA.** Modelling spinal circuitry involved in locomotor pattern generation: insights from the effects of afferent stimulation. *J Physiol* 577(Pt 2): 641-58, 2006b.
- Sadato N, Yonekura Y, Waki A, Yamada H, Ishii Y.** Role of the supplementary motor area and the right premotor cortex in the coordination of bimanual finger movements. *J Neuroscience* 17(24): 9667-9674, 1997.
- Sakata H, Shibutani H, Kawano K.** Spatial properties of visual fixation neurons in posterior parietal association cortex of the monkey. *J Neurophysiol* 43(6): 1654-1672, 1980.

- Sakata H, Taira M, Murata A, Mine S.** Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. *Cereb Cortex* 5(5): 429-38, 1995.
- Sakata H, Taira M, Kusunoki M, Murata A, Tanaka Y.** The TINS Lecture. The parietal association cortex in depth perception and visual control of hand action. *Trends Neurosci* 20: 350-357, 1997.
- Samara RF, Currie SN.** Location of spinal cord pathways that control hindlimb movement amplitude and interlimb coordination during voluntary swimming in turtles. *Journal of Neurophysiology* 99: 1953-1968, 2008.
- Schaafsma SJ, Duysens J.** Neurons in the ventral intraparietal area of awake macaque monkey closely resemble neurons in the dorsal part of the medial superior temporal area in their responses to optic flow patterns. *J Neurophysiol* 76(6): 4056-68, 1996.
- Schuboltz RI, Freiderici AD, von Cramon DY.** Time perception and motor timing: a common cortical and subcortical basis revealed by fMRI. *NeuroImage* 11: 1-12, 2000.
- Scott SH, Sergio LE, 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(5): 2413-26, 1997.
- Seal J, Gross C, Bioulac B.** Activity of neurons in area 5 during a simple arm movement in monkeys before and after deafferentation of the trained limb. *Brain Res* 250(2): 229-243, 1982.

- Shadmehr R, Krakauer JW.** A computational neuroanatomy for motor control. *Exp Brain Res* 185: 359-381, 2008.
- Sherk H, Fowler GA.** Visual analysis and image motion in locomoting cats. *European Journal of Neuroscience* 13: 1239-1248, 2001.
- Sherrington CS.** Remarks on the reflex mechanism of the step. *Brain* 33: 1-25, 1910a.
- Sherrington CS.** Flexion-reflex of the limb, crossed extensionreflex, and reflex stepping and standing. *J Physiol* 40: 28–121, 1910b.
- Shik ML, Severin FV, Orlovsky GN.** Control of walking and running by means of electrical stimulation of the mid-brain. *Biofizyka* 11(4): 659-666, 1966.
- Shik ML, Severin FV, Orlovsky GN.** Control of walking and running by means of electrical stimulation of the mesencephalon. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 26(5): 549, 1969.
- Shimamura M, Kogure I.** Discharge patterns of reticulospinal neurons corresponding with quadrupedal leg movements in thalamic cats. *Brain Res* 230: 27-34, 1983.
- Shrager Y, Levy DA, Hopkins RO, Squire LR.** Working memory and the organization of brain systems. *J Neurosci* 28(18): 4818-4822, 2008.
- Snyder LH, Batista AP, Andersen RA.** Coding of intention in the posterior parietal cortex. *Nature* 386: 167-170, 1997.
- Snyder LH, Batista AP and Andersen RA.** Intention-related activity in the posterior parietal cortex: a review. *Vision Research* 40: 1433-1441, 2000.

- Spidalieri G, Busby L, Lamarre Y.** Fast ballistic arm movements triggered by visual, auditory and somesthetic stimuli in the monkey.II. Effects of unilateral dentate lesion on discharge of precentral cortical neurons and reaction time. *J Neurophysiol* 50(6): 1359-1379, 1983.
- Srinivasan M.** Optimal speeds for walking and running, and walking on a moving walkway. *Chaos* 19(2): 026112, 2009.
- Stein JF.** Role of the cerebellum in the visual guidance of movement. *Nature* 323: 217-221, 1986.
- Stein JF.** The representation of egocentric space in the posterior parietal cortex. *Behav Brain Sci* 15: 691-700, 1992.
- Stein JF, Glickstein M.** Role of the cerebellum in visual guidance of movement. *Physiol Rev* 72(4): 967-1017, 1992.
- Sterling P, Kuypers HGJM.** Anatomical organization of the brachial spinal cord of the cat. III. The propriospinal connections. *Brain Research* 7: 419-443, 1968.
- Stevens NJ.** Stability, limb coordination and substrate type: the ecorelevance of gait sequence pattern in primates. *Journal of experimental zoology* 305A: 953-963, 2006.
- Stricanne B, Andersen RA, Mazzoni P.** Eye-centered, head-centered, and intermediate coding of remembered sound locations in area LIP. *J Neurophysiol* 76(3): 2071-6, 1996.

