

Université Claude Bernard Lyon 1 (France)
Institut de Physiologie de l'université de Fribourg (Suisse)

Le codage des mouvements volontaires: référentiel et coordination

Enregistrements unitaires dans les cortex prémoteur et moteur du singe

Thèse en cotutelle présentée à l'université Claude Bernard Lyon 1 pour l'obtention du grade de docteur
d'université (mention neurosciences) et à la faculté des sciences de l'université de Fribourg pour l'obtention
du grade de *doctor rerum naturalium*

Par

Christophe JOUFFRAIS

France

Thèse n° 147-2000 (France)
Thèse n° 1311 (Suisse)

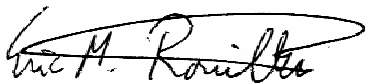
Imprimerie MultiPrint, Fribourg
2000

Acceptée par les facultés des sciences de l'université de Fribourg (Suisse) et de l'université Claude Bernard Lyon 1 (France) sur proposition du jury composé de

Monsieur le Professeur R. Kretz	(président)
Monsieur le Docteur D. Boussaoud	(directeur de thèse en France)
Monsieur le Professeur E.M. Rouiller	(directeur de thèse en Suisse)
Monsieur le Professeur M. Jeannerod	
Madame le Professeur M.-C. Hepp-Reymond	(rapporteur en Suisse)
Monsieur le Docteur Y. Trotter	(rapporteur en France)

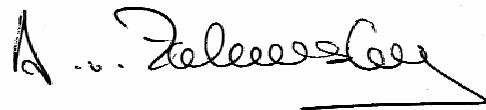
Fribourg, le 15 septembre 2000

Le directeur de thèse en Suisse



Prof. Eric Rouiller

Le doyen de l'université de Fribourg



Prof. Alexander von Zelewsky

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université	M. le Professeur DECHAVANNE
Vice-Président Fédération Santé	M. le Professeur J.DOURY
Vice-Président Fédération Sciences	M le Professeur R.GARRONE
Vice-Président du Conseil Scientifique	M. le Professeur J. REMILLIEUX
Vice-Présidents Recherche	MM. les Professeurs J. CHEVALEYRE et D. REVEL
Vice-Président Etudes Doctorales	M. le Professeur J.F. MORNEX
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. le Professeur D. DEBOUZIE
Adjoint au Secrétaire Général	M.M. GIRARD

FEDERATION SANTE

Composantes

UFR de Médecine Lyon R.T.H. Laënnec	Directeur : M. le Professeur D. VITAL-DURAND
UFR de Médecine Lyon Grange-Blanche	Directeur : M. le Professeur G. CHAZOT
UFR de Médecine Lyon-Nord	Directeur : M. le Professeur F. MAUGUIERE
UFR de Médecine Lyon-Sud	Directeur : M. le Professeur F.N. GILLY
UFR d'Odontologie	Directeur ; M. le Professeur J.DOURY
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : M. le Professeur C.COLLOMBEL
Institut Techniques de Réadaptation	Directeur : Mme le Professeur D. BOISSON
Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : M. le Professeur J.F. MORNEX
Département de Formation à la Recherche et à l'Evaluation Pédagogiques	Directeur : M. le Professeur M.LAVILLE

FEDERATION SCIENCES

Composantes

UFR de Physique	Directeur : M. le Professeur J.L. VIALLE
UFR de Biologie	Directeur : M. le Professeur G. BOSQUET
UFR de Mécanique	Directeur : M. le Professeur J.N. GENCE
UFR de Génie Electrique et des Procédés	Directeur : M. le Professeur G. GILLES
UFR Sciences de la Terre	Directeur : M. le Professeur S. ELMI
UFR de Mathématiques	Directeur : M. le Professeur Y. KERBRAT
UFR d'Informatique	Directeur : M. le Professeur D. VANDORPE
UFR de Chimie Biochimie	Directeur : M. le Professeur J.P. SCHARFF
UFR STAPS	Directeur : M. P. THIRIET Maître de Conférences
Observatoire de Lyon	Directeur : M. le Professeur R. BACON
Institut des Sciences et des Techniques de l'Ingénieur de Lyon	Directeur : M. le Professeur J.P. PUAUX
Département de 1 ^{er} cycle Sciences	Directeur : M. J.C. DUPLAN
IUT A	Directeur : M. le Professeur M. ODIN
IUT B	Directeur : M. le Professeur G. MAREST
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. le Professeur D. SERANI

06/04/2000

Remerciements

A Driss Boussaoud, directeur de recherche au CNRS. Il m'a enseigné le métier de chercheur avec enthousiasme et pragmatisme.

A Eric Rouiller, professeur à l'Université de Fribourg, pour sa tolérance et sa générosité. Sans lui, je n'aurais probablement pas entamé ce doctorat.

A Marc Jeannerod, Marie-Claude Hepp-Reymond, Yves Trotter et Robert Kretz pour leur participation en tant que rapporteurs et membres du jury.

A Marie-line Loyalle, Joseph Corpataux et Bernard Morandi pour le soin qu'ils ont porté aux animaux.

A Patrick Monjaud, André Gaillard et Bernard Aebischer. Sans leur aide en mécanique et électronique, l'électrophysiologie devient un calvaire.

A Marc Thevenet, Nicolas Costes, Frédéric DeZorzi, Laurent Monney et Lionel Granjon pour le temps qu'ils ont consacré à nos programmes avec rigueur et disponibilité.

A Véronique Moret qui a contribué à l'élaboration des figures présentées.

Aux étudiants de l'Unité 94 de l'I.N.S.E.R.M., nombreux et indispensables. Parmi eux, tout particulièrement Emmanuel Procyk et Alain Guillaume pour leur amitié festive.

A ma mère qui m'a tant donné.

A Florence et Timothée qui rendent ma vie si belle...

Table des matières

TABLE DES MATIERES	1
INTRODUCTION	5
CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE	9
A. De l'œil à la main: les mouvements visuellement guidés	9
1. Description générale et cinématique	10
2. Représentation spatiale, cadres de référence et systèmes de coordonnées	10
3. Localisation de la cible.....	11
4. Les transformations visuomotrices	12
a) Rôle de la position de l'œil dans le codage égocentrique.....	12
(i) La copie efférente.....	13
(ii) La proprioception des muscles oculaires	14
(iii) Conclusion sur la nature et le rôle du signal de position de l'œil	15
b) Rôle de la position de la tête dans le codage égocentrique.....	15
c) Positions optimales des yeux et de la tête lors du codage de la direction.....	15
d) Contribution des indices allocentriques au codage de la localisation spatiale.....	16
5. Détermination de la configuration initiale du membre	17
a) Effets de la déafférentation.....	18
b) Manipulation des afférences sensorielles avant le mouvement.....	18
c) Conclusion	19
6. Formation de la trajectoire	19
a) L'hypothèse des « points d'équilibre »	19
b) Modèles vectoriels basés sur l'erreur existant entre la cible et la main	21
(i) L'hypothèse de la planification dans l'espace de la tâche.....	21
(ii) L'hypothèse de la planification dans l'espace des articulations	22
(iii) Comparaison des deux modèles vectoriels.....	23
7. Les coordinations spatiale et temporelle	23
B. Organisation du système visuel.....	25
1. Les voies visuelles dorsale et ventrale	25
a) Données anatomiques.....	25
b) Données physiologiques	26
c) Lésions sélectives de la voie dorsale ou de la voie ventrale.....	27
(i) Lésions des aires visuelles.....	27
(ii) Lésions temporales	27
(iii) Lésions pariétales.....	27
2. Approche fonctionnelle des voies dorsale et ventrale	28
C. Le cortex pariétal postérieur et l'intégration sensori-motrice	31
1. Neuroanatomie	31
a) Cytoarchitecture et nomenclatures.....	31
b) Connectivité sous-corticale.....	34
c) Connectivité corticale	35
2. Spécialisation fonctionnelle des subdivisions.....	36
a) Aire 5	37
b) Aire 7	37
c) Aire intrapariétale latérale (LIP).....	38
d) Aire intrapariétale ventrale (VIP)	39
e) Aire intrapariétale médiane (MIP).....	39
f) Aire intrapariétale antérieure (AIP)	39

g) Aire pariéto-occipitale (PO)	40
3. Neuropsychologie	40
a) Troubles associés aux lésions pariétales	40
(i) Déficits sensoriels	41
(ii) Déficits moteurs	41
(iii) Négligence	42
(iv) Déficits attentionnels	43
(v) Déficits visuomoteurs	43
b) Imagerie	45
4. Approche théorique des transformations de coordonnées	46
5. Conclusion	47
D. Neurobiologie du système cortical moteur. Rôle des cortex moteur et prémoteur	49
1. Subdivisions corticales du lobe frontal	49
2. Le cortex moteur primaire	50
a) Neuroanatomie	50
(i) Cytoarchitecture	50
(ii) Connectivité sous-corticale et corticospinale	51
(iii) Connectivité corticale	52
b) Neurophysiologie	52
(i) Représentation somatotopique	52
(ii) Signaux sensoriels afférents	53
(iii) Rôle dans le contrôle moteur	54
(iv) Mouvement visuellement guidé	57
c) Neuropsychologie	57
(i) Lésions	57
(ii) Imagerie	58
3. Le cortex prémoteur latéral	58
a) Neuroanatomie	59
(i) Cytoarchitecture	59
(ii) Représentation somatotopique	61
(iii) Connectivité corticale	63
(iv) Connectivité sous-corticale et corticospinale	66
b) Neurophysiologie	67
(i) Signaux sensoriels afférents	68
(ii) Codage des paramètres du mouvement	71
(iii) Référentiel et codage spatial	73
(iv) Rôle dans les fonctions cognitives	75
c) Neuropsychologie	77
(i) Lésions	77
(ii) Imagerie	78
4. Conclusion	78
E. Résumé	81
CONTRIBUTIONS EXPERIMENTALES	83
A. Introduction	83
B. Tâche visuomotrice conditionnelle	85
1. Résumé en français	85
2. Article 1: Eye position effects on the neuronal activity of dorsal premotor cortex in the macaque monkey	86
3. Conclusion	106
C. Tâche visuomotrice spatiale	107
1. Introduction	107

2. Matériels et méthodes	107
a) Sujets, dispositif expérimental et conditionnement	107
b) Protocoles expérimentaux	108
c) Chirurgie	110
(i) Implantation de la bobine oculaire et de la barre de fixation de la tête	111
(ii) Pose de la chambre d'enregistrement	111
d) Enregistrements	112
(i) Positions du regard et des touchers	112
(ii) Activité neuronale	112
(iii) L'activité musculaire	113
(iv) Contrôle anatomique	113
e) Analyse des données	114
(i) Définition des époques et constitution de la base de données	114
(ii) Préférence directionnelle des cellules	114
(iii) Effet de la position de l'œil dans l'orbite	115
(iv) Effet de la fovéa	116
(v) Effet du contexte oculomaneu: coordination œil-main	116
(vi) Contrôles comportementaux	117
3. Résultats	117
a) Base de données	117
b) Effet de la position de la cible (direction du mouvement)	119
c) Effet de la position de l'œil dans l'orbite	122
d) Interaction de la position de la cible et de la position du regard	126
e) Effet de la fovéa sur le codage neuronal du mouvement	129
f) Effet du contexte: coordination œil-main	129
g) Contrôles comportementaux	129
(i) Temps de réaction et temps de mouvement	129
(ii) Activité électromyographique	130
(iii) Dispersion des touchers	130
4. Discussion	131
a) Les transformations de coordonnées	131
b) Rotation de la préférence directionnelle	132
c) Effet du regard sur les contrôles comportementaux	134
D. Article 2: Neuronal activity in relation to foveal vs. peripheral reaching in the dorsal premotor cortex of the monkey	137
E. Article 3: Neuronal activity related to eye-hand coordination in the primate premotor cortex	157
F. Tâche bimanuelle conditionnelle	165
1. Introduction	165
2. Matériels et méthodes	166
a) Sujets, dispositif expérimental et conditionnement	166
b) Protocoles expérimentaux	166
c) Chirurgie	167
d) Enregistrements	167
3. Résultats	167
4. Discussion	170
SYNTHESE	173
A. Activité neuronale de PMd et significations fonctionnelles.....	173
1. Effet de la position de la cible	173
2. Effet de la position de l'œil	174
a) Les transformations visuomotrices	174
b) La coordination œil-main	174
c) La coordination bimanuelle	175

B. Les mouvements visuellement guidés: des mécanismes parallèles et distribués	177
a) Les cadres de référence.....	177
b) Les réseaux pariéto-frontaux.....	177
c) Des transformations de coordonnées parallèles et distribuées	178
C. Conclusion	181
D. Perspectives.....	183
BIBLIOGRAPHIE.....	185
ANNEXES	213
A. Abréviations	213
B. Curriculum vitæ	215
1. Adresse professionnelle	215
2. Etat civil	215
3. Coursus universitaire	215
4. Langues pratiquées	216
5. Loisirs	216

Introduction

Mouvement: déplacement, changement de position d'un corps dans l'espace.

Sans mouvement, la vie animale est impossible. Le mouvement est une passerelle, un lien entre le corps et l'environnement. Il permet aux animaux de découvrir cet environnement, de le modifier, de s'y déplacer mais aussi d'en construire une représentation mentale. Le mouvement est, par ailleurs, le moyen pour les êtres mouvants de découvrir leur propre corps, d'en « prendre conscience », et par là même de construire et de modifier la représentation mentale qu'ils s'en font.

La mécanique dite « classique » fût la première science à étudier le mouvement sous l'aspect physique. Sa complexité fût à l'origine de la naissance de plusieurs grands domaines tels que la *statique*, la *cinématique* et la *dynamique*. Puis, d'autres mécaniques, telles que les *mécaniques statistique, relativiste, quantique*, ont vu le jour depuis la fin du XIX^e s. Alors que la connaissance du mouvement mécanique et que les techniques d'investigation du fonctionnement cérébral faisaient des progrès, il est devenu possible d'étudier l'ensemble des fonctions biologiques qui assurent le mouvement chez l'homme et les animaux. L'étude de la motricité s'avère particulièrement compliquée car elle suppose une prise en compte des paramètres mécaniques (trajectoire, viscosité, action des forces en présence, etc.) mais aussi des contraintes physiologiques (anatomie des systèmes nerveux et musculaire, coordination des différents segments corporels mis en jeu, traitement en temps réel des réafférences sensorielles, etc.) liées à la réalisation du mouvement. A cause du nombre et de la diversité des paramètres à mesurer, plusieurs thématiques et diverses approches ont été envisagées.

Notre travail s'articule autour de l'observation d'un comportement très fréquent de notre répertoire d'action: le mouvement du bras vers un objet localisé visuellement. Lors de l'exécution de cette action simple et naturelle, nous pouvons observer séquentiellement une orientation du regard vers la cible pouvant s'accompagner d'un ajustement postural puis un mouvement du bras, de la main et des doigts. Cette description séquentielle et schématique de ces événements est cependant insuffisante pour rendre compte de la très grande coordination spatiale et temporelle qui les unit. Si nous cherchons à expliquer plus précisément les étapes nécessaires à la production de ce comportement, nous devons disséquer l'information depuis la vision de la cible jusqu'à la réalisation du mouvement. L'information visuelle concernant l'objet peut être divisée en deux grandes familles de propriétés. Les propriétés spatiales ou extrinsèques de l'objet comprennent sa localisation spatiale, son orientation, la direction et la vitesse de son déplacement éventuel. Les propriétés intrinsèques englobent la taille de l'objet,

sa couleur, sa forme et sa texture. Ces deux catégories d'information sont reçues par les rétines et sont acheminées via des relais sous-corticaux aux aires visuelles corticales. De là, elles seront transmises aux aires corticales dites associatives puis finalement aux aires corticales motrices. Le long de ce trajet, l'information spatiale d'abord centrée sur la rétine subit différents traitements, appelés transformations de coordonnées, qui permettent l'orientation du regard en direction de la cible et le transport de la main à proximité de celle-ci. L'information concernant l'identité de l'objet subit elle aussi des transformations et servira à ajuster la configuration de la main pour permettre la préhension de l'objet.

Le but du travail présenté dans ce manuscrit est de comprendre quels sont le support neural de l'information et le type de transformations permettant de passer des coordonnées rétinienne de la cible en coordonnées motrices, et de synchroniser de façon si précise le déplacement des yeux et des mains dans l'espace lors de la production du mouvement. Nous avons pour ce faire, utilisé l'approche neurophysiologique comportementale. Elle permet d'enregistrer chez un animal vigile, pendant l'exécution d'une tâche comportementale déterminée, des neurones corticaux impliqués dans la réalisation de ces transformations visuomotrices. La première hypothèse testée lors de ces travaux est que le codage de la direction du mouvement par les aires motrices n'est pas centré sur l'épaule. Il subirait, dans les régions responsables de la génération de la commande motrice (aire motrice primaire et aires prémotrices), une influence de la position du regard laissant supposer que d'autres repères peuvent être utilisés. La deuxième hypothèse testée est qu'il est possible d'observer dans ces mêmes aires des corrélats neuraux des phénomènes de coordination observés lors de mouvements visuellement guidés impliquant une ou les deux mains.

Ce manuscrit est articulé en trois grands chapitres. Le premier est une revue bibliographique des données anatomiques, physiologiques et neuropsychologiques décrivant le trajet et le traitement de l'information depuis la vision de la cible jusqu'à l'action. Après une première partie basée sur la description et l'analyse psychophysiques du mouvement visuellement guidé, nous décrirons les aires corticales impliquées dans ces processus. Nous suivrons pour cette description le trajet de l'information depuis la rétine jusque dans les aires visuelles corticales, les aires pariétales associatives puis les aires motrices frontales. La plupart des données citées proviennent d'études menées sur des singes de la sous-famille des macaques (*mulatta*, *fascicularis* et *nemestrina* essentiellement) ou, de façon complémentaire, sur le chat. Cependant, la quasi totalité des travaux psychophysiques ou d'imagerie étant réalisés chez l'homme, ces derniers seront aussi décrits en essayant toutefois de toujours rappeler les correspondances physiologiques et anatomiques entre ces différents modèles. Le deuxième chapitre du manuscrit est un exposé des travaux réalisés dans le cadre du doctorat et se divise

en trois parties décrivant chacune une étude expérimentale. Nous présenterons donc dans un premier temps une étude visant à établir les effets de la position de l'œil sur l'activité des neurones prémoteurs impliqués dans le codage du mouvement. Nous avons, pour ce faire, utilisé une tâche conditionnelle dans laquelle la couleur du stimulus indiquait un mouvement à droite ou à gauche. Les résultats obtenus nous ont encouragé à regarder de façon systématique l'effet de la position de l'œil sur le codage du mouvement au sein de l'aire prémotrice dorsale et de l'aire motrice primaire. La seconde étude repose donc sur une tâche spatiale dans laquelle les mouvements de pointage sont répartis dans huit directions du plan. Les positions de regard dans le plan sont elles-aussi plus nombreuses et peuvent coïncider avec la position des cibles afin de retrouver dans le protocole la position la plus naturelle de notre répertoire d'actions. Cette expérience vise à mieux comprendre l'influence du regard dans le codage directionnel et a permis d'invalidier l'utilisation par les aires motrices d'un seul référentiel centré sur l'épaule lors du codage directionnel du mouvement. De façon intéressante, elle a aussi permis de faire des hypothèses sur le support neural de la très grande coordination existant entre l'œil et la main. La troisième expérience décrite porte sur le rôle de ces mêmes aires motrices dans la coordination des deux mains visuellement guidées vers une même action. Le contrôle de la position du regard lors de l'action permet d'écarter une mauvaise interprétation des résultats mais aussi de rechercher l'éventuel effet du regard sur des mouvements de manipulation. Le chapitre final du manuscrit fait la synthèse de ces résultats et permet de les discuter en regard des données préexistantes.

Contexte bibliographique

A. De l'œil à la main: les mouvements visuellement guidés

Le déplacement volontaire du bras pour amener la main vers une cible déterminée de l'environnement visuel représente l'un des éléments les plus basiques du répertoire comportemental des espèces supérieures. Par ailleurs, chez les primates humains et non humains, ce mouvement a souvent pour but la saisie d'un objet. Ce comportement si routinier résulte en fait d'une extraordinaire série de transformations de l'information et n'est rendu possible que par la maturation et la spécialisation du système nerveux et des effecteurs moteurs.

Le mouvement permettant la préhension d'un objet est constitué de deux composantes principales distinctes (Jeannerod 1990). En effet, intuitivement, on se rend compte que pour saisir un objet, il faut d'une part amener la main à proximité de celui-ci et, d'autre part, adapter la forme de la main (orientation, écartement des doigts, etc.) à celle de l'objet convoité pour pouvoir le saisir. La première composante, appelée « transport », met en jeu les parties proximales du membre supérieur alors que la deuxième composante, appelée « saisie », fait appel aux parties distales du membre supérieur (Jeannerod 1990) {Jeannerod 1981 1729 /id}. Sur des bases phylogéniques et fonctionnelles, il a été distingué deux catégories principales de mouvements de préhension décrits sous le terme de « pinces » manuelles (Napier 1956; cité dans Ehrsson *et al.* 2000; Kamakura *et al.* 1980). La « pince de puissance » correspond à l'opposition des doigts et de la paume de la main autour de l'objet, et permet la saisie avec une grande force. La « pince de précision » s'est développée avec l'évolution des primates et permet la manipulation de petits objets. Elle correspond à l'opposition des surfaces pulpeuses du pouce et de l'index et constitue la marque d'une main particulièrement adroite. Une étude récente des zones d'activation corticale par imagerie fonctionnelle (Ehrsson *et al.* 2000) a montré que les réseaux de neurones impliqués dans chacune de ces pinces sont différents.

Dans ce travail, nous ne décrirons pas plus précisément la composante de saisie du mouvement visuellement guidé. Par contre nous nous concentrerons sur les phénomènes qui prennent place depuis la localisation spatiale de la cible jusqu'au transport de la main vers celle-ci. Des études convergentes dans les domaines de la psychophysique et de la neurophysiologie ont permis de dégager plusieurs étapes importantes comme la localisation de la cible, la transformation des coordonnées, la définition de l'état initial de l'appareil moteur (position relative de la main et de la cible) puis la formation de la trajectoire appropriée de la main (Desmurget *et al.* 1998 pour revue). Avant d'aborder les paragraphes

correspondant à chacune de ces étapes, nous ferons une description succincte de la cinématique des mouvements visuellement guidés ainsi que des notions de *représentation spatiale*, *cadre de référence* et *système de coordonnées*.

1. Description générale et cinématique

En général le mouvement du bras visuellement guidé est précédé d'une saccade oculaire permettant de diriger la fovéa dans l'axe de la cible. Il peut aussi s'accompagner d'une réorientation générale de tout le corps, ceci afin d'optimiser le transport de la main à proximité de l'objet. Dans les années quatre-vingt, Jeannerod a mis en évidence les paramètres psychophysiques caractéristiques de chacune des composantes du mouvement de préhension (Jeannerod 1981; Jeannerod 1984). La composante de transport de la main, dont la cinétique est obtenue par l'analyse cinématique des déplacements du poignet, présente une courbe de vitesse en cloche asymétrique dont l'amplitude du pic est corrélée à l'amplitude du geste, donc à la distance à parcourir. La phase initiale d'accélération qui précède le pic est plus courte que la phase de décélération, dite phase lente, qui lui succède. La vitesse maximale augmente avec l'amplitude du mouvement, de telle façon que le temps de mouvement tend à rester constant. La stratégie utilisée pourrait alors être basée sur l'exécution d'un seul mouvement large et rapide, afin d'approcher la main de la cible. La vitesse dépendrait de la distance restant à parcourir. Puis un ou plusieurs mouvements plus petits, probablement visuellement guidés, permettraient d'amener la main sur sa position finale (Beggs et Howarth 1972).

2. Représentation spatiale, cadres de référence et systèmes de coordonnées

La question de la représentation spatiale est au centre de la problématique des mouvements visuellement guidés. Une information multidimensionnelle comme la position spatiale d'une cible peut-être représentée soit topographiquement, soit à l'aide de vecteurs ou finalement dans un système de coordonnées. Quelque soit la représentation adoptée par le cerveau, la notion de cadre de référence est omniprésente. Une des questions primordiales lorsque l'on considère le domaine des mouvements visuellement guidés concerne donc le cadre de référence et le système de coordonnées utilisés par le cerveau pour localiser la cible et déplacer la main jusqu'à celle-ci.

Théoriquement, il existe une multitude de systèmes de référence permettant au système nerveux de coder la position spatiale d'une cible. Les plus évidents de ces systèmes reposent sur des coordonnées cartésiennes centrées sur différentes parties du corps. Par exemple, et

cette liste n'est pas exhaustive, l'information pourrait être représentée à l'aide de coordonnées cartésiennes centrées sur la rétine (modèle rétinocentrique), sur le crâne (modèle craniocentrique), sur l'axe du corps (modèle égocentrique) ou sur l'espace environnant l'objet à saisir (modèle allocentrique). La conséquence d'un modèle centré sur la rétine serait que l'activité d'un neurone impliqué dans la représentation de la localisation de l'objet reste la même aussi longtemps que l'objet apparaît à la même position sur la rétine. Et ce quel que soit la position de l'œil dans l'orbite ou de la tête sur le tronc. A l'opposé, la décharge d'un neurone impliqué dans une représentation spatiale craniocentrique resterait la même tant que l'objet reste à une position fixe par rapport à la tête. Une des possibilités théoriques pour obtenir un codage craniocentrique est de combiner l'information de la position de l'œil dans l'orbite à l'information de position de la cible sur la rétine. De la même façon, il est possible d'obtenir un codage centré sur le corps (égocentrique) en combinant l'information craniocentrique avec l'information de position de la tête sur le tronc. Théoriquement, l'accès à ces différents repères n'est pas réservé au codage de la position d'une cible dans l'espace. En effet, la planification comme l'exécution d'un mouvement de la main vers une cible située dans l'espace péripersonnel pourraient tout à fait être codées dans un repère centré sur la main, sur le corps ou même sur la tête.

Quel que soit le repère utilisé par le cerveau, deux types de coordonnées au moins permettent de coder l'information spatiale. Outre les coordonnées cartésiennes qui définissent la position de la cible sur un ou plusieurs axes, il est possible d'utiliser des coordonnées polaires ou vectorielles. Dans un tel système de coordonnées, la position de la cible peut être représentée comme un vecteur dont la direction, le sens et la norme représentent la distance séparant la main de la cible. Mais ici encore, ces données dépendent du cadre de référence utilisé. L'origine du système de référence peut être la main, comme dans cet exemple, mais aussi, et cette liste n'est pas exhaustive, l'épaule, la tête ou l'œil. Le même objet ne sera simplement pas représenté par le même vecteur dans les différents repères possibles.

Il est en outre possible d'imaginer l'existence de plusieurs systèmes de référence et des deux types de coordonnées coexistant dans une ou plusieurs aires cérébrales. Le cerveau pourrait utiliser, selon la tâche à effectuer ou l'aire cérébrale impliquée, des cadres de référence et des systèmes de coordonnées différents. Il faudrait alors transformer les coordonnées pour pouvoir passer d'un système à l'autre.

3. Localisation de la cible

Il est évident que la première étape fondamentale du mouvement visuellement guidé est la localisation de la cible dans l'espace. La première information spatiale que le système

nerveux reçoit est l'angle formé entre la ligne du regard et la position de la cible. Les tâches de pointage vers une cible périphérique montrent que cette information n'est pas suffisante ou pas assez précise pour permettre une performance de pointage normale (Bock 1986; Bock 1993; Prablanc *et al.* 1979a). Si une saccade a été effectuée, le mouvement de la main se fait dans la direction de l'œil et les performances sont correctes. Il a toutefois été noté que les performances de pointage sont améliorées si la cible reste présente jusqu'à la fin du mouvement (Bock 1986). Il y a donc une interaction des signaux rétinien et extra-rétinien lors de l'élaboration d'une représentation interne de la position de la cible (Prablanc *et al.* 1986; Blouin *et al.* 1995). Le codage précis de la position de la cible se fait donc en présence de signaux rétinien en provenance de la fovéa et de signaux extra rétinien dont la source sera discutée dans un chapitre suivant.

4. Les transformations visuomotrices

Comme nous le verrons dans le chapitre consacré à l'organisation du système visuel, les images qui frappent la rétine sont transmises au cortex visuel primaire de façon rétinotopique. Par conséquent, si l'œil et l'image bougent de façon parfaitement synchrones, ou en d'autres termes si l'image conserve les mêmes coordonnées rétinien, la représentation de cette image au sein du cortex visuel primaire n'est pas modifiée. Le système de coordonnées utilisé à ce niveau de traitement de l'information est donc rétinocentrique. A l'inverse, il semble que le cerveau utilise un repère centré sur le corps ou une partie du corps pour coder les mouvements dirigés vers des objets. Ces observations ont donc conduit à l'hypothèse abordée dans l'introduction de ce chapitre, selon laquelle une transformation de coordonnées doit s'opérer entre les entrées visuelles et les sorties motrices. Les *transformations visuomotrices* ou l'*intégration visuomotrice* tentent d'expliquer comment les signaux sensoriels qui spécifient la localisation spatiale de la cible dans un repère centré sur la rétine sont transformés en commandes motrices représentées dans un repère centré sur le corps ou une partie du corps (Paillard 1991; Jeannerod 1988). Ce problème a été décomposé en différentes étapes qui permettent de transformer une position spatiale dans un repère rétinien en position spatiale dans un repère centré sur l'œil, la tête puis le corps (Zipser et Andersen 1988; Flanders *et al.* 1992).

a) Rôle de la position de l'œil dans le codage égocentrique

Nous allons voir au cours de ce paragraphe que la position de l'œil dans l'orbite joue un rôle fondamental lors de l'élaboration d'une information égocentrique. Cependant, il existe deux hypothèses, appuyées par un grand nombre d'études, concernant l'origine de cette

information de position de l'œil dans l'orbite. Théoriquement, elle peut être adressée à différentes aires corticales et structures sous-corticales sous forme de copie d'efférence, ou décharge corollaire, en même temps que la commande oculomotrice envoyée aux effecteurs musculaires par le système oculomoteur. Elle peut aussi provenir des récepteurs proprioceptifs des muscles extraoculaires indiquant la position actuelle de l'œil. Nous évoquerons dans les paragraphes suivants les arguments en faveur de l'une et de l'autre de ces deux possibilités (Howard 1982 pour revue).

(i) *La copie efférente*

Le premier argument en faveur d'un rôle de la copie efférente dans le codage de la position de l'œil provient de l'observation qu'il n'existe pas de perception consciente du déplacement de l'œil chez l'homme (Brindley et Merton 1960) et pas non plus de réflexe d'étirement après déplacement passif de l'œil chez le singe (Keller et Robinson 1971). Il a été conclu qu'un rôle des afférences proprioceptives était peu probable. Un autre argument a été fourni par l'étude de patients atteints de paralysie oculaire unilatérale. Ces patients font des saccades trop grandes avec l'œil valide s'il est masqué, et pointent trop loin avec la main (Perenin *et al.* 1977). Ce transfert de l'erreur du système oculomoteur vers le système moteur squelettique suggère que ce dernier utilise des signaux efférents oculomoteurs lors de la planification de mouvements de pointage. Expérimentalement, on peut reproduire des phénomènes similaires en exerçant une pression sur le côté du lobe oculaire des sujets (Bridgeman et Stark 1991). Si la pression est exercée sur l'œil caché, la perception proprioceptive de la position de cet œil est modifiée, sans changer la valeur de la copie efférente. À l'inverse, si la pression est appliquée sur un œil dirigé volontairement vers une cible, les muscles oculaires doivent se contracter pour contrer la rotation induite par la pression. Dans ce cas, la commande oculomotrice et la copie efférente sont remplacées mais, la position de l'œil restant fixe, les afférences proprioceptives ne sont pas modifiées. Or, il a été remarqué dans cette deuxième situation, que les mouvements de pointage des sujets sont exécutés avec une erreur liée à l'effort fourni pour maintenir la fixation (Stark et Bridgeman 1983; Bridgeman 1986). Finalement, il existe un troisième argument en faveur du rôle de la copie efférente mis en évidence par l'utilisation du paradigme de la double saccade (Hallett et Lightstone 1976). Dans ces expériences, les sujets doivent suivre des yeux une cible présentée à deux positions successives. Si la cible est déplacée très rapidement de la première position vers la deuxième, aucune saccade n'a encore eu lieu. En supposant que le système saccadique utilise uniquement l'information rétinienne, la deuxième saccade devrait se terminer avec une erreur correspondant à l'amplitude et la direction de la première saccade (cf. Figure 1). Or, la

deuxième saccade est assez précise; ce qui signifie que le système saccadique a recalculé, sans aucune réafférence visuelle ou proprioceptive, la position de la deuxième cible, en combinant la copie efférente et la stimulation rétinienne. De même, il a été montré que des singes dont la proprioception extraoculaire a été supprimée peuvent toujours compenser des perturbations oculaires provoquées par stimulation électrique (Guthrie *et al.* 1983). Ces résultats confirment que les signaux de position des yeux impliqués dans ces compensations ne sont pas proprioceptifs. Il existe d'ailleurs plusieurs modèles basés sur l'utilisation, par le système oculomoteur, des signaux de position ou de déplacement de l'œil dérivés de la commande motrice (van Gisbergen et van Opstal 1989 pour revue).

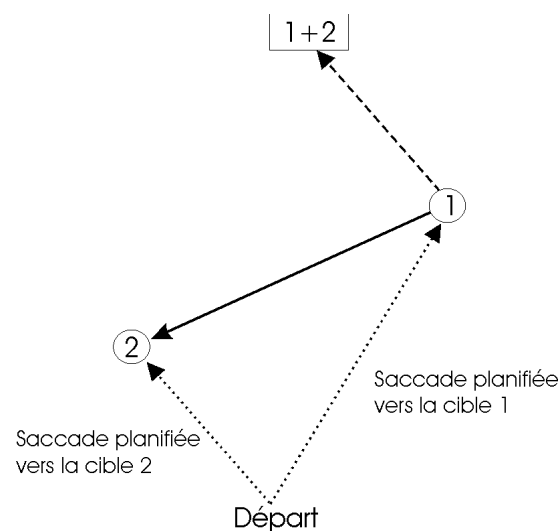


Figure 1. Paradigme de la double saccade. Alors que le regard est orienté vers le point de fixation (« Départ »), les cibles 1 et 2 (ronds) sont présentées dans un intervalle très court. Si les planifications vers la première puis la deuxième cible (flèches pointillées) se faisaient dans un repère rétino-centrique, le point d'arrivée après les deux saccades devrait être la somme des saccades planifiées 1 et 2 (encadré 1+2). Or, le regard des sujets, à la fin de la deuxième saccade (flèche en trait plein), est proche de la cible 2. La correction a donc permis de recalculer, avant le départ du mouvement, la position de la cible 2 par rapport à celle de la cible 1.

(ii) La proprioception des muscles oculaires

La contribution exclusive de la copie efférente pour coder la position de l'œil est difficile à concilier avec la distribution très étendue des afférences proprioceptives oculaires (Buisseret 1995 pour revue). De plus, il existe de nombreuses études basées sur les patients déafférentés (Steinbach et Smith 1981; Steinbach 1987), sur des expériences de vibration du muscle extraoculaire (Roll *et al.* 1991; Velay *et al.* 1994) et sur des expériences de déviation passive de l'œil (Gauthier *et al.* 1990b; Gauthier *et al.* 1990a) montrant le rôle de la proprioception extraoculaire dans la perception spatiale. Par exemple, il est possible d'utiliser, dans le noir, cette proprioception pour maintenir le regard aligné avec une cible allumée précédemment. Autre exemple, Gauthier et collaborateurs (Gauthier *et al.* 1990b; Gauthier *et al.* 1990a;

Gauthier *et al.* 1995) ont provoqué un strabisme expérimental par déviation passive de l'œil chez des sujets devant pointer vers des cibles visuelles. Les erreurs de pointage constatées vont dans la même direction que la déviation de l'œil occlus et avec un taux proportionnel à cette déviation (environ 15%). Ces résultats ont aussi été reproduits par la méthode de pression manuelle sur le globe oculaire (Bridgeman et Stark 1991).

(iii) *Conclusion sur la nature et le rôle du signal de position de l'œil*

La revue de la littérature montre que les signaux afférents, comme les signaux efférents, peuvent être utilisés pour coder la position statique de l'œil dans l'orbite et sont impliqués dans la planification des mouvements oculaires et squelettiques. Il est toutefois possible que la contribution de la copie efférente soit supérieure à celle de la proprioception.

b) *Rôle de la position de la tête dans le codage égocentrique*

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, les signaux de positions de la cible sur la rétine et de l'œil dans l'orbite doivent être combinés au signal de position de la tête sur le tronc afin d'obtenir des coordonnées centrées sur le corps. Bien que les mécanismes de codage de la position de la tête soient moins étudiés que ceux de l'œil dans l'orbite, plusieurs études montrent que les entrées proprioceptives semblent indispensables. Par exemple, l'injection d'un anesthésique local à proximité des segments C1-C3 provoque chez le singe, comme chez l'homme, des erreurs de pointage (de Jong *et al.* 1977). La vibration du cou, dont on suppose qu'elle provoque une modification du signal proprioceptif, provoque aussi des erreurs de pointage accompagnées d'une illusion de mouvement de la cible fixée (Karnath *et al.* 1994; Taylor et McCloskey 1988). En plus de l'information proprioceptive, les signaux en provenance du système vestibulaire contribuent au codage de la position de la tête. Ils donnent par essence la position de la tête dans l'espace et peuvent donc participer au codage de la tête sur le tronc. Par exemple, l'estimation sensorielle de rotation passive de la tête par rapport au tronc est meilleure que celle de la rotation du tronc par rapport à la tête (Taylor et McCloskey 1988; Mergner *et al.* 1991).

c) *Positions optimales des yeux et de la tête lors du codage de la direction*

Nous avons vu qu'il existe un codage optimal de la localisation de la cible lorsqu'elle se trouve sur la rétine (Prablanc *et al.* 1979a; Bock 1993; Bock 1986). On peut donc faire l'hypothèse qu'il existe des positions optimales de l'œil dans l'orbite et de la tête sur le tronc pour coder la localisation de la cible. En effet, plusieurs études comportementales montrent que le codage de la cible se dégrade lorsque l'excentricité de la cible mais aussi celle des yeux

et de la tête augmentent (Biguer *et al.* 1984; Roll *et al.* 1986; Rossetti *et al.* 1994b). Il semble donc qu'il y ait une configuration optimale pour coder la position de la cible dans l'espace. Cette configuration est obtenue lorsque la fovéa est orientée vers la cible, la tête a tourné afin de remettre les yeux au milieu des orbites et, si besoin, le tronc a tourné afin de replacer la tête dans sa position optimale. Dans des conditions normales, cette configuration est atteinte après que le bras a commencé à bouger (Biguer *et al.* 1982).

d) Contribution des indices allocentriques au codage de la localisation spatiale

Les paragraphes précédents semblent montrer que le codage de la localisation spatiale est uniquement basée sur l'intégration de signaux rétiniens et extra-rétiniens. La plupart des études citées ont cependant été effectuées dans un environnement visuel appauvri, comme par exemple un point lumineux dans le noir. Or, certaines études ont montré que la performance de sujets à exécuter des mouvements de pointage est meilleure dans un environnement visuel structuré (Conti et Beaubaton 1980; Coello et Grealy 1997). Un autre argument fort en faveur de l'utilisation des indices allocentriques provient de l'étude du système oculomoteur. Hayhoe et ses collaborateurs (1992) ont utilisé une tâche pendant laquelle ils présentent deux cibles à des sujets puis, après un délai, rallument la première avec un décalage de position non perçu par les sujets. La tâche consiste alors à faire une saccade vers la première cible puis une autre saccade vers la localisation mémorisée de la deuxième cible. Les résultats montrent que le point d'arrivée de la deuxième saccade est décalé par rapport à la position où se trouvait la deuxième cible. Ceci laisse supposer que les sujets ont utilisé l'information allocentrique, soit la position de la deuxième cible par rapport à la première, pour exécuter la deuxième saccade. En outre, il est possible d'observer que les patients porteurs d'une lésion pariétale négligent la partie gauche des objets (Perenin 1997 pour revue). Finalement, les enregistrements électrophysiologiques des neurones du champ oculomoteur supplémentaire (« Supplementary Eye Field » ou « SEF ») de singes en comportement ont des décharges maximales pour des saccades effectuées dans un repère centré sur l'objet (Olson et Gettner 1995). La direction de la saccade entraînant la décharge maximale peut par exemple être le coin droit de l'objet. Une autre série d'études montre que le temps séparant la présentation de la cible du signal de départ du mouvement modifie la distribution des réponses de pointage pour une cible donnée (Rossetti *et al.* 1996; Rossetti et Regnier 1995 pour revue). En effet, la distribution des erreurs pour une cible donnée est orientée dans l'axe du mouvement si ce délai est court. Par contre, cette distribution dépend de la position des autres cibles du dispositif si le délai s'allonge. L'hypothèse avancée est que deux représentations de l'espace coexistent. Il y aurait une

représentation motrice de la cible, basée sur un signal de position égocentrique, à l'origine des erreurs orientées dans le sens du mouvement pour les délais courts; et une représentation cognitive, basée sur les indices allocentriques, influençant la perception lorsque les délais s'allongent (Bridgeman *et al.* 1979; Paillard 1987; Rossetti et Regnier 1995). Cette hypothèse est parfaitement compatible avec l'existence de dissociation chez les patients porteurs de lésions cérébrales (Ratcliff 1991) et les singes (Pohl 1973) entre la capacité à juger de la position d'un objet par rapport au corps et par rapport au reste de la scène visuelle. Cette observation permettrait de déduire que les processus de localisation basés sur des indices allocentriques et égocentriques sont effectués dans des structures neuronales différentes (Paillard 1987; Pohl 1973).

Tous ces résultats convergent vers l'évidence que des mécanismes de codage allocentrique existent. Il semble cependant que l'utilisation des indices allocentriques est très dépendante des conditions expérimentales. Elle est plus importante si le système sensoriel est absent, comme chez les patients déafférentés (Blouin *et al.* 1993) ou si les signaux rétinien et extrarétinien sont conflictuels. Les expériences où les afférences proprioceptives sont manipulées par déviation passive de l'œil (Bridgeman et Graziano 1989) ou vibration du muscle oculaire (Velay *et al.* 1994), montrent que les erreurs commises dans le noir sont très diminuées ou abolies s'il existe un champ visuel structuré. Il semble donc que les indices allocentriques peuvent être utilisés pour améliorer la performance dans des cas particuliers ou difficiles (conflit, délai, etc.) mais sont généralement combinés avec les indices égocentriques (Dassonville *et al.* 1995). Une étude récente propose aussi que la contribution allocentrique est différente au cours des étapes du mouvement visuellement guidé (Toni *et al.* 1996).

5. Détermination de la configuration initiale du membre

Si un mouvement consiste à déplacer la main depuis une position de départ vers une position d'arrivée, il est alors indispensable de savoir si la configuration initiale du bras est une variable importante. Encore une fois, la privation des afférences sensorielles par une déafférentation ou par la manipulation expérimentale a permis d'approcher ce problème. Les premières expériences, basées sur un mouvement monoarticulaire, ont suggéré qu'un mouvement précis pouvait être réalisé sans proprioception. Des études plus récentes montrent par contre que la manipulation de l'information proprioceptive avant le mouvement conduit à des erreurs de pointage importantes.

a) Effets de la déafférentation

D'après certains auteurs (Jeannerod 1988), les humains et les animaux privés de proprioception sont incapables de connaître la position de leur bras dans le noir et donc de faire un mouvement approprié sans contrôle visuel. A l'inverse, Feldman (1986) a réévalué une hypothèse avancée par Lashley selon laquelle il serait possible d'exécuter un mouvement sans connaissance de la configuration initiale de la main. Il suffirait de connaître et de spécifier la position finale du mouvement. Les expériences sur singes déafférentés qui font des mouvements de la tête (Bizzi *et al.* 1976) ou des tâches de pointage (Polit et Bizzi 1979) montrent que cette hypothèse est plausible. Dans cette dernière étude, les performances des singes à pointer vers une cible avec un manipulandum sont évaluées avant et après section de la moelle épinière. Les résultats avant et après la lésion sont identiques même si des charges sont ajoutées avant ou pendant le mouvement. L'hypothèse avancée est que le choix du programme moteur se fait à l'avance et par la sélection d'un point d'équilibre musculaire. Ce programme serait donc indépendant de la configuration initiale du bras. Certaines observations remettent tout de même en cause la validité de cette hypothèse. Tout d'abord, les singes déafférentés utilisés dans cette étude ont des déficits importants, surtout s'ils doivent exécuter des mouvements dans des situations nouvelles. Il a aussi été noté que les patients déafférentés ne pointent pas normalement s'ils ne voient pas leur main lors de l'exécution de mouvements impliquant tout le bras (Bossom 1974; Ghez *et al.* 1995). De plus, un programme moteur ne spécifiant que la position finale peut théoriquement faire intervenir la proprioception (Feldman et Levin 1995). Enfin, il est tout à fait possible que les stratégies de pointage des sujets normaux et déafférentés soient complètement différentes (Feldman 1986).

b) Manipulation des afférences sensorielles avant le mouvement

Il existe plusieurs études, basées sur la manipulation des afférences sensorielles, qui vont à l'encontre des résultats précédents. Par exemple, la modification de la posture avant l'exécution d'un mouvement change les performances des sujets (Imanaka et Abernethy 1992; Kritikos *et al.* 1998). Il a aussi été noté que la possibilité de voir la main avant le pointage chez les sujets déafférentés (Ghez *et al.* 1995), comme chez les sujets normaux (Prablanc *et al.* 1979b) améliore leurs performances. Ces différentes équipes ont alors fait l'hypothèse que la vision permet d'optimiser la localisation proprioceptive de la main avant le mouvement. Une alternative à cette hypothèse serait que la vision simultanée de la main et de la cible pendant la planification est à l'origine de l'amélioration des performances (Blouin *et al.* 1993; Rossetti *et al.* 1994a). Cette deuxième hypothèse a toutefois été rejetée récemment (Desmurget *et al.* 1997b). Dans cette expérience, les sujets doivent pointer avec la main droite

vers leur main gauche, sans contrôle visuel. La diminution des erreurs de pointage observée si la main droite est visible avant le mouvement implique que seule la vision du membre supérieur est suffisante pour expliquer l'amélioration des performances.

D'autres études établissant un conflit entre les différentes modalités sensorielles permettent d'aborder ce problème. Dans les expériences conçues par Rossetti et ses collaborateurs (Rossetti *et al.* 1995), les sujets doivent pointer dans le noir vers des cibles visuelles. Un prisme optique habilement disposé provoque un déplacement visuel de la position de la main avant le mouvement sans affecter celle de la cible. L'analyse des résultats montre qu'il existe une erreur systématique des pointages vers la cible dans le sens opposé au déplacement induit par le prisme. En d'autres termes, la vision erronée de la main avant le pointage modifie la planification du mouvement visuellement guidé. Une autre expérience montre que des sujets sont incapables d'amener leur bras vers une position apprise si le mouvement est précédé de la vibration de l'articulation du coude (Larish *et al.* 1984).

c) Conclusion

L'élimination ou l'altération des informations sensorielles disponibles avant le mouvement affecte la précision du pointage. Nous verrons dans les chapitres liés aux aires corticales impliquées dans l'exécution des mouvements qu'il existe des corrélats neuraux à ces observations. La définition de l'état initial de l'effecteur semble donc être une étape indispensable de la planification du mouvement.

6. Formation de la trajectoire

Si nous suivons une description sérielle des événements impliqués lors d'un mouvement visuellement guidé, nous arrivons au point où le système nerveux connaît la position de la cible et la configuration initiale du membre impliqué dans le mouvement. Il lui faut maintenant envoyer la commande permettant l'exécution du mouvement. Il existe plusieurs théories concernant cette commande, chacune accompagnée de différents modèles. Parmi les plus importantes, nous décrirons l'hypothèse des « points d'équilibre », l'hypothèse d'un codage dans l'espace de la tâche et l'hypothèse d'un codage dans l'espace des articulations.

a) L'hypothèse des « points d'équilibre »

Le fondement théorique de l'hypothèse du point d'équilibre repose sur des principes de mécanique. Une masse M située entre deux ressorts est en équilibre si la somme des forces qui s'appliquent sur elle est nulle. Si l'on considère que les muscles se comportent comme des ressorts dont la rigidité et/ou la longueur sont contrôlées par le système nerveux (Rack et

Westbury 1974; Mussa-Ivaldi *et al.* 1985), une façon possible et économique de bouger la main serait de spécifier la longueur et la tension des muscles impliqués dans un mouvement afin que les nouveaux couples de force exercés s'annulent lorsque la position désirée est atteinte (cf. Figure 2). Cependant, étant donné la redondance musculaire existant dans le bras, chaque position de la main peut être atteinte par un nombre considérable de combinaisons et la spécification des longueurs et tensions des muscles ne peut se faire de façon fiable (Kawato 1993).

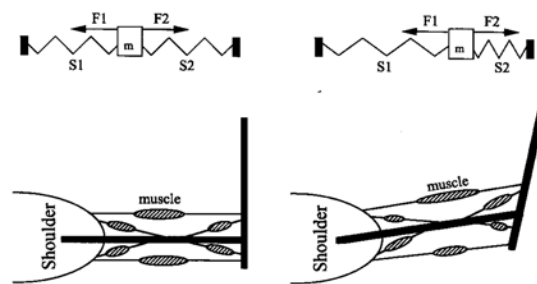


Figure 2. Schéma illustrant le principe de la théorie des points d'équilibre. Les muscles sont assimilés à des ressorts qui amènent les différents segments jusqu'à des positions d'équilibre. L'équilibre est atteint quand les forces F_1 et F_2 sont égales et opposées. Il suffit de changer la rigidité d'un ressort, et par extrapolation d'un muscle, pour changer la position d'équilibre. (Tirée de Desmurget *et al.* 1998)

Malgré cette limitation, cette hypothèse est intéressante pour plusieurs raisons (Bizzi *et al.* 1992). Par exemple, il n'est pas nécessaire de connaître l'état initial de l'effecteur pour programmer un mouvement. La précision finale ne dépendrait donc pas de la configuration initiale de l'effecteur. Une autre raison est qu'une perturbation transitoire externe déviant le bras serait automatiquement compensée par des forces élastiques; la précision du mouvement ne serait donc pas altérée. Ce premier modèle a tout de même été modifié en raison de l'observation de trajectoires du bras invariables dans l'espace. Cette modification a conduit à l'hypothèse qu'il n'y a pas spécification d'un seul point d'équilibre final mais plutôt d'une succession de points d'équilibre le long d'une trajectoire (Bizzi *et al.* 1982; Bizzi *et al.* 1984; Flash 1987).

Il existe des données physiologiques appuyant la plausibilité de ce modèle. Bizzi et ses collaborateurs (Bizzi *et al.* 1991; Bizzi *et al.* 1992; Giszter *et al.* 1993) ont montré que la stimulation électrique d'une zone déterminée de la moelle épinière de la grenouille provoque un mouvement de la patte toujours dirigé vers un même point d'équilibre. Ainsi chaque zone de stimulation provoque un mouvement vers un point d'équilibre associé qui ne dépend pas de la position initiale de la patte.

Cependant, malgré la modification du modèle initial, qui par ailleurs le prive de sa simplicité, et la présence de ces données physiologiques, il existe de multiples arguments allant à

l'encontre de la théorie des points d'équilibre. Notamment, plusieurs études ont montré que des erreurs de pointage apparaissent en conséquence à une perturbation transitoire pendant le mouvement (Coello *et al.* 1996; Lackner et DiZio 1994; DiZio et Lackner 1995) et en fonction de la position initiale de la main (Bock et Eckmiller 1986; Ghilardi *et al.* 1995).

b) Modèles vectoriels basés sur l'erreur existant entre la cible et la main

Plusieurs études ont montré que les positions initiales et finales de la main sont des paramètres importants des programmes moteurs. On peut donc faire l'hypothèse qu'un mouvement dirigé vers un but est programmé comme un déplacement entre la position initiale de la main et la position de la cible selon une trajectoire déterminée. Il existe deux façons théoriques de programmer ce déplacement. La première est de spécifier la trajectoire de la main dans l'espace de la tâche. Le cerveau doit alors transformer celle-ci en un profil d'activation coordonnée des différents muscles impliqués dans le mouvement. La seconde possibilité consiste à définir la position finale des articulations permettant d'amener la main sur la cible. Alors, le cerveau doit définir les trajectoires des articulations depuis la posture initiale jusqu'à la posture finale. Dans les deux cas, les transformations pour passer d'un espace à l'autre ne sont pas linéaires. Des trajectoires lisses et rectilignes dans un espace impliquent l'observation de trajectoires compliquées dans l'autre espace. Les paragraphes suivants décrivent les arguments en faveur de l'une ou de l'autre des hypothèses. Ils sont principalement basés sur l'étude des trajectoires et l'observation d'invariants lors de l'exécution de mouvements.

(i) *L'hypothèse de la planification dans l'espace de la tâche*

Le premier argument en faveur de cette possibilité théorique est l'observation de trajectoires invariantes dans l'espace extrapersonnel (Morasso 1981; Abend *et al.* 1982; Wolpert *et al.* 1995). L'hypothèse alors formulée est que la trajectoire de la main est la première variable codée par le système nerveux. La séquence d'activation des articulations est dictée afin de permettre à la main de suivre la trajectoire désirée. Seulement, la déduction de cette séquence d'activation depuis la trajectoire désirée dans l'espace extrapersonnel est un calcul, appelé calcul inverse, très compliqué. De plus, les mouvements dirigés vers une cible ne sont pas toujours invariables dans un système cartésien. En effet, il semble que la courbure de la trajectoire est fonction des points de départ et d'arrivée de la main dans l'espace de travail (Atkeson et Hollerbach 1985) ou augmente avec l'excentricité de la cible (Prablanc et Martin 1992). Un deuxième argument provient de l'existence d'un vecteur cartésien, défini par une direction et une norme, comme représentation du mouvement (Gordon *et al.* 1994). En effet,

il a été observé une diminution du temps de réaction des sujets s'ils connaissent à l'avance la direction ou l'amplitude du mouvement à exécuter (Rosenbaum 1980; Bock et Arnold 1992). Ces deux variables, en plus d'exister, pourraient donc être programmées indépendamment (Gordon *et al.* 1994). Il existe de multiples résultats électrophysiologiques portant sur le cervelet (Fortier *et al.* 1989), l'aire motrice primaire (Georgopoulos *et al.* 1982; Caminiti *et al.* 1990b), les aires prémotrices (Caminiti *et al.* 1991) et les aires pariétales (Kalaska *et al.* 1983; Lacquaniti *et al.* 1995) corroborant cette hypothèse. Nous traiterons en détail ces aspects neurophysiologiques dans les chapitres portant sur la neurobiologie de ces différentes régions cérébrales.

(ii) *L'hypothèse de la planification dans l'espace des articulations*

Pour planifier un mouvement dans l'espace des articulations, le cerveau doit convertir la position spatiale de la cible en une posture à atteindre. Il doit donc spécifier les angles du bras et de l'avant-bras permettant la configuration adéquate. Dû au grand nombre de degrés de libertés du bras, il est théoriquement possible d'amener la main sur une même cible avec une combinaison infinie de positions articulaires. Malgré cette redondance, plusieurs études basées sur l'observation des mouvements de pointage (Miller *et al.* 1992; Hore *et al.* 1992) et de préhension (Paulignan *et al.* 1997; Desmurget et Prablanc 1997; Desmurget *et al.* 1995a) ont montré que la configuration du bras adoptée pour atteindre une cible donnée ne varie pas. Si les représentations utilisées par le cerveau pour coder et exécuter les mouvements peuvent être inférées par l'observation d'invariances comportementales, alors les études citées précédemment permettent d'émettre l'hypothèse qu'il existe une représentation mentale de la posture à atteindre et qu'elle est utilisée lors du codage du mouvement. Cette hypothèse a toutefois été modifiée en raison de l'observation de différentes postures pour une même cible en fonction du point de départ du mouvement (Soechting *et al.* 1995). Mais comme ces modifications semblent être systématiques et reposer sur le principe de la dépense d'énergie minimale lors de l'exécution du mouvement (Soechting *et al.* 1995; Rosenbaum *et al.* 1995), elles ne remettent pas en cause l'existence d'une représentation mentale de la posture cible.

Une fois cette posture cible définie, le cerveau doit indiquer aux effecteurs comment amener le bras de sa posture actuelle à la posture désirée. Si le mouvement est planifié dans l'espace des articulations, il implique la spécification des déplacements angulaires de chaque articulation. L'existence de trajectoires invariables dans l'espace des articulations (Soechting et Flanders 1989; Lacquaniti *et al.* 1986; Desmurget et Prablanc 1997; Desmurget *et al.* 1995b) est un argument fort en faveur de la spécification des déplacements angulaires des articulations.

(iii) Comparaison des deux modèles vectoriels

Il semble que les deux modèles soient évalués par plusieurs études. La revue attentive de la littérature permet cependant de remarquer que les conclusions en faveur d'un modèle directionnel dans l'espace de la tâche sont toutes basées sur l'étude de mouvements effectués avec des outils (souris d'ordinateur, manipulandum, baguette, etc.) alors que les conclusions en faveur d'un modèle directionnel dans l'espace des articulations sont toutes basées sur l'étude de mouvements libres. Cette différence pourrait donc provenir de l'utilisation ou pas, lors des expériences, d'outils pour exécuter les mouvements. D'après Desmurget et collaborateurs (1997a), seuls les mouvements exécutés avec un objet ont des trajectoires invariables dans l'espace de la tâche. A l'inverse les mouvements effectués librement seraient invariables dans l'espace des articulations.

Les modèles présentés dans ce chapitre ne sont pas les seuls modèles permettant de décrire la planification d'un mouvement dans l'espace. Il existe notamment des modèles basés sur les principes de minimisation d'énergie que nous ne décrivons pas (voir Desmurget *et al.* 1998 pour revue).

7. Les coordinations spatiale et temporelle

Comme nous l'avons mentionné, la plupart, sinon tous les mouvements visuellement guidés impliquent un déplacement du regard vers la cible (Jeannerod et Biguer 1982). La saccade permet d'aligner l'axe du regard, et donc la fovéa, avec la cible alors que la main s'approche de celle-ci. L'œil se trouve en général aligné avec la cible avant la tête ou la main (Biguer *et al.* 1982). La séquence œil-tête-main n'est cependant pas due à des délais d'activation musculaire contrôlant les différents segments (Bizzi *et al.* 1971; Prablanc *et al.* 1979b). Plusieurs équipes ont donc émis l'hypothèse que les systèmes moteurs de l'œil et de la main ne sont pas indépendants lors de la préparation et de l'exécution d'un mouvement visuellement guidé (Bekkering *et al.* 1994; Frens et Erkelens 1991). Outre ces hypothèses portant sur l'aspect temporel de la coordination, il est logique de se demander si, à côté de l'information rétinienne concernant la position de la cible, un mouvement des yeux est nécessaire pour guider le bras vers la cible de façon précise. En fait, plusieurs équipes ont montré que la précision du pointage est affectée si les sujets ne sont pas autorisés à faire une saccade vers la cible (Abrams *et al.* 1990; Prablanc *et al.* 1979b).

B. Organisation du système visuel

Depuis une communication de P.P. Broca à un meeting de la société d'anthropologie à Paris en 1861, le principe de localisation fonctionnelle dans le cerveau a été adopté. Concernant l'organisation du système visuel, la localisation fonctionnelle se traduit sous la forme de deux systèmes de traitement parallèles, relativement indépendants et organisés de façon hiérarchique (cf. Figure 3). Un système, appelé « ventral » car il se termine dans le lobe temporal du cerveau, est censé servir l'analyse des propriétés physiques des objets (formes et couleurs). Le deuxième système, appelé dorsal car il se termine dans le lobe pariétal, est censé être spécialisé dans la vision spatiale. A cause de cette dichotomie, cette doctrine a été intitulée « what and where ». Elle dérive de l'observation de cas cliniques qui montrent que des lésions dans le cortex pariétal et le cortex temporal ont des effets très différents (Ratcliff et Davies-Jones 1972).

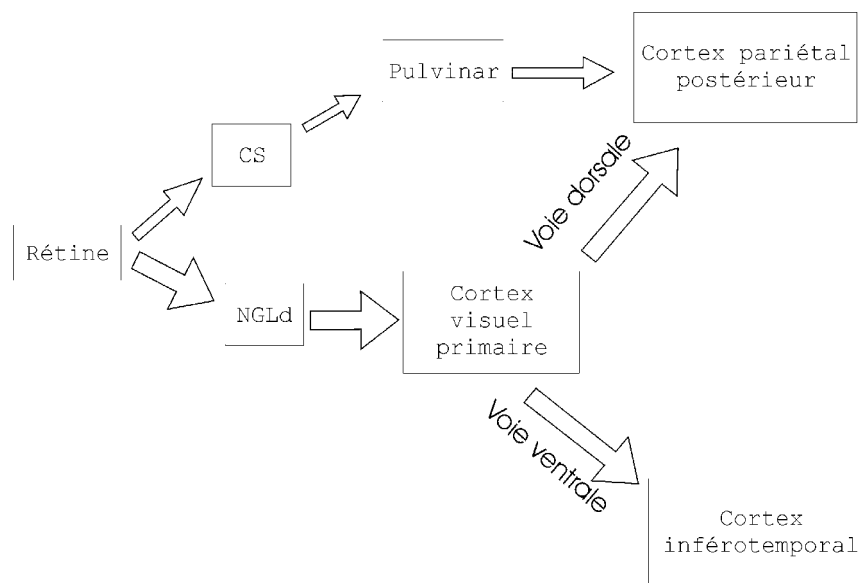


Figure 3. Représentation très schématique de l'organisation du système visuel. Abréviations: CS – colliculus supérieur, NGLd – noyau ou corps genouillé latéral dorsal.

1. Les voies visuelles dorsale et ventrale

a) Données anatomiques

Les voies visuelles dorsale et ventrale prennent leur origine dans deux types différents de cellules rétiniennes ganglionnaires. Les cellules de type P se projettent sur les cellules de petite taille des couches P (parvocellulaires) du corps genouillé latéral alors que les cellules de type M (magnocellulaires) se projettent sur les cellules de grosse taille des couches M du corps genouillé latéral (voir pour revue Merigan et Maunsell 1993). La ségrégation de ces

deux voies visuelles se poursuit au niveau cortical puisque les cellules M du corps genouillé latéral projettent sur la couche 4B de V1 puis sur V5 (MT), de façon directe ou à travers V2, pour finalement innerver le cortex pariétal. Les cellules P se projettent sur les couches 2 et 3 de V1 puis sur V4, directement ou à travers V2, pour finalement innerver le cortex temporal inférieur.

b) Données physiologiques

Cette description anatomique des aires visuelles, bien que très simplifiée, montre une organisation relativement sérielle permettant d'établir une hiérarchisation assez claire entre les aires corticales impliquées (Maunsell et van Essen 1983). Cette vue schématique ne doit pas masquer les connexions extrêmement complexes qui unissent les aires visuelles. En effet, V1 se projette en parallèle sur de nombreuses aires visuelles (Zeki 1976), et toutes les connexions sont réciproques. On peut néanmoins observer, depuis le cortex strié jusqu'aux aires préstriées, que le traitement de l'information, à la fois parallèle et sériel, est de plus en plus fin et complexe. Ainsi, les cellules de la voie P présentent une activité plus tonique que celles de la voie M (Purpura *et al.* 1990; Schiller et Malpeli 1977) et ont des caractéristiques adaptées à la vision de la forme et des couleurs. A l'inverse, les cellules de type M ont des caractéristiques adéquates pour discriminer le mouvement. Au sein des aires visuelles, la majorité des cellules de V3 et V3A répondent à des lignes ayant une certaine orientation indépendamment de leur couleur (Zeki 1978). Les cellules de V5 (ou MT) répondent exclusivement au mouvement et sont en grande majorité sélectives à la direction de ce mouvement (Zeki 1974). Une grande proportion de ses neurones possède des champs récepteurs larges et sélectifs à la direction et à la vitesse d'un stimulus en mouvement (Dubner et Zeki 1971; Maunsell et Van Essen 1983). Ils sont par ailleurs hautement sensibles au mouvement visuel global et cohérent en présence de bruit (Britten *et al.* 1992). V5 semble donc avoir une grande importance dans le traitement du mouvement visuel, l'orientation spatiale et les mouvements oculaires visuellement guidés (Newsome *et al.* 1985; Zeki 1974). La voie dorsale, ou occipito-pariétale, se poursuit donc depuis l'aire V5 (MT) vers l'aire MST puis vers de nombreuses aires pariétales, ainsi que quelques aires du sillon temporal supérieur (Boussaoud *et al.* 1990a). Cette voie permettrait de connaître la position spatiale des objets (Ungerleider et Mishkin 1982a).

A l'inverse, les enregistrements électrophysiologiques des cellules de V4 ont montré qu'elles présentent généralement un haut degré de sensibilité à la couleur et à l'orientation des stimuli et sont sélectifs pour les formes complexes (Zeki 1973; Desimone *et al.* 1985; Schein et Desimone 1990; Kobatake et Tanaka 1994). La voie ventrale, ou occipito-temporale,

commence avec l'aire V4 qui envoie des projections directes, réciproques et hiérarchiquement organisées (Distler *et al.* 1993) dans les aires du cortex inférotemporal (IT). Cette voie est principalement la voie de traitement de la couleur et de la forme (Mishkin *et al.* 1983). Outre son rôle dans la reconnaissance des objets et des visages, elle serait impliquée dans la mémoire visuelle à court terme (Fuster *et al.* 1981; Fuster et Jervey 1981; Miyashita et Chang 1988).

c) Lésions sélectives de la voie dorsale ou de la voie ventrale

(i) *Lésions des aires visuelles*

En accord avec ses propriétés physiologiques, l'ablation bilatérale de V4 entraîne des déficits dans les tâches de discrimination visuelle sur la base de l'orientation, la direction, la couleur, la texture et la forme (Heywood et Cowey 1987; Merigan 1996; Merigan et Pham 1998). La lésion de V5 chez le macaque (Newsome et Pare 1988) comme chez l'homme (Baker, Jr. *et al.* 1991) entraîne une élévation des seuils de détection du mouvement cohérent, et donc des déficits de la perception du mouvement visuel, ainsi que des altérations de la poursuite visuelle de stimuli en mouvement (Dursteler et Wurtz 1988; Newsome *et al.* 1985). Ces déficits sont cependant réversibles, sauf si la lésion englobe MST et MT (Newsome et Pare 1988; Yamasaki et Wurtz 1991).

(ii) *Lésions temporales*

Les lésions du cortex temporal mènent à de profonds déficits de la capacité à reconnaître et discriminer des objets. Par contre, l'interruption de la voie ventrale n'affecte pas la perception des relations spatiales entre différents objets (Ungerleider et Mishkin 1982b). Chez l'homme, les patients présentant une lésion occipito-temporale (l'équivalent présumé de la voie ventrale du singe), souffrent en général d'agnosie visuelle. Ils sont incapables de décrire des objets communs, des visages, des dessins, etc., alors qu'ils n'ont aucun problème pour éviter les obstacles en utilisant la vision. L'un des cas les plus célèbres est celui de la patiente DF, porteuse d'une lésion occipito-temporale bilatérale et décrit par Goodale et ses collaborateurs (1994).

(iii) *Lésions pariétales*

Les lésions du cortex pariétal du singe conduisent à des déficits dans la perception des relations spatiales mais pas à des problèmes de reconnaissance des objets (Ungerleider et Mishkin 1982b). Chez l'homme, les lésions du lobe pariétal postérieur entraînent une négligence du côté opposé à la lésion et de profonds déficits liés à la représentation spatiale et

à l'attention. Nous décrirons ces déficits dans le chapitre consacré au cortex pariétal postérieur.

2. Approche fonctionnelle des voies dorsale et ventrale

Comme cela est décrit dans l'introduction de ce chapitre, Ungerleider, Mishkin et leurs collaborateurs (1982a; 1983) ont interprété les données cliniques en conférant aux voies dorsale et ventrale des fonctions visuelles spécifiques, liées respectivement à la localisation des objets ou à l'identification et la reconnaissance des objets. Ils ont ainsi donné naissance à la théorie du « what and where ». Une étude d'activation cérébrale utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) a récemment confirmé ces résultats sur des sujets humains sains (Kohler *et al.* 1995). Les résultats ont montré que le cortex pariétal inférieur de l'hémisphère droit s'active spécifiquement en relation avec une tâche d'appariement spatial, tandis que la tâche d'appariement d'objets entraîne une augmentation d'activité bilatérale dans le cortex occipito-temporal. Cette théorie a cependant subi quelques modifications. Par exemple, Boussaoud et collaborateurs ont proposé une dichotomie de la voie dorsale en deux systèmes impliqués spécifiquement dans l'analyse spatiale statique ou dynamique (Boussaoud *et al.* 1990a).

Cette ségrégation fonctionnelle a servi de modèle théorique à l'étude des voies visuelles. Elle reste aujourd'hui un moyen didactique d'approcher les voies visuelles mais est depuis quelques années très controversée. En effet, il existe maintenant beaucoup d'études anatomiques révélant des interconnexions entre les voies M et P (Felleman et Van Essen 1991; Van Essen *et al.* 1992; Merigan et Maunsell 1993), ainsi qu'entre les voies dorsale et ventrale (Boussaoud *et al.* 1990b). Ces résultats anatomiques sont confirmés par de nombreux résultats physiologiques qui montrent, par exemple, que la luminance d'un stimulus peut modifier la perception que l'on a de son mouvement (Cavanagh et Anstis 1991; Gegenfurtner et Hawken 1996). Plusieurs études ont aussi montré que les neurones de l'aire MT, d'abord considérés comme insensibles à la couleur (Zeki 1974), répondent en fait à la luminance des stimuli (Dobkins et Albright 1994; Hawken *et al.* 1994). À l'inverse, les neurones du cortex pariétal peuvent être sensibles à la forme d'un stimulus (Serenio et Maunsell 1998). Les propriétés attribuées à l'une des deux voies sont donc fréquemment présentes dans le codage neuronal des cellules appartenant à l'autre voie visuelle.

Sur la base d'observations neuropsychologiques, électrophysiologiques et comportementales, Goodale et Milner (1992) ont préféré redéfinir le rôle de la voie dorsale. Plutôt que de véhiculer les informations sur la localisation spatiale des objets, cette dernière permettrait les transformations visuomotrices indispensables aux actions visuellement guidées (voir le

chapitre concernant le mouvement visuellement guidé). Les deux systèmes ont donc été rebaptisés « what and how ». Cette conception est intéressante car elle rend compte de l'utilisation par les deux voies corticales des mêmes informations concernant l'orientation et la forme des objets ainsi que des relations spatiales entre les objets mais à des fins différentes et selon des représentations différentes. Elle permet donc de mieux concilier les nombreuses interactions anatomiques et physiologiques entre les voies ventrales et dorsales.

Cette deuxième définition de la voie dorsale a aussi subi quelques modifications. Récemment, Jeannerod et ses collaborateurs ont observé chez une patiente porteuse d'une lésion pariétale postérieure bilatérale un déficit à saisir des objets simples sans aucun problème associé pour atteindre la localisation de ces objets ni pour les reconnaître (Jeannerod *et al.* 1994). Cette observation confirme la définition proposée par Goodale et Milner (1992) mais ouvre une nouvelle perspective. En effet, la lésion semble affecter sélectivement la saisie manuelle en laissant intact la composante de transport du bras. Jeannerod et ses collaborateurs (1994) ont donc émis l'hypothèse de l'existence de deux subdivisions de la voie dorsale prenant en charge séparément les composantes proximales et distales du mouvement destiné à saisir un objet. Cette hypothèse est aujourd'hui soutenue par la présence de données anatomiques et physiologiques suggérant l'existence de canaux visuomoteurs (Tanné 1998).

C. Le cortex pariétal postérieur et l'intégration sensori-motrice

Le cortex pariétal du singe est encadré par le sillon central (ou sillon de Rolando) en avant, le sillon latéral (ou scissure de Sylvius) sur la face externe de l'hémisphère et le sillon cingulaire sur la face interne de l'hémisphère. Caudalement, ce sont le sillon luné sur la face latérale de l'hémisphère et le sillon pariéto-occipital sur la face interne qui définissent la limite. Le lobe pariétal se subdivise en deux régions principales dans l'axe horizontal. La partie antérieure correspond au cortex somatosensoriel primaire (aires de Brodmann 1, 2 et 3) et ne fera pas l'objet d'une description approfondie dans ce travail. Le cortex pariétal postérieur, considéré comme un cortex associatif, se trouve à la fin de la voie dorsale et à l'origine d'une multitude de connexions vers le lobe frontal. Il est donc la voie de passage obligatoire de l'information visuomotrice et certainement le siège de représentations spatiales multiples. Nous décrirons dans ce chapitre les nomenclatures usuelles du cortex pariétal postérieur du singe puis le rôle présumé de chacune des subdivisions dans le guidage visuel du mouvement. Nous utiliserons pour ce faire des références électrophysiologiques et anatomiques. Nous terminerons par un paragraphe portant sur les déficits engendrés par les lésions pariétales.

1. Neuroanatomie

a) Cytoarchitecture et nomenclatures

D'après Brodmann, le lobule supérieur chez l'homme renferme les aires 5 et 7 et le lobule inférieur les aires 39 et 40 (cf. Figure 4). Une source de confusion provient de la nomenclature utilisée par O. Vogt qui décrit le lobule supérieur comme renfermant les aires 5a et 5b et le lobule inférieur les aires 7a et 7b (cités dans Zilles 1990; et Fuchs et Phillips 1989). Le Tableau 1, tiré de cette même revue écrite par Zilles (1990), permet de trouver les correspondances entre la nomenclature définie par Von Economo et Koskinas, celle définie par Eidelberg et Galaburda et le découpage architectonique de Brodmann. La caractéristique architectonique du lobule supérieur est la présence affirmée de six couches corticales avec des cellules pyramidales de taille importante dans les couches III et V. La caractéristique du lobule inférieur est la présence d'une importante couche granulaire interne (Zilles 1990).

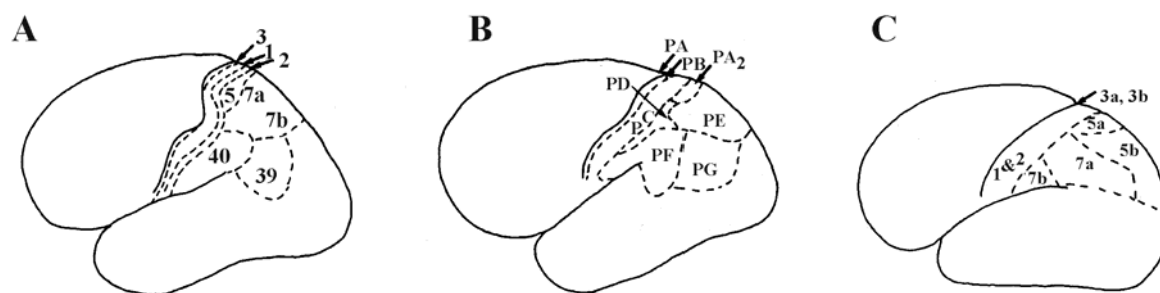


Figure 4. Les premiers concepts de la subdivision du cortex pariétal de l'homme. (A) La carte fournie par Brodmann (1909) fait toujours référence aujourd'hui. (B) La carte de von Economo et Koskinas (1925) a introduit la deuxième nomenclature encore utilisée aujourd'hui. (C) La carte de Vogt et Vogt (1919, 1926) source de la confusion régnant sur les aires 5 et 7. Abréviations: voir texte (Tirée de Zilles 1990).

Région	Von Economo et Koskinas (1925)	Brodmann (1909)	Eidelberg et Galaburda (1984)
Pariétal antérieur	PA	3a	Non analysée
	PB	3b	Non analysée
	PC	1	Non analysée
	DP	2	Non analysée
Pariétal postérieur	PA2	5	PE
Lobule supérieur	PE	7	PE
	Transition	19	OPE
Pariétal postérieur	Non identifiée	39	PEG
Lobule inférieur	PF	40	PF
	Transition	40	PFG
	PG	39	PG
	Non identifiée	39	PGH
	PH	37	PH
	Transition	37	OPH
	Transition	19	OPG
	OA	19	OA

Tableau 1 Différentes nomenclatures des subdivisions du lobule pariétal supérieur définies par Von Economo et Koskinas (1925), Brodmann (1909) et Eidelberg et Galaburda (1984). *Tiré de Zilles 1990a.*

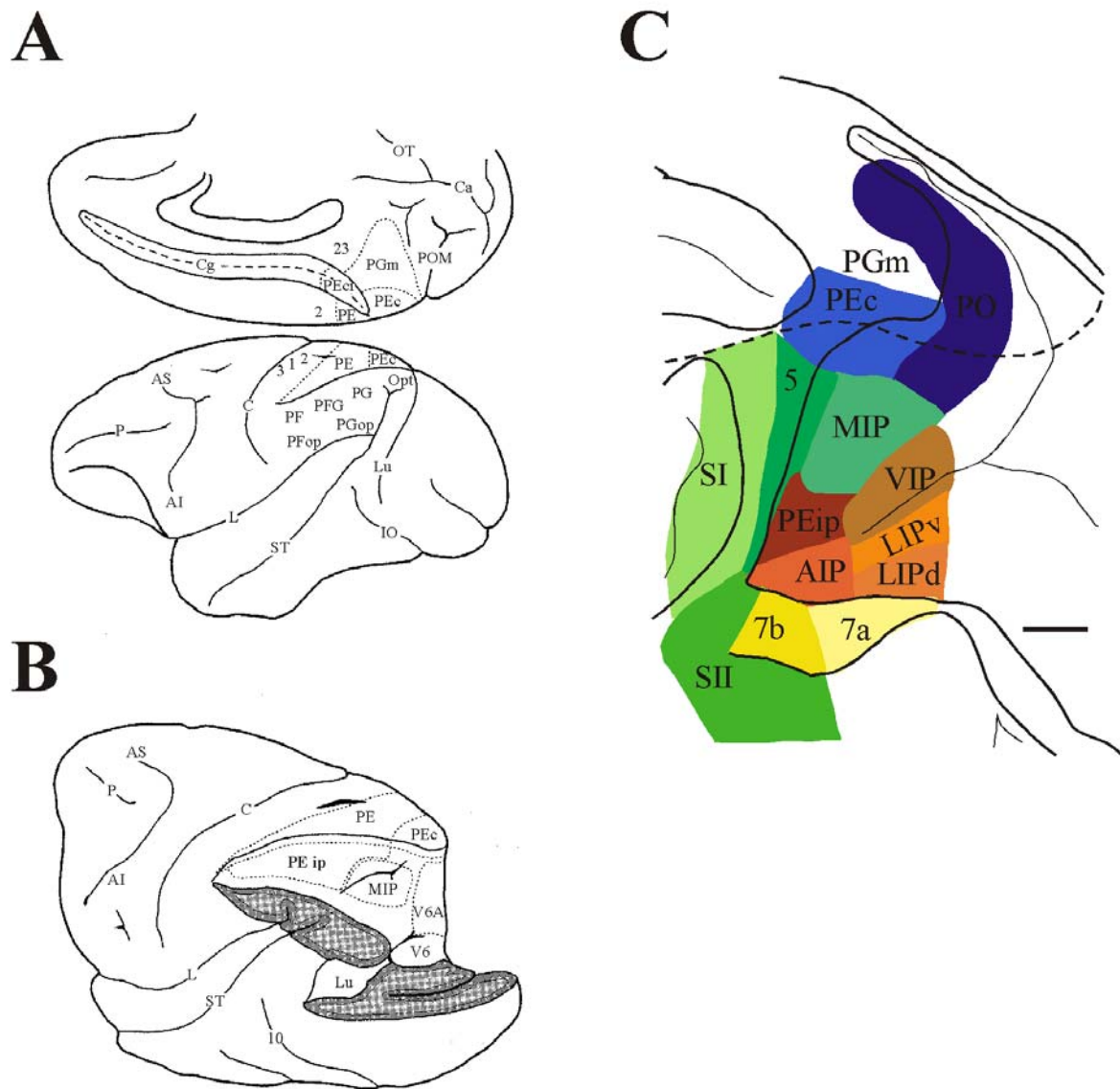


Figure 5. (A) Découpage cytoarchitectonique des surfaces médianes et dorsales du lobule pariétal supérieur du singe d'après Pandya et Seltzer (1982). Les lignes pointillées marquent les limites entre les aires. (B) Subdivision du lobule pariétal supérieur d'après Matelli et al. (1998). L'hémisphère gauche du cerveau de macaque est vu depuis l'arrière et latéralement. Une partie du lobe occipital a été retirée afin de montrer la berge médiane du sillon intrapariétal et la partie antérieure du sillon pariéto-occipital. L'épaisseur de cortex et la matière blanche mises à jour par la dissection apparaissent en gris foncé et en gris clair respectivement. (C) Découpage anatomique du sillon intrapariétal. Les bords du sillon ont été écartés afin de voir la localisation des aires situées sur les berges antérieure et postérieure. Les traits épais et fin correspondent à la surface et au fond du sillon respectivement. Abréviations: voir annexe A en page 213.