- Strick PL, Kim CC.** Input to primate motor cortex from posterior parietal cortex (area 5). I. Demonstration by retrograde transport. *Brain Res* 157(2): 325-30, 1978.
- Strick PL, Preston JB.** Multiple representation in the primate motor cortex. *Brain Res* 154(2): 366-370, 1978.
- Tachibana A, Mori F, Boliek CA, Nakajima K, Takasu C, Mori S.** Acquisition of operant-trained bipedal locomotion in juvenile Japanese monkeys (*Macaca fuscata*): a longitudinal study. *Motor control* 7(4): 388-410, 2003.
- Takeda K, Funahashi S.** Prefrontal task-related activity representing visual cue location or saccade direction in spatial working memory tasks. *J Neurophysiol* 87: 567-588, 2002.
- Tanji J, Hoshi E.** Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. *Physiol Rev* 88(1): 37-57, 2008.
- Thomson JA.** Is continuous visual monitoring necessary in visually guided locomotion. *J Exp Psychol : Human perception and performance* 9(3): 427-443, 1983.
- Thompson RF, Smith HE, 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.
- Tokuno H, Tanji J.** Input organization of distal and proximal forelimb areas in the monkey primary motor cortex: a retrograde double labelling study. *J Comp Neurol* 333(2): 199-209, 1993.

- Tunik E, Rice NJ, Hamilton A, Grafton ST.** Beyond grasping: representation of action in human anterior intraparietal sulcus. *Neuroimage* 36: 77-86, 2007.
- Udo M, Kamei H, Matsukawa K and 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.
- Udo M, Matsukawa K, Kamei H.** Hyperflexion and changes in interlimb coordination of locomotion induced by cooling of the cerebellar intermediate cortex in normal cats. *Brain Res* 166(2): 405-8, 1979.
- Viala D, Vidal C.** Evidence for distinct spinal locomotion generators supplying respectively fore- and hindlimbs in the rabbit. *Brain Res* 155: 182-186, 1978.
- Wang RF, Spelke ES.** Updating egocentric representations in human navigation. *Cognition* 77: 215-250, 2000.
- Wannier T, Bastiaanse C, Colombo G, Dietz V.** Arm to leg coordination in humans during walking, creeping and swimming activities. *Exp Brain Res* 141: 375-379, 2001.
- Warren WHJ, Kay BA, Zosh WD, Duchon AP, Sahuc S.** Optic flow is used to control human walking. *Nature Neuroscience* 4: 213-216, 2001.
- Warren WHJ, Morris MW, Kalish M.** Perception of translational heading from optical flow. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 14(4) : 646-660, 1988.

- Warren WHJ, Young DS, Lee DN.** Visual control of step length during running over irregular terrain. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 12: 259-266, 1986.
- 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, 1982a.
- 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, 1982b.
- Wenderoth N, Toni I, Bedeleem S, Debaere F, Swinnen SP.** Information processing in human parieto-frontal circuits during goal-directed bimanual movements. *Neuroimage* 31(1): 264-278, 2006.
- Wetzel MC, Atwater AE, Wait JV, Stuart DG.** Neural implications of different profiles between treadmill and overground locomotion timings in cats. *J Neurophysiol* 38(3): 492-501, 1975.
- Whelan PJ, Hiebert GW, Pearson KG.** Plasticity of the extensor group I pathway controlling the stance to swing transition in the cat. *J Neurophysiol* 74(6): 2782-7, 1995a.
- Whelan PJ, Hiebert GW, Pearson KG.** Stimulation of the group I extensor afferents prolongs the stance phase in walking cats. *Exp Brain Res* 103: 20-30, 1995b.

- Whishaw IQ, Sacrey LR, Gorny B.** Hindlimb stepping over obstacles in the horse guided by place-object memory. *Behav Brain Res* 198: 372-379, 2008.
- 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.
- Wilkinson EJ, Sherk H.** The use of visual information for planning accurate steps in a cluttered environment. *Behavioural Brain Research* 164: 270-274, 2005.
- Wolbers T, Hegarty M, Buchel C and Loomis JM.** Spatial updating: how the brain keeps track of changing object locations during observer motion. *Nat Neurosci* 11: 1223-1230, 2008.
- Wolpert DM, Ghahramani Z.** Computational principles of movement neuroscience. *Nature Neurosci* 3: 1212-1217, 2000.
- Wolpert DM, Goodbody SJ, Husain M.** Maintaining internal representations: the role of the human superior parietal lobe. *Nature Neurosci* 1(6): 529-533, 1998.
- Wolpert DM, Kawato M.** Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural Netw* 11(7-8): 1317-1329, 1998.
- Wolstencroft JH.** Reticulospinal neurones. *J Physiol* 174: 91-108, 1964.
- Yu J, Eidelberg E.** Effects of vestibulospinal lesions upon locomotor function in cats. *Brain Res* 220: 179-183, 1981.