Chez le singe, le cortex pariétal postérieur est traversé par le sillon intrapariétal qui délimite les lobules pariétaux supérieur et inférieur. Ces lobules, et surtout les aires entourant les sillons intrapariétal et pariéto-occipital ont été subdivisés sur la base de leur cytoarchitecture, de leur connectivité et de leurs propriétés physiologiques. Une nomenclature de référence concernant le découpage anatomique du cortex pariétal chez le macaque provient de celle

proposée pour l'homme par Von Economo et Koskinas (cité dans Zilles 1990). Cette nomenclature a cependant été complétée par des études plus récentes (Pandya et Seltzer 1982; Seltzer et Pandya 1980; Matelli *et al.* 1998). Le lobule supérieur est couramment appelé aire 5 ou PE et est subdivisé en 5a et 5b (ou PE et PEc). Le lobule pariétal inférieur est généralement appelé aire 7 et est aussi subdivisé en une région postérieure appelée 7a ou PG et une région antérieure appelée 7b ou PF (von Bonin et Bailey 1947). Le sillon pariéto-occipital prend naissance au niveau du croisement des sillons luné et intrapariétal et se prolonge sur la face interne pour donner le sillon pariéto-occipital médian (cf. Figure 5A). Sur la base de leur cytoarchitecture, de leurs connexions ou de leurs propriétés fonctionnelles ou électrophysiologiques (Pandya et Seltzer 1982; Matelli *et al.* 1998; Colby *et al.* 1988; Colby et Duhamel 1991; Taira *et al.* 1990; Colby *et al.* 1993; Gallese *et al.* 1994; Sakata *et al.* 1998; Galletti *et al.* 1999b), beaucoup de régions supplémentaires, telles que les aires intrapariétales latérale (LIP, sur la berge latérale de IP), médiane (MIP, sur la berge médiane de IP), antérieure (AIP, partie antérieure de la berge latérale de IP), ventrale (VIP, dans le fond de IP), pariéto-occipitale (PO ou V6, berge rostrale du sillon PO), ont été décrites (voir Figure 5). Il existe aussi des subdivisions (PEci, PGm, PEc) de la face médiane de l'hémisphère (Pandya et Seltzer 1982).

b) Connectivité sous-corticale

De façon générale, les structures sous corticales visuomotrices (colliculus supérieur et prétectum) sont connectées par le thalamus postérieur au cortex pariétal postérieur. La principale projection sous-corticale sur le lobule supérieur est le noyau postérieur latéral. Le pulvinar et les noyaux thalamiques postérolatéral et intralaminaire connectent aussi le lobule supérieur (Hyvärinen 1982a; Hyvärinen 1982b). Les efférences du lobule supérieur ont été retrouvées sur les ganglions de la base, les noyaux thalamiques latéropostérieur, ventrolatéral, médiodorsal, ventrobasal et subthalamique, la substance noire, le prétectum, le tectum, le tegmentum, le pons et la moelle épinière (Hyvärinen 1982a; Hyvärinen 1982b; Wiesendanger *et al.* 1979). Le lobule inférieur reçoit des afférences du claustrum, des noyaux thalamiques antérieur et postérieur (Baleydier et Mauguier 1977), du pulvinar, de la substance noire, du locus coeruleus et du noyau raphé (Hyvärinen 1982a; Hyvärinen 1982b; Fuchs et Phillips 1989). Il projette sur les ganglions de la base et les noyaux thalamiques latéropostérieur, ventrolatéral, latérodorsal, intralaminaire et subthalamique, le tectum, le pons, la formation réticulée et les noyaux trigéminal et vestibulaire (Hyvärinen 1982a; Hyvärinen 1982b). Les subdivisions des sillons intrapariétal et pariéto-occipital ont aussi des connexions particulières. Les efférences de LIP sur le colliculus supérieur ont été mises en évidence par

stimulation antidromique et montrent que les informations envoyées peuvent être visuelles et oculomotrices (Pare et Wurtz 1997). Les aires V6 et V6A sont connectées au pulvinar, au noyau caudé, au claustrum, au colliculus supérieur, et au noyau pontin (Shipp *et al.* 1998).

c) Connectivité corticale

Les connexions afférentes et efférentes au cortex pariétal postérieur suggèrent que les lobules inférieur et postérieur ont des rôles très différents. Les projections corticales les plus importantes sur le lobule supérieur proviennent du cortex somatosensoriel primaire qui reçoit, chez le primate, des afférences somatosensorielles et vestibulaires. En outre, il est connecté réciproquement avec les aires frontales 8 à 12, 45 et 46 et les aires temporales 39 et 40. Il existe finalement des afférences de tout le néocortex à l'exception des aires primaires auditive et visuelle (Hyvärinen 1982a; Hyvärinen 1982b). Le lobule inférieur est connecté réciproquement avec de nombreuses aires néocorticales. Les connexions les plus importantes se font avec le cortex associatif visuel et les cortex moteur, prémoteur et préfrontal (Hyvärinen 1982a; Hyvärinen 1982b; Blatt *et al.* 1990). Il existe aussi des afférences corticales importantes depuis les aires visuelles extrastriées (Andersen *et al.* 1990a). Finalement il existe des connexions associatives organisées avec le gyrus temporal supérieur (Cavada et Goldman-Rakic 1989a; Maunsell et van Essen 1983), le cortex frontal (Cavada et Goldman-Rakic 1989b) et le cortex cingulaire (Cavada et Goldman-Rakic 1989a). Il existe aussi de nombreuses interconnexions au sein du lobe pariétal postérieur (Maunsell et van Essen 1983; Johnson *et al.* 1996; Caminiti *et al.* 1996; Caminiti *et al.* 1999). Contrairement à la ségrégation de leurs afférences, les lobules inférieurs et postérieurs ont des sites de projections larges et communs (Petras 1971), incluant les cortex prémoteur, préfrontal, cingulaire et insulaire, les ganglions de la base et le noyau subthalamique. De façon très générale, le lobule supérieur projette surtout sur le cortex prémoteur tandis que l'aire 7 projette plutôt sur les structures limbiques et le gyrus hippocampique. En se basant sur cette connectivité, le lobule supérieur serait plus impliqué dans la production des mouvements alors que le lobule inférieur serait plus impliqué dans les processus visuels et cognitifs tels que l'attention, l'éveil et l'émotion.

Le cortex pariétal postérieur est considéré comme l'étape ultime de la voie dorsale (voir le chapitre « Organisation du système visuel », page 25) et comme le point de départ de l'information visuelle spatiale vers les aires préfrontales et les aires motrices. Dans le cadre des transformations visuomotrices, nous nous devons de mentionner les connexions directes et ségréguées qui relient les aires pariétales et prémotrices (Boussaoud *et al.* 1996; Caminiti *et al.* 1996; Wise *et al.* 1997; Rizzolatti *et al.* 1998 pour revues). Les projections pariétales sur

PMv proviennent essentiellement de AIP et de 7b (Matelli *et al.* 1986) alors que les projections sur PMd ont pour principale origine les aires pariétales médianes (PO, MIP et PGm; Tanné *et al.* 1995; Tanné 1998; Johnson *et al.* 1996; Matelli *et al.* 1998; Shipp *et al.* 1998; Caminiti *et al.* 1999). Il existe aussi une forte densité de connexions entre l'aire LIP et l'aire frontale oculomotrice (Schall *et al.* 1995; Stanton *et al.* 1995). La figure 6 illustre les projections du cortex pariétal postérieur sur PMd et M1.

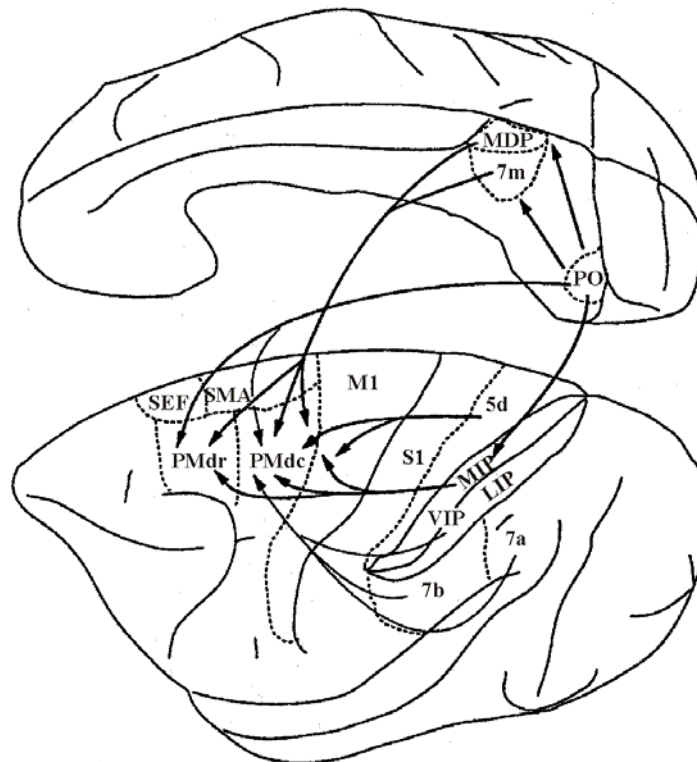


Figure 6. Résumé des projections du cortex pariétal postérieur sur PMd et M1. Vues interne (haut) et latérale (bas) de l'hémisphère gauche de macaque. Bien que les flèches soient orientées vers les aires motrices, la plupart des connexions sont réciproques. Les connexions plus importantes sont représentées avec des traits plus épais. Abréviations: voir texte. Tirée de Wise *et al.* 1997

2. Spécialisation fonctionnelle des subdivisions

Les enregistrements électrophysiologiques du cortex pariétal sont nombreux et diffèrent quant à leurs résultats. Ces différences ne sont pas surprenantes car le lien entre les événements comportementaux et l'activité neuronale d'un cortex associatif est beaucoup plus difficile à faire que dans les aires primaires. La décharge des neurones du cortex pariétal dépend de multiples facteurs dont certains sont cognitifs (attention, signification comportementale du stimulus, motivation, etc.) et donc, par nature, difficiles à mesurer (voir Mountcastle 1995 pour revue). Nous décrirons dans ce paragraphe les propriétés physiologiques des aires du

cortex pariétal postérieur impliquées dans l'élaboration des représentations spatiales ou plus directement dans la planification de mouvements visuellement guidés.

a) Aire 5

Mountcastle et ses collaborateurs furent parmi les premiers à enregistrer des neurones pariétaux chez le singe en comportement. Leurs résultats montrent que les neurones de l'aire 5 répondent aux stimuli somatosensoriels (Mountcastle *et al.* 1975). De façon un peu plus détaillée, ils déchargent en réponse à la rotation des articulations et à des pressions sur la peau (Mountcastle *et al.* 1975) et sont sensibles à la position statique du bras dans l'espace (Georgopoulos *et al.* 1984). Ils sont tout de même moins sensibles à ces stimuli que les neurones du cortex somatosensoriel primaire et ont des champs récepteurs plus larges. Certaines cellules ont aussi des décharges liées à des composants visuels (Mountcastle *et al.* 1975; Lynch *et al.* 1977; Bushnell *et al.* 1981). Les neurones de l'aire 5 sont clairement impliqués dans les mouvements des membres controlatéraux. Mountcastle et ses collaborateurs avaient déjà noté que ces neurones sont plus actifs lors de mouvements volontaires que lors de mouvements passifs (Mountcastle *et al.* 1975). Il a plus récemment été montré que les neurones de l'aire 5 déchargent avant et pendant l'exécution du mouvement dans une direction préférée, en prenant en compte la position initiale du bras (Kalaska *et al.* 1983; Lacquaniti *et al.* 1995; Ferraina et Bianchi 1994). Ce résultat est d'ailleurs le support neural des observations psychophysiques attribuant un rôle à la détermination de la position initiale du membre lors du codage du mouvement visuellement guidé. La décharge des neurones peut être liée au point de départ du mouvement, au point d'arrivée ou aux deux (Lacquaniti *et al.* 1995). Ces mêmes auteurs ont montré qu'il existe d'autres sous-populations de neurones codant l'élévation, la distance ou l'azimut de la cible par rapport au corps. Le repère utilisé dans l'aire 5 serait donc centré sur le corps. Il faut noter qu'il existe une différence intéressante entre l'aire 5 et les aires motrices du cortex frontal. En effet, son activité neuronale reflète une action qui pourrait être exécutée, même si, finalement, elle ne l'est pas (Kalaska et Crammond 1995).

b) Aire 7

Les neurones de l'aire 7 répondent principalement à la présentation de stimuli visuels, surtout s'ils ont une signification motrice (Lynch *et al.* 1977). Ces neurones ont des champs récepteurs plutôt larges et ne sont pas spécifiques à un type de stimulus. Les neurones de l'aire 7 sont essentiellement des neurones oculomoteurs mais s'activent aussi durant le transport du bras ou la manipulation d'objets (Hyvärinen et Poranen 1974; Lynch *et al.* 1977).

Il semble exister au moins trois classes principales de neurones oculomoteurs répondant à la fixation, à la poursuite lente et aux saccades (Lynch *et al.* 1977). Les activités sont en général centrées sur la rétine et modulables par la position de l'œil dans l'orbite (Andersen *et al.* 1990b). Plus récemment, il a été trouvé dans la subdivision 7a des neurones ayant des représentations de l'espace centrés sur le corps (Brothie *et al.* 1995; Bremmer *et al.* 1997a) ou sur le monde (Snyder *et al.* 1998). La construction allocentrique dans 7a pourrait se faire par l'intégration des signaux vestibulaires (Andersen *et al.* 1999). L'effet de l'attention sur l'activité de l'aire 7a semble être très important (Bushnell *et al.* 1981; Steinmetz et Constantinidis 1995). Enfin des interactions complexes entre l'angle du regard et la position (posture et mouvement) de la main ont été mises en évidence dans la subdivision 7m (Ferraina *et al.* 1997a; Ferraina *et al.* 1997b).

c) Aire intrapariétale latérale (LIP)

Les propriétés des cellules de l'aire LIP sont assez proches de celles de l'aire 7. L'aire LIP présente des champs récepteurs rétinotopiques (Bushnell *et al.* 1981) et est très certainement impliquée dans la transformation des signaux visuels en commandes oculomotrices (Colby *et al.* 1996). Plusieurs études lui accordent un rôle important dans la préparation motrice d'une saccade (Gnadt et Andersen 1988; Snyder *et al.* 1997; Mazzoni *et al.* 1996a; Andersen 1995). Il existe, dans cette région aussi, une modulation importante des activités visuelles et oculomotrices par l'attention et l'anticipation (Colby *et al.* 1996; Gottlieb *et al.* 1998). La plupart des enregistrements effectués montrent que les activités sont centrées sur la rétine et peuvent être modulées par la position de l'œil dans l'orbite (Bushnell *et al.* 1981; Gnadt et Andersen 1988; Andersen *et al.* 1990b; Andersen 1995 pour revue). Cependant, ces neurones présentent une propriété particulière. La réorganisation de leurs cartes rétinotopiques peut se faire avant chaque saccade (Duhamel *et al.* 1992; Colby *et al.* 1995). En effet, si à la fin d'une saccade, une cible va se trouver dans le champ récepteur d'un neurone, celui-ci commence à décharger avant l'exécution de la saccade comme si la cible était déjà dans le champ récepteur. Les auteurs ont émis l'hypothèse que la copie efférente peut servir à anticiper la position de la cible une fois la saccade terminée. Cette représentation spatiale anticipée permettrait de conserver une certaine stabilité de la perception de l'espace visuel (voir Colby 1998 pour revue). Récemment, des corrélats neuronaux de la prise de décision d'un mouvement oculaire (Platt et Glimcher 1999), de l'intention (Andersen 1995) ou de l'anticipation du mouvement du stimulus (Eskandar et Assad 1999) ont été retrouvés dans LIP. Des réponses aux stimuli auditifs ont aussi été enregistrées lorsque ces derniers ont une signification comportementale (Grunewald *et al.* 1999; Linden *et al.* 1999).

d) Aire intrapariétale ventrale (VIP)

Comme pour les aires précédentes, les neurones de VIP répondent surtout à des stimuli visuels mais aussi somatosensoriels (Colby et Duhamel 1991; Duhamel *et al.* 1998). Les activités visuelles sont par contre centrées sur la tête. Les réponses somatosensorielles sont aussi limitées aux stimuli appliqués sur la tête. Les neurones bimodaux, sensibles aux stimuli visuels et somatosensoriels, ont des champs récepteurs en registre. En effet, les stimuli de chaque modalité doivent avoir une localisation, une taille et une direction identique pour activer un même neurone de VIP. La microstimulation de cette aire provoque des saccades dirigées vers un point indépendant de la position de départ de l'œil, suggérant encore une fois l'existence d'une représentation centrée sur la tête (Thier et Andersen 1996). Celle-ci semble cependant coexister avec des représentations spatiales rétinocentrique (Duhamel *et al.* 1997) ou allocentrique (Bremmer *et al.* 1997b). Ces mêmes auteurs ont donc conclu à la présence d'un continuum de neurones dont le cadre de référence diffère (Duhamel *et al.* 1997).

e) Aire intrapariétale médiane (MIP)

Les neurones de MIP présentant des propriétés visuelles, bimodales ou purement somatosensorielles sont distribués selon un gradient depuis le haut du sillon intrapariétal jusqu'au fond (Colby et Duhamel 1991). Ils répondent à la présentation de stimuli présentés dans l'espace extrapersonnel, surtout si la présentation est suivie d'un mouvement du bras dirigé vers ceux-ci. Les neurones purement visuels augmentent leur décharge si le stimulus approche du singe. Grâce à l'utilisation d'une tâche qui permet de dissocier les composantes visuelle, prédictive et motrice de la décharge, Eskandar et collaborateurs (1999) ont montré que les activités neuronales dans MIP sont plutôt corrélées avec la direction du mouvement de la main. Un autre résultat intéressant obtenu dans MIP montre que l'utilisation d'un outil pour attraper des objets provoque l'expansion du champ récepteur des neurones de MIP (Iriki *et al.* 1996).

f) Aire intrapariétale antérieure (AIP)

L'aire AIP a été définie comme la région antérieure de la berge latérale du sillon intrapariétal sur des bases électrophysiologiques (Taira *et al.* 1990; Gallese *et al.* 1994; Sakata *et al.* 1995; Murata *et al.* 1996; Sakata *et al.* 1998). Les neurones de cette région déchargent en relation avec la configuration de la main mais pas avec sa position dans l'espace (voir Sakata et Taira 1994 pour revue; Gardner *et al.* 1999). Certains neurones, dont les propriétés sont plus visuelles que motrices, déchargent avec la forme et l'orientation des objets. L'inactivation

réversible de l'aire AIP provoque des déficits de saisie (Gallese *et al.* 1994; Kermadi *et al.* 1997; Wiesendanger *et al.* 1997 pour revue).

g) Aire pariéto-occipitale (PO)

Les neurones de l'aire PO ont des champs récepteurs couvrant la totalité de l'hémichamp controlatéral, sensibles à l'orientation et à la direction des stimuli (Galletti *et al.* 1991; Galletti *et al.* 1999a). Ces neurones ont aussi des propriétés oculomotrices puisqu'ils déchargent avant et pendant les saccades et sont sensibles à la position de l'œil dans l'orbite (Galletti *et al.* 1991; Galletti *et al.* 1993; Galletti *et al.* 1995). Les champs récepteurs des cellules semblent donc être centrés sur la rétine ou sur la tête. L'aire PO a été récemment subdivisée en une portion ventrale V6 et une portion dorsale V6A (Galletti *et al.* 1996; Galletti *et al.* 1999a). Alors que la partie ventrale V6 semble être plutôt engagée dans le traitement de l'information visuelle, la subdivision V6A pourrait être préférentiellement impliquée dans le transport du bras (Caminiti *et al.* 1999) et la manipulation des objets (Galletti *et al.* 1999b; Johnson *et al.* 1997 pour revue).

3. Neuropsychologie

L'observation clinique chez l'homme, ainsi que les expériences de lésion chez l'animal, ont montré que le cortex pariétal a un rôle important dans les transformations visuomotrices. Cette déduction découle du fait que sans aucun trouble associé de la perception ou de la motricité, certains patients se montrent incapables de projeter leur main vers un objet de l'espace extrapersonnel. Ces déficits peuvent alors s'expliquer par une mauvaise transformation des coordonnées rétinienne en coordonnées spatiales dans le cortex pariétal (Vighetto 1980). Outre des déficits visuomoteurs très importants, les lésions pariétales peuvent s'accompagner de déficits sensoriels ou moteurs propres, de négligence et de problèmes d'attention.

a) Troubles associés aux lésions pariétales

Comme il est impossible de contrôler la localisation et l'extension d'une lésion, il est difficile de se référer, au moins chez l'homme, à des lésions circonscrites au lobule pariétal postérieur afin d'en déduire ses principales fonctions avec précision. Il existe cependant beaucoup d'études dans lesquelles une lésion inclut le lobule postérieur. Le recoupement de toutes ces études permet de mettre en évidence l'implication de ce lobule dans diverses fonctions.

(i) *Déficits sensoriels*

La lésion unilatérale du cortex pariétal conduit à des déficits lors de la comparaison de deux stimulations vibratoires de fréquences différentes appliquées sur la main controlatérale (LaMotte et Mountcastle 1979). Cette étude a été menée sur un animal ayant subi une lésion vaste incluant le cortex somatosensoriel primaire, ce qui pourrait expliquer ces déficits somatosensoriels. Il semble tout de même que la lésion du lobule pariétal postérieur seul conduit à l'impossibilité d'apprendre et de retenir une tâche de discrimination tactile de deux objets (Ridley et Ettlinger 1975). Ces déficits somatosensoriels sont toutefois moins importants que ceux produits par une lésion du cortex somatosensoriel primaire (Semmes et Turner 1977).

Chez l'homme, l'astéréognosie (déficit de la reconnaissance d'un objet par la palpation seule) ne correspond pas à un problème sensoriel uniquement (Roland 1976). En effet, les patients peuvent discriminer des objets sur la base de la forme ou de la texture mais sont incapables de retrouver parmi d'autres celui qu'ils sont en train de palper. Les déficits pourraient donc être plus cognitifs que simplement liés à la perception tactile.

(ii) *Déficits moteurs*

Les animaux présentant des lésions de l'aire 7 évitent d'utiliser leur main pour des mouvements visuellement guidés alors qu'ils l'utilisent pour marcher ou grimper (Faugier-Grimaud *et al.* 1978; LaMotte et Acuna 1978). Faugier-Grimaud *et al.* (1985) ont montré que la lésion de l'aire 7 entraîne des changements temporaires mais significatifs de la latence, de la durée et de la vitesse des mouvements visuellement guidés. Ils observent aussi une perte de la précision des pointages entraînant des mouvements inadéquats vers la cible (Hartje et Ettlinger 1973; Faugier-Grimaud *et al.* 1978; LaMotte et Acuna 1978). Il est aussi possible de noter que la main et le bras opposés à la lésion prennent, lors de la saisie d'objets, une mauvaise conformation. La formation de la pince est ralentie et l'opposition des doigts est difficile. Il en résulte une saisie maladroite (Faugier-Grimaud *et al.* 1978; Hartje et Ettlinger 1973; LaMotte et Acuna 1978). Si la lésion est bilatérale, les déficits observés sont symétriques (Faugier-Grimaud *et al.* 1978). Le refroidissement de l'aire 7 (Stein 1978) provoque des augmentations dramatiques des temps de réaction de singes entraînés à toucher un bouton qui s'allume dans l'hémichamp controlatéral. Il n'y a pourtant pas de déficit visuel car si les singes sont entraînés à toucher un bouton central lorsque le même stimulus s'allume dans l'hémichamp controlatéral, les auteurs ne notent pas d'augmentation des temps de réaction. Le refroidissement de l'aire 5 entraîne des déficits dans une tâche de discrimination tactile. Dans cette tâche, les singes sont entraînés à répondre à une stimulation tactile sur une

jambe par le bras opposé (Valenstein *et al.* 1982). Si les animaux présentent une lésion pariétale gauche et donc une hémignégligence droite, ils sont capables de bouger le bras gauche après stimulation de la jambe droite. Par contre, ils ne bougent pas le bras droit après stimulation de la jambe gauche. Le déficit semble donc être moteur plus que sensoriel. D'autres auteurs ont également rapporté des déficits sélectifs dans des tâches d'orientation de la main, la lésion ayant cependant préservé les capacités d'appariement visuel (Haaxma et Kuypers 1975), ce qui souligne l'aspect non visuel du déficit. La lésion sélective des aires présentant des activités motrices directionnelles (aires 5, MIP et 7b; voir paragraphe précédent) semble affecter spécifiquement la coordination des segments corporels lors de l'exécution du mouvement (Rushworth *et al.* 1998). De façon complémentaire, l'inactivation réversible spécifique de LIP (Li *et al.* 1999), aire plutôt impliquée dans les mouvements oculaires (voir paragraphe précédent), affecte la métrique et la dynamique des saccades.

Les patients avec des lésions du cortex pariétal postérieur présentent une diminution des mouvements spontanés controlatéraux et des postures inhabituelles du bras du côté opposé à la lésion (Rondot et De Recondo 1974). Les lésions pariétales chez l'homme peuvent aussi conduire à des déficits du système oculomoteur (Fuchs et Phillips 1989). En effet, les temps de réponse à des sauts de la cible sont augmentés sans affecter la précision et les poursuites lentes peuvent même devenir impossibles.

(iii) *Négligence*

La lésion du cortex pariétal postérieur provoque une hémignégligence spatiale ou somesthésique controlatérale (voir Rizzolatti et Berti 1990 pour revue). Celle-ci peut aller jusqu'à attribuer l'existence de son propre bras à quelqu'un d'autre (Critchley 1966). Cette hémignégligence est moins prononcée chez le singe bien qu'elle provoque aussi une tendance à ignorer les stimuli controlatéraux et à négliger leur membre controlatéral (Heilman *et al.* 1970). Un fait important concernant cette négligence est qu'elle affecte aussi les images mentales (Bisiach et Luzzatti 1978). Dans l'expérience menée par ces auteurs, les sujets doivent décrire la principale place de Milan comme ils la voient depuis la cathédrale. Lors de cette description, seule la partie du champ visuel ipsilatérale à la lésion est présente. A l'inverse, si la description est faite face à la cathédrale, la partie précédemment décrite est absente et c'est la partie qui manquait lors de la première description qui est exposée. La représentation de la place qui est mise en mémoire est donc complète mais l'image générée lors de la description est ipsilatérale.

(iv) Déficits attentionnels

Les déficits sensoriels ou moteurs constatés après lésion pariétale peuvent en fait être dus à l'existence d'un déficit attentionnel. Par exemple, les chercheurs observent que les déficits sensoriels liés à des lésions pariétales sont difficiles à mettre en évidence et disparaissent avec le temps. Les patients lésés réussissent donc assez rapidement à percevoir des stimuli présentés dans les deux hémichamps visuels. Par contre, si deux stimuli sont présentés simultanément, seul celui se trouvant dans le champ ipsilatéral à la lésion est perçu. Il se produit une « extinction » de l'autre stimulus, et ce, quelle que soit sa modalité sensorielle (Heilman *et al.* 1970). Une autre expérience souligne bien les déficits de l'attention consécutifs aux lésions pariétales postérieures (Posner *et al.* 1984). Les sujets participant à l'expérience doivent détecter, en conservant le regard fixé droit devant, l'apparition d'une cible présentée dans un des deux hémichamps visuels. Avant l'apparition de la cible, un indice s'allume 8 fois sur 10 dans l'hémichamp où apparaîtra la cible et 2 fois sur 10 dans l'hémichamp opposé. Les sujets ont des temps de réaction équivalents pour des cibles présentées à droite ou à gauche si l'indice est apparu du même côté que la cible. Par contre, si la cible apparaît du côté opposé, les temps de réaction des sujets sont très supérieurs pour une cible controlatérale à la lésion. Les patients avec une lésion postérieure pariétale sont donc capables de détecter un indice présenté dans les deux hémichamps visuels et d'utiliser cet indice pour améliorer leur temps de réaction, mais ils sont incapables lorsqu'ils attendent la cible du côté ipsilatéral de déplacer leur attention du côté controlatéral. Ce phénomène semble proche de l'extinction et suggère que les sujets ont du mal à reporter l'attention du côté controlatéral vers le côté ipsilatéral. Des résultats plus récents (Rushworth *et al.* 1997c) confirment les problèmes attentionnels décrits par Posner et ses collaborateurs (1984) et proposent une dissociation des phénomènes attentionnels dévolus à l'orientation de ceux permettant des mouvements visuellement guidés.

(v) Déficits visuomoteurs

L'observation clinique chez l'homme, ainsi que les expériences de lésion chez l'animal, ont montré que le cortex pariétal a un rôle important dans les transformations visuomotrices. Cette déduction découle du fait que sans aucun trouble perceptif ou moteur associé, les sujets se montrent incapables de projeter leur main vers un objet de l'espace extrapersonnel. Ces déficits peuvent alors s'expliquer par une mauvaise transformation des coordonnées ou l'incapacité à placer l'information spatiale dans le bon cadre de référence. Il existe par exemple des problèmes de navigation (Sugishita *et al.* 1978) ou de lecture des cartes. Il semble aussi y avoir une perte de la troisième dimension, conduisant à des difficultés pour

dessiner les perspectives. De même, les patients peuvent reconnaître des objets dans une pièce mais sont incapables de dessiner un plan de la pièce (Mishkin *et al.* 1982 pour revue). Les singes avec une lésion du cortex pariétal ont des problèmes à sortir une récompense d'un labyrinthe (Milner *et al.* 1977). En effet le temps qu'ils mettent à réapprendre cette tâche et le nombre d'erreurs commises sont considérablement augmentés après la lésion. Dans une autre version de cette tâche, les singes doivent sortir une récompense circulaire en la faisant glisser le long d'un fil torsadé (Petrides et Iversen 1979). Les singes lésés mettent trois fois plus de temps que les singes normaux à récupérer la récompense. Une autre série d'expériences mène à la conclusion de déficits de la perception spatiale après lésion pariétale. Les singes sont entraînés à choisir entre deux cupules celle qui est la plus proche d'un cylindre pour trouver la récompense (Pohl 1973). Après 30 essais, la règle est inversée et c'est la cupule la plus éloignée qui contient la récompense. Les singes ayant une lésion pariétale postérieure font environ cinq fois plus d'erreurs que les singes avec une lésion temporale ou frontale. Inversement, leur taux de réussite sur une tâche de discrimination sur la base de la forme, un cylindre signalant par exemple la cupule qui contient la récompense et un cube indiquant la cupule sans récompense, est normal. Le taux reste bon lors de l'inversion de la règle. De façon très étonnante, la capacité des singes à distinguer la cupule de droite ou de gauche est aussi préservée, même lors de l'inversion de la règle. La lésion du cortex pariétal semble donc affecter la localisation allocentrique uniquement. Les résultats obtenus après refroidissement du lobe pariétal chez le singe confirment aussi son implication dans le traitement et la rétention de l'information spatiale (Quintana et Fuster 1993). Récemment, Rushworth et ses collaborateurs ont mis en évidence la spécialisation fonctionnelle des différentes subdivisions du cortex pariétal et ont pu conclure à l'utilisation de référentiels différents dans ces subdivisions. La lésion bilatérale chez le singe des aires 5, 7b et MIP (Rushworth *et al.* 1997a) provoque des erreurs des mouvements de pointage effectués dans le noir uniquement. A l'inverse, la lésion bilatérale des aires 7a, 7ab et LIP provoque des erreurs lorsque les pointages sont réalisés à la lumière mais pas s'ils sont exécutés dans le noir. Les aires 7a, 7ab et LIP semblent donc essentielles pour les transformations visuomotrices alors que les aires 5, 7b et MIP sont préférentiellement impliquées dans la production de mouvements à l'aide de signaux proprioceptifs ou de la copie efférente. Ces mêmes singes ayant des lésions des aires 5, 7b et MIP ont été testés lors de mouvements identiques et lors de mouvements différents mais dirigés vers un même point d'arrivée. Ils présentent surtout des problèmes pour effectuer des mouvements dirigés vers un même point (Rushworth *et al.* 1997b).

Chez l'homme, les patients avec des lésions du cortex pariétal postérieur, en plus de présenter une diminution des mouvements spontanés contralatéraux et des postures inhabituelles du

bras du côté opposé à la lésion, souffrent souvent d'ataxie optique (Rondot et De Recondo 1974). Ils sont incapables d'utiliser les informations visuelles pour atteindre et saisir les objets situés dans l'hémichamp controlatéral et font d'importantes erreurs dans la direction (Perenin et Vighetto 1988; Ratcliff et Davies-Jones 1972). Ce syndrome, décrit par Balint en 1909 (cité dans Vighetto 1980), se traduit principalement par un désordre de la coordination et de la précision des mouvements visuellement guidés. Les désordres visuomoteurs observés ne sont pas d'ordre purement visuel, moteur ou somatosensoriels et affectent les composantes proximale et distale des mouvements du bras (Perenin et Vighetto 1988). L'ataxie optique décrite par Perenin et Vighetto (1988) semble liée à une rupture sélective de la jonction entre les fonctions sensorielle et motrice. Au travers des différents cas rapportés, il semble que le sillon intrapariétal soit particulièrement mis en cause dans l'occurrence des syndromes d'ataxie optique (Perenin et Vighetto 1988). Un autre trouble particulier, l'allesthésie, conduit à l'inversion de la perception spatiale. Les patients présentant ce trouble sont victimes d'une illusion au cours de laquelle ils disent voir du côté de la lésion un stimuli présenté du côté opposé à la lésion (Jacobs 1980). Finalement, le cortex pariétal postérieur semble être très important pour générer et maintenir des représentations ou des modèles internes de la configuration du corps, surtout s'il est en mouvement (Sirigu *et al.* 1999; Wolpert *et al.* 1998). En créant un dysfonctionnement transitoire du cortex pariétal postérieur par stimulation magnétique transcrânienne, Desmurget et ses collaborateurs (1999) ont émis l'hypothèse qu'il permettait de calculer une erreur motrice dynamique utilisée par les centres moteurs pour corriger les trajectoires.

b) Imagerie

Plusieurs études d'imagerie cérébrale confirment le rôle du cortex pariétal dans la planification et l'exécution de mouvements dans l'espace extrapersonnel (Roland *et al.* 1980a; Roland *et al.* 1980b; Kertzman *et al.* 1997). D'autres études plus spécifiques ont mis en évidence le rôle du cortex pariétal postérieur dans les fonctions décrites précédemment. Fink et ses collaborateurs ont montré que l'attention, qu'elle soit centrée sur l'objet ou sur l'espace, repose sur des réseaux impliquant les lobes pariétaux (Fink *et al.* 1997a). Son rôle dans les transformations visuomotrices (Kertzman *et al.* 1997) et surtout les aspects dynamiques des mouvements visuellement guidés tels que l'apprentissage visuomoteur (Inoue *et al.* 1997), l'adaptation prismatique (Clower *et al.* 1996) ou la reconnaissance d'objets vus sous des angles peu fréquents (Sugio *et al.* 1999) a été mis en évidence par les méthodes d'imagerie récentes.

4. Approche théorique des transformations de coordonnées

Quel que soit le système de coordonnées dans lequel l'information spatiale est représentée, il devrait exister dans un tel système une direction optimale le long de laquelle la décharge neuronale est maximale (Soechting et Flanders 1992). Pour comprendre le traitement cortical de l'information spatiale, il est indispensable de commencer par identifier le cadre de référence utilisé pour coder l'information. Les observations cliniques et expérimentales ont conduit les neurophysiologistes à rechercher les bases neuronales d'un codage non rétinien de l'espace dans le cortex pariétal postérieur. Ainsi, Andersen et ses collaborateurs (Andersen et Mountcastle 1983; Andersen *et al.* 1985; Andersen *et al.* 1990b) ont étudié l'activité des neurones pariétaux pendant que le singe fixe son regard sur un point lumineux et qu'un deuxième stimulus apparaît en un point de coordonnées rétinien donné. En déplaçant le point de fixation et la cible simultanément, ils conservent la position rétinienne de la cible et peuvent mettre en évidence les effets de la position de l'œil dans l'orbite sur la réponse des neurones au stimulus (voir Figure 7). Ces auteurs ont montré que les neurones du cortex pariétal postérieur du singe combinent la position de la cible visuelle sur la rétine et la position de l'œil dans l'orbite. Les réponses neuronales aux cibles visuelles sont modulées de façon linéaire par la position de l'œil dans l'orbite. Ce mécanisme a été proposé comme reflétant le codage de l'espace (Andersen 1995). Ces mêmes auteurs ont donc proposé un modèle de transformation de coordonnées depuis les entrées visuelles jusqu'à la sortie motrice (Andersen et Mountcastle 1983; Andersen *et al.* 1985; Andersen et Zipser 1988; Andersen *et al.* 1993; Andersen *et al.* 1997; Snyder *et al.* 1998; Batista *et al.* 1999). Selon cette hypothèse, les coordonnées rétiniennes de la cible sont combinées aux signaux de position de l'œil dans l'orbite puis aux signaux de position de la tête sur le tronc afin d'obtenir les coordonnées de la cible dans un repère centré sur le corps (voir Figure 8). Ce processus serait distribué au niveau d'une population grâce à la modulation par des signaux extrarétiniens des champs récepteurs rétinotopiques (Andersen *et al.* 1985; Andersen *et al.* 1993; Galletti *et al.* 1995; Galletti et Battaglini 1989). Cependant, il existe des exemples où ce processus n'est pas distribué. Une cellule isolée représente alors la position de la cible dans un repère centré sur la tête ou sur le corps (Galletti *et al.* 1995; Galletti *et al.* 1993; Duhamel *et al.* 1997). Les deux concepts ne sont pas mutuellement exclusifs car l'information générée par une population neuronale peut converger sur une cellule qui contient une représentation craniocentrique ou égocentrique. Effectivement, Andersen et ses collaborateurs (Zipser et Andersen 1988; Mazzoni *et al.* 1991a; Mazzoni *et al.* 1991b) ont créé un modèle de réseau de neurone dans lequel un signal de sortie contenant la position de la cible en coordonnées centrées sur le crâne se fait au

niveau d'une seule cellule de l'aire 7a. Il peut même exister au sein d'une même aire corticale un continuum entre les deux représentations (Duhamel *et al.* 1997).

5. Conclusion

Comme nous l'avons vu, les différentes régions du cortex pariétal postérieur sont impliquées dans la planification de mouvements de segments corporels différents. Les aires intrapariétales latérales sont plutôt impliquées dans les mouvements visuels alors que les aires intrapariétales médianes et antérieures sont préférentiellement impliquées dans les mouvements de transport du bras et de manipulation respectivement. A la suite des enregistrements électrophysiologiques de ces différentes aires, il a été suggéré que chaque subdivision du lobe pariétal postérieur a son propre système de coordonnées, approprié pour exécuter les mouvements représentés dans cette aire (Colby 1998). Il existe cependant des résultats récents allant à l'encontre de cette théorie en montrant que les mouvements de transport du bras peuvent être exécutés dans un système de coordonnées centré sur la rétine (Batista *et al.* 1999). Ce dernier modèle propose que le plan initial pour faire une saccade ou un mouvement du bras se fait dans différents réseaux de neurones mais toujours dans un repère rétinien. Si une saccade vient modifier la validité du plan alors une transformation de coordonnées s'opère et un plan en coordonnées centrées sur la tête, le corps ou le membre est disponible.

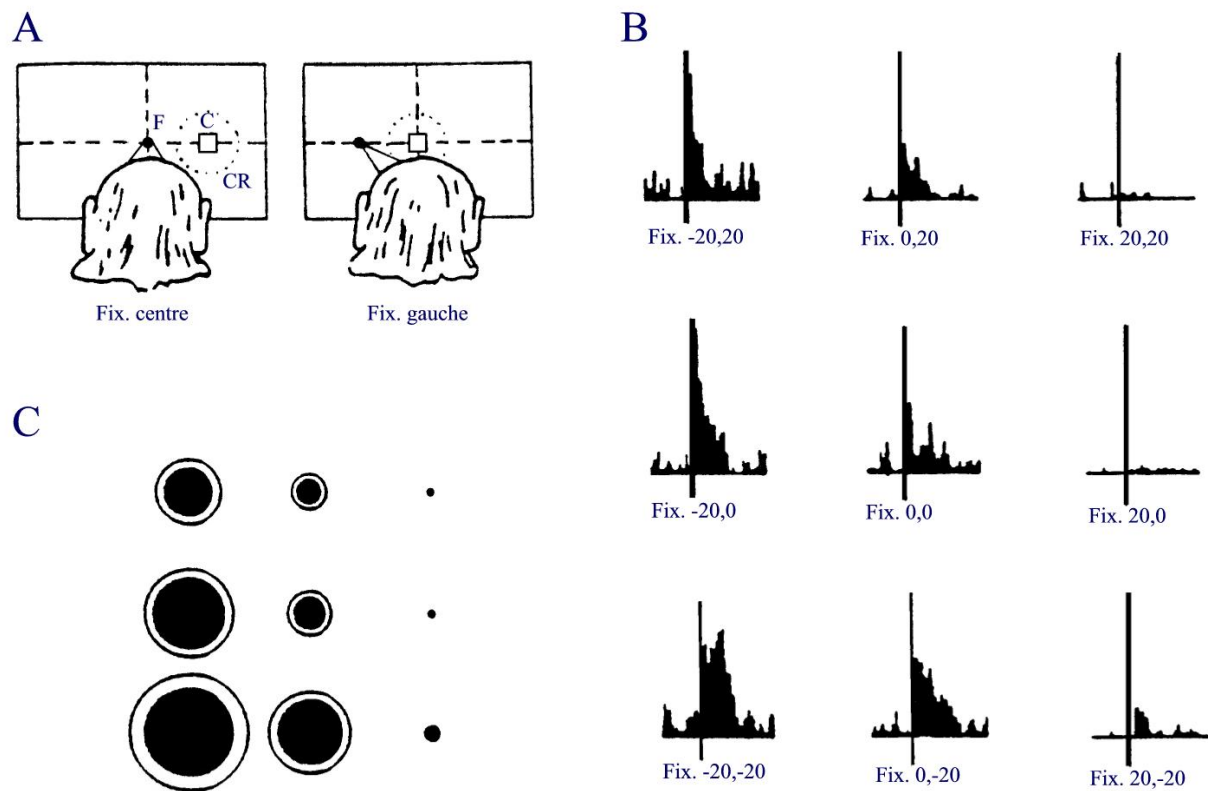


Figure 7. (A) Protocole expérimental utilisé. L'écran de projection et le singe sont vus de l'arrière. Le singe, avec la tête fixe, a le regard dirigé vers le point de fixation (F) placé sur une des neuf positions possibles. La cible (C) est alors toujours présentée avec les mêmes coordonnées rétinienne (centre du champ récepteur, CR). (B) Histogrammes construits à partir de 8 essais obtenus pour chaque position de regard et alignés sur l'apparition de la cible. (C) Représentation graphique de l'activité liée à la présentation du stimulus (rond plein) à laquelle est retranchée l'activité de base (anneau). *Tirée de Andersen 1995*

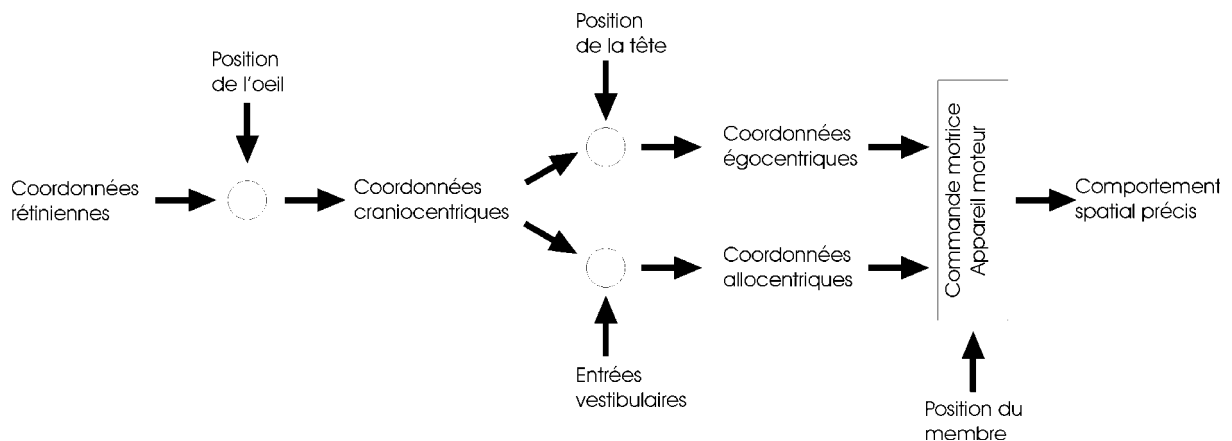


Figure 8. Modèle de transformations de coordonnées proposé par Andersen (1995). Les signaux de position de la tête peuvent être ajoutés aux coordonnées rétinienne pour obtenir des coordonnées centrées sur la tête. Des coordonnées centrées sur le corps ou sur le monde sont alors obtenues en ajoutant les signaux de position de la tête ou les entrées vestibulaires respectivement. Si le système moteur squelettique connaît l'état initial du membre, il peut alors programmer un comportement spatial orienté vers une cible. Les signaux sont ajoutés de façon séquentielle à des fins d'illustration seulement. *Tirée de Andersen 1995*

D. Neurobiologie du système cortical moteur. Rôle des cortex moteur et prémoteur

1. Subdivisions corticales du lobe frontal

Le cortex du lobe frontal est historiquement constitué de quatre vastes régions principales appelées cortex moteur primaire, cortex prémoteur, cortex préfrontal et cortex cingulaire antérieur (voir Figure 9). Les trois premières régions sont organisées en bandes verticales sur la surface latérale du lobe frontal et incluent la berge supérieure du sillon cingulaire. La dernière région est orientée horizontalement sur la face médiane du lobe frontal et inclut la berge inférieure du sillon cingulaire. Bien qu'elle ait évolué depuis, la distinction entre ces quatre régions s'est faite sur des bases cytoarchitecturales (Brodmann 1925). Le cortex moteur primaire (M1) est caractérisé par l'absence de cellules granulaires dans sa couche IV et une forte densité de cellules pyramidales (cellules de Betz) dans sa couche V. En avant de M1 se trouve l'aire 6 qui est aussi agranulaire mais contient peu de cellules pyramidales. En avant encore de l'aire 6 se trouve l'aire 8 dont la partie ventrale a été appelée aire 45. Les aires 6 et 8 forment le cortex prémoteur et ont par la suite subi des subdivisions supplémentaires. Le cortex préfrontal est rostral à l'aire 8 et possède une couche granulaire marquée. Chez le singe, le cortex préfrontal inclut les aires 9 à 14 et 46. Finalement, sur la surface médiane du lobe frontal et au dessous du sillon cingulaire se trouve le cortex cingulaire antérieur contenant les aires 24, 25 et 32 (Dum et Strick 1996).

Beaucoup de régions du lobe frontal sont considérées comme des aires motrices sur la base de différents critères. Les premiers critères sont anatomiques et portent sur l'observation dans ces aires de neurones corticospinaux (Dum et Strick 1991) et de connexions avec l'aire motrice primaire. L'enregistrement électrophysiologique de cellules dont l'activité est liée aux mouvements est un autre critère important. Bien que plusieurs aires des quatre principales régions du lobe frontal soient considérées comme motrices et impliquées dans la planification et le contrôle des mouvements visuellement guidés, nous avons vu qu'il existe des connexions privilégiées entre le cortex pariétal et le cortex prémoteur latéral qui peuvent rendre compte de l'organisation modulaire et de la rapidité des actions dirigées vers un but (voir Tanné 1998 pour revue). Nous ne décrivons donc dans ce chapitre que les cortex moteur primaire et prémoteur latéral. Ce choix, bien que partial et réducteur, nous permet de rester focalisés sur les notions de transformations visuomotrices et de contrôle moteur sans aborder les fonctions plus cognitives attribuées aux autres cortex frontaux.

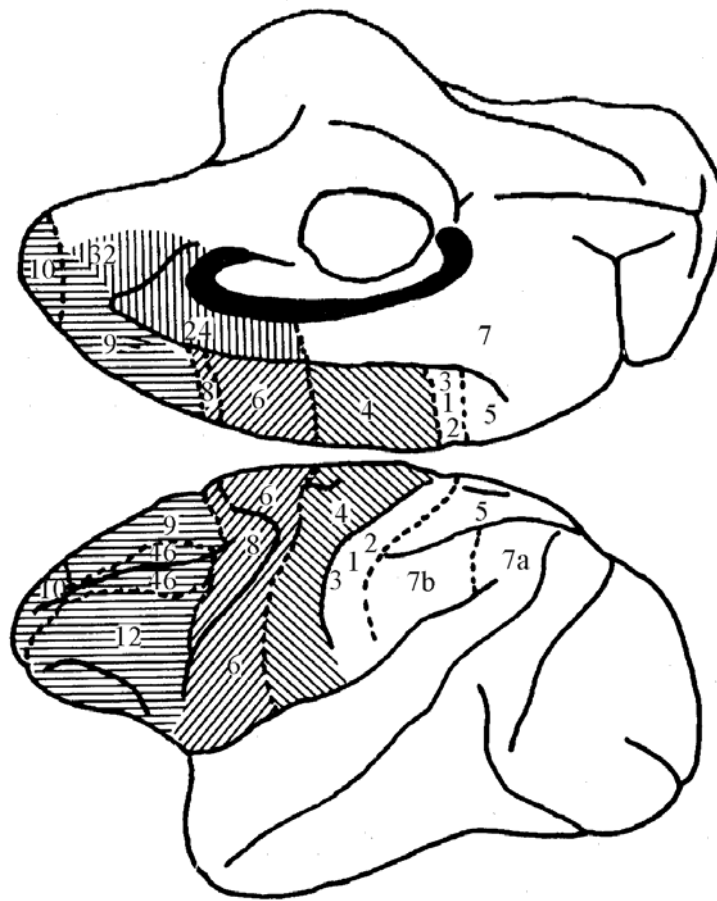


Figure 9. Lobe frontal. Vue médiane (haut) et latérale (bas) de l'hémisphère gauche de macaque montrant les quatre subdivisions fonctionnelles du lobe frontal: le cortex moteur (aire 4), le cortex prémoteur (aires 6 et 8), le cortex préfrontal (aires 9, 10, 12, 16 et 46) et le cortex cingulaire (aires 24 et 32). (Tirée de Passingham 1993)

2. Le cortex moteur primaire

a) Neuroanatomie

(i) Cytoarchitecture

Outre l'aspect agranulaire de son cortex, l'aire motrice primaire est caractérisée par la présence de très grosses cellules pyramidales, appelées cellules de Betz, dans sa couche V (Brodmann 1925). Il est possible de mettre ces cellules en évidence à l'aide de différentes techniques de coloration des enzymes (révélation enzymatique de la cytochrome oxydase ou de l'acétylcholine estérase par exemple), des corps cellulaires (corps de Nissl par le violet de Crésyl par exemple) ou de la myéline. Ces cellules pyramidales sont souvent groupées en petits amas parsemés le long de M1. Ils deviennent plus rares à mesure que l'on s'éloigne du cortex moteur primaire (Weinrich et Wise 1982). L'observation de la répartition des cellules de Betz est une des méthodes permettant de définir les limites séparant M1 des aires motrices secondaires qui l'entourent bien que les limites ainsi tracées soient plutôt des transitions

progressives (Weinrich et Wise 1982). Les cellules de Betz se trouvent dans une bande de cortex de 5 à 6 mm de largeur, rostrale au sillon central, qui s'étend depuis la ligne médiane de l'hémisphère et descend latéralement presque jusqu'au sillon latéral. Leur répartition n'étant pas uniforme, elle permet aussi de délimiter une région rostrale (M1r) et une région caudale (M1c) dans M1. *Connectivité sous-corticale et corticospinale*

L'aire motrice primaire échange des connexions avec un grand nombre de structures sous-corticales. La répartition de ces projections sur le noyau subthalamique ipsilatéral (Hartmann-von Monakow *et al.* 1978), les différents noyaux du mésencéphale (Hartmann-von Monakow *et al.* 1979) et des ganglions de la base (Tokuno *et al.* 1999) semble être topographique. Certaines afférences des ganglions de la base et du cervelet se font par les relais thalamiques (Rouiller *et al.* 1994b). Par contre, seule la partie de M1 contenant la représentation du membre supérieur se projette sur le colliculus supérieur (Fries 1985). Il existe aussi des projections du cortex moteur primaire sur certains noyaux du pons (Hartmann-von Monakow *et al.* 1981).

D'autre part, l'aire motrice primaire échange des projections réciproques avec divers noyaux thalamiques (Rouiller *et al.* 1998; Rouiller *et al.* 1999). M1 reçoit en effet de nombreuses afférences des noyaux ventrolatéraux et intralaminaires (Holsapple *et al.* 1991; Matelli *et al.* 1989; Schell et Strick 1984; Strick 1976) qui ont été confirmées par électrophysiologie (Aizawa et Tanji 1994) et quelques afférences du noyau médiodorsal (Matelli *et al.* 1989). Les efférences de M1 sur les noyaux thalamiques ventrolatéraux et intralaminaires (Künzle 1976) et sur le noyau médiodorsal (Akert *et al.* 1979) du thalamus ont été confirmée par traçage antérograde.

Enfin les neurones de M1 envoient des terminaisons axonales sur la moelle épinière. Ces connexions respectent bien évidemment une organisation topographique associant les représentations somatotopiques corticales avec les segments spinaux correspondant (Dum et Strick 1991; Dum et Strick 1996; He *et al.* 1993). Ces projections corticospinales peuvent dans certains cas connecter directement les motoneurones de la moelle épinière (Fetz *et al.* 1976; Fetz et Cheney 1978; Lawrence *et al.* 1985; Maier *et al.* 1993; Lemon *et al.* 1998; Rouiller *et al.* 1996; McKiernan *et al.* 2000; Maier *et al.* 1993; Lemon *et al.* 1998; Rouiller *et al.* 1996).

(iii) *Connectivité corticale*

La majeure partie des connexions de M1 s'effectue avec les aires corticales du lobe frontal (Ghosh *et al.* 1987; Muakkassa et Strick 1979; Godschalk *et al.* 1984). Ces afférences en provenance des aires motrices non primaires (aires prémotrices dorsale et ventrales et aire motrice supplémentaire) respectent l'organisation somatotopique. En plus des afférences frontales, M1 reçoit des projections denses des aires somatosensorielles (aires 3a, 1, 2 de Brodmann, et aire somatosensorielle secondaire) et des connexions moins importantes en provenance de l'aire 3b de Brodmann, du cortex pariétal postérieur et du cortex cingulaire (Ghosh *et al.* 1987; Godschalk *et al.* 1984). Il faut noter que les parties rostrales (M1r) et caudales de M1 (M1c) diffèrent par leur connexion en plus de leur cytoarchitecture. M1c est principalement connectée avec les aires somatosensorielles alors que M1r est fortement connectée avec les aires motrices non primaires et le cortex somatosensoriel. Bien que seule la partie de M1 contenant la représentation de la main ait été étudiée, les connexions interhémisphériques avec les aires motrices contralatérales sont plutôt modestes (Rouiller *et al.* 1994a). Finalement, M1 ne reçoit pas d'afférences directes en provenance des aires préfrontales et temporales.

b) Neurophysiologie

(i) *Représentation somatotopique*

Le cortex moteur primaire contient une représentation de l'ensemble des parties du corps (Woolsey *et al.* 1952). Cette représentation, appelée homuncule chez l'homme (voir Figure 10) et simiuscule chez le singe, a été mise en évidence par microstimulation intracorticale chez le singe (Woolsey *et al.* 1952) et par stimulation électrique de la surface du cortex chez l'homme (Penfield et Jasper 1954). La microstimulation intracorticale (Sessle et Wiesendanger 1982) consiste à insérer une microélectrode dans le cortex moteur et à faire passer des courants d'intensité faible ($<60\mu\text{A}$) pour évoquer des mouvements ou des contractions musculaires localisées (Asanuma et Rosen 1972b). Dans la partie la plus latérale de M1, on évoque par microstimulation des mouvements de la face, quelque fois bilatéraux. Lorsqu'on déplace la microélectrode plus latéralement, au niveau du genou du sillon arqué, il est possible d'évoquer des mouvements du membre supérieur contralatéral. Finalement, des stimulations de la partie la plus médiane évoquent des mouvements du tronc et du membre inférieur contralatéraux. Si ces pénétrations de l'électrode sont faites de façon perpendiculaire à la surface du cortex, les mouvements d'une seule partie du corps peuvent être évoqués. Asanuma et Rosen (1972a) en ont conclu que les neurones sont organisés en colonne. De

façon complémentaire à la microstimulation intracorticale, il est possible d'enregistrer les neurones moteurs pendant l'exécution passive ou active d'un mouvement particulier. L'enregistrement de l'activation neuronale concomitante à l'exécution des mouvements permet de dessiner une somatotopie identique à celle décrite par microstimulation (Evarts 1966; Evarts 1967; Gentilucci *et al.* 1988). L'observation de neurones liés à des mouvements relativement simples (des doigts uniquement par exemple), ainsi que l'utilisation de courants de microstimulation d'intensité basse pour évoquer des mouvements, permet de définir assez nettement la limite rostrale de M1, en particulier au niveau de sa frontière avec les aires prémotrices situées rostralement (Gentilucci *et al.* 1988; Hepp-Reymond *et al.* 1994). Une méthode non invasive, la tomographie par émission de positons (TEP), permet de redessiner l'homoncule chez l'homme et donc de localiser M1 (Fink *et al.* 1997b).

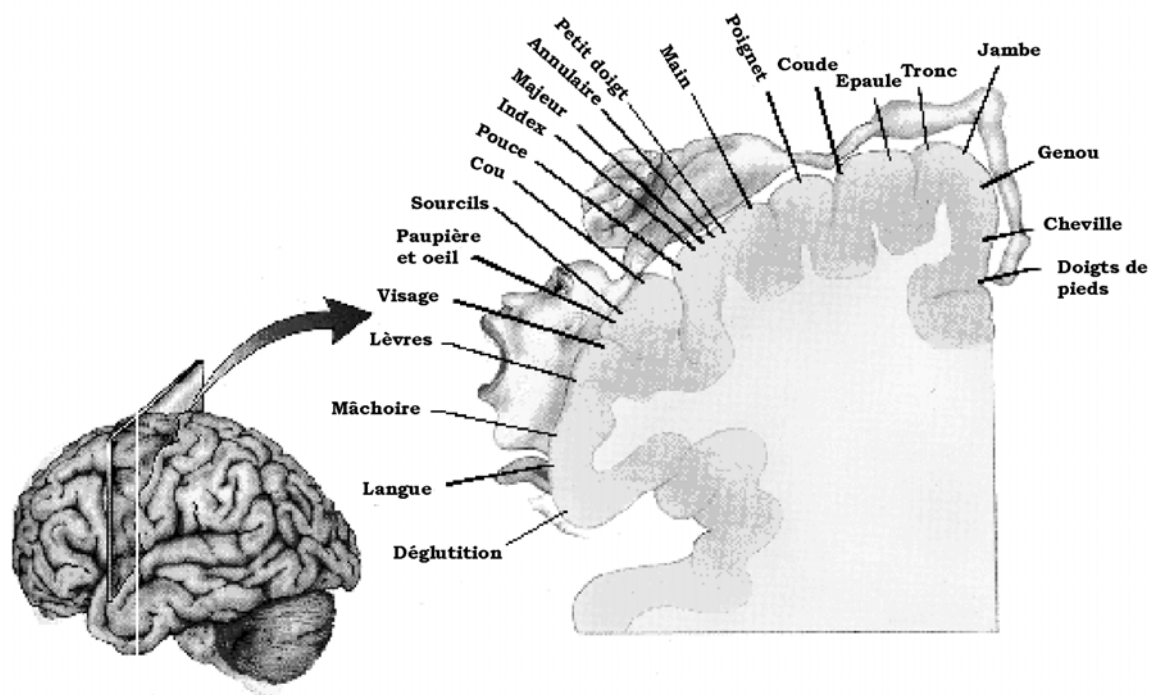


Figure 10. Schéma de l'homoncule. Gauche: vue latérale de cerveau humain. Droite: partie supérieure d'une coupe frontale de l'hémisphère gauche passant au niveau de M1. La représentation de l'ensemble des parties du corps est distribuée sur la surface de M1. Les mains et le visage occupent plus de surface corticale que le reste du corps.

(ii) Signaux sensoriels afférents

Les enregistrements unitaires effectués dans le cortex moteur primaire montrent qu'il existe des afférences sensorielles importantes. Tout d'abord, les neurones de M1 déchargent lors de stimulations tactiles superficielles ou profondes et lors de mouvements articulaires passifs (Asanuma et Rosen 1972a; Fromm *et al.* 1984; Evarts et Fromm 1977). Les auteurs ont

remarqué que, pour une même partie du corps, les champs récepteurs tactiles ou articulaires et les mouvements évoqués par microstimulation sont représentés dans les mêmes régions du cortex moteur (Wiesendanger *et al.* 1985). Il existe donc une adéquation spatiale entre les représentations motrices et sensorielles qui suggère l'existence d'un circuit en boucle entre le cortex moteur primaire et la périphérie (Asanuma et Rosen 1972a; Hepp-Reymond *et al.* 1994). Il existe en outre des réafférences sensorielles lors de l'exécution d'un mouvement volontaire (Evarts et Fromm 1977). Bauswein et ses collaborateurs ont mis en évidence l'existence de ces réafférences sensorielles en 15 à 50 ms; ce qui permettrait le contrôle en ligne du mouvement (Bauswein *et al.* 1991). Cette même équipe a aussi montré qu'il existe une modulation de l'activité préparatoire du mouvement par la position initiale de la main (Bauswein et Fromm 1992). Ces deux expériences suggèrent que les signaux proprioceptifs en provenance du bras sont intégrés dans les processus de planification du mouvement dans le cortex moteur primaire. En plus des afférences somatosensorielles ou proprioceptives, il semble que certains neurones de M1 répondent à la présentation d'une information visuelle (Wannier *et al.* 1989). Georgopoulos et ses collaborateurs avaient d'ailleurs déjà remarqué les effets rapides d'un changement de position de la cible sur l'activité liée la planification du mouvement du bras dans M1 (Georgopoulos *et al.* 1983).

(iii) *Rôle dans le contrôle moteur*

L'observation de patients présentant des lésions du cortex moteur et la présence de cellules pyramidales projetant directement sur les motoneurones de la moelle épinière sont des indices forts concernant le rôle de M1 dans le contrôle moteur. Dès que l'enregistrement unitaire fut possible sur des singes en comportement, l'activité de ses cellules a pu être corrélée à l'exécution de mouvements (Evarts 1967; Evarts *et al.* 1971; Evarts 1972; Evarts 1975). Par la suite, l'utilisation de tâches de plus en plus sophistiquées a permis de corréler l'activité des cellules précentrales avec différents paramètres du mouvement.

◆ Préparation ou exécution

Par l'introduction de délais entre l'instruction et l'initiation des actions, il est possible de dissocier les phases de préparation et d'exécution des mouvements. Les enregistrements électrophysiologiques réalisés lors de tâches comportementales incluant de tels délais ont permis de corréler l'activité des neurones de M1 avec l'exécution motrice, mais aussi avec la préparation du mouvement (Tanji et Evarts 1976; Thach 1978; Georgopoulos *et al.* 1989; Alexander et Crutcher 1990b; Aizawa et Tanji 1994) et l'apparition du stimulus donnant l'instruction (Evarts 1966; Kermadi *et al.* 1998; Tanji et Evarts 1976; Lamarre *et al.* 1983; Wannier *et al.* 1989). Cependant, il semble exister dans M1 un gradient fonctionnel rostro-

caudal, de sorte que les neurones liés à la préparation uniquement sont dans la partie rostrale alors que ceux liés à l'exécution sont dans la partie caudale et ceux présentant les deux types d'activité se trouvent en position intermédiaire (Johnson *et al.* 1996; Johnson et Ferraina 1996; Shen et Alexander 1997a; Shen et Alexander 1997b).

◆ Paramètres cinématiques ou dynamiques

Les termes « posture » et « mouvement » s'appliquent à différents niveaux de représentation du mouvement. Dans le sens le plus général, ils distinguent l'état immobile de l'état mobile du bras, indépendamment de toute mesure. Ils peuvent aussi décrire les aspects cinématiques de ces deux états (configuration du bras immobile, trajectoire et vitesse du bras mobile) ou finalement les paramètres dynamiques (forces et activités musculaires) qui permettent d'atteindre ces deux états. Evarts (1968; 1969) fut le premier à étudier si les cellules du cortex moteur étaient principalement liées à la direction et à l'amplitude des forces ou des couples de forces nécessaires pour produire un mouvement (dynamique) ou à la direction d'un mouvement, sa vitesse, etc., indépendamment des forces impliquées (cinématique). Plusieurs études portant sur des mouvements n'impliquant qu'une seule articulation ont confirmé que la décharge de nombreuses cellules du cortex moteur varie avec le niveau de contraction du muscle, les forces ou les couples de forces produits et leurs dérivées (Humphrey *et al.* 1970; Humphrey 1972; Evarts *et al.* 1983; Fromm 1983). La relation entre la force musculaire et l'activité neuronale est très claire pour les cellules projetant de façon monosynaptique sur les motoneurones spinaux (Evarts 1968; Cheney et Fetz 1980) et s'applique pour différentes valeurs de force selon les cellules (Hepp-Reymond *et al.* 1978; Hepp-Reymond *et al.* 1994; Wannier *et al.* 1991; Hepp-Reymond *et al.* 1999). Cependant, il existe des études qui nuancent ces observations et montrent que de nombreuses cellules de M1 peuvent aussi refléter la direction du futur mouvement (Thach 1978). Georgopoulos et ses collaborateurs ont examiné plus systématiquement, en utilisant huit directions plutôt que deux opposées, la relation existant entre l'activité des cellules de M1 et la direction du mouvement (Georgopoulos *et al.* 1982). L'expérience consiste à enregistrer des neurones dans le cortex moteur de singe entraînés à pointer vers huit cibles disposées en cercle dans un plan. Les résultats montrent que la décharge des neurones de M1 est maximale pour une direction (préférence directionnelle) et varie de façon sinusoïdale autour de cette direction préférée. Comme la préférence directionnelle n'est pas précise, une cellule isolée ne peut pas permettre le codage fiable d'un mouvement. Les auteurs ont donc proposé l'hypothèse d'un codage vectoriel par population (voir Georgopoulos 1995; Georgopoulos *et al.* 1986 pour revues). Dans cette hypothèse, chaque cellule du cortex moteur primaire contribue à l'exécution d'un

mouvement dans une direction donnée avec un poids d'autant plus important que cette direction est proche de la direction préférée de la cellule. Cette hypothèse a été confirmée lorsque les singes effectuent des mouvements dans l'espace (Schwartz *et al.* 1988; Georgopoulos *et al.* 1988; Caminiti *et al.* 1990b) et semble toujours valide lors de l'étude du vecteur de population calculé en temps réel lors de l'exécution de dessins (Schwartz 1994; Schwartz et Moran 1999; Moran et Schwartz 1999a; Moran et Schwartz 1999b; Schwartz 1993; Georgopoulos 1995 pour revue). Cependant, il existe des alternatives au codage vectoriel par population (Kalaska et Crammond 1992; Loeb *et al.* 1996). Tout d'abord, Mussa-Ivaldi (1988) a montré que les résultats obtenus par Georgopoulos et ses collaborateurs peuvent aussi rendre compte d'un codage des variables d'état des muscles (longueur des muscles). De plus, il existe de nombreuses études basées sur la dissociation des décharges neuronales liées à la cinématique de celles liées à la dynamique du mouvement montrant que les activations neuronales reflètent aussi des variables d'état des muscles. En général, elles consistent à demander à un singe entraîné d'exécuter un même mouvement, ce qui permet de conserver la cinématique inchangée, tout en modifiant les paramètres dynamiques. Il est par exemple possible d'ajouter une charge (Kalaska *et al.* 1989) ou de changer la configuration du membre (Scott et Kalaska 1995; Scott et Kalaska 1997; Kakei *et al.* 1999) lors de la planification ou de l'exécution d'un même mouvement. Une autre série d'expériences est basée sur une dissociation entre le déplacement du curseur vu à l'écran et le mouvement du manipulandum qui provoque ce déplacement (Crutcher et Alexander 1990; Alexander et Crutcher 1990a). Lors de certains essais le mouvement des deux est cohérent alors que pour d'autres essais, le mouvement est opposé. Les résultats obtenus dans toutes ces expériences soulignent le rôle important des paramètres dynamiques dans la décharge des neurones de M1. Les auteurs concluent en général à l'existence de deux groupes de cellules (Crutcher et Alexander 1990; Alexander et Crutcher 1990a; Kakei *et al.* 1999). Il existe donc un consensus pour dire qu'il est possible de trouver des cellules du cortex moteur primaire liées au maintien d'une posture comme à l'exécution d'un mouvement et que les décharges neuronales liées aux deux états sont plus importantes pour une direction donnée de l'espace bidimensionnel (Werner *et al.* 1991; Bauswein *et al.* 1991) ou tridimensionnel. Il semble cependant que les cellules liées au maintien de la posture soient plus fréquentes dans la partie caudale de M1 que dans sa partie rostrale ou dans les aires motrices situées en avant (Crammond et Kalaska 1996).

Les décharges des cellules de M1 ne montrent pas de relation très consistante avec d'autres paramètres cinématiques tels que la vitesse ou l'accélération du mouvement (Humphrey *et al.* 1970; Hamada et Kubota 1979). Il existe cependant des études plus récentes montrant que la

vitesse du mouvement en cours est représentée dans l'activité des neurones de M1 (Schwartz et Moran 1999; Moran et Schwartz 1999b). Selon certains auteurs, la distance et la position de la cible semblent aussi se refléter dans la décharge des cellules du cortex moteur primaire (Fu *et al.* 1993) de façon séquentielle (Fu *et al.* 1995).

(iv) *Mouvement visuellement guidé*

Les transformations visuomotrices n'expliquent pas comment la représentation spatiale de la cible du mouvement est transformée en un ensemble approprié d'activations musculaires. Ces activations permettront le transport du membre le long d'une trajectoire spécifique jusqu'à la position désirée (Soechting et Lacquaniti 1981; Lacquaniti *et al.* 1986; Morasso 1981). Le système de référence utilisé, comme les mécanismes par lesquels la direction du mouvement (cinématique) doit être convertie en couples de forces nécessaires pour produire le mouvement (dynamique) ne font toujours pas l'objet d'un consensus. Tous les modèles proposés (voir le paragraphe « Formation de la trajectoire » en page 19) et tous les cadres de référence peuvent être avalisés par les décharges des neurones de M1 (voir Kalaska 1991; Kalaska et Crammond 1992; Kalaska *et al.* 1997 pour revues). Il est de plus possible qu'il existe des différences importantes entre la représentation du mouvement au niveau de la cellule et au niveau de la population. Un exemple de ce phénomène provient de l'étude menée par Caminiti et ses collaborateurs (1990b) sur des mouvements parallèles exécutés depuis des points de départ et d'arrivée différents. Cette étude permet de dissocier la trajectoire, variable extrinsèque qui reste constante, des variables intrinsèques associées à ces mouvements différents. Les auteurs ont montré que les préférences directionnelles des cellules de M1 changent avec la rotation de l'épaule alors que le vecteur de population reste aligné avec la trajectoire du mouvement.

c) Neuropsychologie

(i) *Lésions*

Une lésion du cortex moteur primaire ou de sa voie de sortie majeure, le tractus corticospinal, entraîne différents problèmes moteurs selon la localisation exacte du dommage. Le plus souvent, il est possible d'observer les caractéristiques principales du syndrome pyramidal: faiblesse du membre contralatéral particulièrement importante pour les segments distaux, dextérité manuelle altérée, spasticité et réflexe de flexion spinale nociceptif exagéré. L'observation chez le singe de lésions définitives ou temporaires de M1 provoque des déficits équivalents (Passingham *et al.* 1978; Rouiller *et al.* 1997; Liu et Rouiller 1999). D'autres études ont impliqué le cortex moteur primaire dans la sélection et la coordination de l'activité

musculaire plutôt que dans le seul contrôle de muscles isolés. En effet, selon ces travaux, la lésion de la représentation du bras dans M1 altère spécifiquement les mouvements du poignet controlatéral dans des directions nécessitant la coactivation de différents muscles (Hoffman et Strick 1995).

(ii) *Imagerie*

Plusieurs études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont montré une activation de M1 en relation avec des mouvements des différentes parties du corps. Les tâches utilisées impliquaient des mouvements des doigts (Roland *et al.* 1982), de la main (Roland *et al.* 1980b) ou de la main et du pied (Ingvar et Philipson 1977) et montraient une forte activation de M1. Des données récentes montrent que M1 peut aussi être activée lors de l'imagination d'actions (Roth *et al.* 1996) ou lors de l'observation d'actions possibles (Stevens *et al.* 2000). Une mesure de l'activité de M1 lors d'une tâche visuomotrice a finalement confirmé chez l'homme son activation précoce et systématique par les stimuli visuels (Endo *et al.* 1999).

3. Le cortex prémoteur latéral

A partir de 1919, le cortex prémoteur fut considéré comme une région cytoarchitectoniquement hétérogène, dans laquelle coexistent plusieurs représentations motrices (Vogt et Vogt 1919; Walshe 1935; Fulton 1935). Par contre, comme le montre la figure 11, son découpage anatomique présentait un certain nombre de divergences (Vogt et Vogt 1919; von Bonin 1944; von Bonin et Bailey 1947). La première frontière se situe proche de la ligne médiane du cerveau et délimite sur la face interne de l'hémisphère l'aire motrice supplémentaire propre (AMS) et la partie rostrale à l'AMS (pré-AMS). La seconde limite est une ligne passant par le genou du sillon arqué et parallèle à la ligne médiane qui sépare sur la face latérale de l'hémisphère les zones prémotrices ventrale (PMv) et dorsale (PMd). Toutes ces zones se distinguent l'une de l'autre par leur cytoarchitecture (Barbas et Pandya 1987), leurs connexions corticocorticales (Godschalk *et al.* 1984; Matelli *et al.* 1986; Kurata 1991; Dum et Strick 1991) et leurs propriétés électrophysiologiques (Boussaoud et Wise 1993a; Kurata 1993). Certains auteurs (Barbas et Pandya 1987; Matelli *et al.* 1985) ont en outre déterminé de multiples subdivisions anatomiques au sein de chacune des zones du cortex prémoteur latéral (Figure 11). Un autre argument en faveur d'une dissociation entre ces différentes zones prémotrices provient de l'étude de leur origine phylogénétique et embryogénique. En effet, PMd appartient aux aires d'origine hippocampique, tandis que PMv

dérive du cortex piriforme. Ces deux aires prémotrices, bien que contiguës, appartiendraient donc à des systèmes qui ont évolué différemment.

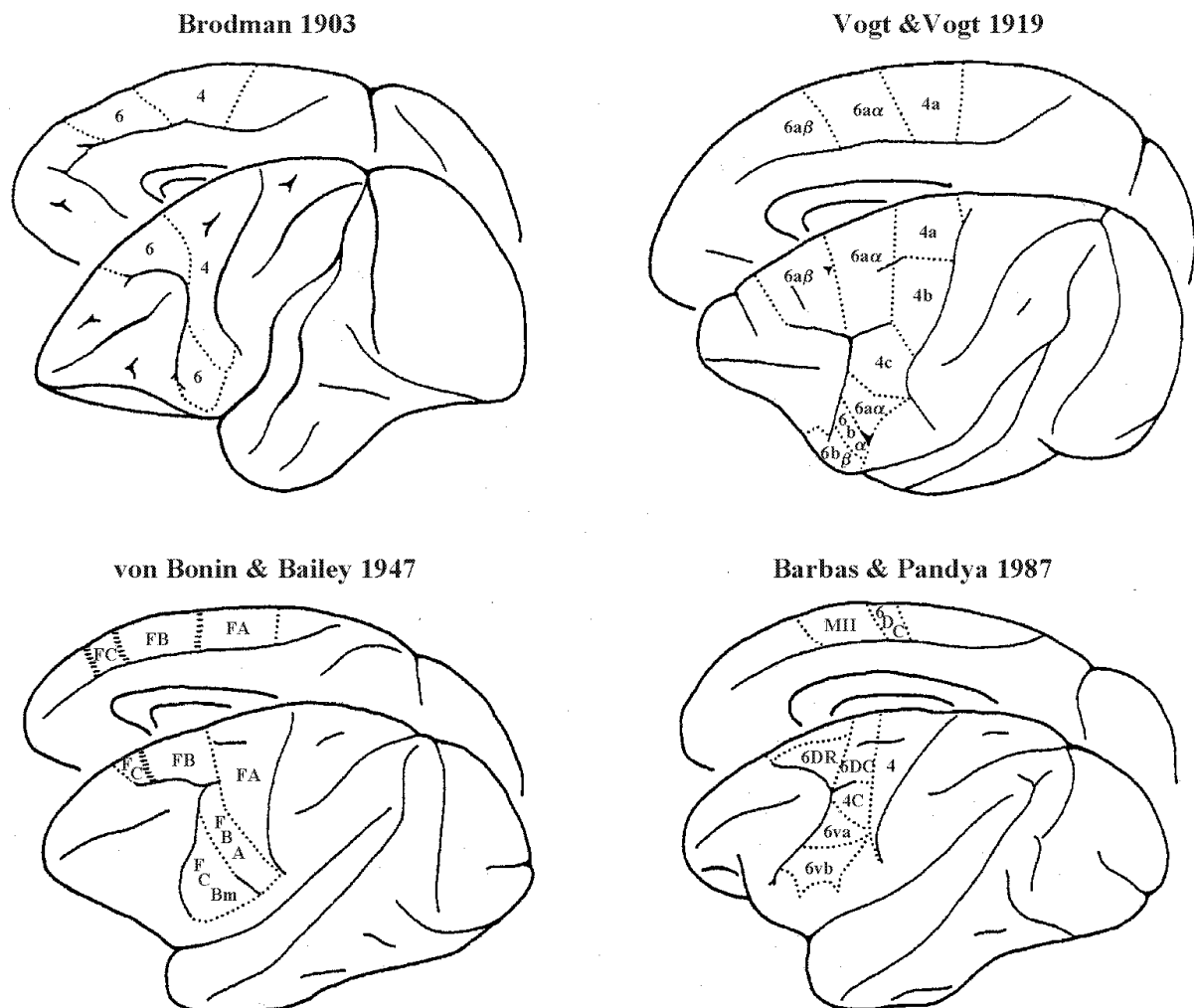


Figure 11. Découpage du cortex frontal agranulaire selon quatre cartes cytoarchitectoniques. Les lignes pointillées indiquent les bordures entre les aires. (Tirée de Matelli et al. 1991)

a) Neuroanatomie

(i) Cytoarchitecture

Le premier élément permettant de distinguer le cortex prémoteur (PM) du cortex moteur primaire (M1) est la disparition progressive de la couche V contenant les cellules pyramidales entre les deux aires (Weinrich et Wise 1982). Un deuxième élément de distinction est la présence dans PM de quelques cellules granulaires, surtout dans sa partie rostrale. Plusieurs techniques telles que le marquage de la cytochrome oxydase (Matelli *et al.* 1985), la

coloration de Nissl (Vogt et Vogt 1919; von Bonin et Bailey 1947; Matelli *et al.* 1991), la révélation argentique de la myéline (Barbas et Pandya 1987) ou le marquage radioactif des récepteurs (Geyer *et al.* 1998) ont permis de subdiviser le cortex prémoteur en au moins 6 régions distinctes, dénommées différemment selon les auteurs. La région dorsale médiane est séparée en 2 aires appelées F3 et F6 par Matelli et ses collaborateurs (1985) correspondant respectivement à l'AMS et la pré-AMS. La région latérale est séparée en 4 aires dont les 2 plus dorsales (F2 et F7 de Matelli) correspondent à PMdc (aire prémotrice dorsale caudale) et PMdr (aire prémotrice dorsale ventrale). Cette région latérale semble provenir, d'un point de vue phylogénétique et embryogénique, de l'hippocampe. Finalement, la région latérale ventrale (PMv) qui provient du cortex piriforme est elle même divisée en F4 et F5 correspondant à PMvc (caudal) et PMvr (rostral) (voir Figure 12). Le tableau comparatif des classifications proposé (Tableau 2) est approximatif et n'a pour seul but que d'aider le lecteur à passer d'une classification à l'autre. Un exemple de son imperfection est le découpage de PMv. Barbas et Pandya (1987) ainsi que Vogt et Vogt (1919) ont découpé PMv dans l'axe médiolatéral alors que von Bonin & Bailey (1947) et Matelli et al. (1985) ont fait un découpage dans l'axe rostro-caudal. Il est donc impossible de faire correspondre strictement ces différentes classifications. Ces différences peuvent s'expliquer par des conditions expérimentales distinctes. En effet, les techniques utilisées pour délimiter ces régions ne sont pas les mêmes et plusieurs espèces de singes ont servi de modèles. De plus, il semble y avoir un consensus pour dire que les limites, dans la plupart des cas et quelles que soient les techniques utilisées, ne sont pas abruptes mais plutôt graduelles; ce qui rend leur identification plus difficile. Notons que chez l'homme (Baleydier *et al.* 1997), comme chez le singe (Lawrence *et al.* 1985) une technique immuno-histochimique récente utilisant l'anticorps monoclonal SMI-32, dirigé contre des protéines constitutives des neurofilaments, a également permis de mettre en évidence les parties rostrale et caudale de l'aire 6 dorsale et médiale.