- 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.
- Zehr EP, Duysens J.** Regulation of arm and leg movement during human locomotion. *Neuroscientist* 10: 347-361, 2004.
- Zehr EP, Hundza SR, Vasudevan EV.** The quadrupedal nature of human bipedal locomotion. *Exerc Sport Sci Rev* 37(2): 102-8, 2009.
- Zehr EP, Klimstra M, Dragert K, Barzi Y, Bowden MG, Javan B, Phadke C.** Enhancement of arm and leg locomotor coupling with augmented cutaneous feedback from the hand. *Journal of Neurophysiology* 98: 1810-1814, 2007.
- Zehr EP, Stein RB.** What functions do reflexes serve during human locomotion? *Prog Neurobiol* 58(2): 185-205, 1999.
- Zhou YD, Ardestani A, Fuster JM.** Distributed and associative working memory. *Cerebral Cortex* 17: 77-87, 2007.

Autres contributions de l'auteur

- **Drew T, Andujar J-E, Lajoie K, Yakovenko S.** Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Research Reviews* 57: 199-211, 2008.
- **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.
- **Marigold DS, Andujar J-E, Lajoie K, Drew T.** Motor planning of locomotor adaptations on the basis of vision: the role of the posterior parietal cortex. In preparation for *Prog Brain Res*.

A Contribution of Area 5 of the Posterior Parietal Cortex to the Planning of Visually Guided Locomotion: Limb-Specific and Limb-Independent Effects

Jacques-Étienne Andujar, Kim Lajoie, and Trevor Drew

Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central, Département de Physiologie, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Submitted 13 October 2009; accepted in final form 11 December 2009

Andujar J-É, 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. First published December 16, 2009; doi:10.1152/jn.00912.2009. 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 (Kakei 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

Address for reprint requests and other correspondence: T. Drew, Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central (GRSNC), Département de Physiologie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montreal, Quebec, Canada H3C 3J7

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).

METHODS

Training and surgery

Data were collected from two male adult cats (weight 4–5 kg) trained to walk without interruption for a period of ≥ 20 min on a treadmill moving at speeds of 0.35 to 0.5 $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ 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 $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ and the belt to which the obstacle was attached was set at 0.35 $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$. 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 × 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 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 wk 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 $\text{M}\Omega$) 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 μ A) at the location of the last recorded neuron in layer V. Small electrolytic lesions (25–35 μ 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 μ 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; Avendano 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/ 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 (CIB) 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 dis-

charge 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 (≥ 51 consecutive bins; ~ 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 CIB 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.

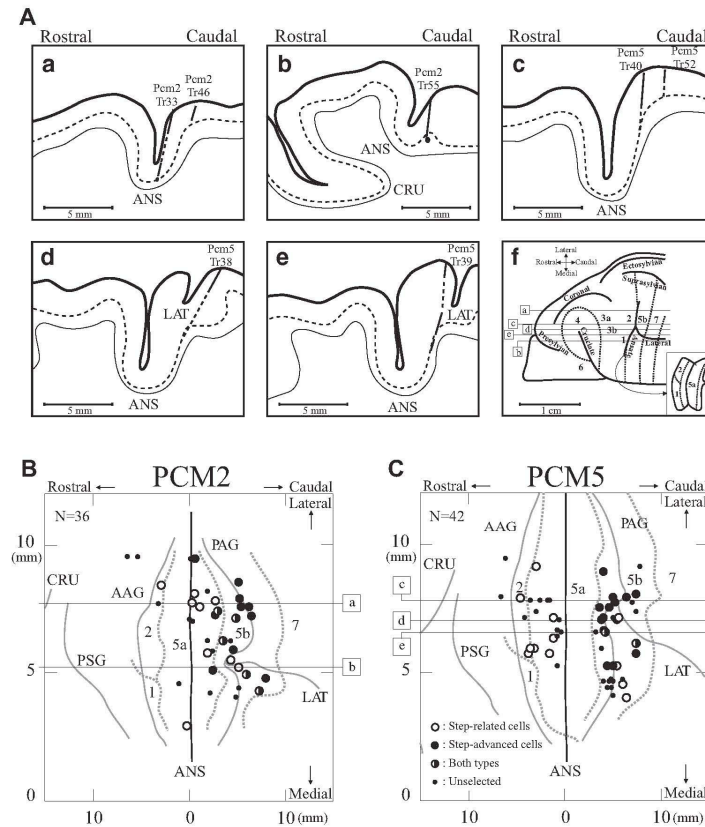


FIG. 1. Histological examples and reconstructions made from the 2 cats used in this study. *Aa-Ae*: 5 representative parasagittal histological sections taken from cats Pcm2 (*Aa, Ab*) and Pcm5 (*Ac-Ae*) illustrating the location of the penetrations in which some of the cells illustrated herein were recorded (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*.