Dans la suite de cet exposé, nous considérerons le plus souvent la nomenclature usuelle (M1, PMd, PMv, PMdr, PMdc, PMvr, PMvc, etc.) car elle nous paraît plus simple à utiliser, mais aussi en raison de son utilisation plus courante dans la littérature.

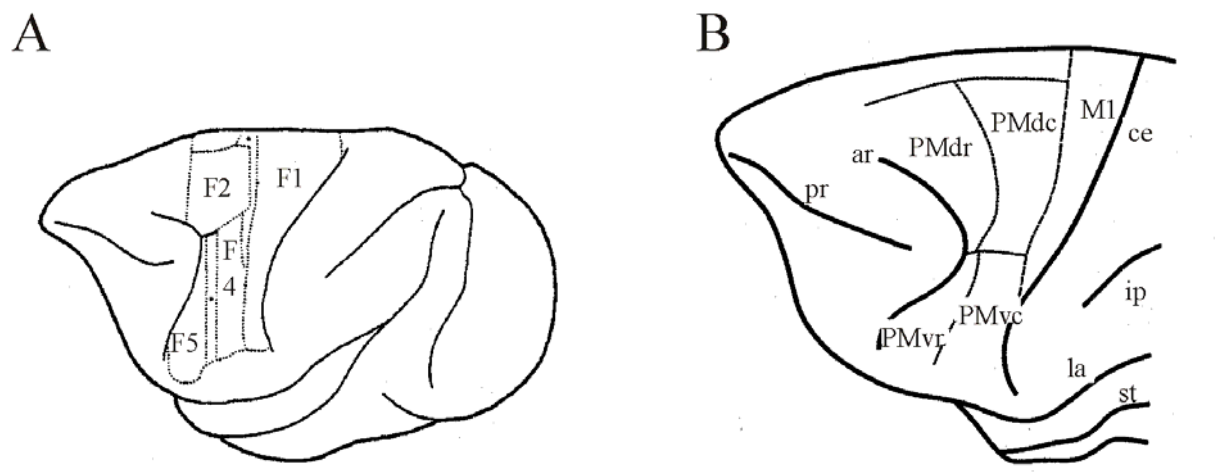


Figure 12. (A) Découpage anatomique du cortex frontal agranulaire d'après l'étude histochimique de Matelli et al (1985). (B) Découpage anatomique du cortex frontal agranulaire le plus couramment utilisé dans la littérature. Abréviations des noms de sillons: pr – principal, ar – arqué, ce – central, ip – intrapariétal, la – latéral, st – supérieur temporal.

(ii) Représentation somatotopique

Bien qu'il soit nécessaire d'utiliser des seuils de stimulation en général plus élevés (compris entre 10 et 50 μ A) que dans M1, il est possible d'évoquer des mouvements par stimulation intracorticale dans PM. Le cortex prémoteur latéral contient une représentation somatotopique de la moitié controlatérale du corps, organisée presque parallèlement à celle du cortex moteur primaire (Sessle et Wiesendanger 1982; Weinrich et Wise 1982; Godschalk *et al.* 1995). La représentation du membre inférieur se situe en avant de la partie médiale du sillon central et semble être commune à PM, M1 et AMS. On trouve ensuite, en se déplaçant rostralement et latéralement, une représentation du membre supérieur puis des structures orofaciales. Il est aussi possible d'évoquer, avec des seuils très bas (5 à 10 μ A), des mouvements oculaires en stimulant la partie rostrale du sillon arqué ainsi que la région caudale à la pré-AMS (Schlag et Schlag-Rey 1992; Bruce *et al.* 1985; Mitz et Godschalk 1989). La première de ces deux régions correspond à l'aire oculogyre frontale ou FEF (frontal eye field; Huerta *et al.* 1986) et la seconde à l'aire oculogyre supplémentaire ou SEF (supplementary eye field; Godschalk *et al.* 1995).

	Classification usuelle	Matelli, 1985	Vogt & Vogt, 1919	Von Bonin & Bailey, 1947	Barbas & Pandya, 1987	Caractéristiques
	M1	F1	4a et 4b	FA	4	Pas de couche IV Lamination pauvre Cellules pyramidales sur plusieurs niveaux dans la couche V
Médial	AMS	F3	partie médiale de 6a α	FB	MII	Lamination pauvre Densité cellulaire importante dans les couches III et Va Pas ou peu de cellules pyramidales
	pré-AMS	F6	partie médiale de 6a β	FC		Lamination claire Couche V marquée Absence de Vb Couche IV naissante
Dorsal ou supérieur	PMdc	F2	partie latérale de 6a α	FB	6DC	Lamination pauvre Cellules pyramidales rares et dispersées, sur un seul niveau Myélinisation dense et présence d'une large bande externe de Baillarger
	PMdr	F7	Partie latérale de 6a β	FC	6DR	Couche V marquée Existence de VIa et VIb Couche IV naissante
Ventral	PMvc	F4	partie latérale ventrale de 6a α + 4C	FBA	6Va + 4C	Concentration enzymatique dans sa couche V plus importante
	PMvr	F5	6b α	FCBm	6Vb	Concentration progressivement croissante de la couche II à la fin de la couche III rendant la frontière floue entre ces deux couches corticales.

Tableau 2. Nomenclatures des subdivisions du gyrus précentral définies par différents auteurs. La colonne de droite récapitule les caractéristiques spécifiques à chaque subdivision.

(iii) *Connectivité corticale*

Le cortex prémoteur latéral est connecté à un grand nombre d'aires corticales des lobes frontal et pariétal, mais pas ou peu avec les lobes temporal et occipital. Nous nous attacherons ici à dégager les connexions des quatre subdivisions du cortex prémoteur latéral (PMdc, PMdr, PMvc, PMvr) entre elles mais aussi avec le reste des aires motrices (M1, AMS, pré-AMS et aires cingulaires) puis les connexions extrinsèques qu'elles entretiennent avec les lobes frontal et pariétal ainsi que les structures sous corticales.

◆ Connexions avec les aires motrices

Une des caractéristiques des aires prémotrices est qu'elles projettent sur l'aire motrice primaire (Dum et Strick 1991). Ainsi, toutes les subdivisions du cortex prémoteur latéral, à l'exception de PMdr selon Barbas et Pandya (1987), projettent sur M1. Ces projections s'organisent entre des régions contenant la même représentation somatotopique (Godschalk *et al.* 1984; Rouiller *et al.* 1994a) et montrent une ségrégation assez nette des territoires de projection des parties ventrale (PMv) et dorsale (PMd) sur M1 (Barbas et Pandya 1987). De façon plus précise, l'injection d'un isotope radioactif antérograde dans *PMdc* entraîne un marquage de la berge rostrale du sillon central et du gyrus précentral adjacent, au niveau de la partie supérieure de M1. La partie la plus rostrale de *PMv*, comprenant la berge postérieure du sillon arqué inférieur et une portion du gyrus adjacent, envoie une projection en dessous du niveau du genou arqué, dans le sillon central et sur la convexité voisine (Barbas et Pandya 1987).

Les connexions de M1 avec la partie latérale du cortex prémoteur semblent toutes être réciproques puisque PMdc, PMvc et PMvr reçoivent des efférences de M1. Après injection de HRP dans la région de *PMdc* en avant et autour du sillon précentral supérieur, plusieurs études (Barbas et Pandya 1987; Kurata 1991) montrent un marquage de la partie de M1 se situant en face et au dessus du niveau du genou arqué, dans la berge rostrale du sillon central et sur le gyrus adjacent. Seul PMdr semble peu ou pas connecté avec M1 (Ghosh et Gattera 1995). *PMvc* reçoit des projections de la partie la plus latérale de M1. Il semble que les projections de M1 sur *PMvr* soient organisées en oblique, la partie la plus latérale de *PMvr* étant connectée à la représentation de la face de M1, alors que la partie de *PMvr* la plus proche du genou du sillon arqué est connectée à la région contenant la représentation de la main de M1 (Godschalk *et al.* 1984; Muakkassa et Strick 1979; Kurata 1991).

Les connexions intrinsèques au cortex prémoteur latéral sont nombreuses mais sont, en raison des controverses sur le découpage anatomique de PM, difficiles à résumer. Matelli et collaborateurs (Matelli *et al.* 1984) ont montré que ces connexions ne suivent pas une

organisation somatotopique mais tendraient au contraire à connecter des aires de représentation somatotopique différentes. Ainsi, l'aire de la main de PMvr se connecterait à l'aire de la bouche de PMvr et l'aire de la jambe de PMdc. Plusieurs études (Ghosh et Gattera 1995; Barbas et Pandya 1987; Kurata 1991) ont montré que les connexions entre les parties rostrale et caudale de PMd sont denses. A l'inverse, les connexions entre PMd et PMv sont plutôt rares (Ghosh et Gattera 1995). Les auteurs, dans cette même étude, confirment que des représentations somatotopiques différentes sont connectées au sein de chacune des parties dorsale et ventrale de PM.

Les cortex PMd et PMv sont connectés avec toutes les aires motrices médiales (AMS, pré-AMS) et cingulaires mais avec une topographie différente. *PMdc* projette sur PMdr, pré-AMS, AMS et l'aire motrice cingulaire (AMC) et reçoit des projections de PMdr et des aires 23 et 24 du gyrus cingulaire. Quelques cellules marquées par un traceur rétrograde injecté dans PMdc ont aussi été trouvées dans PMv (Kurata 1991). *PMdr* semble être la partie du cortex prémoteur latéral la moins connectée aux aires motrices. Elle partage des connexions réciproques avec PMdc, pré-AMS et l'aire cingulaire 24 (Barbas et Pandya 1987; Kurata 1991) et reçoit des afférences de FEF. *PMv*, outre sa riche connectivité intrinsèque, présente principalement des connexions topographiquement organisées avec AMS (Matelli *et al.* 1986). D'autres auteurs (Kurata 1991; Barbas et Pandya 1987; Ghosh et Gattera 1995) ont aussi étudié les connexions de PMv (principalement sa partie rostrale) et ont trouvé des efférences vers PMdr, pré-AMS et l'aire 24 et des afférences de AMS, pré-AMS et du cortex cingulaire. D'après Ghosh et Gattera (1995), toutes les aires prémotrices latérales reçoivent des afférences de SEF.

◆ Connexions avec le cortex préfrontal

PMdc est la seule partie du cortex prémoteur latéral sans relations avec le cortex préfrontal. *PMdr* est interconnecté avec les aires 46, 9 et 8 du cortex préfrontal dorsolatéral (Barbas et Pandya 1987; Ghosh et Gattera 1995; Lu *et al.* 1994). La partie la plus dorsomédiane du cortex prémoteur latéral (*SEF*), reçoit des afférences du FEF principalement mais aussi d'autres aires préfrontales (Luppino *et al.* 1990). Lu et collaborateurs (1994) ont trouvé, après injection d'un traceur rétrograde dans l'aire 46, que le site majeur d'interaction entre le cortex préfrontal et les aires prémotrices est le cortex prémoteur ventral. Ainsi, *PMvr* est interconnecté avec les parties ventrale et dorsale du cortex préfrontal (aires 46 et 12), en particulier autour du sillon principal (Barbas et Pandya 1987).

◆ Connexions avec le lobe pariétal

Le cortex prémoteur latéral est très largement connecté avec les aires pariétales. Les connexions afférentes proviennent d'aires somatosensorielles non primaires du gyrus postcentral, de la berge supérieure du sillon intrapariétal et d'aires situées sur le bord dorsomédian et sur le mur médian de l'hémisphère (Chavis et Pandya 1976). D'après une étude de Cavada et Goldman-Rakic (1989b), chaque subdivision du cortex prémoteur est connectée avec un ensemble unique d'aires pariétales. La partie dorsale du cortex prémoteur est principalement connectée avec la partie médiale du lobe pariétal (aire 7m) et l'aire 5 (Jones *et al.* 1978; Kurata 1991) alors que la partie ventrale est plutôt connectée avec la partie antérieure du lobule pariétal (aire 7b) et la berge postérieure du sillon intrapariétal (aire 7ip), mais aussi l'aire 5 et l'aire somatosensorielle secondaire SII (Kurata 1991).

Plus précisément, *PMdr* reçoit des afférences de 5m (partie médiale de 5), 7m et MIP (*Medial Intra Parietal area*, extrémité médiale de la berge rostrale du sillon intrapariétal). *PMdc* reçoit des afférences de la partie caudale du lobule pariétal supérieur (aire 5), de la berge antérieure du sillon intrapariétal et de 5m (Ghosh et Gattera 1995). Les connexions entre PMd et le lobe pariétal semblent obéir à une organisation très claire; la partie rostrale de PMd est connectée à la partie médiale du sillon intrapariétal alors que la partie caudale est plutôt connectée au lobule pariétal supérieur (aire 5 et MIP). L'observation de ces connexions ne montre pas de limites brutales mais un gradient rostro-caudal dans PMd connecté à un gradient ventrolatéral dans le lobule pariétal supérieur. Ce gradient correspond aux propriétés fonctionnelles des neurones (Johnson *et al.* 1993; Johnson et Ferraina 1996; Johnson *et al.* 1996; Tanné *et al.* 1995; Johnson *et al.* 1997; Wise *et al.* 1997; Tanné 1998 et Caminiti *et al.* 1996 pour revues). Les afférences pariétales de *PMv* proviennent essentiellement de 7a, 7b et AIP (*Anterior Intra Parietal area*, extrémité antérieure de la berge rostrale du sillon intrapariétal), ainsi que des aires somatosensorielles primaire et secondaire (Ghosh et Gattera 1995; Godschalk *et al.* 1984; Kurata 1991). *PMvr* reçoit plutôt des afférences de la portion ventrale de SI et SII et de l'aire inférieure du pariétal (AIP) (Deacon 1992). De façon générale, il y a plus de neurones pariétaux marqués après une injection dans PMv que dans PMd (Ghosh et Gattera 1995). Il semble que toutes les projections frontopariétales soient réciproques et bien que proéminentes dans le même hémisphère, des connexions interhémisphériques sont présentes (Cavada et Goldman-Rakic 1989b).

(iv) *Connectivité sous-corticale et corticospinale*

◆ Connexions sous-corticales

D'après les travaux pionniers de Hartmann-von Monakow *et al.* (1978) et Künzle (1978), le cortex prémoteur latéral envoie des projections vers le noyau subthalamique (STN). Ces projections ont été réétudiées plus récemment par Nambu *et al.* (Nambu *et al.* 1997). Les résultats ont montré que les afférences provenant de PMd et PMv se recouvrent dans la partie médiane du STN avec les projections de l'AMS. Les projections en provenance de MI sont par contre ségréguées dans la partie médiolatérale du STN. Les mêmes auteurs ont aussi étudié les projections prémotrices sur le striatum (Takada *et al.* 1998; Künzle 1978) où, à l'inverse du STN, les afférences de PMd et PMv sont ségréguées. Künzle (1978) a aussi trouvé des projections de PMd mais pas de PMv sur le claustrum. Le cortex prémoteur latéral projette aussi sur les noyaux vestibulaires (Akbarian *et al.* 1994) et sur le colliculus supérieur (Fries 1985; Hartmann-von Monakow *et al.* 1979; Künzle 1978) avec des territoires de projections distincts. Il possède donc un éventuel contrôle sur les réflexes vestibulaires du tronc cérébral et sur la motricité oculaire. Enfin, le cortex prémoteur latéral projette sur de nombreuses structures mésencéphaliques telles que le noyau rouge de façon bilatérale, le noyau de Westphal-Edinger et le noyau Darschewitsch, la formation réticulée mésencéphalique dorsale et la substance grise périaqueducale adjacente, la région prétegmentaire, la substance grise intermédiaire et la substance noire pars compacta (Hartmann-von Monakow *et al.* 1979; Künzle 1978). Il semble que les territoires de projection de PMv et PMd, bien que dirigés vers les mêmes structures, innervent, dans la majorité des cas, des territoires distincts.

Les afférences subcorticales aux différentes parties du cortex prémoteur latéral ont été étudiées par injection de HRP chez le singe écureuil (Markowitsch *et al.* 1987). Ces auteurs ont montré que PMd et PMv reçoivent, de façon assez similaire, des projections de l'amygdale (voir aussi Avendano *et al.* 1983), du claustrum, des noyaux thalamiques, hypothalamiques et du tronc cérébral.

◆ Connexions thalamiques

Etant donné l'importance des connexions entre le thalamus et le cortex prémoteur latéral, il nous est apparu indispensable d'y consacrer un paragraphe. Comme les autres aires prémotrices, PMd et PMv reçoivent des projections importantes de divers noyaux thalamiques. D'après les travaux de Markowitsch (1987), les afférences thalamiques sont plus denses sur PMd que sur PMv. Après injection de HRP dans différentes régions du cortex prémoteur, des cellules marquées ont été retrouvées dans les noyaux ventraux latéraux et antérieurs ainsi que dans les noyaux médiodorsaux. Le pulvinar est la seule structure projetant

préférentiellement sur PMv. Enfin, plusieurs noyaux non spécifiques ont aussi été marqués. L'étude menée par Strick (1985) montre que l'aire X d'Olszewski est le principal relais entre les noyaux cérébelleux profonds et les parties les plus rostrales de PMd et PMv, appelées APA (Aires Prémotrices Arquées). Ces différents résultats ont été confirmés par Matelli et al. (Matelli *et al.* 1989) qui proposent, en fonction des résultats fonctionnels qu'ils ont obtenu, un modèle dans lequel les aires corticales impliquées dans les mouvements distaux sont plutôt connectées avec le cervelet par l'intermédiaire de l'aire X et du noyau VPLo (ventralis posterior lateralis, pars oralis) alors que les aires corticales contenant une représentation des mouvements proximaux sont plutôt connectées avec le pallidum par l'intermédiaire du noyau VLo (ventralis lateralis, pars oralis). Ces projections thalamo-prémotrices, dont la répartition est souvent différente selon la zone de projection, contribuent au découpage anatomique du cortex prémoteur latéral (Matelli *et al.* 1989; Matelli et Luppino 1996; Rouiller *et al.* 1999) et à la spécialisation fonctionnelle de ses subdivisions (Kurata 1994).

Künzle (Künzle 1978) a montré par injection d'acides aminés dans le cortex prémoteur que ce dernier projette en retour sur le thalamus (voir aussi Rouiller *et al.* 1998). Une grande partie du marquage a été retrouvée dans les noyaux ventraux (VA, VLm, X, VPLo) et les noyaux médians (MD, CDc, CLc, Clf, AM/AV). Les auteurs ont noté des différences d'intensité et/ou de localisation du marquage au sein du noyau après injection dans PMd ou PMv. D'autres noyaux ont été marqués spécifiquement par PMd ou PMv. Par exemple, le noyau latéral postérieur, le noyau latéral supérieur central (CSL) ipsilatéral et les portions médianes des noyaux parafasciculaires (Pf) sont marqués uniquement après injection dans PMd. A l'inverse, le noyau intralaminaire central médian (CM) est marqué uniquement après injection dans PMv.

◆ Connexions corticospinales

Dum et Strick (Dum et Strick 1991) ont trouvé que 10 à 15% des projections corticospinales proviennent des aires prémotrices latérales. Par ailleurs, les différentes parties du cortex prémoteur latéral ne projettent pas sur les mêmes segments médullaires (He *et al.* 1993; Martino et Strick 1987). Il existe des régions de PMd et PMv connectant spécifiquement les segments inférieurs ou supérieurs de la moelle épinière.

b) Neurophysiologie

L'activité des neurones du cortex prémoteur latéral n'est pas liée directement avec un récepteur sensoriel ou un effecteur moteur. On peut donc discerner dans la décharge des neurones prémoteurs des modulations liées à l'apparition de stimuli sensoriels ainsi qu'à la

préparation et à l'exécution de mouvements. D'autres phénomènes plus cognitifs tels que l'apprentissage ou l'attention se reflètent aussi dans les décharges de cellules isolées.

(i) *Signaux sensoriels afférents*

◆ Afférences somatosensorielles et kinesthésiques

Comme nous l'avons montré dans le paragraphe concernant les connexions corticales du cortex prémoteur latéral, ce dernier reçoit des projections des aires somatosensorielles. Hummelsheim et collaborateurs (Hummelsheim *et al.* 1988) ont donc cherché à mettre en évidence les réponses des neurones du cortex prémoteur latéral à des mouvements passifs du bras ou des stimulations tactiles n'ayant aucune signification motrice; c'est à dire n'étant pas utilisés comme indice pour accomplir une tâche motrice. Ils ont montré que les neurones pré moteurs répondent à des extensions ou des flexions de différentes articulations mais aussi au simple toucher de certaines parties du corps du singe. Les neurones du cortex *prémoteur dorsal* présentent une modulation de leur décharge en fonction de la position statique du bras dans l'espace (Georgopoulos *et al.* 1984; Werner *et al.* 1991; Caminiti *et al.* 1991) mais aussi en réponse, avec des latences très courtes (15 à 50 ms), à des changements de position du poignet (Bauswein *et al.* 1991). Cette modulation par une afférence kinesthésique a aussi été mise en évidence sur la décharge précédant l'exécution d'un mouvement (Bauswein et Fromm 1992). Finalement, Caminiti et collaborateurs (1991) ont montré que le codage directionnel des cellules pré motrices dorsales était affecté par la position du bras dans l'espace. Ils confirment ainsi l'existence d'afférences proprioceptives au sein du cortex prémoteur et suggèrent l'utilisation de celles-ci dans le cadre du codage directionnel du mouvement.

Les neurones de la partie caudale de *PMv* présentent des réponses aux stimulations tactiles, surtout controlatérales mais également ipsilatérales et bilatérales, permettant d'établir une carte somatotopique (Gentilucci *et al.* 1988). La face et les doigts semblent être plus représentés que les autres parties du corps, avec des champs récepteurs plus larges que dans M1 (Hepp-Reymond *et al.* 1994). Dans la partie rostrale de *PMv*, près du sillon arqué, la plupart des neurones répond aux stimulations somesthésiques de la main et des doigts (Graziano *et al.* 1997b) et semble dépendre de l'état d'éveil de l'animal (Hepp-Reymond *et al.* 1994). Ces neurones ont été largement étudiées par Rizzolatti et ses collaborateurs (Rizzolatti *et al.* 1981a; Rizzolatti *et al.* 1981c; Rizzolatti *et al.* 1981b; Gentilucci *et al.* 1988; Rizzolatti *et al.* 1988) et présentent, outre leur réponse à une stimulation somesthésique, une réponse « en registre » à une stimulation visuelle; cette dénomination signifiant que la stimulation visuelle doit se trouver au dessus du champ récepteur cutané pour provoquer une

réponse du neurone. Certains neurones sont aussi sensibles à la direction de la stimulation tactile (Rizzolatti *et al.* 1981a). Hepp-Reymond et ses collaborateurs ont décrit une population différente de neurones du cortex prémoteur ventral dont la sensibilité semble provenir de récepteurs profonds. En effet, les réponses apparaissent aussi bien lors de l'exécution de mouvements passifs qu'en réponse à de légers coups portés sur les muscles (Hepp-Reymond *et al.* 1994).

◆ Afférences visuelles et visuospatiales

Weinrich et ses collaborateurs (Weinrich et Wise 1982; Weinrich *et al.* 1984) ont montré que de nombreux neurones de PMd présentent une augmentation brève et intense de leur décharge suivant l'apparition d'un stimulus visuel. Cette activité survient généralement avec une latence inférieure à 250 ms et n'est absolument pas due au comportement oculomoteur de l'animal (Godschalk *et al.* 1981; 1985; Godschalk *et al.* 1985). Par contre, elle varie avec la localisation du stimulus (Boussaoud *et al.* 1993), que la position du signal d'instruction soit compatible ou non avec la direction du mouvement qu'il instruit (Crammond et Kalaska 1994). Avec les éléments cités précédemment, l'hypothèse, surprenante au sein des aires frontales, d'un codage de la position spatiale du stimulus pourrait être avancée. Cependant, plusieurs études ont pu montrer que l'activité neuronale suivant l'apparition d'un stimulus visuel est davantage spécifique du mouvement exécuté que du signal visuospatial qui donne l'instruction (Boussaoud et Wise 1993a; Godschalk *et al.* 1981; Godschalk *et al.* 1985). D'ailleurs, ces auteurs ont pu noter une disparition presque complète de la réponse au stimulus si le mouvement n'avait pas lieu. Finalement, grâce à une tâche ingénieuse permettant de comparer l'activité neuronale en réponse à un même stimulus pouvant avoir, selon le contexte, deux significations comportementales différentes, Boussaoud et Wise ont montré que la majorité des neurones de PMd (55%) reflète l'intention motrice plutôt que les caractéristiques visuospatiales du stimulus (Boussaoud et Wise 1993b; 1993a). Toutes ces études ont ainsi souligné l'implication de PMd dans le guidage sensoriel du mouvement.

Les neurones de la partie ventrale de PM présentent aussi une réponse avec des latences courtes (entre 45 et 200 ms) à des stimuli visuels (Boussaoud *et al.* 1993). L'équipe de Rizzolatti fut la première à montrer l'existence de telles caractéristiques au sein de PMvr (Rizzolatti *et al.* 1981c; 1981a). Le champ récepteur de ces « neurones visuels » est généralement grand et couvre soit tout le champ visuel, soit un hémichamp complet ou un quadrant. Depuis, plusieurs études ont mis en évidence la présence de nombreux neurones visuels et bimodaux (visuels et tactiles) dans PMv (Fogassi *et al.* 1996; Gentilucci *et al.* 1988). Ces derniers répondent aussi bien à la stimulation tactile d'une partie du corps qu'à la

présentation d'un stimulus à proximité de cette même partie du corps. Les réponses visuelles de ces neurones sont peu affectées par la position des yeux (Graziano *et al.* 1997b; Graziano et Gross 1998b) mais dépendantes de la position du membre sur lequel se trouve le champ récepteur tactile (Graziano *et al.* 1994). Certains neurones présentent aussi une sélectivité à la direction des stimuli visuels et tactiles. Ces auteurs ont donc proposé un principe d'intégration sensori-motrice selon lequel plusieurs cadres de référence, attachés à différents segments corporels, sont utilisés pour guider les mouvements. D'après ce principe, les transformations de coordonnées ne seraient pas sérielles entre le cortex pariétal et le cortex frontal mais parallèles (voir Graziano et Gross 1998a pour revue).

Il existe dans PMv, outre ces réponses de type visuospacial, une autre catégorie de réponses aux stimuli visuels davantage liées aux propriétés des objets (Rizzolatti *et al.* 1988). Ces réponses sont plus difficiles à évoquer dans F5 que dans F4, car pour obtenir une réponse, il est nécessaire d'utiliser des stimuli motivants, ayant une signification pour l'animal. Dans cette étude, les auteurs décrivent des neurones qui s'activent en réponse à la présentation d'un morceau de nourriture spécifique (un grain de raisin, un morceau de pomme) impliquant l'exécution d'un mouvement particulier pour le saisir (pince de précision, pince de force). Dans les décharges de la plupart de ces neurones, il y a une correspondance entre le type de mouvement de la main évoquant une réponse et la taille du stimulus provoquant la réponse. Ces auteurs ont fait l'hypothèse que ces neurones sont associés à un but spécifique. Boussaoud et ses collaborateurs ont étudiés différemment les neurones de PMv et ont montré que pour 53% d'entre eux, la réponse ne dépend pas des caractéristiques physiques du stimulus mais du mouvement qu'il instruit (Boussaoud et Wise 1993b; 1993a; Boussaoud et Wise 1993b). Cependant, 47% des neurones s'activent pour un même stimulus quelle que soit sa signification comportementale pour l'animal; ce qui, pour ces neurones particuliers, va à l'encontre de l'hypothèse proposée par l'équipe de Rizzolatti. Outre le traitement de l'aspect physique du stimulus, il est possible que ces neurones soient impliqués dans des processus cognitifs liés à l'attention. Cet effet du stimulus, qui se retrouve sur l'activité liée à la préparation et l'exécution du mouvement, est beaucoup plus important dans PMv que dans PMd.

Finalement, il a été décrit récemment une autre catégorie de réponse à un stimulus visuel dans PMv. Les neurones appelés « neurones miroirs », mis en évidence par Rizzolatti et ses collaborateurs, s'activent lorsque le singe observe un mouvement exécuté par l'expérimentateur ou un autre singe (di Pellegrino *et al.* 1992; Rizzolatti *et al.* 1996; Gallese *et al.* 1996). Ces auteurs ont aussi pu observer que la décharge d'un neurone est similaire lorsque le singe observe l'exécution d'un mouvement et lorsqu'il exécute lui-même ce

mouvement. Ils ont donc proposé que PMv pouvait être impliqué dans une fonction de reconnaissance et de sélection des actions sur la base de stimuli externes.

L'activité neuronale corrélée à l'apparition de stimuli visuels apparaît donc assez différente dans PMv et PMd. De façon générale, la décharge des neurones de PMv semble moins liée aux caractéristiques visuospatiales propres du stimulus qu'aux rapports spatiaux que ce stimulus entretient avec le corps. De plus, elle peut être dépendante des caractéristiques intrinsèques du stimulus; ce qui n'apparaît pas dans l'activité des neurones de PMd. Enfin, une grande partie des « réponses visuelles » dans PMv apparaissent plus tardivement et durent plus longtemps, impliquant, outre une utilisation différente de cette information visuelle, des voies afférentes moins rapides que celles parvenant à PMd.

◆ Afférences auditives

De rares neurones du cortex prémoteur latéral répondent également à un stimulus auditif. Weinrich et Wise (Weinrich et Wise 1982) ont utilisé lors de la même étude des stimuli visuels ou auditifs comme indices pour sélectionner un mouvement. Ils ont trouvé 2 cellules de PMd seulement répondant à la présentation du stimulus auditif contre 87 répondant au stimulus visuel. Avec un protocole similaire, Vaadia a montré que les réponses dans PMd aux stimuli auditifs sont plus fréquentes que ne l'avait mentionné l'étude précédente et n'apparaissent, comme pour les stimuli visuels, que s'ils instruisent un mouvement (Vaadia 1989). Graziano et ses collaborateurs (1998a) ont mis en évidence des neurones de PMv répondant à des stimuli auditifs proches de la tête de l'animal (1997a). La réponse ne dépend pas de l'intensité des sons et disparaît si ces derniers s'éloignent. Kurata et Tanji (1986) ont montré que 35% des neurones de PMv déchargeant pendant la préparation d'un mouvement sont sélectifs à la modalité utilisée (visuelle, auditive ou tactile) pour guider ce mouvement.

(ii) *Codage des paramètres du mouvement*

◆ Rôle de PMd

Outre les décharges liées aux signaux sensoriels afférents, il est possible d'enregistrer dans le cortex prémoteur latéral des réponses liées à la préparation et à l'exécution des mouvements (Weinrich et Wise 1982; Weinrich *et al.* 1984). Ces études sont basées sur une tâche dont la réponse motrice est instruite par un stimulus visuel ou auditif mais dont l'exécution est différée jusqu'à l'apparition d'un autre signal. Ce délai a permis de séparer dans le temps les processus de préparation d'un mouvement de ceux liés à son exécution. Après la brève décharge liée à l'apparition du stimulus (« signal-related activity »), Weinrich et collaborateurs ont décrit deux types d'activités: une décharge soutenue qui débute 150 à 200

ms au moins après le signal d'instruction et augmente graduellement jusqu'à l'occurrence du signal d'exécution du mouvement; et une décharge qui apparaît immédiatement après ce signal d'exécution du mouvement et continue jusqu'à la fin du mouvement. La première de ces deux réponses semble correspondre à la période de préparation du mouvement et a été appelée « set-related activity ». Elle existe dans PMd que l'instruction soit conditionnelle ou directe (Kurata et Wise 1988b), externe ou interne (Kurata et Wise 1988a) et est le reflet d'un processus central sans lien direct avec l'exécution motrice ou l'activation musculaire (Weinrich *et al.* 1984). Elle reflète un aspect de la préparation d'une action motrice future plutôt que les propriétés sensorielles du stimulus ou les processus cognitifs liés à l'attention sous-jacents à l'action. La deuxième réponse enregistrée est clairement concomitante à la réaction de l'animal et à l'exécution du mouvement et a été baptisée « movement-related activity ». Il est possible de séparer l'activité enregistrée pendant le temps de réaction de celle liée à l'exécution du mouvement. Bien que ces différents types de réponse soient présents dans les parties ventrale et dorsale du cortex prémoteur, il semble que leurs rôles sont différents dans ces deux aires.

Les premières études électrophysiologiques de PMd ont d'abord mis en évidence le rôle de ses neurones dans la préparation et l'exécution d'un mouvement visuellement guidé (Kubota et Hamada 1978; Godschalk *et al.* 1981; Kwan *et al.* 1981; Kwan *et al.* 1985; Weinrich *et al.* 1984). Il a par la suite été démontré que l'activité des neurones prémoteurs dorsaux reflète, pendant la période de délai instruit et/ou pendant l'exécution du mouvement, une multitude de paramètres cinématiques du mouvement tels que la position de la cible (Fu *et al.* 1995), la direction du mouvement (Georgopoulos *et al.* 1982; Caminiti *et al.* 1991), sa distance (Flament *et al.* 1993; Fu *et al.* 1993), son amplitude (Kurata 1993), son accélération (Weinrich *et al.* 1984) ou de paramètres dynamiques tels que les forces statique ou dynamique en jeu (Bauswein *et al.* 1991), les couples de torsion appliqués aux articulations et leurs positions (Werner *et al.* 1991). Il est en outre possible d'enregistrer, au sein d'une même cellule, un codage successif de la direction du mouvement, de la position de la cible et de l'amplitude du mouvement, avec un léger chevauchement temporel des différents types de codage (Fu *et al.* 1995; Fu *et al.* 1993). On retrouve donc lors de l'étude de PMd les problématiques décrites pour le cortex moteur primaire (voir le paragraphe « Paramètres cinématiques ou dynamiques » en page 55).

◆ Rôle de PMv

Les activités enregistrées dans PMv ont elles aussi été corrélées à plusieurs paramètres du mouvement. En effet, les enregistrements unitaires chez le singe éveillé (Kurata 1993),

comme les études d'inactivation (Kurata et Hoffman 1994), ont révélé que l'activité de PMv est liée à l'exécution plutôt qu'à la préparation de mouvements de la main visuellement guidés. Dans la partie caudale (PMvc ou F4), environ la moitié des neurones décharge en relation avec un mouvement et en grande majorité (près de 70%) avec les mouvements du bras (Gentilucci *et al.* 1988). Dans la partie rostrale (PMvr ou F5), les neurones s'activent principalement lors des mouvements des extrémités distales comme pendant l'exécution d'une pince de précision (Gentilucci *et al.* 1988; Rizzolatti *et al.* 1988; Kurata et Tanji 1986). Hepp-Reymond et ses collaborateurs (1994) ont confirmé la relation existant entre la décharge de certains neurones et l'intensité de la force isométrique exercée entre le pouce et l'index formant la pince de précision. Outre ces paramètres dynamiques du mouvement, Gentilucci et ses collaborateurs ont mis en évidence des neurones de PMv ayant une préférence pour une partie de l'espace (Gentilucci *et al.* 1988). D'autres études ont montré l'existence d'une corrélation de la décharge de certaines cellules avec l'amplitude et l'accélération des mouvements (Weinrich *et al.* 1984) et avec l'amplitude et la direction d'un mouvement de la main (Kurata 1993). L'observation de ces différentes études montre toutefois que les paramètres dynamiques liés au mouvement des segments distaux semblent les mieux représentés au sein de PMv.

(iii) *Référentiel et codage spatial*

Outre les résultats apportés par les approches psychophysique et neuropsychologique, que nous avons décrit précédemment, il existe des enregistrements électrophysiologiques obtenus dans le cortex prémoteur du singe en comportement qui mettent en évidence le rôle primordial de cette région cérébrale dans la planification et l'exécution des mouvements visuellement guidés.

◆ Rôle de PMd

Comme dans l'aire motrice primaire (voir le paragraphe « Mouvement visuellement guidé » en page 57), Caminiti et ses collaborateurs ont enregistré l'activité neuronale unitaire du cortex prémoteur dorsal lors de l'exécution d'une tâche impliquant des mouvements du bras depuis trois points de départ différents avec des directions parallèles (Caminiti *et al.* 1990a; Caminiti *et al.* 1991). Ainsi, les variables cinématiques que sont la direction et l'amplitude des mouvements restent identiques alors que les paramètres dynamiques liés à l'angle que fait l'épaule par rapport au corps varient. Dans de telles conditions, la direction préférée des cellules isolées change de façon systématique avec la rotation de l'épaule. Les neurones individuels semblent donc coder la direction du mouvement dans un système de coordonnées qui se déplace avec le bras. Par contre, les vecteurs de population calculés pour chaque

mouvement exécuté restent orientés dans la même direction que le mouvement (Caminiti *et al.* 1991). Pour interpréter ces données, il faut donc imaginer un réseau dans lequel les neurones sont capables d'intégrer l'information sensorielle de position de l'épaule avec la commande motrice qui permettra l'exécution du mouvement dans la direction voulue. La contribution de chaque cellule unitaire lors de la préparation et de l'exécution d'un mouvement est alors réévaluée afin de produire une commande motrice appropriée. Cependant, l'interprétation de ces résultats obtenus sur des animaux ayant la tête fixe, est discutable. En effet, dans ces conditions, la direction du regard varie pour chaque mouvement de la même façon que la position du bras dans l'espace. En l'absence de contrôle de la position de l'œil dans l'orbite, la modulation de l'activité unitaire observée pourrait s'expliquer par l'afférence de signaux de position de l'œil dans l'orbite. D'ailleurs, l'équipe de Boussaoud a pu démontrer que la direction du regard modifie l'activité des neurones prémoteurs (Boussaoud 1995; Boussaoud *et al.* 1998). Dans la tâche utilisée lors de cette étude, les singes sont entraînés à exécuter des mouvements de pointage en maintenant le regard sur un point de fixation. Les auteurs ont ainsi pu montrer que près de 80% des neurones de PMd présentent une activité préparatoire qui reflète la direction du mouvement du bras préparé, mais qu'elle varie de façon significative avec la position de l'œil dans l'orbite. Tous ces auteurs n'ont pas calculé systématiquement les vecteurs de préférence directionnelle des cellules ni le vecteur de la population, il est difficile de conclure sur la nature du cadre de référence utilisé pour le codage des mouvements visuellement guidés. Par contre, il semble que des informations de position initiale du bras et de position de l'œil dans l'orbite soient disponibles même dans ces régions proches de la sortie motrice.