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 coCIB, corresponding approximately to the swing phase of locomotion. The cell illustrated in Fig. 2*B* 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. 2*A* was recorded in the fundus of the ansate sulcus (Fig. 1, *Aa* and *B*), whereas the cell illustrated in Fig. 2*B* was recorded in a similar mediolateral location but just rostral to the fundus (not illustrated).

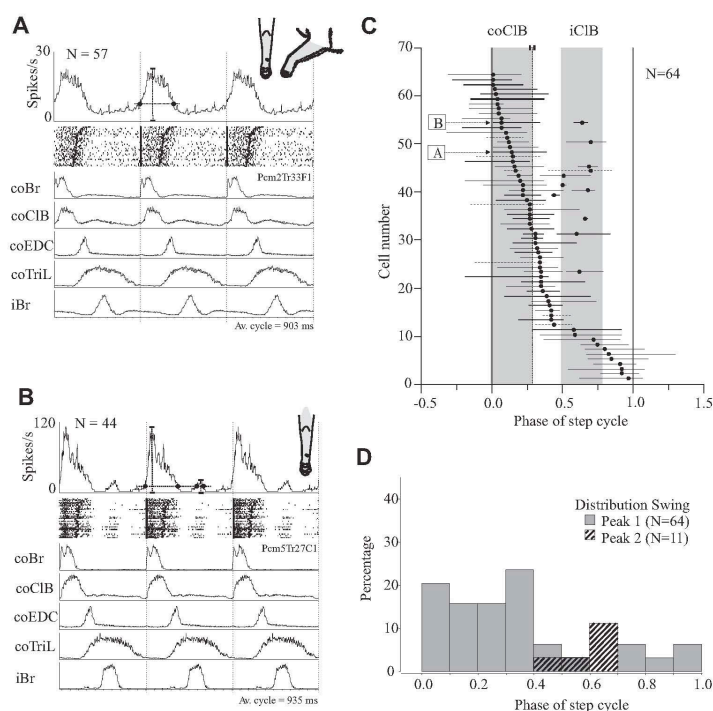


FIG. 2. Neuronal activity during control locomotion. *A* and *B*: postevent histograms (PEHs) and raster displays of 2 examples of phasically modulated neurons together with recordings from selected muscles contralateral (co) and ipsilateral (i) to the recording site. Data are synchronized to the onset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

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 coCIB 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 iCIB 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

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).

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 coCIB 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 iCIB (Fig. 4, A and B). In 8/13 cells this activity was significantly increased with respect to control activity.

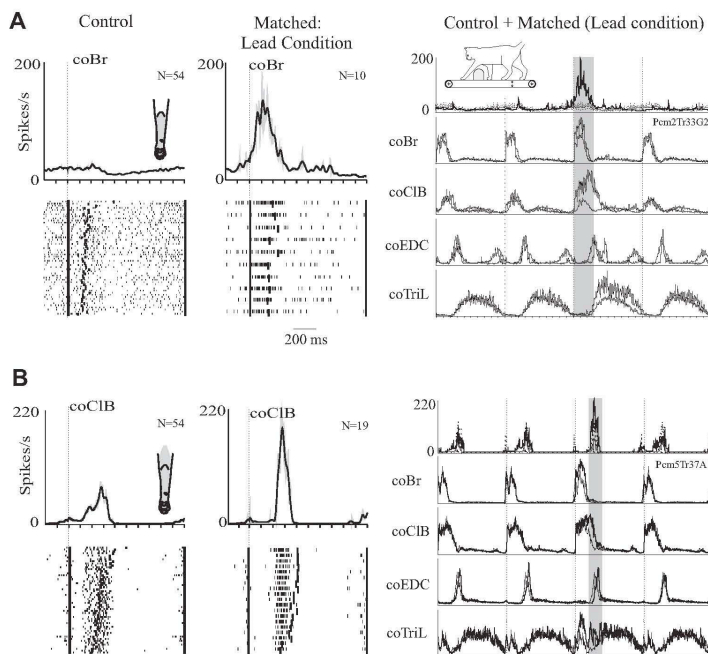


FIG. 3. Two examples of the discharge activity of Step-related cells during the step over the obstacle when the contralateral limb leads. *A*: cell firing early in the swing phase of locomotion (Phase I cell). *B*: cell firing at the end of the swing phase (Phase II cell). For each cell, we illustrate 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 coCIB in *B*. Figurines indicate the cutaneous receptive fields of the cells on the contralateral limb.

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 ± 40.1 Hz during the gait modification compared with 36.2 ± 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 ± 31.3 Hz during the step over the obstacle and 17.4 ± 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), to-

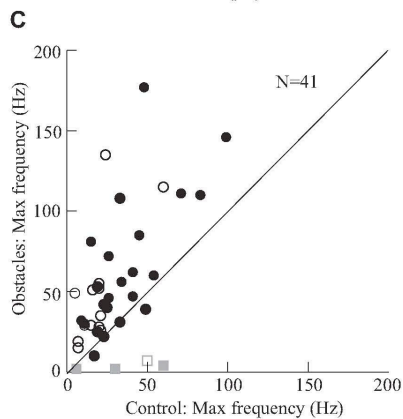
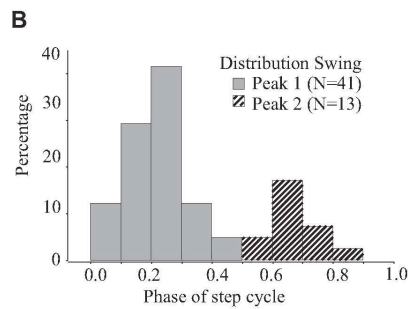
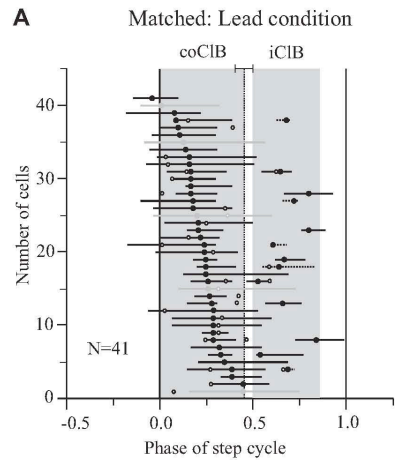


TABLE 2. Peak discharge frequency of cell discharge

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

gether 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

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 CIB 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.

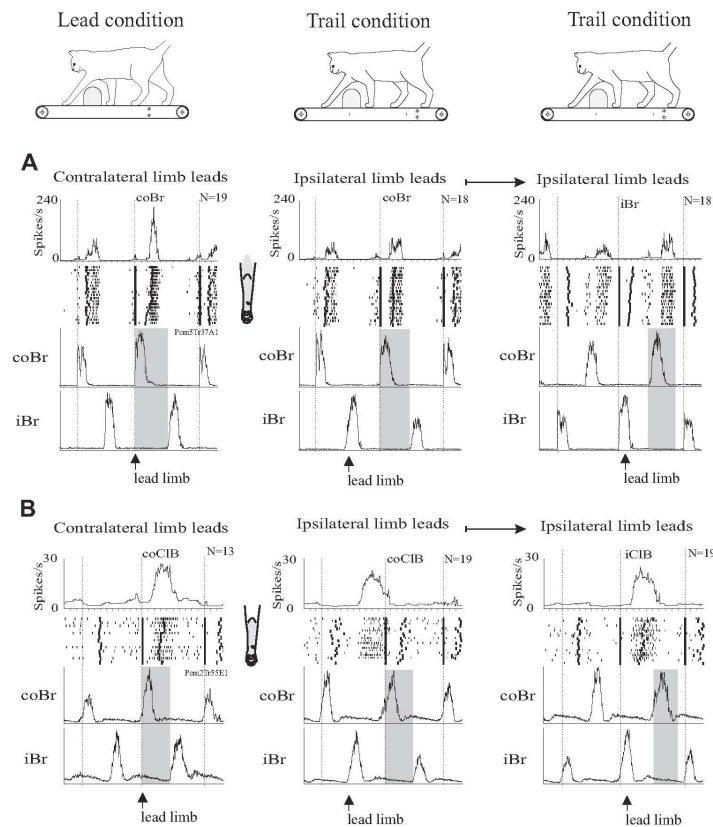


FIG. 5. Comparison of the pattern of cell discharge when the contralateral limb leads and when it trails. *A* and *B*: 2 examples of cell discharge. In each case, the *left column* shows the cell discharge during the lead condition, aligned to the onset of the coBr. The *middle column* shows the activity 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.