◆ Rôle de PMv

Alors que Boussaoud *et al.* ont enregistré dans le cortex prémoteur ventral des neurones dont l'activité déclenchée par un stimulus visuel est modulée par la position de l'œil dans l'orbite (Boussaoud *et al.* 1993), d'autres auteurs ont enregistré des neurones de PMv dont la réponse est centrée sur le crâne (Fogassi *et al.* 1992; Graziano et Gross 1998b) ou sur une partie du corps (Graziano *et al.* 1994; voir Graziano et Gross 1998a pour revue). Comme dans le cortex pariétal (Duhamel *et al.* 1997), il semble coexister au sein de PMv des réponses centrées dans différents cadres de références. Plusieurs études ont ensuite montré l'existence d'une cohérence de réponse entre les stimuli tactiles et les stimuli visuospatiaux. En effet, un stimulus visuospatial situé à côté de la main, comme un stimulus tactile appliqué sur cette main, provoquent une réponse du même neurone. Ces champs récepteurs visuels et tactiles congruents ont été décrits comme étant « en registre » (Gentilucci *et al.* 1983; Fogassi *et al.*

1996). De façon très intéressante, si le bras est déplacé, le champ récepteur visuel reste « attaché » au bras dans l'espace (Graziano *et al.* 1994). L'équipe de Graziano (Graziano *et al.* 1997b; Graziano et Gross 1998a pour revue) a donc proposé une alternative à l'hypothèse d'un codage spatial selon une référence unique qui pourrait être l'œil, la tête, le corps ou le bras en décrivant au sein de la même aire différents neurones dont les champs récepteurs respectifs (tactiles, visuels et/ou auditifs) peuvent être centrés sur différentes parties du corps. On trouve donc dans PMv des activités neuronales visuelles et spontanées dépendantes de la position de l'œil dans les cas où les champs récepteurs tactiles sont situés sur le visage; dépendantes de la position de la main ou du bras dans les cas où les champs récepteurs tactiles se trouvent sur la main ou le bras.

(iv) *Rôle dans les fonctions cognitives*

◆ Apprentissage visuomoteur et mémoire

D'après des études basées sur des lésions (Halsband et Passingham 1985; Halsband et Passingham 1982; Passingham 1985; Passingham 1986), PMd semble particulièrement impliqué dans les tâches associant un stimulus visuel et une réponse motrice, surtout si cette association est arbitraire ou conditionnelle comme lorsqu'un stimulus rouge indique un mouvement à gauche. Afin de tester cette hypothèse, Kurata et Wise ont enregistré les mêmes neurones prémoteurs dorsaux lors d'une tâche directionnelle dans laquelle le stimulus visuel est la cible du mouvement et lors d'une tâche conditionnelle dans laquelle le stimulus visuel indique arbitrairement la cible du mouvement (Kurata et Wise 1988b). Bien que l'activité préparatoire enregistrée ne soit pas, au vu de ces résultats, supérieure lors de la tâche conditionnelle, il a été montré par la suite que PMd est indispensable à l'exécution d'une tâche arbitraire. Les études électrophysiologiques, comme les études de lésions (Passingham 1987; Passingham 1988; Halsband et Freund 1990) ou d'inhibition (Kurata et Hoffman 1994) et les études d'activation cérébrale (Deiber *et al.* 1997; Grafton *et al.* 1998a) sont unanimes pour attribuer à PMd un rôle important lors de la sélection d'un mouvement dans une tâche conditionnelle. Puisque, pour accomplir cette tâche, le singe doit associer sur la base de son expérience précédente un stimulus et une réponse motrice, ce rôle est forcément lié à la mise en jeu de phénomènes cognitifs tels que la mémoire ou l'apprentissage (Mitz *et al.* 1991; Germain et Lamarre 1993). Mitz et ses collaborateurs ont donc étudié l'évolution de l'activité neuronale dans le cortex prémoteur dorsal du singe lors de l'apprentissage de tâches visuomotrices conditionnelles et ont montré que les cellules sont plutôt impliquées dans les processus de restitution que dans l'apprentissage des associations entre stimulus et mouvement (Mitz *et al.* 1991). Chen et Wise ont trouvé que les neurones de SEF participaient

à l'apprentissage d'une tâche visuomotrice (Chen et Wise 1995b; Chen et Wise 1995a). Par contre, ces activations prémotrices n'ont pas été confirmées par l'imagerie chez l'homme (Toni et Passingham 1999). Une autre étude menée par Boussaoud et Wise (1993b) met en évidence une implication des neurones de PMv dans le stockage en mémoire à court terme de la localisation spatiale du stimulus. Un résultat convergeant, obtenu par Graziano et collaborateurs (Graziano *et al.* 1997a), montre que les neurones de PMv restent actifs lorsqu'un objet a été présenté au singe puis discrètement retiré dans le noir. Ces neurones semblent retenir la localisation spatiale des stimuli et permettre d'atteindre les cibles, même si elles ne sont plus visibles.

◆ Attention visuospatiale

Outre cette activation avec des phénomènes d'apprentissage, les décharges des neurones prémoteurs semblent corrélées à d'autres fonctions cognitives. L'attention portée par le singe à un stimulus modifie comme dans beaucoup d'autres aires corticales la réponse de certains neurones de PMd à un même stimulus (di Pellegrino et Wise 1993; Kermadi et Boussaoud 1995). D'ailleurs, la lésion de l'aire 6 rostrale provoque une négligence controlatérale, spécialement de la face et de l'espace péripersonnel (Rizzolatti *et al.* 1983). Cependant, il semble que PMv soit plus impliqué que PMd dans les phénomènes liés à l'attention. Ainsi, l'activité neuronale de PMv en réponse à la présentation d'un stimulus dont le seul but est de diriger l'attention vers une partie du champ visuel a conduit Boussaoud et Wise à attribuer à PMv un rôle dans l'attention spatiale. Cette hypothèse a été présentée comme une alternative à une implication de PMv dans la mémoire spatiale à court terme (Boussaoud et Wise 1993b). Il a aussi été confirmé par des données anatomiques (Morecraft *et al.* 1993) et d'imagerie (LaBar *et al.* 1999; Gitelman *et al.* 1999) que le cortex prémoteur est inclus dans le réseau neural responsable de l'attention spatiale.

◆ Anticipation

Mauritz et Wise (1986) ont enregistré dans la partie rostrale du cortex prémoteur dorsal du macaque des neurones qui augmentent leur décharge avant l'apparition ou la modification d'un stimulus donnant une instruction lors d'une tâche motrice visuellement guidée. D'autres neurones présentent une modulation de décharge avant l'occurrence du signal de départ du mouvement. Pour ces auteurs, cette activité neuronale particulière reflète l'anticipation d'événements prévisibles et est fonction de la prédictibilité de ces événements.

◆ Contexte comportemental

Pour finir ce paragraphe sur les aspects cognitifs rencontrés dans le cortex prémoteur, nous décrirons l'importance du contexte comportemental sur l'activité des neurones prémoteurs. En effet, il existe plusieurs études montrant que le contexte dans lequel l'animal accomplit la tâche modifie la décharge des neurones de PMd. Par exemple, l'augmentation de décharge liée à la préparation ou à l'exécution motrice d'un neurone est différente si le mouvement a un déclenchement externe, après apparition d'un stimulus, ou interne, lorsque le singe le décide par lui-même (Kurata et Wise 1988a; Mushiake *et al.* 1991). La même dépendance au contexte a été retrouvée lorsque le stimulus qui déclenche le mouvement est un stimulus auditif, visuel ou somatosensoriel (Kurata et Tanji 1986). De même, dans PMv, l'activité liée au codage de la force d'un même mouvement peut changer en fonction de l'instruction ou de la structure de la tâche (Hepp-Reymond *et al.* 1999). Enfin, Tanji *et al.* (1988) ont mis en évidence des neurones prémoteurs dont la décharge liée à la préparation du mouvement n'existe que si celui-ci est bimanuel.

c) Neuropsychologie

(i) Lésions

L'étude des lésions du cortex prémoteur, chez l'homme comme chez l'animal, montre qu'il est très largement impliqué dans la motricité, mais les déficits observés après lésion des aires prémotrices sont bien différents des déficits provenant d'une lésion de l'aire motrice primaire. Kennard *et al.* (1934) définirent, chez l'homme, un « syndrome prémoteur » qui impliquait quatre caractéristiques principales: des troubles des mouvements nécessitant de la dextérité; une paralysie spasmodique, une saisie maladroite et des troubles vasomoteurs. Plus tard, d'autres observations cliniques (Freund et Hummelsheim 1985) rapportèrent dans le cas de lésions unilatérales du cortex prémoteur des déficits permanents impliquant une faiblesse des groupes musculaires proximaux des membres supérieur et inférieur, associée à une apraxie pour les mouvements nécessitant une coordination temporelle bilatérale de ces mêmes groupes musculaires, dans le cas de mouvements non spontanés. Moll et Kuypers, en réalisant une ablation unilatérale du cortex prémoteur suivie d'une commissurotomie, ont montré que les singes, bien que capables d'exécuter des mouvements, ne peuvent plus contourner un obstacle pour saisir une récompense (Moll et Kuypers 1977). Ils ont conclu à un rôle inhibiteur des aires prémotrices sur les structures motrices du tronc cérébral. Plus récemment, Halsband et Passingham (Halsband et Passingham 1982) ont réalisé des lésions sélectives du cortex prémoteur, de l'aire frontale oculogyre ou du lobule pariétal supérieur sur différents

groupes de singes et ont montré que les lésions du cortex prémoteur comme les lésions du lobule pariétal supérieur produisent des déficits marqués lors de l'exécution d'une tâche visuomotrice. Afin de définir les rôles spécifiques de PMd et PMv dans les différentes étapes du contrôle moteur, Kurata et Hoffman (Kurata et Hoffman 1994) ont réalisé des inactivations réversibles de chacune des aires par injection de muscimol. Les singes subissant ces lésions réversibles étaient entraînés à accomplir un mouvement de flexion ou d'extension du poignet sur la base d'une instruction visuelle. Les résultats ont confirmé une différence de fonction entre ces deux aires prémotrices. En effet, les injections dans PMv ont provoqué une diminution de l'amplitude et de la vitesse des mouvements sans perturber l'association entre le stimulus visuel et le mouvement qu'il instruisait. Ce déficit serait donc lié à l'exécution motrice. En revanche, l'injection dans PMd entraînait des erreurs concernant le choix de la direction du mouvement sur la base de l'instruction visuelle, donc un déficit au niveau de l'association conditionnelle. Le rôle du cortex prémoteur dans l'apprentissage conditionnel sur la base de lésions avait d'ailleurs déjà été proposé par Halsband et Freund (Halsband et Freund 1990).

(ii) *Imagerie*

On retrouve dans les études récentes réalisées à l'aide des méthodes d'imagerie les résultats décrits précédemment. Par exemple, Grafton et ses collaborateurs ont utilisé la tomographie par émission de positons (TEP) pour mettre en évidence le rôle du cortex prémoteur dans les mouvements de pointage et de saisie (Grafton *et al.* 1996b), lors de la sélection conditionnelle du mouvement (Grafton *et al.* 1998a; Passingham *et al.* 1998), mais aussi lors de l'observation et de l'imagination de mouvements de préhension (Grafton *et al.* 1996a). L'activation observée est spécifique de l'effecteur utilisé (Grafton *et al.* 1998b). Il est aussi possible de mettre en évidence la participation de PM dans les transformations visuomotrices et le maintien de représentations spatiales (de Jong *et al.* 1999) ou dans des tâches nécessitant la coordination des deux mains (Sadato *et al.* 1997).

4. Conclusion

L'émergence de la notion d'aires motrices multiples chez les primates humain et non humain provient de la mise en évidence de plusieurs représentations somatotopiques plus ou moins complètes et indépendantes, situées dans les aires motrices primaire et secondaires (Rouiller 1996; Fink *et al.* 1997b). Ces différentes aires motrices se distinguent d'ailleurs les unes des autres par leur connectivité corticale et sous-corticale. Bien qu'il n'y ait pas consensus sur la spécialisation et le rôle de chacune d'elles, les études électrophysiologiques menées sur des

singes en comportement ont permis d'approcher leur rôle respectif dans le contrôle moteur. Le *cortex moteur primaire* est l'aire motrice de « plus bas niveau hiérarchique » principalement liée à l'exécution motrice. Son activité, plutôt concomitante à l'exécution du mouvement, reflète principalement les paramètres cinématiques ou dynamiques de ce mouvement. Les *aires prémotrices* semblent plutôt spécialisées dans la sélection, la préparation et l'initiation des mouvements. L'activité neurale de ces aires reflète amplement les événements sensoriels qui sont à l'origine de ces mouvements ou qui en permettent le guidage. Ainsi, le *cortex prémoteur dorsal* serait spécialement concerné par les mouvements conditionnels, impliquant une association souvent arbitraire entre un stimulus externe et un mouvement, et jouerait un rôle dans l'apprentissage moteur associatif. Le *cortex prémoteur ventral* serait plus proche de l'exécution et utiliserait les informations visuelles et somatosensorielles pour le guidage du mouvement en cours (Kurata 1994 pour revue). De façon un peu générale, les parties antérieures (PMdr et PMvr) de ces cortex semblent particulièrement impliquées dans le traitement et l'intégration à des fins motrices des stimuli sensoriels alors que les parties postérieures sont plutôt engagées dans la planification et l'exécution des mouvements. Ce gradient fonctionnel visuomoteur observé dans le gyrus précentral (Johnson *et al.* 1996; Johnson *et al.* 1993) serait l'image dans un miroir d'un gradient équivalent situé dans le cortex pariétal. Les réseaux pariéto-frontaux permettant les transformations visuomotrices nécessaires aux mouvements visuellement guidés mettraient donc en jeu des gradients de cellules organisés symétriquement et connectés de façon réciproque (Caminiti *et al.* 1998). Cette organisation particulière des relations entre le cortex pariétal et le cortex frontal peut aussi être divisée en une voie dorsale impliquée dans les mouvements de transport et d'orientation et une voie ventrale responsable des mouvements de manipulation des objets (Tanné 1998; Tanné *et al.* 1995). Les cadres de référence utilisés dans chacune de ces deux voies pourraient être spécifiques de l'action à accomplir.

E. Résumé

Entre la localisation d'une cible et le déclenchement d'un mouvement approprié vers celle-ci, l'information spatiale est acheminée depuis la rétine aux aires corticales visuelles puis aux aires corticales motrices. Cependant, cette information spatiale qui arrive au cortex visuel est rétinotopique alors que la planification et l'exécution d'un mouvement semblent se faire dans un repère centré sur le corps, l'épaule ou le bras. Une des questions majeures de la problématique des mouvements visuellement guidés est donc de savoir où et comment se font les transformations de coordonnées dans le cerveau. A la suite d'un grand nombre d'études psychophysiques, anatomiques et physiologiques citées dans les paragraphes précédents, l'hypothèse retenue est celle d'une transformation des coordonnées rétinienne de la cible en coordonnées centrées sur le crâne puis sur le corps par l'ajout, respectivement, des signaux de position de l'œil dans l'orbite et de la tête sur le tronc (Andersen 1995, cf. Figure 8 page 48). Or, des activités neuronales compatibles avec cette hypothèse ont été retrouvées dans le cortex pariétal. Etant donné que les principales afférences visuelles dans les aires prémotrices proviennent précisément du cortex pariétal, cela suggère que le cortex prémoteur recevrait une information spatiale centrée sur le corps, appropriée à la planification et l'exécution des mouvements du bras. Ces constatations, ajoutées à celles faites sur le rôle de PMd lors de la planification et de l'exécution des mouvements, nous ont conduit à nous pencher sur le rôle joué par cette aire dans la production de mouvements coordonnés des yeux et des mains. La première question posée vise à définir l'influence de la position de l'œil sur l'activité des neurones de PMd afin de déterminer le repère utilisé pour spécifier la position à atteindre. De plus, la tâche comportementale utilisée nous permet de savoir si PMd peut être le support neuronal de la très grande coordination spatiale et temporelle qui existe entre les yeux et les mains lors de ce type de mouvements. Finalement, la comparaison avec M1, lorsqu'elle est possible, nous permettra de mettre en évidence les différences éventuelles existant entre ces deux aires lors de la production de mouvements visuellement guidés.

Contributions expérimentales

A. Introduction

Boussaoud et ses collaborateurs (1993) ont montré que l'activité de 90% des neurones de PMv était fortement dépendante de la position de l'œil dans l'orbite. Ce résultat laisse penser que le référentiel utilisé par les aires motrices pour coder le mouvement du bras peut être oculocentrique. Comme PMd, aire très impliquée dans la préparation et l'exécution des mouvements du bras visuellement guidés, est connectée réciproquement avec les aires pariétales impliquées dans les transformations de coordonnées et envoi des efférences sur une structure essentiellement oculomotrice, le colliculus supérieur; une série d'expériences a été entreprise afin de décrire précisément son rôle et le référentiel utilisé. La première expérience menée visait à mettre en évidence une modulation des activités des neurones de PMd par la position de l'œil dans l'orbite afin de savoir si un repère oculocentrique pouvait aussi être utilisé dans cette aire. Les singes devaient aller toucher un bouton à droite ou à gauche du point de départ en fonction de la couleur d'un stimulus présenté à l'écran. Ce stimulus pouvait alors être affiché sur toute la surface de l'écran. Ce protocole nous permettait de comparer, après une même instruction et donc pendant la préparation et l'exécution d'un mouvement dans une même direction, les réponses neuronales enregistrées pour différentes positions de regard. Nous avons alors pu mettre en évidence qu'une grande majorité des neurones de PMd intègre l'information de la direction du regard dans le codage du mouvement. Les limitations de ce protocole résident dans le fait que les instructions sont conditionnelles et surtout que les mouvements ne sont pas dirigés vers les cibles visuelles présentées à l'écran mais vers les touches situées en dessous. Ce protocole a été considéré comme peu « naturel » et a fait l'objet de critiques. La deuxième expérience a donc comme objectif de confirmer ces effets du regard sur la décharge des neurones impliqués dans le codage du mouvement du bras dans la situation plus « naturelle » où le regard et la main sont dirigés vers des cibles situées dans le même plan. Les singes étaient donc entraînés à fixer du regard une cible présentée sur un écran vidéo associé à un écran tactile. Ils pouvaient donc toucher d'autres cibles situées dans le même plan. Il était notamment possible de tester la condition la plus fréquente de notre répertoire d'actions dans laquelle le point de fixation et la cible du mouvement étaient les mêmes. De plus, des tâches complémentaires mettaient en jeu le déplacement du regard ou de la main seuls ce qui a permis de séparer l'activité neuronale spécifique à chacun des mouvements et d'étudier l'éventuelle implication de PMd dans les mécanismes de la coordination œil-main. Les résultats obtenus confirment l'importance de la

position du regard sur l'activité des neurones de PMd et mettent en évidence son implication dans les phénomènes de coordination spatiale et/ou temporelle entre l'œil et la main lors d'un mouvement visuellement guidé. La littérature et les résultats que nous avons obtenus montrent que PMd est impliqué dans la sélection de mouvements conditionnels, dans la préparation et l'exécution de ces mouvements, ainsi que dans la coordination de différents segments corporels. Nous avons donc décidé de rechercher, dans PMd, les bases neurales des coordinations spatiale et temporelle qui existent entre les deux mains lors de l'exécution d'un mouvement visuellement guidé. Les singes sont assis face à un écran vidéo sous lequel se trouve un tiroir. Ils sont alors entraînés à exécuter quatre types de mouvement impliquant une ou les deux mains en fonction de la couleur d'une instruction visuelle. Les résultats préliminaires montrent que PMd participe aussi au codage des coordinations spatiale et temporelle existant entre les deux mains lors d'un mouvement dirigé vers un but.

Dans toutes ces expériences, nous avons entraîné des macaques rhésus à effectuer les tâches décrites. Après une période d'apprentissage, les singes sont anesthésiés et subissent une chirurgie destinée à implanter un système de fixation de la tête puis une chambre d'enregistrement et une bobine oculaire permettant, respectivement, un accès au cerveau à travers les méninges et le contrôle de la position de l'œil dans l'orbite. Par la suite, les sessions d'enregistrement de neurones sont menées quotidiennement. Les activités neuronales enregistrées sont représentées graphiquement pour observation et analysées statistiquement. Les matériels et méthodes utilisés sont décrits en détail pour chaque expérience dans les paragraphes suivants.

B. Tâche visuomotrice conditionnelle

1. Résumé en français

Comme nous l'avons déjà indiqué, l'information visuelle qui atteint le lobe occipital est rétinocentrique. Par contre, la planification et l'exécution de mouvements des membres se font dans un repère égocentrique. D'après cette observation, le cerveau doit transformer les coordonnées de la cible d'un mouvement du bras d'un repère à l'autre. Plusieurs études physiologiques ont indiqué que le cortex pariétal postérieur contribue en grande partie à la réalisation d'une telle transformation, mais la question de savoir si les zones prémotrices reçoivent une information visuelle en provenance du cortex pariétal, déjà codée en coordonnées égocentriques, demeure. Pour répondre à cette question, nous avons étudié les neurones du cortex prémoteur dorsal de deux singes, entraînés à accomplir une même tâche conditionnelle visuomotrice, avec différents angles de fixation. Le matériel et les méthodes employés lors de cette expérience, ainsi que les résultats obtenus, sont décrits en détail dans l'article 1, inséré en page 86. Brièvement, deux macaques rhésus (*Macaca mulatta*) ont été placés, la tête fixe, dans une chaise de contention face à un moniteur vidéo sous lequel se trouvent trois touches métalliques. Un essai commence lorsque le singe pose sa main sur la touche centrale. Par la suite, la couleur du stimulus indique au singe d'exécuter un mouvement du bras vers la touche de gauche (stimulus rouge) ou de droite (stimulus vert). Les stimuli ont une durée variable durant laquelle le singe connaît la cible de son mouvement. L'extinction du stimulus, à la fin de ce délai aléatoire, sert de signal de départ du mouvement. Le point de fixation peut être présenté au centre de l'écran ou à quatre positions périphériques. Puisque la tête du singe est fixe, les quatre positions périphériques entraînent une déviation des yeux dans l'orbite. Pour chaque direction de fixation, l'instruction colorée a toutefois été présentée à neuf emplacements avec des coordonnées rétinocentriques constantes. Parmi les neurones étudiés, 133 cellules de PMd ont montré une décharge brève suivant la présentation de l'instruction (activité signal), 157 avaient une activité soutenue pendant le délai (activité préparation) et 104 montraient une augmentation d'activité depuis le signal de départ jusqu'à la fin du mouvement (activité mouvement). Une grande proportion de ces cellules présentaient une variation de leur fréquence de décharge en fonction de la direction du mouvement du membre, mais peu d'entre elles étaient sensibles à l'emplacement rétinotopique de l'instruction (signal, 43%; préparation, 34%; mouvement, 29%). Par contre, l'activité de la plupart des neurones (signal, 74%; préparation, 79%; mouvement, 79%) change de façon significative (analyse de variance, $p = 0.05$) avec la position de l'œil dans l'orbite. Une analyse statistique par régression a prouvé que l'activité neuronale change de

façon linéaire avec les positions horizontale et verticale de l'œil et peut être décrite par un plan de régression. Ces données fournissent l'évidence que les signaux de position de l'œil modulent l'activité neuronale au delà des zones sensorielles, y compris dans les aires impliquées dans les mouvements des membres. De plus, elles prouvent que l'activité neuronale associée à la préparation du mouvement et à son exécution combine au moins deux paramètres directionnels: la direction du mouvement et la direction du regard dans l'espace. Enfin, elles suggèrent qu'une population substantielle de cellules de PMd code la direction du mouvement du membre dans un repère centré sur la tête.

2. Article 1: Eye position effects on the neuronal activity of dorsal premotor cortex in the macaque monkey

Boussaoud, D., Jouffrais, C., and Bremmer, F. (1998). Eye position effects on the neuronal activity of dorsal premotor cortex in the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology* **80**, 1132-1150.

Eye Position Effects on the Neuronal Activity of Dorsal Premotor Cortex in the Macaque Monkey

DRISS BOUSSAOU¹, CHRISTOPHE JOUFFRAIS¹, AND FRANK BREMMER²

¹*Institut des Sciences Cognitives, Centre National de la Recherche Scientifique Unité Propre de Recherche 9075, Bron, France; and* ²*Department of Zoology and Neurobiology, Ruhr-University Bochum, D-44780 Bochum, Germany*

Boussaoud, Driss, Christophe Jouffrais, and Frank Bremmer.

Eye position effects on the neuronal activity of dorsal premotor cortex in the macaque monkey. *J. Neurophysiol.* 80: 1132–1150, 1998. Visual inputs to the brain are mapped in a retinocentric reference frame, but the motor system plans movements in a body-centered frame. This basic observation implies that the brain must transform target coordinates from one reference frame to another. Physiological studies revealed that the posterior parietal cortex may contribute a large part of such a transformation, but the question remains as to whether the premotor areas receive visual information, from the parietal cortex, readily coded in body-centered coordinates. To answer this question, we studied dorsal premotor cortex (PMd) neurons in two monkeys while they performed a conditional visuomotor task and maintained fixation at different gaze angles. Visual stimuli were presented on a video monitor, and the monkeys made limb movements on a panel of three touch pads located at the bottom of the monitor. A trial begins when the monkey puts its hand on the central pad. Then, later in the trial, a colored cue instructed a limb movement to the left touch pad if red or to the right one if green. The cues lasted for a variable delay, the instructed delay period, and their offset served as the go signal. The fixation spot was presented at the center of the screen or at one of four peripheral locations. Because the monkey's head was restrained, peripheral fixations caused a deviation of the eyes within the orbit, but for each fixation angle, the instructional cue was presented at nine locations with constant retinocentric coordinates. After the presentation of the instructional cue, 133 PMd cells displayed a phasic discharge (signal-related activity), 157 were tonically active during the instructed delay period (set-related or preparatory activity), and 104 were active after the go signal in relation to movement (movement-related activity). A large proportion of cells showed variations of the discharge rate in relation to limb movement direction, but only modest proportions were sensitive to the cue's location (signal, 43%; set, 34%; movement, 29%). More importantly, the activity of most neurons (signal, 74%; set, 79%; movement, 79%) varied significantly (analysis of variance, $P < 0.05$) with orbital eye position. A regression analysis showed that the neuronal activity varied linearly with eye position along the horizontal and vertical axes and can be approximated by a two-dimensional regression plane. These data provide evidence that eye position signals modulate the neuronal activity beyond sensory areas, including those involved in visually guided reaching limb movements. Further, they show that neuronal activity related to movement preparation and execution combines at least two directional parameters: arm movement direction and gaze direction in space. It is suggested that a substantial population of PMd cells codes limb movement direction in a head-centered reference frame.

INTRODUCTION

The brain receives visual inputs cast in retinal coordinates, and the retinotopic maps are propagated throughout the vi-

sual system, up to high order visual areas of the parietal and temporal cortices. Ultimately, visual information reaches the premotor cortical regions, where visually guided reaching movements are planned (for reviews, see Boussaoud et al. 1996; Caminiti et al. 1996). On the other hand, the motor system seems to code movements to locations specified relative to shoulder or body axis not in a retinocentric frame of reference. The question then is how the brain transforms the coordinates of a visual target from retinocentric coordinates to body-centered coordinates. This question has motivated several studies in the past 20 yr in both psychophysics (for reviews see Abrams 1992; Flanders et al. 1992; Soechting and Flanders 1992), neurophysiology (see Andersen et al. 1993, 1997; Jeannerod 1991), and modeling (Pouget and Sejnowski 1997; Pouget et al. 1993; Zipser and Andersen 1988). From a conceptual point of view, the prevailing idea has been that this "coordinate transformation" is performed in a serial or hierarchical manner with progressive shifts of target location from retinocentric to head-centered to body-centered coordinates (Flanders et al. 1992; Jeannerod 1991). In most models of coordinate transformations between reference frames, retinal and eye position signals are conceived to converge at low levels of the visual pathways, where a head-centered representation of visual space is computed. Then, at later stages, head position signals are used to create a body-centered representation, which is used by the motor output stage, in conjunction with limb position signals, to produce movements in space. One of the brain regions thought to play a major role in coordinate transformation and space coding is the posterior parietal cortex. Within the inferior parietal lobule, neurons have been shown to receive retinal signals, orbital eye position signals, and head-position signals (Andersen and Mountcastle 1983; Andersen et al. 1985, 1990b; Bremmer et al. 1997a,b; Brothie et al. 1995). Neurons with activity that reflects a convergence of retinal and eye position signals also have been reported in the parieto-occipital region (Galletti et al. 1991, 1995). Neuroanatomic studies have shown that the parietal and parieto-occipital areas are the major source of visual inputs to the premotor cortex (Cavada and Goldman-Rakic 1989; Johnson et al. 1996; Tanné et al. 1995; Wise et al. 1997), known for its role in the planning of visually guided limb movements. This anatomic organization of the parieto-premotor cortex suggests that premotor cortex neurons receive information about target location in body-centered coordinates, the appropriate reference frame for the planning of limb movements. This view has received support from the fact that

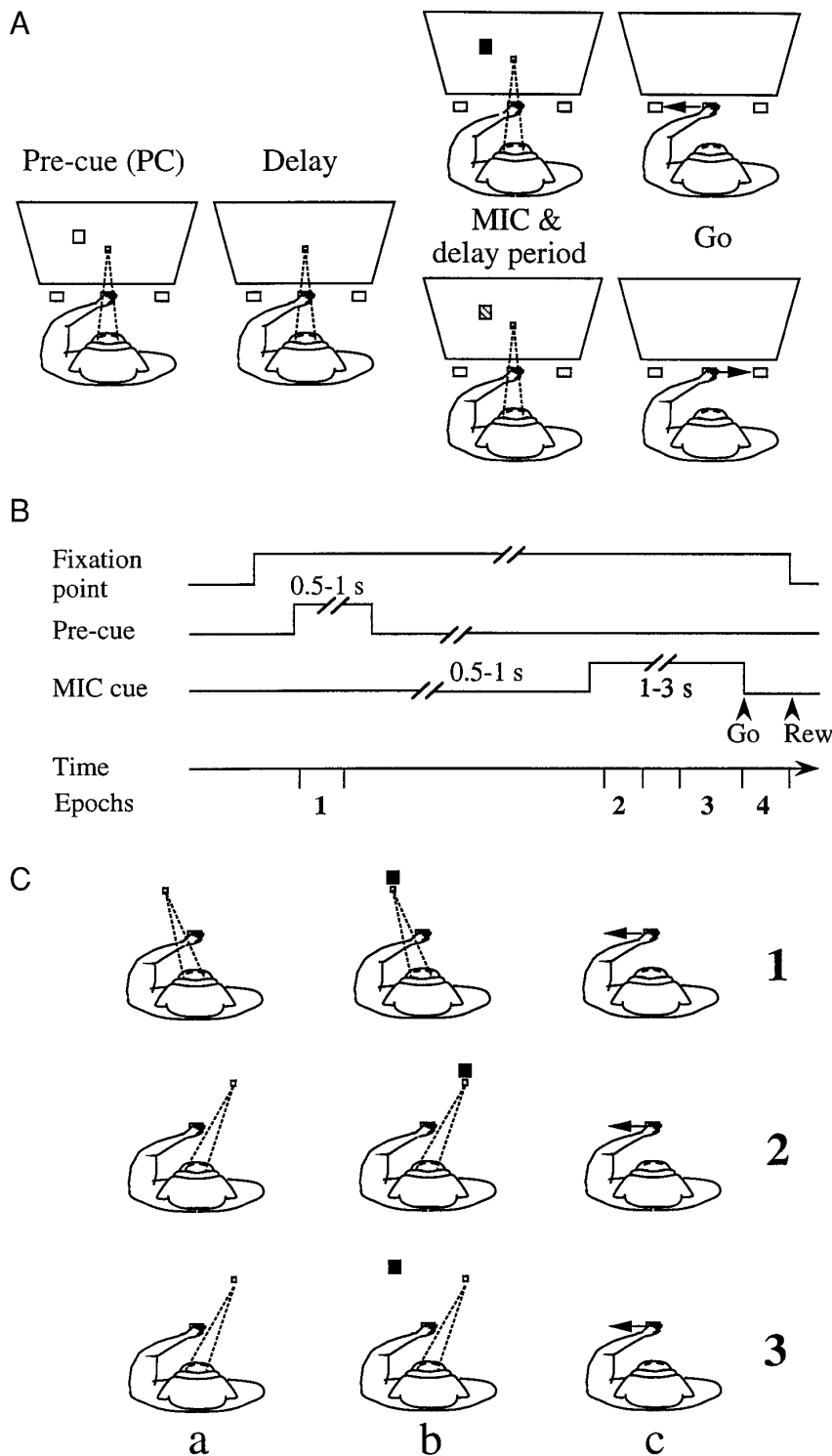


FIG. 1. Schematic representation of the behavioral task. **A**: cartoons show the monkey sitting in front a video monitor and depict the major steps in the performance of a trial. Each trial begins when the monkey puts its hand on a central pad located at the bottom of the screen and fixates a small white visual stimulus presented at the screen center. Then a larger white stimulus, termed the precue (PC), is presented at a given location. That stimulus goes off, and after a variable delay, another stimulus is presented at the same location as the precue (the motor instructional cue, or MIC). MIC cue can be either red (*top*) or green (*bottom*), instructing a movement from the central pad to the left or to the right one, respectively. It remains on for a variable delay period during which the monkey must withhold movement until a go signal is given by the cue's offset. Note that the monkey must maintain fixation throughout the trial until the go signal. **B**: sequencing of task events. Upward and downward deflections in a line indicate the onset and offset of that stimulus, respectively. Variable delays are indicated by breaks in the corresponding lines. Rew, reward. Four epochs are depicted at the *bottom* (see text for details). **C**: examples of trials. In *trials 1* and *2*, the MIC cue remains at identical retinal coordinates while gaze angle changes. In *trials 1* and *3*, gaze and retinal coordinates of MIC change, but the cue remains at constant head-centered coordinates. *a-c*: delay before MIC onset, the delay after MIC onset, and the go signal, respectively.

some cells in the ventral premotor cortex (PMv) of monkey have visual responses independent of eye position (Fogassi et al. 1992; Graziano et al. 1994). However, there is evidence that the same premotor area contains many cells with retinocentric receptive fields and visual responses modulated by gaze angle (Boussaoud et al. 1993), in a manner similar to that described for parietal cortex neurons (Andersen et al. 1985, 1990b). These findings raise the possibility that single neurons in the premotor cortex may use orbital eye

position signals to represent target information, and to plan limb movement direction in space. The present study was undertaken to further examine this issue by investigating the effects of orbital eye position on the neuronal properties in the dorsal premotor area (PMd).

The rationale in choosing PMd is that several studies have established that it plays a crucial role in visually guided reaching limb movements. Single-unit recordings in awake monkeys performing limb movement tasks have shown that PMd neu-

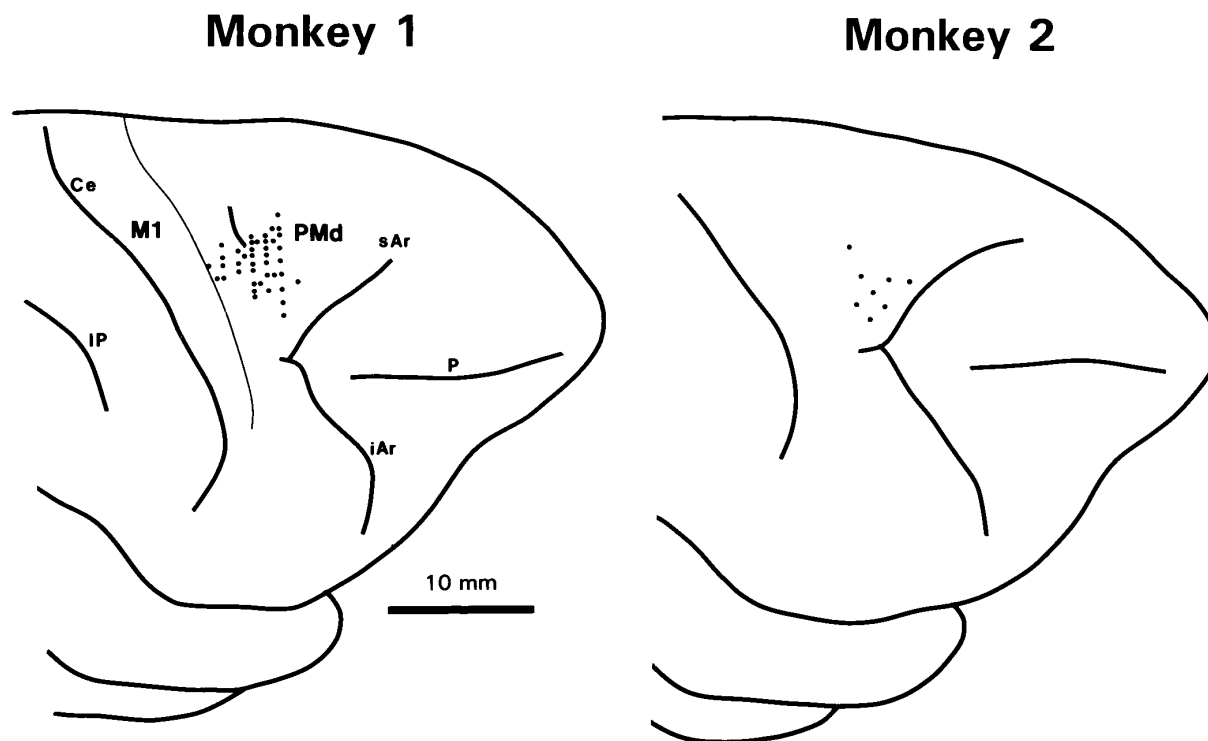


FIG. 2. Surface plots of the recording sites. Lateral views of the anterior half of the right hemispheres of the 2 monkey brains, showing the locations of the recording sites (●). Front of the brain is to the *right*. Ce, central sulcus; IP, intraparietal sulcus; iAr and sAr, inferior arcuate sulcus, respectively; P, sulcus principalis; PMd, dorsal premotor cortex; M1, the primary motor cortex.

rons discharge in relation with the direction and amplitude of limb movements (Boussaoud and Wise 1993a,b; Caminiti et al. 1991; Crammond and Kalaska 1994; di Pellegrino and Wise 1993; Fu et al. 1993, 1995; Kalaska and Crammond 1995, 1996; Kurata and Wise 1988; Riehle and Requin 1989; Tanji et al. 1988; Weinrich and Wise 1982; Wise 1984). In contrast to the ventral premotor area (PMv) and the dorsolateral prefrontal cortex, PMd is much more related to movement preparation per se, than to attention or sensory processing (Boussaoud and Wise 1993a,b; di Pellegrino and Wise 1993; Kurata 1988), and its temporary inactivation in monkeys results in directional errors (Kurata and Hoffman 1994). Thus PMd stands as one of the premotor areas most related to the initiation and execution of reaching limb movements, as opposed to sensory processing, and for that reason it is suited for examining whether the neuronal activity associated with limb movements varies with changes in gaze angle. We examined PMd neurons while monkeys fixated at various angles and made identical limb movements and found that their activity is modulated highly by orbital eye position. The observed modulation of activity often takes the form of linear changes with deviations of gaze angle along the horizontal and vertical axes. These data suggest that a population of PMd single neurons code limb movements in a head-centered reference frame. A brief report of the present data has appeared before (Boussaoud 1995).

METHODS

Animal training and the behavioral paradigm

Two rhesus monkeys (*Macaca mulatta*), 5–6 kg, were trained to perform a conditional visuomotor task. They both were subjects

for other neurophysiological and anatomic studies (Kermadi and Boussaoud 1995; Tanné et al. 1995). Each monkey was seated in a primate chair, with the head firmly fixed, 32 cm in front of a computer screen, and used the left hand to perform the task (Fig. 1). Located at the bottom of the screen was a panel of three metal touch pads, a central one aligned on the monkey's body axis, one 12 cm to the right of that axis, and one 12 cm to the left. Eye position was monitored using a scleral search coil. The trials begin when the monkey puts its hand on the central pad, and fixated a $0.2 \times 0.2^\circ$ fixation point. After a delay (250 ms) of steady fixation, a $2 \times 2^\circ$ white square appeared at one of nine locations forming a grid. This stimulus served as a precue (PC), which directs the monkey's attention to a given location. Next, after a variable delay (0.5–1 ms), a colored square of the same size was presented at the previously cued location. This stimulus (the motor instructional conditional cue, MIC) guided the monkey's motor response according to a conditional rule: a red MIC instructed a movement to the left touch pad, a green MIC instructed a movement to the right, independently of their spatial location. The MIC cue was presented for a variable delay (1–3 s, 0.5-s steps), and the monkey had to await for its offset, the go signal, to perform the appropriate response. After the go signal, the monkey had 650 ms to contact the appropriate touch pad to receive a liquid reward (Fig. 1B). If the monkey broke fixation or releases the central pad at any time during the pertinent part of the trial, that trial was aborted, and another trial was initiated after an intertrial interval of 1.0 s.