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

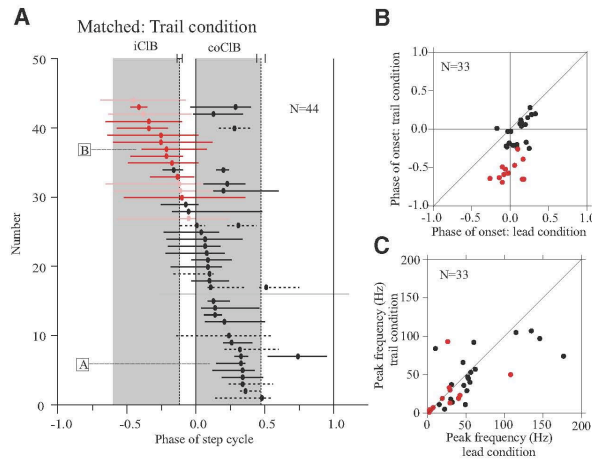


FIG. 6. Changes in phase and discharge frequency of Step-related cells when the contralateral limb leads or trails over the obstacle. **A:** plot of the phase of activity of 44 cells in the trail condition. The plot includes the 41 cells that were modified in the lead condition (Fig. 4A) as well as 3 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.

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 proba-

bly 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),

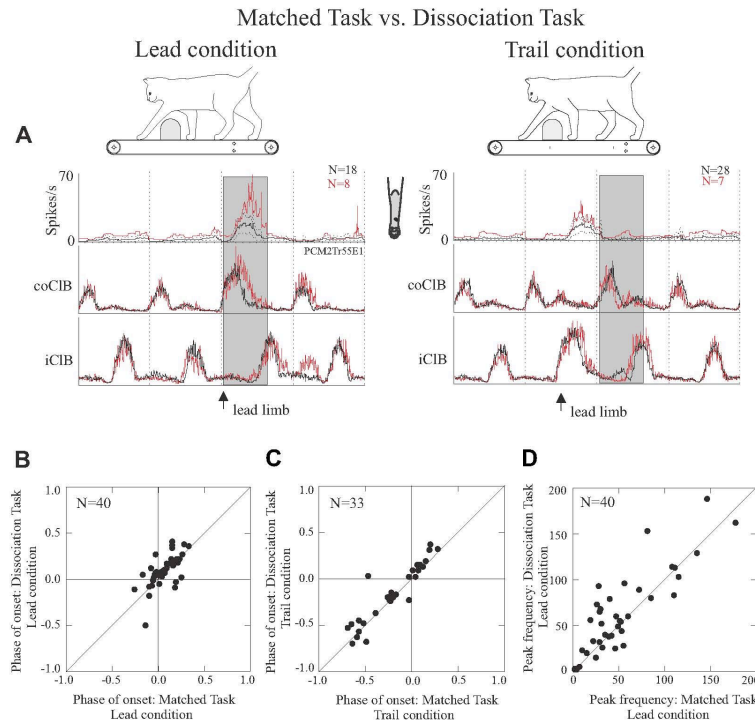


FIG. 7. Changes in phase and discharge frequency of Step-related cells during the visual dissociation condition. **A:** averaged cell and EMG activity of a Step-related cell. The black lines show cell and EMG activity in the matched task, the red lines in the visual dissociation task. Dotted lines on 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 coCIB. **D:** peak frequency during the visual dissociation condition as a function of that during the matched condition in the lead 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. 7*D*, 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. 8*A* showed a weak pattern of modulation during the two to three cycles before the step over the obstacle (Fig. 8*A*, *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. 8*B* similarly started to increase its activity in the step cycle preceding the step over the obstacle but, in this