The fixation point was presented at five screen locations defined by their screen coordinates: a central fixation (0,0), fixation to the upper left (–10,10), upper right (10,10), lower left (–10,–10), and lower right (10,–10) quadrants of the screen. For each of these fixation points, the visual cue was presented at the following retinal coordinates: (0,0), (0,10), (–10,10), (–10,0), (–10,–10), (0,–10), (10,–10), (10,0), and (10,10). When the fixation point moves to a new location, visual stimuli moved ac-

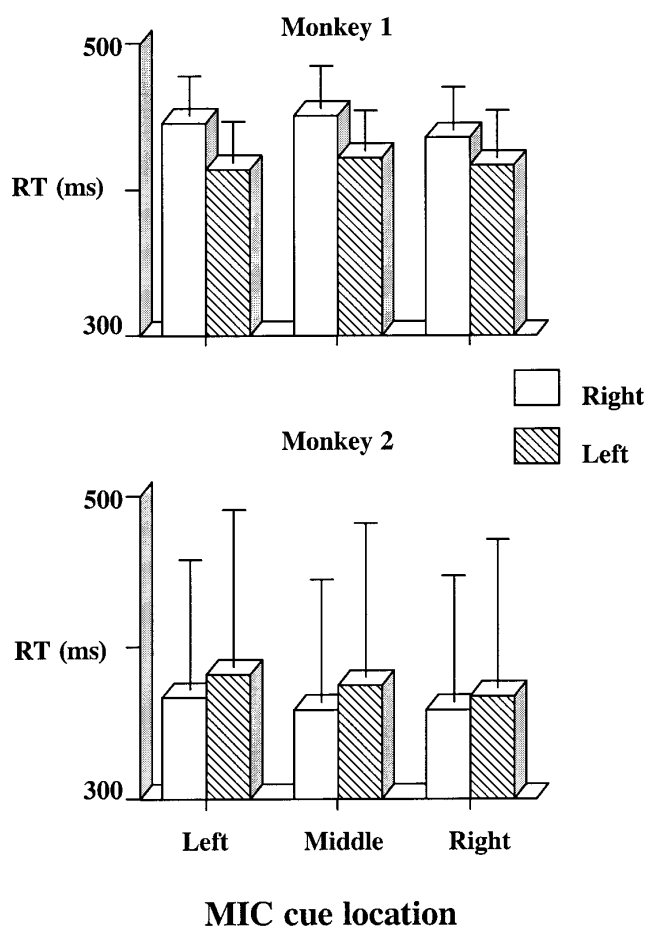


FIG. 3. Behavioral data. Response time (RT) in milliseconds for movement to the right vs. to the left for MIC cues presented in the left hemifield (*left*), the right hemifield (*right*), or on the vertical meridian (*middle*).

cordingly and thus remained at constant retinal coordinates (Fig. 1C, *trials 1 and 2*). Among the nine retinal locations, however, there were stimuli that also remained at identical screen locations across gaze positions (Fig. 1C, *trials 1 and 3*). In *monkey 2*, we also varied the location of the fixation point by steps of 5° along the horizontal meridian. The fixation point was presented at $(-10, 0)$, $(-5, 0)$, $(0, 0)$, $(5, 0)$, and $(10, 0)$. Because the head was restrained, peripheral fixations caused deviations of the eyes within the orbits.

Surgery

Surgical procedures and animal care were in accordance with the Guiding Principles in the Care and Use of Laboratory Animals of the National Institutes of Health, and the European Community's guidelines for animal protection and use for experimentation. Surgery was performed under aseptic conditions and deep anesthesia. Each monkey was first tranquilized with ketamine hydrochloride (Imalgene; 30 mg/kg im), then deeply anesthetized with propofol (Diprivan; $0.25 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ of body wt iv). Heart rate and oxygen saturation were monitored throughout surgery, and the animal's temperature was maintained within the physiological range by a heating pad. In the first session, performed after each monkey has learned the conditional rule without fixation, a head-restraining device and a coil were implanted. The head-restraining device consisted of a stainless steel bar with a circular flat base that was cemented on the occipital pole of the skull. The coil was implanted under the conjunctiva following the procedure of Judge et al.

(1980). Each monkey then was allowed a 1-wk postsurgical recovery during which it received oxaciline as an antibiotic (Bristopen; $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ of body wt im), paracetamol for analgesia (Doliprane; 80 mg twice a day, orally), and eye drops of antibiotics (Chibrocadron, daily for 5 days). Then they were trained to perform the task with fixation until they reached $>90\%$ correct performance and underwent the second surgery. In this surgical session, a stainless steel recording chamber ($36 \times 27 \text{ mm}$) was implanted over the frontal lobe, roughly centered on the dorsal premotor region using gyral impressions in the skull (Wolpaw 1979). The dura inside the chamber was left intact and covered with a topical antibiotic cream (Staphylomycine). A plexiglas cover was screwed on the chamber and was removed before each recording session. The animals then were given 1 wk of postsurgical recovery during which they were cared for as described earlier before the recordings began.

Recording and data analysis

Glass-coated, tungsten electrodes ($0.5 \text{ M}\Omega$ impedance) were employed to record extracellular neuronal activity using conventional techniques. Electrodes were inserted into the recording chamber directly through the dura, i.e., without the use of a guide tube. Near the end of the experiments, electromyographic (EMG) activity of hand, shoulder, neck, and trunk muscles was recorded with intramuscular stainless steel electrodes in *monkey 1* while he performed the task. EMG signals were amplified, filtered with a band-pass of 10 Hz to 10 kHz, and discriminated with a window discriminator and recorded as pulse replica. A total of 16 muscles were recorded. Among them, the trapezius, gluteus maximus, infraspinatus, lumbar paravertebral, and latissimus dorsi were monitored bilaterally, whereas the deltoid, flexor carpi radialis and carpi ulnaris, biceps, triceps, and supraspinatus muscles were monitored on the performing side only (left). The isolated action potentials and EMG were collected together with the behavioral events using a PC-based software (Cortex, courtesy Robert Desimone, National Institute of Mental Health). The data were collected for correctly performed trials in interleaved blocs of three trials per target location and per eye position.

Peri-event histograms were constructed for all recorded cells with neuronal activity aligned on various task events, including the onset and offset of visual cues and the end of movement. Analysis of neuronal activity focused on the discharge rate measured during four major epochs (see Fig. 1B): precue activity, measured 100 ms after the presentation of the precue (epoch 1 = 200 ms); a post-MIC, or signal-related activity, taken 100 ms after MIC onset (epoch 2 = 200 ms); an instructed delay, or set-related activity (epoch 3 = 500 ms) measured just before the go signal; and a response time, or movement-related activity (epoch 4 = 500 ms) measured after the go signal. A one- or two-factor analysis of variance (ANOVA, Wilkinson, SYSTAT, Evanston, IL) was performed on the mean discharge rate of each task-related cell to determine the effects of the different parameters examined (see further). The statistical analysis was aimed at testing the effects of the retinal location of the MIC cue, and those of gaze angle on the neuronal activity. The same analysis was applied to behavioral parameters, namely the response times (time between MIC offset and target acquisition) and EMG activity.

In addition, a two-dimensional linear regression analysis [statistical model: $z = c + a \cdot x + b \cdot y$, where z represents the discharge rate, c the intercept, a and b the slopes along the horizontal (x) and vertical (y) axes, respectively] was applied to the mean activity of individual cells, as well as to the activity averaged across the population, measured during the three post-MIC cue epochs (signal, set, and movement epochs). R^2 values and F ratio were computed for validating the planar model as fit to the observed data.

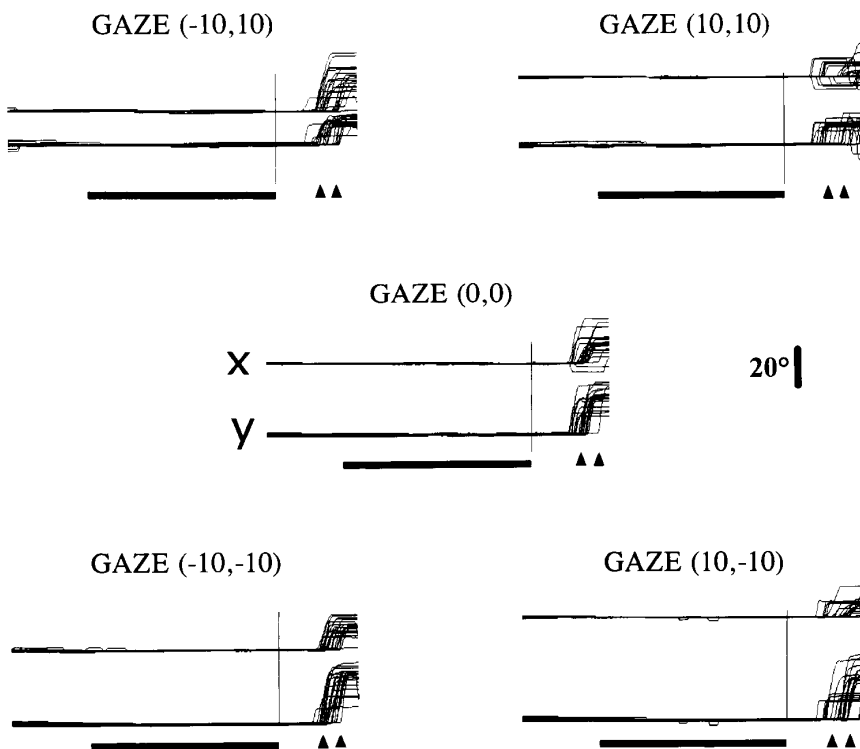


FIG. 4. Samples of eye movement recordings. Five displays represent 5 different gaze angles, indicated in degrees in parentheses. In each display, the 2 groups of lines represent the recordings of eye position along the horizontal (x) and vertical (y) axes during several trials, aligned on the go signal (vertical line). Thick horizontal bars indicate the average time of presentation of the MIC cue (1.5 s). Two arrow heads in each display indicate the shortest and longest RTs, respectively. In each trial, the upward deflection of the line corresponds to a saccade to the right (for the x axis) or up (for the y axis). MIC cue was red (instructing a leftward arm movement) and was presented at various screen locations.

Histology

Near the end of recording neuronal data, electrolytic lesions ($10 \mu\text{A}$ for 15 s, cathodal current) were made in six electrode penetrations in *monkey 1*. The recording sites were later reconstructed using the retrieved electrolytic lesions. In *monkey 2*, the chamber and head fixation device had to be removed, due to an infection, before the recordings were completed. In this animal, histological reconstruction was based on the remaining lesions caused by electrode penetrations. However, the bone flap removed at the time of chamber implantation was used to obtain a map of the sulci underneath (Wolpaw 1979). Electrode penetrations were made relative to the estimated location of the superior arcuate sulcus with good accuracy (Fig. 2). At the end of all the experiments, each monkey was anesthetized deeply with pentobarbital sodium (75 mg/kg) and perfused intracardially with 3% paraformaldehyde, followed by sucrose solutions of increasing concentrations for anatomic purposes. The brain was removed from the skull, photographed, sectioned on a freezing microtome at $40\text{-}\mu\text{m}$ thickness, mounted on glass slides, and stained for Nissl substance with thionin. Surface projections of the recording sites and the estimated track of each penetration were plotted by reference to the recovered electrolytic lesions (*monkey 1*), or the estimated location of the superior arcuate sulcus (*monkey 2*; see Fig. 2). No attempt was made to identify individual tracks, but the depth of the recording sites was reconstructed with the tracks. Previously described cytoarchitectonic criteria (Sessele and Wiesendanger 1982; Weinrich and Wise 1982; Wise 1984) were used to distinguish PMd from M1.

RESULTS

Behavioral data

RESPONSE TIMES. The monkeys performed the task at $>90\%$ success rate. We measured the means and standard deviations of the response time (RT), as defined in METH-

ODS, for each MIC cue location and each gaze angle. Figure 3 illustrates the RTs for both monkeys. The statistical analysis (ANOVA) of the RT data shows that there was no significant effect of gaze angle. However, RTs were affected by both the location of MIC cues and the direction of limb movement. As Fig. 3 shows, RTs were shorter (*monkey 1*) or longer (*monkey 2*) for movements to the left than those for movements to the right, despite the fact that both monkeys used the left limb to perform the task.

EYE MOVEMENTS. As described in METHODS, *monkey 2* was trained to fixate throughout the trial period up to the end of movement, whereas *monkey 1* was allowed to move its eyes after the go signal. Analysis of eye movement recordings shows that, even in *monkey 1*, the eyes begin to move relatively late, with response times comparable with those of limb movements (Fig. 4). Thus during the first period of the RTs (as measured above), orbital eye position is the same as it was during the trial period before the go signal. We thus examined the effects of gaze angle on the neuronal activity measured during the response time period (movement-related activity) in both monkeys.

EMG ACTIVITY. Among the 16 muscles recorded in *monkey 1*, we made two major observations. First, there was typically no EMG activity during the precue period or during the instructed delay period, but all muscles displayed activity in relation to movement execution (see examples in Fig. 5). This movement-related EMG activity varied with movement direction in most cases (11/16 muscles). Second, very few muscles (2/16) showed significant variations of EMG activity in relation to gaze angle (ANOVA, $P < 0.05$) during the instructed delay period, although the activity of nearly half of the sample varied with gaze during the movement period (7/16). Figure 5 illustrates examples of gaze effects

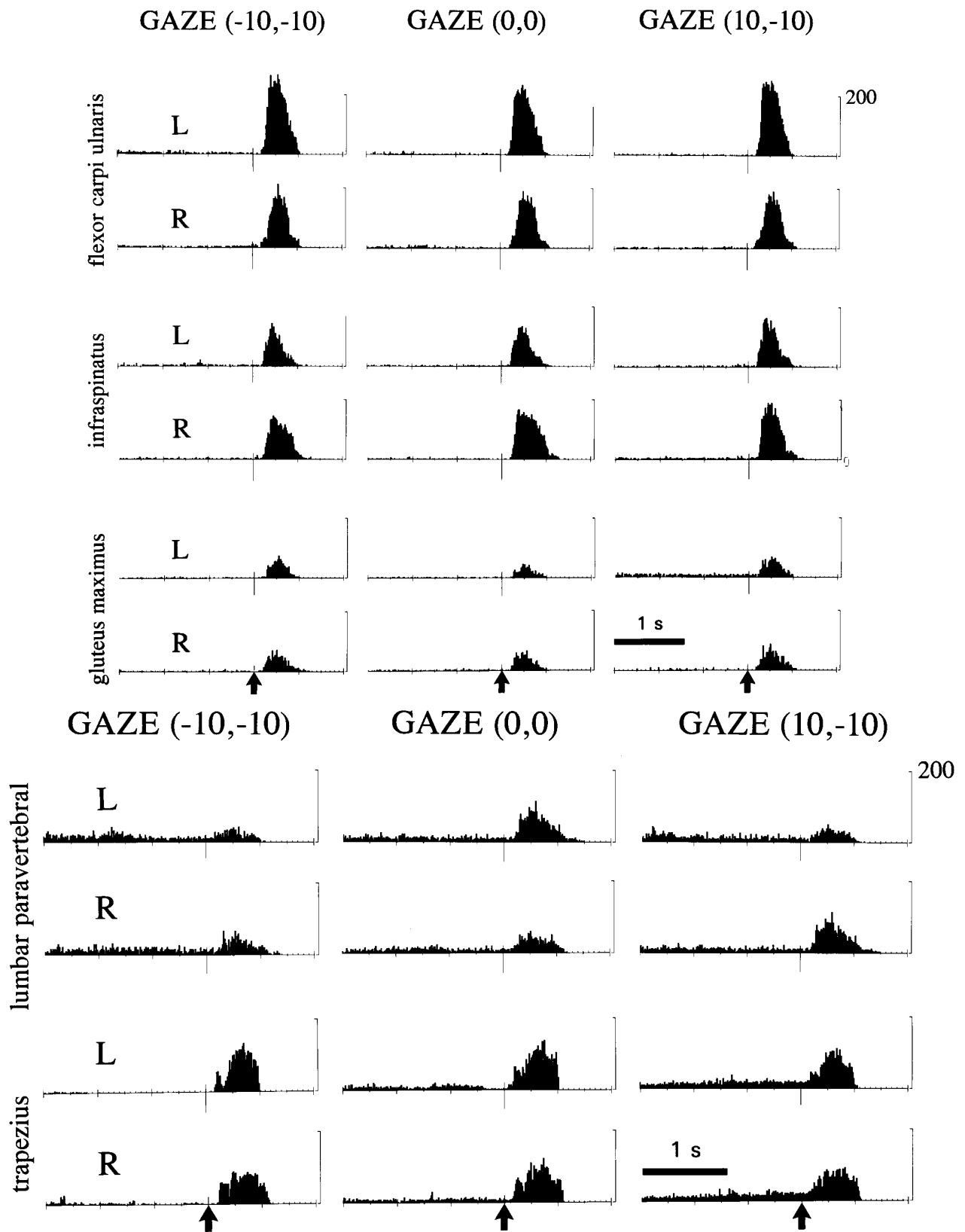


FIG. 5. Examples of electromyographic (EMG) activity patterns. Poststimulus histograms were obtained from 20 to 40 trials aligned on the go signal (arrow), while *monkey 1* made a limb movement to the left (L) or to the right (R). Binwidth, 20.4 ms; vertical scale, impulses/s, same for all histograms. *Top*: gaze-independent EMG activity. Note the absence of EMG activity during the task period before the go signal. Also, note the relative constancy of the burst of activity after the go signal across the 3 gaze angles. *Bottom*: examples of gaze effects on EMG activity (see text for details).

TABLE 1. Summary of cell properties by task period

	Number of Neurons
Total task-related	241
Total studied	205
Monkey 1	179
Monkey 2	26
Signal only	5
Set only	23
Movement only	26
Signal and set	69
Signal and movement	12
Set and movement	10
Signal, set, and movement	55
Total signal	141
Total set	157
Total movement	104
Other activity types	14

on EMG activity of two muscles. As the figure shows, when the monkey looks straight ahead, the left trapezius displayed tonic activity during the PC and the instructed delay period for both left and right trials. The activity during these two task periods increased significantly (ANOVA, $P < 0.05$) when gaze was deviated to the right and decreased dramatically when gaze was deviated to the left. The phasic, movement-related activity is significantly stronger for movement to the left versus to the right and also varied with gaze angle. Likewise, the lumbar paravertebral muscle was differentially active with gaze angle. These observations will be discussed later in relation to the possible sources of gaze effects.

Neuronal data

GENERAL PROPERTIES. A total of 241 task-related neurons were recorded from PMd in the two monkeys (Fig. 2). Among them, 205 have been studied sufficiently as to determine their properties, by visual inspection, and classify them into the categories summarized in Table 1. It appears that, in agreement with previous studies (Boussaoud and Kermadi 1997; Boussaoud and Wise 1993a,b; di Pellegrino and Wise 1993; Kermadi and Boussaoud 1995), a minority of PMd cells discharge in relation to visual cues when they simply direct spatial attention with no instructional meaning. As Table 1 shows, only 14 cells showed activity outside the instructional period, among which 12 were active in relation to the PC onset or offset and 2 were active in anticipation of the instructional cue. Figure 6A illustrates an example of cells with precue activity. It begins with a latency of ~150 ms and lasts for 200–300 ms thereafter. For this cell, PC activity is spatially selective in that it appears only if the PC is presented at the fixation point. However, despite its apparent visual nature, the cell's discharge differs depending on the instructional significance of MIC cues presented later in the trial. If MIC is red, no activity is observed (Fig. 6A, *top*), but if the cue is green (Fig. 6A, *bottom*), a phasic, signal-related activity follows the cue's onset and lasts for ~400 ms. Thus although the neuron appears to be related to spatial attention, it has clear motor preparatory properties as it responds selectively to instructional cues based on the direction of the upcoming movement.

Unlike the example described above, the vast majority of

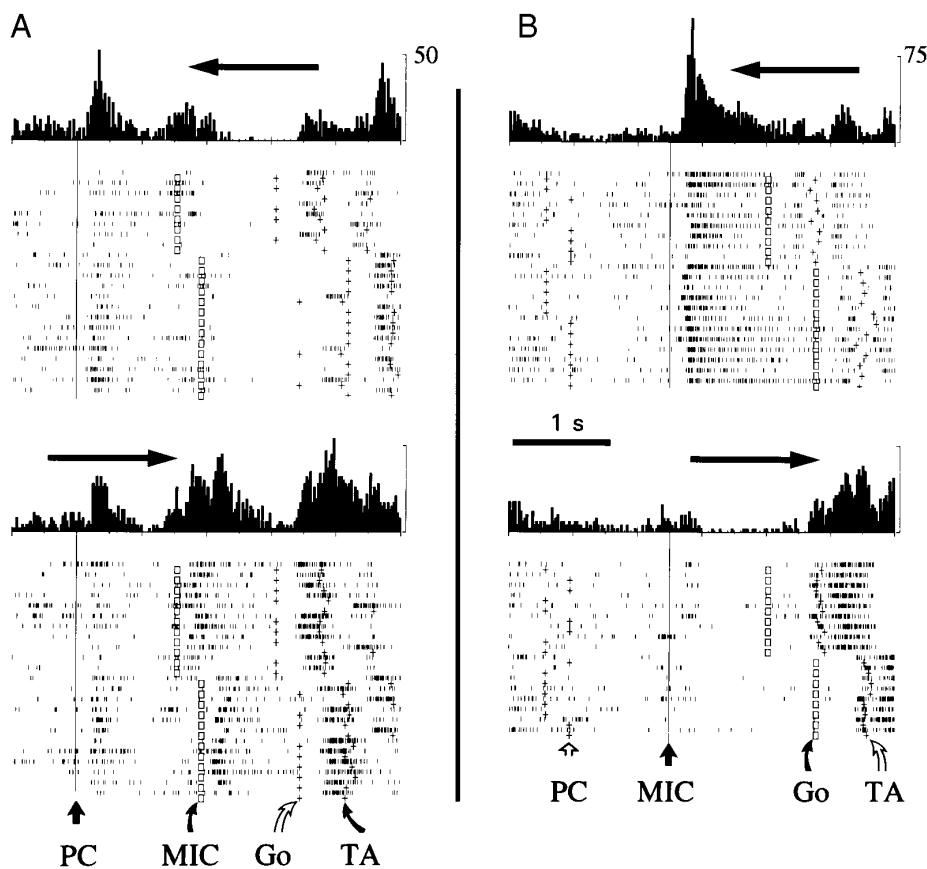


FIG. 6. Precue vs. MIC-related activity in PMd. *A*: example of a PMd cell with activity related to the precue presentation. Trials are grouped by limb movement direction (indicated by the horizontal arrow). In the raster displays, each vertical tick indicates the time of occurrence of an action potential. One line of vertical ticks represents a trial worth of data. Trials are aligned on the onset of the precue (PC; vertical line). Beneath each raster line, the square marks the time of onset of the MIC, the plus sign shows the time of offset of MIC (Go), and the end of movement (target acquisition, TA). In each raster, the precue and the MIC cue are identical in their location. *Top*: MIC is red (movement to the left touch pad). *Bottom*: MIC is green (movement to the right). *B*: trials are aligned on the MIC cue onset. The plus sign to the left of the vertical line indicates the PC onset, the square to the right of that line represents MIC offset (Go), and the plus sign target acquisition (TA). Scale bar, 10 mm; Binwidth, 20.4 ms; vertical scale, impulses/s. Note the differential activity depending on movement direction.

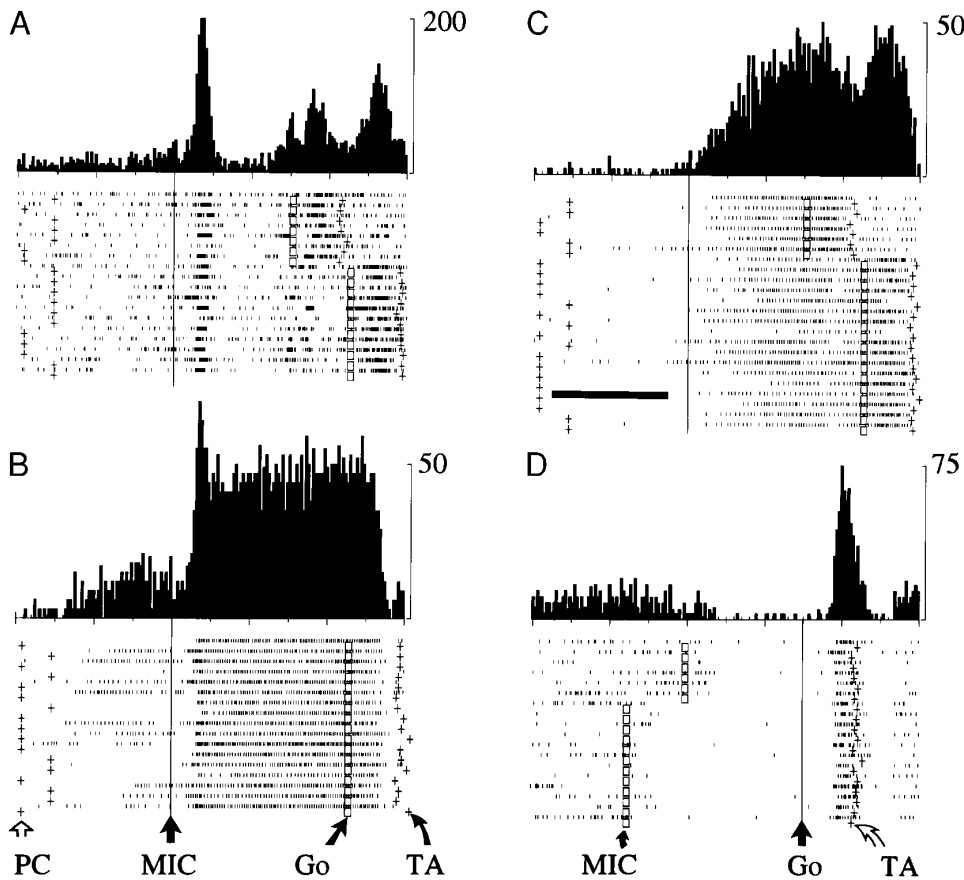


FIG. 7. Examples of post-MIC activity patterns. *A–D*: activity for 4 different PMd neurons. In *A–C*, same conventions as in Fig. 6*B*. In *D*, same conventions except that the trials are aligned on the Go signal. *A*: cell with phasic activity shortly after MIC onset (signal-related activity) and during the response time period (movement-related activity). *B*: cell with signal-related activity and set-related activity. *C*: cell with set- and movement-related activity. *D*: cell with only movement-related activity. All other conventions are as in Fig. 6.

PMd cells discharge preferentially following motor instructional cues than after the precue. A typical example is shown in Fig. 6*B*. In this cell, there is no activity after the PC, whereas a strong discharge follows the onset of the MIC cue. Moreover, the neuronal discharge reflects the direction of the upcoming arm movement. In the example of Fig. 6*B*, the cell has a vigorous discharge after MIC onset when it instructs a movement to the left (*top*) but no activity for a MIC instructing a movement to the right (*bottom*). In the DISCUSSION, we will argue that such selectivity is unlikely to reflect color processing per se.

Among the cells with activity variations related to the MIC cue, 141 cells were classified as signal-related, 157 as set-related, and 104 as movement-related. This classification does not preclude that a given cell display two or all three activity patterns. Thus a given cell can be classified into more than one category. Representative examples of these different patterns of activity are shown in Fig. 7.

To determine the effects of gaze angle on the neuronal discharge rate, we selected only cells that were studied under at least three different eye positions. Table 2 summarizes the effects of gaze angle as well as MIC cue location by task period. It appears that gaze angle affects significantly ($P < 0.05$) the discharge rate of a large proportion of cells irrespective of the task period analyzed.

EFFECTS OF STIMULUS LOCATION AND MOVEMENT DIRECTION. We tested for variations of cell activity with MIC cue's retinal location for a given movement direction and with movement direction for a given stimulus location. Table 2

presents a summary of this analysis. Activity variations related to target location in retinocentric coordinates, referred to as a "retinal effect," were found to be significant in a modest number of cells. Interestingly, the proportion of cells with activity that changed with the retinal location of MIC cues varied depending on the task epoch considered with the highest proportion during the earliest epoch after MIC onset (e.g., signal-related activity; 43%). The proportions were relatively lower for set-related (34%) and movement-related (29%) activity. Figures 8 and 9*A* illustrate this retinal effect on signal- and set-related activity, respectively, of two different neurons.

In contrast to stimulus effect, the vast majority of cells showed significant variations of activity in relation to the direction of the upcoming limb movement (see Table 2). This direction sensitivity was observed in all three task periods, but it was relatively stronger during the set and move-

TABLE 2. Retinal, gaze, and movement effects by task period

Task Period	Retinal Effect	Gaze Effect	Movement Effect
Signal	57/133 (43)	99/133 (74)	96/133 (72)
Set	53/157 (34)	124/157 (79)	150/157 (96)
Movement	15/52 (29)	41/52 (79)	43/52 (83)

Numbers and proportions (in percent in parentheses) of cells with activity that varied significantly (analysis of variance, $P < 0.05$) with retinal stimulus location, orbital eye position or limb movement direction are summarized for three selected task periods.

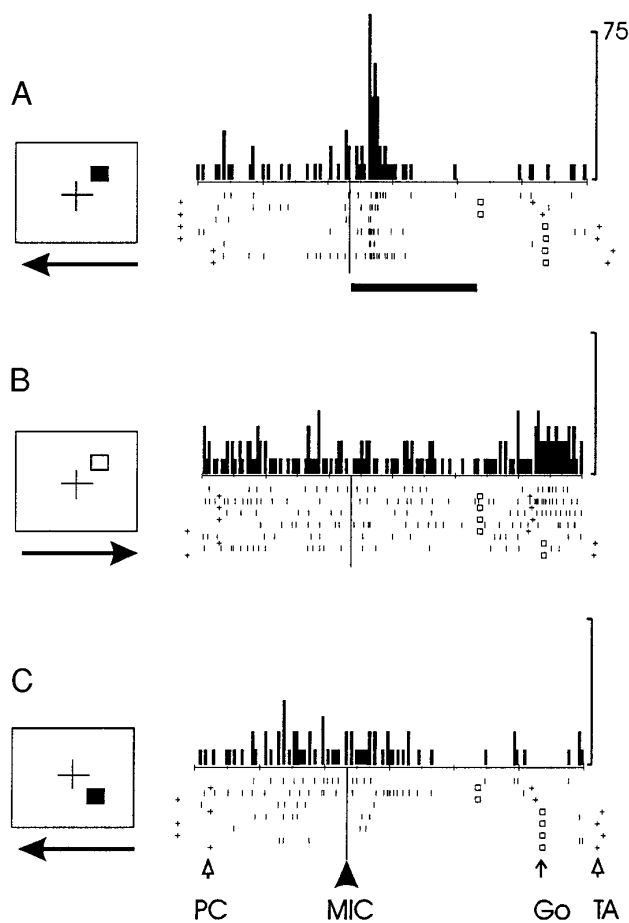


FIG. 8. Effect of stimulus location and movement direction on signal-related activity of a PMd cell. Rasters and histograms follow the same conventions as in Figs. 6B and 7. Large square to the left of each raster represents the status of the video monitor, and the cross at its center indicates the fixation point. Horizontal arrow indicates the direction of limb movement instructed in each case. A: red MIC (filled square) is presented in the *top right corner*, and the cell displays a phasic burst of activity shortly after MIC onset. B: green MIC (open square) is presented at the same location as in A. C: same cue as in A but presented at a different retino-centric coordinates. Note that the cell discharge is dependent on movement direction and MIC cue's location. Scale bar, 1 s, vertical scale, impulses/s.

ment periods than in the signal period. Examples of cells with directional preference are shown in Figs. 6B, 8, 9A, and 10–13. In some cases, both stimulus and movement effects can be observed. For example, Fig. 8 shows that the cell's discharge is only observed following a red MIC cue (compare A and B). Yet, the same red MIC cue presented within the lower visual hemifield evokes virtually no activity. Another example can be found in Fig. 9A for set-related activity. Here, the cell is active only during the preparation of a limb movement to the right, and the activity changes significantly when stimulus location varies.

EFFECT OF GAZE ANGLE. Gaze angle affected the activity of a vast majority of PMd cells in all the task periods examined. Table 2 summarizes the proportions of cells with activity that varied significantly with gaze angle for signal, set, and movement periods, and Figs. 9B and 10–13 illustrate representative examples. Gaze effect was typically large and highly significant (2-factor ANOVA; $P < 0.05$). On aver-

age, when the monkey fixated in the preferred gaze direction signal-related activity was nearly twice higher (48 ± 23 spikes/s) than the rate observed when the monkey gazed in the nonpreferred direction (25 ± 18). For set-related activity, the average discharge rate varied between 18 ± 14 spikes/s for the nonpreferred gaze direction and 32 ± 18 spikes/s for the preferred direction. Finally, movement-related activity varied between 34 ± 21 and 58 ± 27 spikes/s with gaze direction.

Gaze effect on signal-related activity. Of the 133 PMd signal-related cells analyzed quantitatively, 99 showed significant activity variations with gaze angle. Figure 10 shows an example. The graph in Fig. 10 illustrates signal-related activity of a PMd cell, measured for a MIC cue presented at a constant retinal location when gaze angle changed. Signal-related activity in this neuron is selective for leftward movement and shows, in addition, significant variations with gaze angle. Less important variations are observed for the cue presented at the same location but instructing a movement to the right. The rasters of Fig. 10 illustrate the neuronal discharge for two selected gaze angles. It appears that the neuron's signal-related activity is much more vigorous when gaze is at (10, -10) than when it is at (10, 10).

Gaze effect on set-related activity. Of the 157 PMd set-related cells examined, 124 showed significant activity variations with gaze angle. Figures 11 and 12 show representative examples. In Fig. 11, the graph shows that set-related activity is direction-sensitive in that it is vigorous when the upcoming movement is to the right and nearly absent when movement is to the left. In addition, set activity varies dramatically with gaze angle. The cell's discharge rate is much higher for gaze at center and to the left than for gaze directed to the right. The weakest neuronal discharge is observed for gaze to the lower right quadrant, which coincides with the direction of the forthcoming limb movement. A different pattern of set-related activity modulation by gaze angle is illustrated in Fig. 12. In this case, set activity was observed for both leftward and rightward limb movements, but the degree of selectivity for movement direction varied with gaze. When gaze is straight ahead or deviated to the left, there is no significant difference in the discharge rate for movement to the left versus to the right. However, when gaze is deviated to the right, the discharge rate is significantly higher during the preparation of a leftward movement than during that of a movement to the right. These two examples illustrate one of the most salient aspect of gaze effects in PMd consisting of a modulation of the degree of neuronal selectivity for limb movement direction.

Gaze effect on movement-related activity. Of the 52 PMd movement-related cells analyzed, 41 showed significant activity variations with gaze angle. Figure 13 shows an example, which, like the majority of PMd cells, has differential activity during the response time period depending on movement direction. In addition to the clear effect of limb movement-direction on the cell's discharge rate, the graph in Fig. 13 illustrates the variations of activity with orbital eye position. A clear illustration can be seen in the rasters and histograms (Fig. 13, *right*). A much stronger discharge rate is observed for eye position in the lower left quadrant

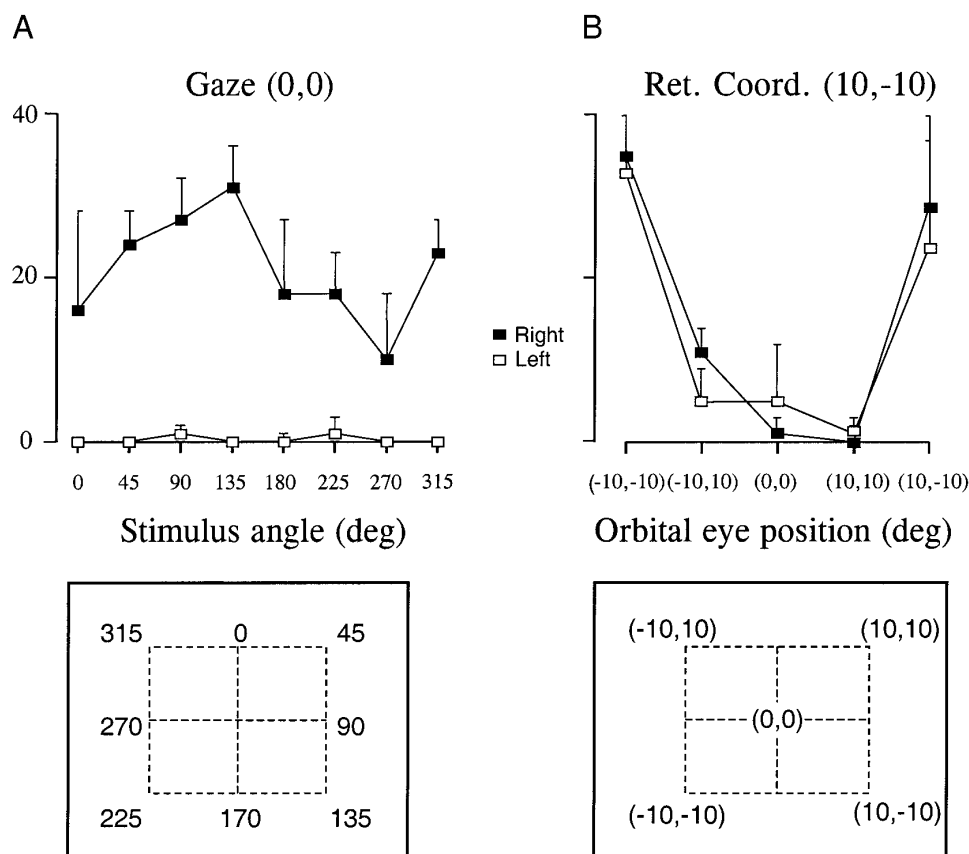


FIG. 9. Effect of stimulus location and gaze angle on set-related activity in PMd. *A*: mean discharge rate of a PMd cell during the instructed delay period is represented as a function of stimulus angle, for both movement directions, while the animal fixated straight ahead. Display at the bottom shows the video screen with the angular positions (in degrees) of the MIC cues. Note that this cell combines a movement directional preference, and an effect of stimulus position. *B*: mean discharge rate of another PMd cell is represented as a function of orbital eye position, for a MIC cue presented at retinal coordinates [Ret. Coord.: (10, -10)]. Note that the cell's activity is increased dramatically by fixations to the lower left corner [(-10, -10)], or to the lower right corner [(10, -10)] of the screen. Vertical bars represent half the standard deviation. Vertical scale, impulses/s.

of the screen, (-10, -10), compared with fixation at the upper right quadrant, (10, 10).

Gaze effect on other types of activity. Gaze angle affected the neuronal activity during additional task periods including activity associated with the precue as well as that related to anticipation of visual stimuli. Figure 14 shows an example of cells the activity of which during the task period that precedes the MIC onset varies dramatically with eye position. When recorded during central fixation, this neuron displays moderate and inconsistent activity in anticipation of the MIC cue (center of Fig. 14). Analysis of the cell's activity shows that it is not correlated with the onset or offset of the precue nor with the onset of the MIC cue or the direction of the upcoming limb movement. Most importantly, it appears that the neuron's activity depends on the fixation angle, with a much stronger and more consistent activity when the monkey fixates to the lower left than when it fixates to other screen locations.