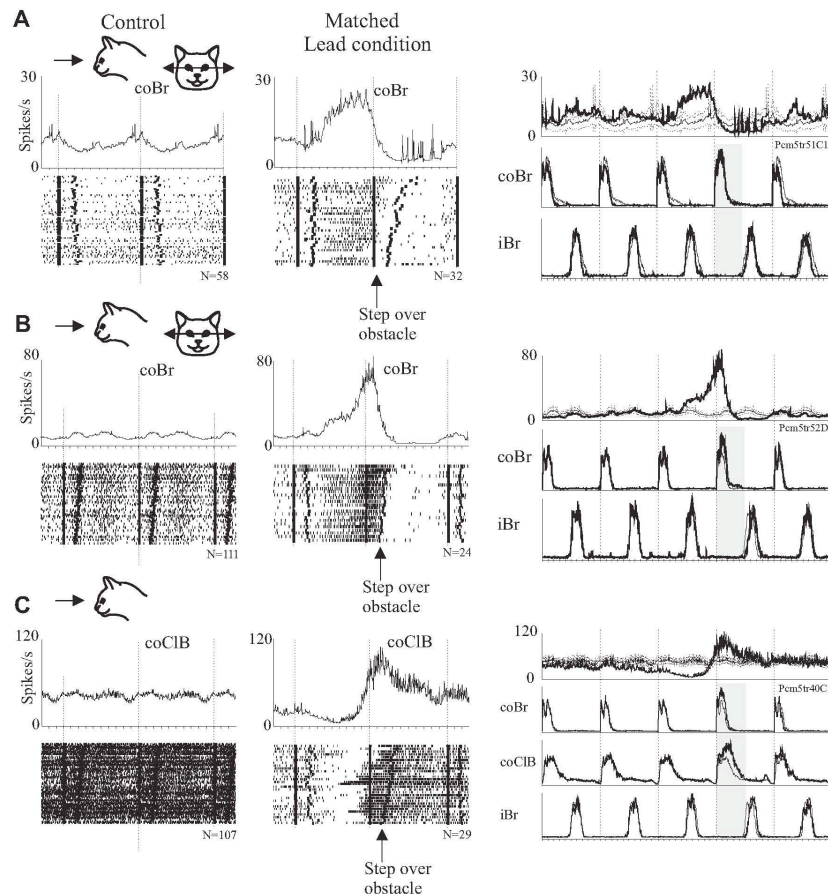


FIG. 8. Three examples (*A–C*) of cells that displayed a significant change in their discharge frequency >200 ms before the gait modification (Step-advanced cells). For each cell we illustrate PEHs and rasters of cell activity during the control condition (*left*) and during the step over the obstacle 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.

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 of the modified step. 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 CIB 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 ac-

tivity, 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 coCIB (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,

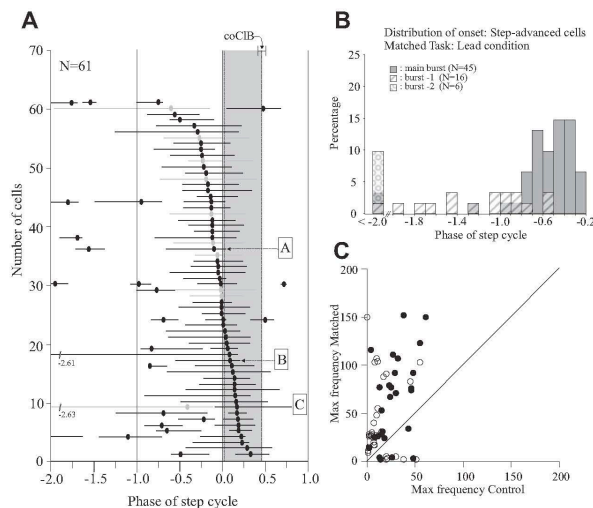


FIG. 9. Phase of activity and discharge frequency of the Step-advanced cells in the lead condition during the matched task. **A**: period of significantly increased activity of the 61 Step-advanced neurons. Basic organization of the display as in Fig. 2. The 3 cells illustrated in Fig. 8 are indicated (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 (●); for the tonic cells we used the mean discharge frequency (○).

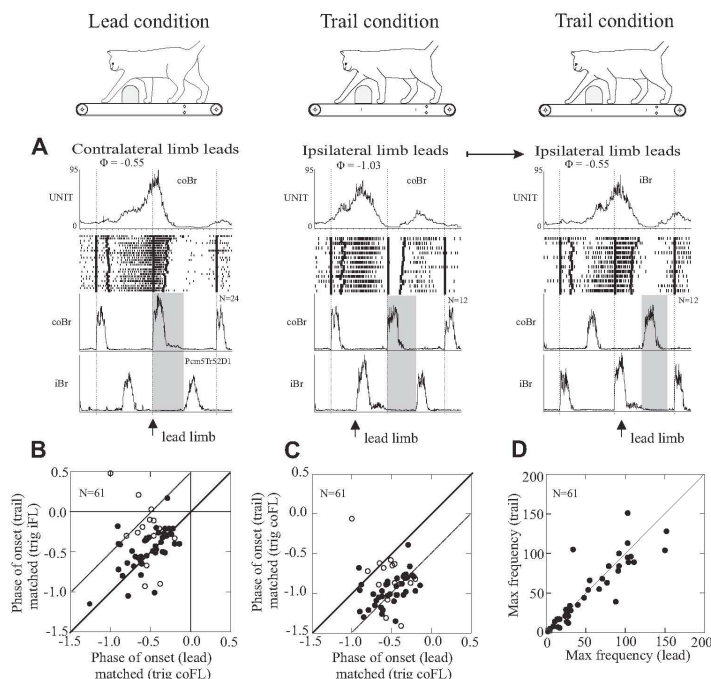


FIG. 10. Comparison of the pattern of discharge activity of a Step-advanced cell in the lead and trail conditions in the matched task. *A*: an example of cell discharge in the 2 conditions (same cell as in Fig. 8*B*). As for the Step-related cell indicated in Fig. 5*B*, this cell was best related to 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. Φ , phase.

irrespective of whether this was the ipsilateral or contralateral limb. For example, the cell illustrated in Fig. 10*A* showed a significant deviation from the control activity at a phase (Φ) of -0.55 with respect to the onset of the coCIB during the lead condition (Fig. 10*A*, *left*). This phase of activity was maintained with respect to the onset of the iCIB in the trail condition (Fig. 10*A*, *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. 10*A*, *middle*). This relationship was similar for the majority of the population of limb-independent cells as illustrated in Fig. 10*B*, 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. 10*A*, lie along the line of equivalence (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. 10*C*, which plots the phase of onset as a function of the phase of CIB onset 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. 10*D*, 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. 11*A* there was a phase advance in the onset of the cell discharge during the lead condition (Fig. 11*A*, *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. 11*A*, *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. 11*B*, whereas the cell in Fig. 11*C* 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. 11*D* for the lead condition and in Fig. 11*E* 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. 11*D*), 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

Matched Task vs. Dissociated Task

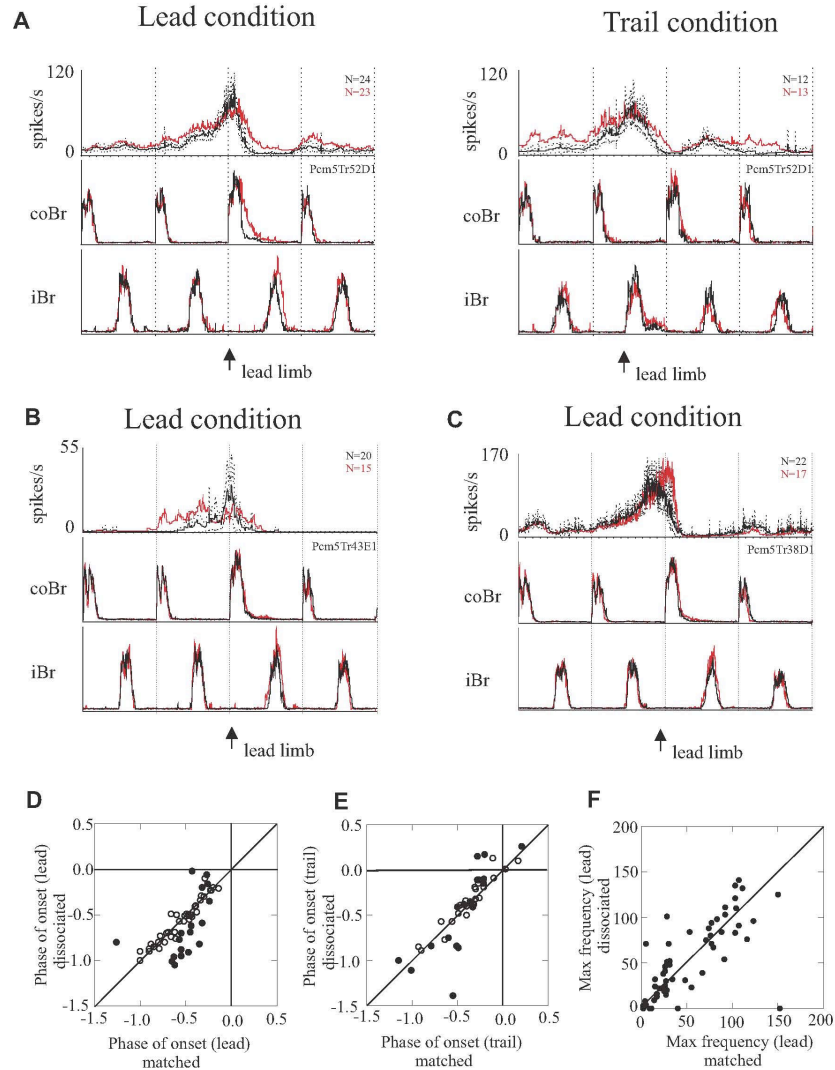


FIG. 11. Changes in phase and discharge frequency of the Step-advanced cells during the visual dissociation task. *A–C*: averaged cell and EMG activity of 3 Step-advanced cells; lead and trail conditions are shown for the cell in *A* but only the lead condition for the cells in *B* and *C*. The black 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.

illustrated for the lead condition in Fig. 11*F*. In total, 12/56 (21%) of the cells showed a significant change in amplitude during the lead condition, as in Fig. 11*C*, 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 dis-

charged 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; Kakei et al. 1996; Yumiyama 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.

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 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.

REFERENCES

- 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. Neurons 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 visuomotor adaptation. *Curr Biol* 17: 2035–2040, 2007.
- 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.
- 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 sensorischen 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 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 an 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 CL.** A microwire technique for recording single neurons in unrestrained animals. *Brain Res Bull* 3: 285–289, 1978.
- Perfilliev 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.