Regression analysis. We applied a regression analysis to the mean discharge rate of cells and found that many of them changed their activity in a linear manner with variations of eye position (Table 3). In the majority of neurons, the modulation of the activity may be approximated by a two-dimensional linear regression function with a significant fit ($P < 0.05$). In addition, the discharge rate as a function of horizontal and vertical eye position may be fitted by a linear regression plane in one or all of the task periods analyzed. On average, 56–67% of cells showed a significant fit at least in one task period, and 58–61% of cells showed a significant fit at least along one axis. Representative examples of the

regression planes are shown in Fig. 15. In Fig. 15A, the mean signal-related activity was strongest when the monkey fixates to the right half of the screen, weakest when the monkey fixates to the left half, and intermediate for central fixation. The cell in Fig. 15B (same as in Fig. 11) showed a significant fit for set-related activity associated with rightward limb movement. In this example, the activity decreased linearly as gaze direction shifted from left to right. Finally, Fig. 15C shows an example of cells with movement-related activity that fits significantly within a linear regression plane. These examples illustrate different gradients of activity, represented by the direction of the slope of the regression plane, in relation to gaze angle for individual neurons.

In addition to the regression analysis at the single cell level, we also performed a population analysis of the distribution of the slopes and intercepts of the regression planes and fitted a two-dimensional (2-D) regression plane to the mean discharge rate computed for the total sample of cells. Figure 16 shows the distribution of the intercepts of the 2-D regression planes for leftward and rightward limb movements, and Fig. 17 illustrates the distribution of the slopes obtained for each movement direction. Statistical analysis revealed that, on average, intercept values were not significantly different for the two movement direction (Mann-Whitney rank test: $P > 0.5$). In addition, the distribution of the directions of the gradients did not deviate significantly from a uniform distribution ($P > 0.6$). Finally, Fig. 18 shows the 2-D regression planes fitted to set-related activity averaged across a sample of 114 PMd cells. It appears that,

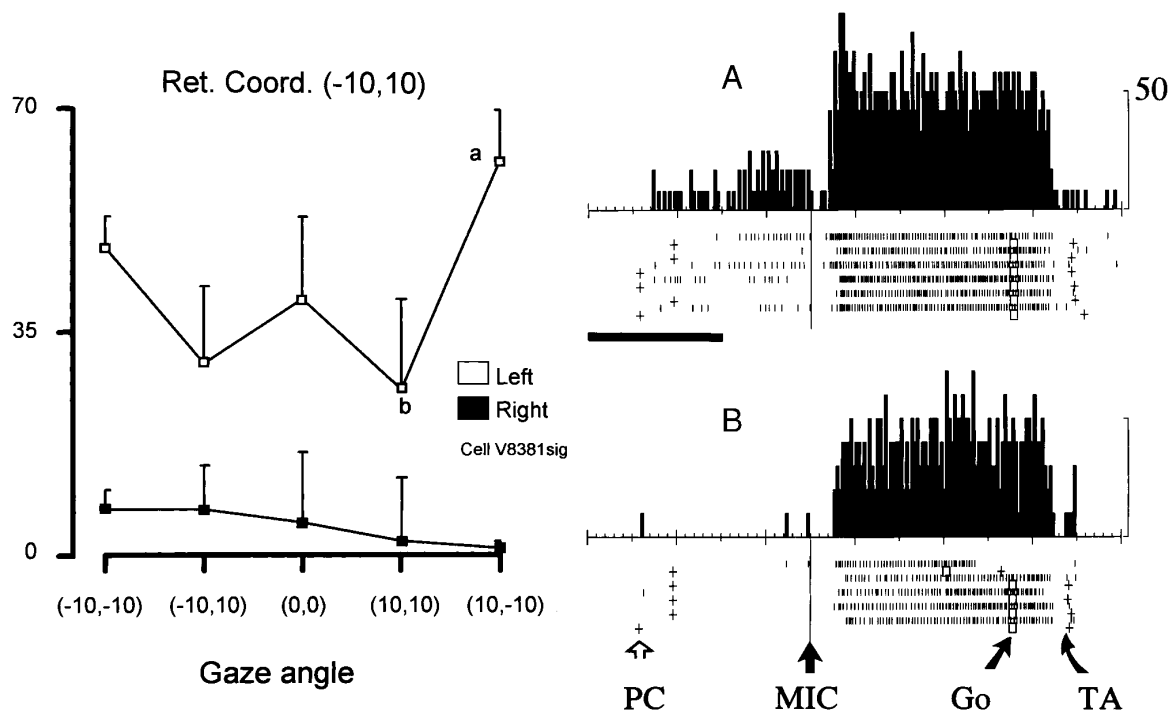


FIG. 10. Effect of gaze angle on signal-related activity of a PMd cell. Graph (left) shows the mean discharge rate plotted for different gaze angles, when the MIC cue was presented at retinal coordinates $(-10,10)$. *a* and *b* mark the gaze angles for which the rasters are shown (right). Same conventions and abbreviations as Figs. 6 and 9. Vertical scale, impulses/s.

for both movement directions, the regression planes are virtually flat for all task epochs analyzed. These observations are an indication that, at the population level, there is no directional bias due to the modulatory effect of neuronal activity by gaze angle.

DISCUSSION

We found that signal-, set-, and movement-related activity of a vast majority of dorsal premotor cortex cells varies with

at least two parameters: limb movement direction and gaze angle. By contrast, the location of the instructional cue affected the neuronal activity of a relatively lower proportion of PMd cells, in agreement with previous studies (Boussaoud and Wise 1993b; Crammond and Kalaska 1994; di Pellegrino and Wise 1993). Indeed, one salient aspect of PMd neuronal activity is its close correlation with movement rather than the visuospatial attributes of the sensory cues that trigger the movement (Boussaoud and Kermadi 1997; Boussaoud

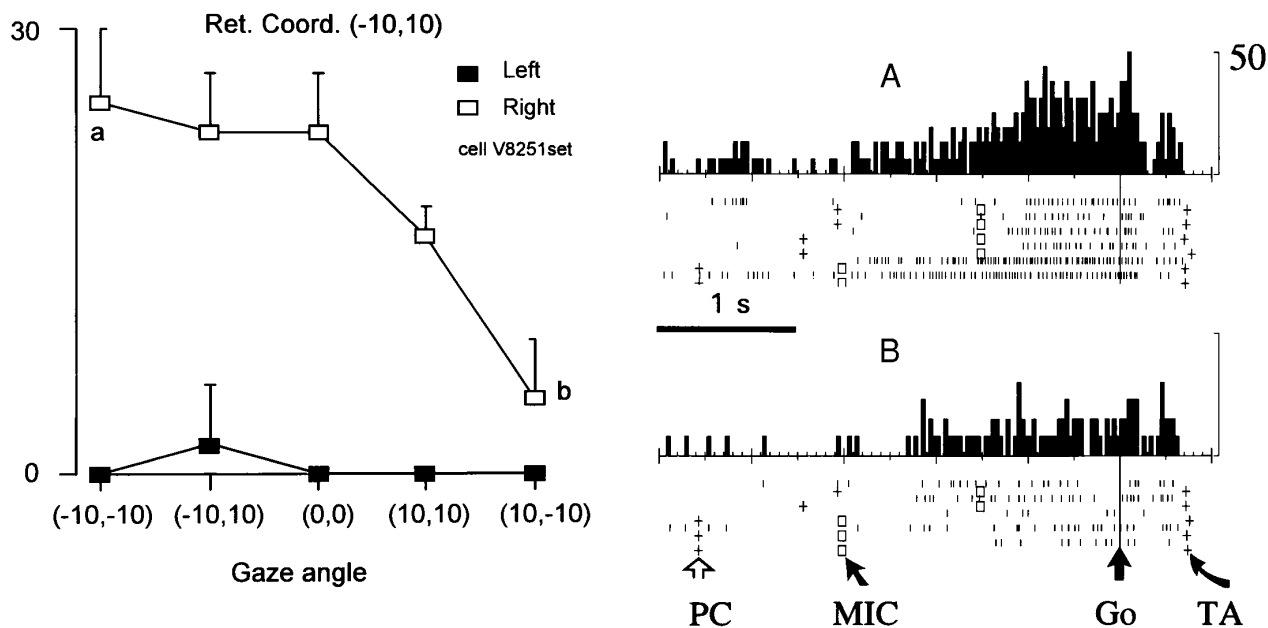


FIG. 11. Effect of gaze angle on set-related activity of a PMd cell. Same format as Fig. 10. For conventions and abbreviations, see Figs. 6 and 9. Vertical scale, impulses/s.

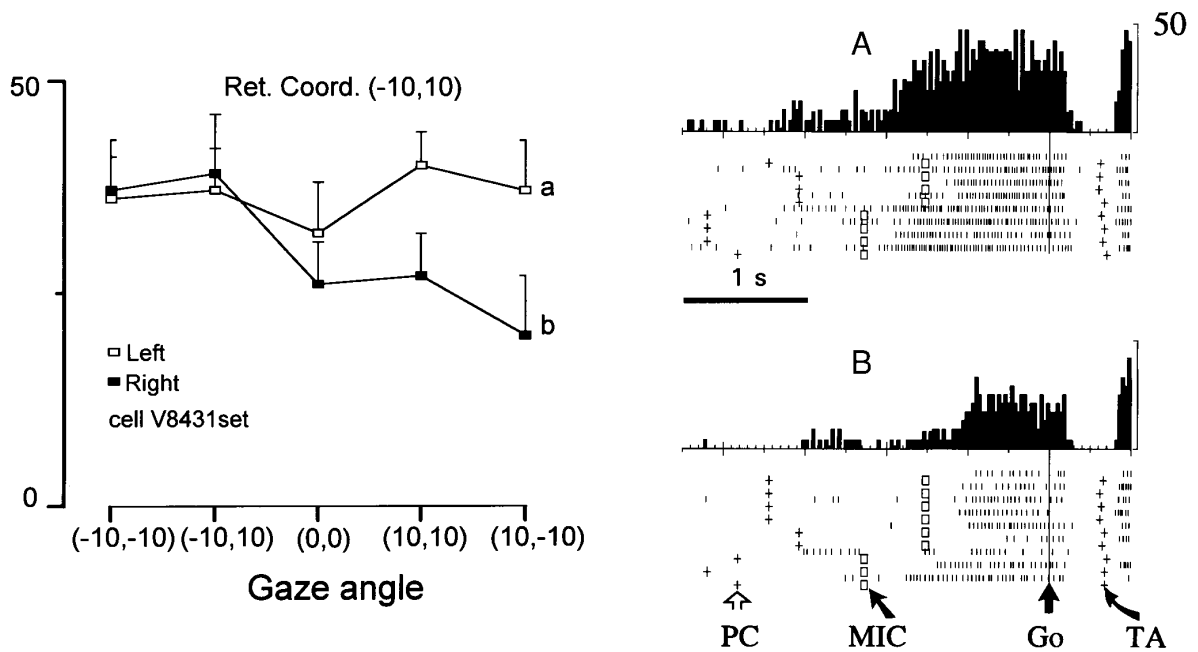


FIG. 12. Effect of gaze angle on set-related activity of a PMd cell. Same format as Figs. 10 and 11. For conventions and abbreviations, see Figs. 6 and 9. Vertical scale, impulses/s.

and Wise 1993b; Crammond and Kalaska 1994; Kermadi and Boussaoud 1995; di Pellegrino and Wise 1993) or cues that simply reorient spatial attention (Boussaoud and Wise

1993a; di Pellegrino and Wise 1993). Although the present design did not control for attention nor distinguish between stimulus and movement effects by having the same stimulus

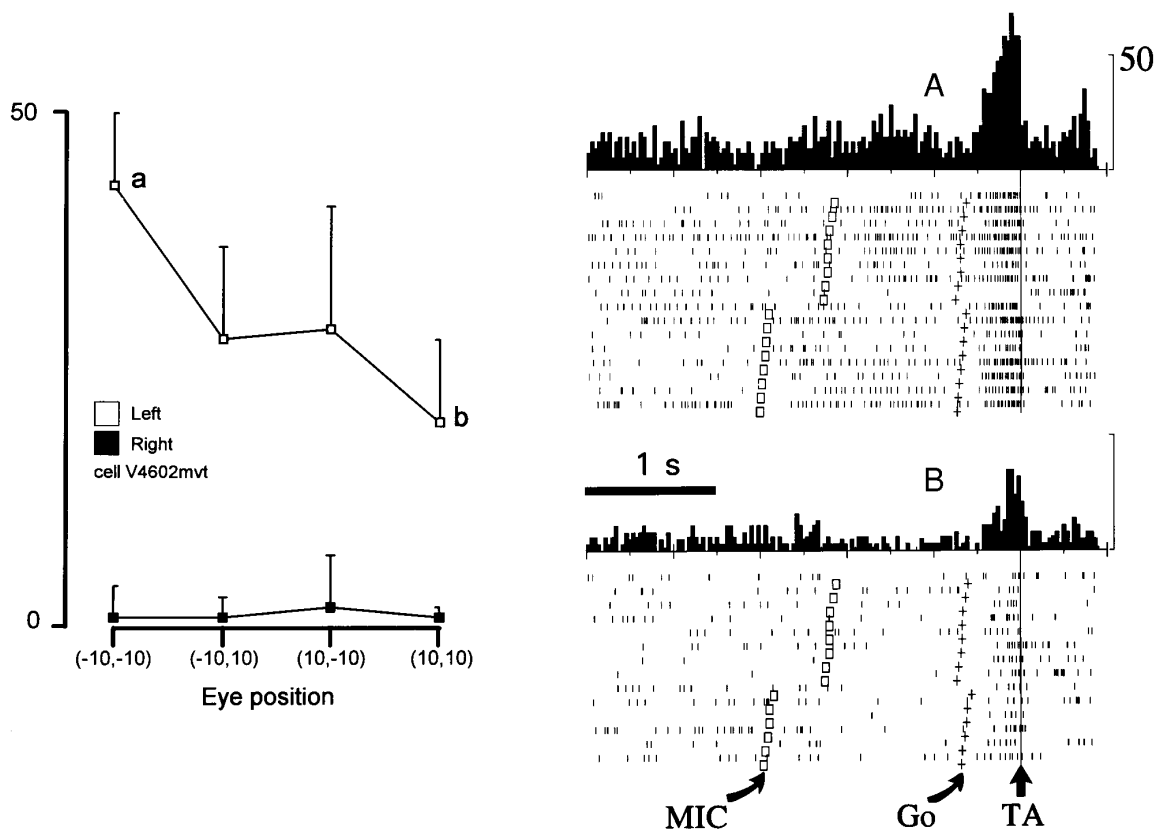


FIG. 13. Effect of gaze angle on movement-related activity of a PMd cell. Same format as Figs. 10–12, except that the trials are aligned on the end of movement (target acquisition, TA). For conventions and abbreviations, see Figs. 6 and 9. Vertical scale, impulses/s.

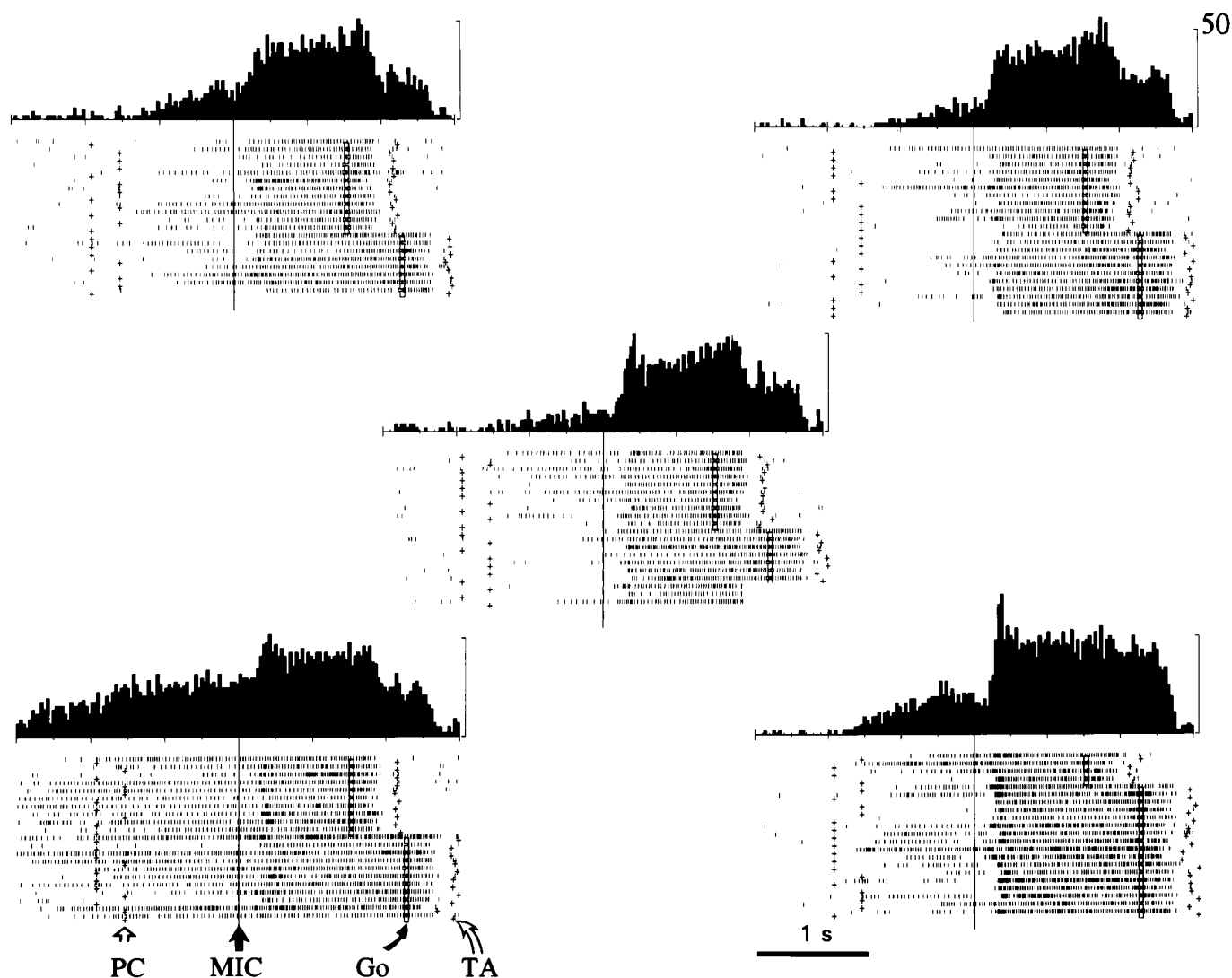


FIG. 14. Effect of gaze on anticipatory activity of a PMd cell. Raster plots and histograms for 5 fixations. Fixation straight ahead is at the center, the other fixations are indicated by the position of each plot relative to the center. Same conventions as Figs. 6 and 9. Note the increase of anticipatory activity with fixation to the lower left corner of the screen.

instruct a movement in opposite directions, it is unlikely that what we refer to as directional preference reflects color processing per se. Indeed, our previous experiments that controlled for such parameters (Boussaoud and Kermadi 1997; Boussaoud and Wise 1993a,b; Kermadi and Boussaoud 1995) have shown that none of the sampled PMd cells

TABLE 3. *Regression planes*

Task Period	Signal, %	Set, %	Movement, %	Total*, %
Global	52	46	40	65
Partial (x)	50	47	47	67
Partial (y)	40	40	37	57
Total†	59	58	61	76

Percentage of cells with significant fit ($P < 0.05$) of a linear regression plane to the cell discharge along both horizontal and vertical axes (Global; F2, 2), only the horizontal (Rx) or the vertical (Ry) axis. * Percentage of cells with a significant fit at least in one task period. † Percentage of cells with a significant fit at least along one axis.

did differentiate between stimuli based on their color. Thus despite this control limitation, it is reasonable to assume, based on earlier studies that when the discharge rate of a PMd cell following a green MIC differs from that following a red MIC, that difference reflects the direction of the forthcoming movement rather than the difference in stimulus color. Having said that, the present results bear on important issues of visuomotor transformations such as the so-called coordinate transformation and the coordination of gaze and reaching limb movements in space. We will discuss these issues in the following sections.

Coordinate transformation

The brain mechanisms for the transformation of retinocentric coordinates into head- or body-centered coordinates have been extensively investigated in recent years (for review, see Andersen et al. 1993, 1997; Flanders et al. 1992). It generally is agreed that the neural mechanisms for localizing a visual target relative to the body involve a variety of signals

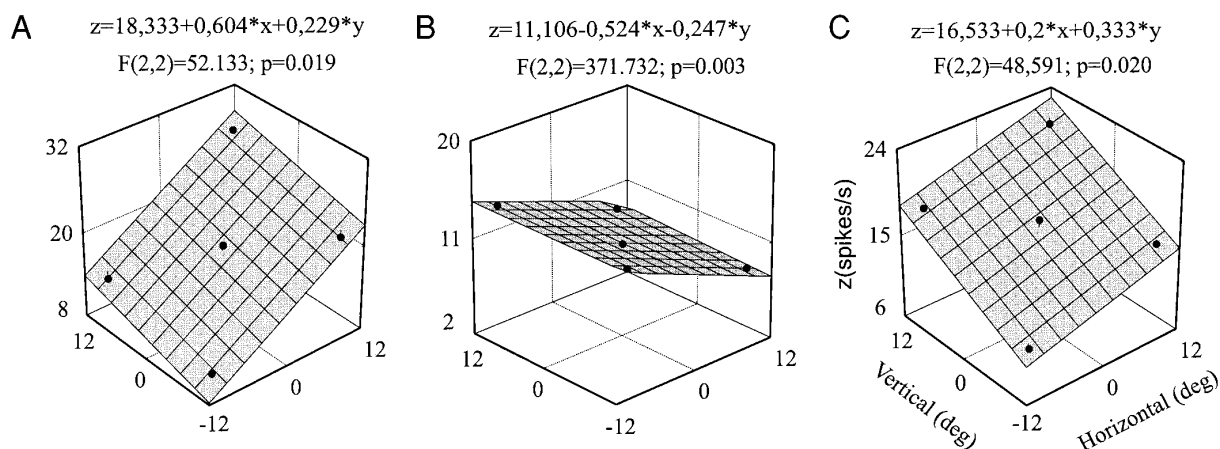


FIG. 15. Regression planes fitted to the activity of 3 PMd cells. Mean activity for 5 fixation angles (black circles) is plotted against eye position along the horizontal and vertical axes. Shaded area represents the regression plane, the regression equation of which is *above* each graph. Size of the bar between the circles and the plane represents the deviation of activity from the plane. *P* value indicates the significance level of the fit. *A*: regression plane for signal-related activity after a red cue (leftward limb movement) presented at 9 different retinal locations. *B*: regression plane for set-related activity for a green MIC cue (rightward limb movement) presented at retinal coordinates $(-10,0)$. *C*: regression plane for movement-related activity when a green MIC cue was presented at retinal coordinates $(10,0)$.

including the retinal image of the target, orbital eye position, and head position relative to the body. Neurophysiological studies have shown that the posterior parietal cortex, including areas 7a and LIP, contains neurons with visual response properties that vary with eye position in the orbit (Andersen and Mountcastle 1983; Andersen et al. 1985, 1990b; Bremmer et al. 1997a,b). The linear variations of the responses of these neurons with horizontal and vertical changes in eye position, were termed *planar gain fields* by Andersen and his colleagues. They are thought of as the mechanism that allows the computation of target location in head-centered coordinates using retinal and eye position signals at the neuronal level (for reviews, see Andersen et al. 1993, 1997). The conjecture is that when taken together, a population of parietal cells, each with its planar gain field, is capable of creating a distributed neural coding of target location in head-centered coordinates. Such a hypothesis seems likely as Zipser and Andersen (1988) have shown that similar planar gain fields emerge in the hidden units of neural net-

work models that have been trained to produce head-centered coordinates from retinal and eye position information. Further work in this area has shown that approximately half of parietal neurons with activity that varies with orbital eye position also are modulated by changes in head position, thereby producing a gaze signal that may be used in the elaboration of a body-centered spatial coding (Brochier et al. 1995). The authors suggested that it is a gaze signal (eye position + head position) that combines with the retinal location of targets to code their location relative to body axis.

The modulation of neuronal visual responses by eye position has been reported in other areas of the brain, including striate cortex (V1) (Guo and Li 1997; Trotter et al. 1992, 1996), the parieto-occipital area (PO, also termed V6) (Galletti et al. 1991, 1995), visual area V3A (Galletti and Battaglini 1989), ventral premotor cortex and prefrontal cortex (Boussaoud et al. 1993), internal laminar nuclei of the thalamus (Schlag et al. 1980), and the pulvinar (Robinson et al. 1990). In addition, orbital eye position appears to modulate nonvisual properties of extrastriate cortex cells. For example, auditory responses and saccadic activity have been shown to change with eye position in LIP (Andersen et al. 1990b; Mazzoni et al. 1996). Recently, Bremmer et al. (1997b) have shown that eye position affects not only visual properties of cells in the middle temporal area (MT) and medial superior temporal area (MST) but pursuit-related activity as well. They also reported eye position effects on pursuit-related and fixation-related activity in parietal areas LIP and 7A (Bremmer et al. 1997a). Thus eye position signals are pervasive throughout much of the visual system, as well as beyond, and modulate visual and nonvisual activity. Furthermore, modulation of neuronal activity in most of the reviewed studies takes the form of gain fields, perhaps suggesting a common, distributed mechanism for coordinate transformation.

From a conceptual point of view, coordinate transformation has been thought of as a serial process that gradually

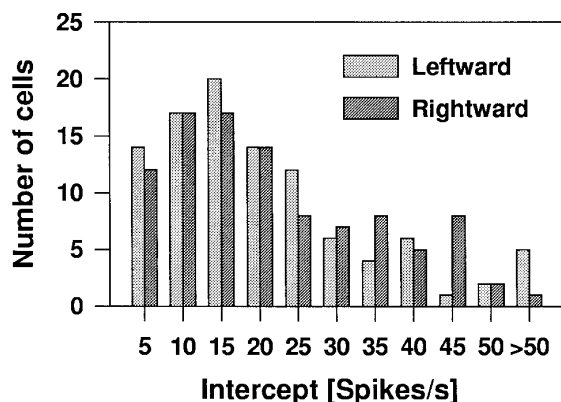


FIG. 16. Distribution of intercepts of the regression planes for leftward and rightward limb movements (set-related activity). On average, intercept values were not significantly different for the 2 movements (Mann-Whitney rank test: $P > 0.5$).

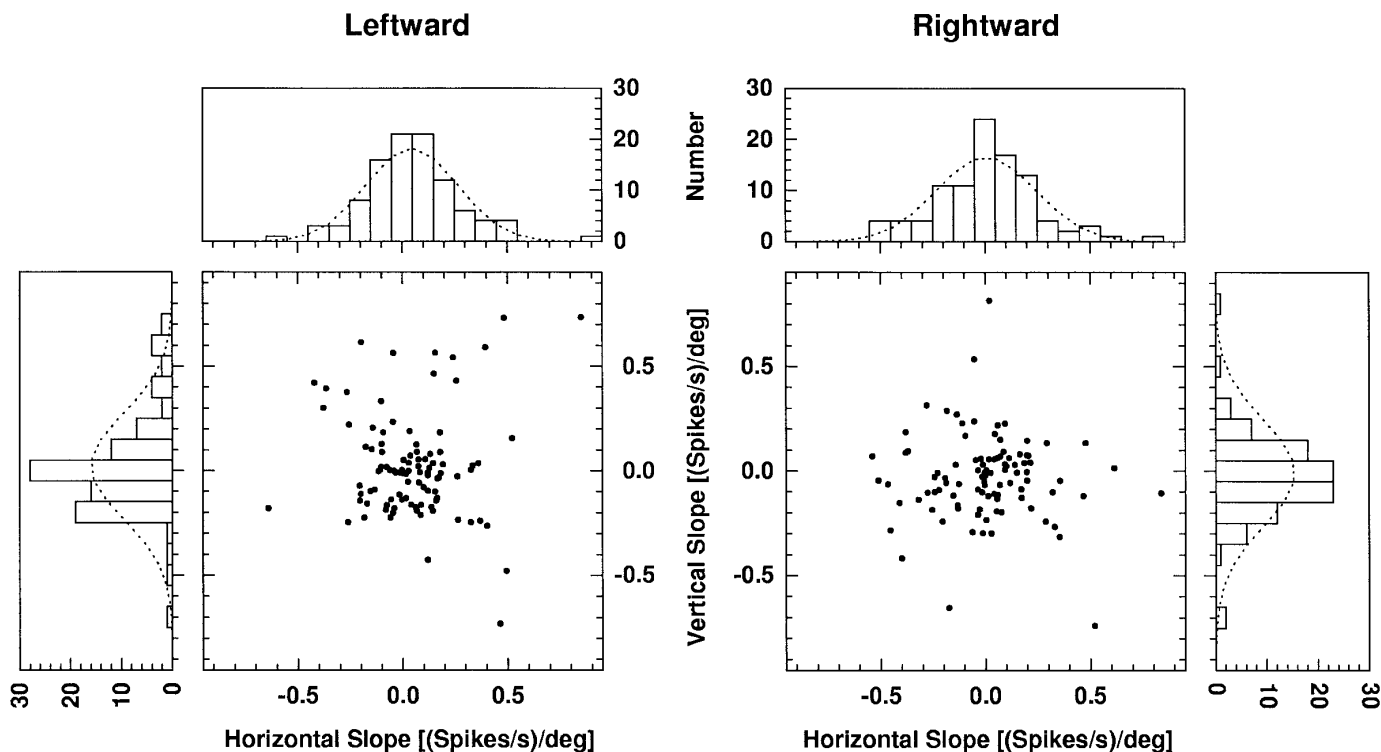


FIG. 17. Distributions of the horizontal and vertical gradients of the regression planes of PMd cells for leftward and rightward limb movements (set-related activity). In the 2-dimensional plots (*middle*), each data point represents the gradient of an individual regression plane. Statistical analysis for both populations revealed that the distribution of the directions of the gradients did not deviate significantly from a uniform distribution (leftward, $P > 0.7$, rightward, $P > 0.6$). Histograms *above* and *beside* the central illustrations represent the distribution of along a single dimension (horizontal and vertical, respectively). Normal distribution (represented by the dotted line) appears to be the best fit for the slope values along both horizontal and vertical axes.

transforms retinocentric into body-centered frame of reference (Andersen et al. 1993; Jeannerod 1991). However, the distributed nature of eye position signals suggests that these processing stages do not correspond to serially connected levels of the pathways linking visual and motor cortical areas. Indeed, the findings that in frontal areas, including the premotor cortex (Boussaoud 1995; Boussaoud et al. 1993; Jouffrais and Boussaoud 1996), a substantial proportion of neurons have properties strongly resembling those of posterior parietal cortex argue in favor of a distributed system.

For example, cells in the PMv and in the dorsolateral prefrontal cortex have retinocentric receptive fields, and the magnitude of discharge is modulated by orbital eye position (Boussaoud et al. 1993). These frontal areas are hierarchically above the posterior parietal cortex, from which they receive anatomic projections (Andersen et al. 1990a; Cavada and Goldman-Rakic 1989; Johnson et al. 1996; Tanné et al. 1996). Other groups (di Pellegrino et al. 1992; Fogassi et al. 1996; Gentilucci et al. 1983; Graziano et al. 1994) found that neurons in PMv code the location of visual stimuli rela-

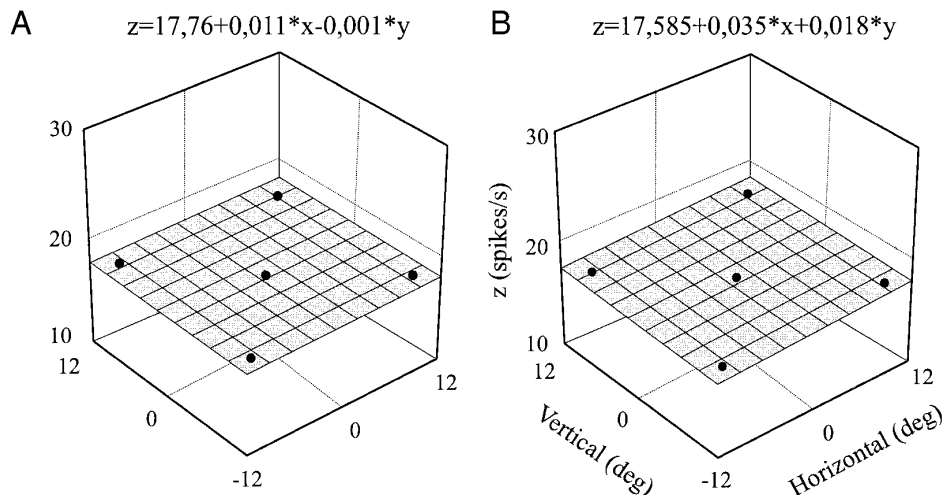


FIG. 18. Regression planes for a population of PMd cells ($n = 114$). Same conventions as in Fig. 15. Graphs represent the regression planes for set-related activity for movements to the left (A) or to the right (B). Note that both planes are virtually flat.

tive to body parts; yet another study has shown that movement-related activity of many PMv cells is modulated by eye position (Mushiake et al. 1997). One possible explanation of these discrepancies is that PMv contains populations of cells representing visuomotor information in different reference frames. The present findings, as well as those published previously (Boussaoud et al. 1993), indicate that a large proportion of PMv cells and a substantial number of PMd neurons have retinocentric receptive fields modulated by gaze angle. The similarity between these neuronal properties and those described in the parietal cortex (Andersen et al. 1985, 1990b; Bremmer et al. 1997a,b) suggests that the transformation of retinocentric into head-centered coordinates can be computed at the level of both parietal and premotor cortex.

LOW VERSUS HIGH LEVEL TRANSFORMATIONS. Where does the dorsal premotor cortex stand in the chain of visuomotor processes and coordinate transformation? The main objective of the present study was to examine whether PMd neuronal activity, at the single cell level, is modulated by orbital eye position. It appears that, just as in the posterior parietal cortex and ventral premotor cortex, PMd's neuronal activity is highly dependent on eye position signals. However, it contrasts substantially with these cortical regions regarding retinal signals. Most parietal and ventral premotor neurons (Andersen et al. 1990b; Boussaoud et al. 1993) have retinal receptive fields, whereas the proportion of cells with retinal effects is lower in PMd (see Table 2). This proportion decreases from 43% shortly after onset of the instructional cue (signal-related activity) to 29% during the movement period. Consistent with this observation, Crammond and Kalaska (1994) have shown that information processing in PMd moves from stimulus representation (signal-related activity) to the coding of movement parameters as time progresses from stimulus onset to movement onset (set and movement-related activity). However, this does not mean that signal-related activity represents sensory processing in a strict sense, as other studies have demonstrated its correlation with movement direction as well (Boussaoud and Wise 1993b; di Pellegrino and Wise 1993). Considering the sensory aspect, modulation of PMd neuronal activity by both retinal and eye position signals may reflect coordinate transformation, as has been suggested for the parietal cortex. On the other hand, eye position modulation of set- and movement-related activity, which represent further levels in visuomotor processing (Boussaoud and Wise 1993b; Crammond and Kalaska 1994; di Pellegrino and Wise 1993), may have a different functional implication. In particular, these effects may indicate that movement coding is represented in a reference frame that uses eye position signals. Thus PMd may be viewed to contain different hierarchical levels of coordinate transformation (Flanders et al. 1992). One, low-level transformation, combines retinal and gaze signals to produce target location in body-centered reference frame. The other, high-level transformation, combines gaze signals with other proprioceptive and intentional signals to produce movements.

MOVEMENT CODING BY THE CEREBRAL CORTEX: A NEURONAL SUBSTRATE FOR EYE-HAND COORDINATION. Much emphasis has been devoted to the role of orbital eye position in target

localization in both neurophysiological (Andersen et al. 1990b, 1993; Galletti et al. 1991, 1995) and neuropsychological studies (Abrams 1992; Gauthier et al. 1992). However, the presence of eye position signals in the premotor cortex suggests that these signals may play a role in processes beyond the level of coordinate transformation and target localization, as suggested above. We propose that a set of PMd neurons, and possibly in other cortical areas such as the medial parietal cortex (Ferraina et al. 1997), use the direction of gaze to determine the desired direction of arm movement. Such a conjecture is supported by preliminary data of one of our recent studies (Jouffrais and Boussaoud 1996) showing that the directional tuning of PMd cells often changes with gaze direction. Additional evidence that gaze signals interact with arm related activity comes from a recent study by Sanes et al. (1996). They have used functional magnetic resonance imaging to examine the pattern of brain activation under different gaze angles in a task where normal human subjects alternated between sequential finger movements and no finger movements. Among their findings, the authors reported that gaze angle modulates activation in the primary motor and premotor areas contralateral to the hand used by the subjects. This gaze modulation of movement representation supports the idea that eye position information is used by the motor system not just in the spatial coding of target location but in the process of movement planning as well.

These data may be viewed as a potential neurophysiological substrate for the well-known concept of eye-hand coordination in psychophysics (Abrams 1992; Biguer et al. 1982; Prablanc et al. 1978). These and other studies have shown that gaze angle affects the performance of arm movements, but the brain mechanisms by which the oculomotor and skeletomotor systems interact are still unclear. Anatomically, Fries (1985) described direct projections from the premotor regions and M1 to the superior colliculus, a major oculomotor structure. However, it is only recently that some physiological studies reported that the superior colliculus contains neurons the discharge of which is related to arm movements (Werner et al. 1991, 1997) and that the discharge of these superior colliculus neurons is modulated by gaze angle (Stuphorn et al. 1995). These findings suggest that the oculomotor system might use limb-related signals. On the other hand, the neuronal properties of premotor cortical areas and M1 are modulated by eye position information (Boussaoud 1995; Boussaoud et al. 1993; Jouffrais and Boussaoud 1996; Sanes et al. 1996), suggesting that the skeletomotor system, in turn, may use gaze signals for arm movement control. Altogether, these data suggest a reevaluation of the degree of segregation between the skeletomotor and the oculomotor systems. The dorsal and ventral premotor areas, as well as M1 (Sanes et al. 1996) appear to receive gaze signals that may interact with other proprioceptive signals (Bauswein et al. 1991; Werner et al. 1991) in the planning of limb movements, thus forming a possible substrate for the coordination of gaze shifts and limb movements.

HEAD- VERSUS SHOULDER-CENTERED CODING OF LIMB MOVEMENT DIRECTION. In previous studies, Caminiti et al. (Caminiti and Johnson 1992; Caminiti et al. 1991) examined the directional selectivity of motor and premotor cortex cells in

monkeys performing limb movements in similar directions but in three different parts of the work space. They found that the preferred direction of single cells shifted with the angular shift of the work space, although the population as a whole remained a consistent predictor of movement direction. The authors suggested that motor and premotor cortical neurons represent movement direction in an arm-centered frame of reference. However, in the Caminiti et al. (1991) study, gaze direction was not dissociated from the shift of arm relative to shoulder. Indeed, when the work space shifted from the central position to the right or to the left, in the Caminiti et al. (1991) experiment, it is highly likely that gaze shifted accordingly. Under these experimental conditions, it is difficult to assess the relative contribution of gaze and arm shifts to the change in the directional preference of cells. In view of our findings (Jouffrais and Bous-saoud 1996; present study) that the directional selectivity of many PMd neurons changes with gaze angle, it is possible that the shift in the directional preference reported by Caminiti et al. (Caminiti and Johnson 1992; Caminiti et al. 1991) is due to the shift in gaze direction. Such a modulation of the directional properties of PMd suggests that a significant proportion of PMd cells code movement direction in a head-rather than shoulder-centered frame of reference.

POSSIBLE SOURCES OF GAZE EFFECTS. Although we suggest an interpretation of the gaze effects in relation to orbital eye position, there are other alternatives that need to be considered, especially proprioceptive signals from the neck or other body muscles. It is possible that even if the monkey's head was restrained during the performance of the task, such a physical constraint does not prevent brain centers from issuing conjugate commands to both eye and head muscles (Lestienne et al. 1984; Vidal et al. 1982). However, a decoupling of oculomotor from neck EMG is possible under circumstances of fixation (Lestienne et al. 1984). Such a decoupling might explain why we did not find consistent gaze-dependent EMG activity in our sample of 16 muscles. Among these, it appears that EMG activity varies very rarely (2/16) with orbital eye position, at least during the instructed delay period while the monkey fixates. Interestingly, one of the two muscles with gaze-dependent EMG activity is a neck muscle (the trapezius), suggesting that modulations of neuronal activity may reflect neck proprioceptive signals, at least in part. However, although we do not rule out the contribution of head position signals, as has been shown to be the case in the posterior parietal cortex (Andersen et al. 1997; Brothie et al. 1995), the present EMG data are not sufficient to draw definitive conclusions.

Finally, the modulation of neuronal activity reported here may result from either extraocular proprioception, efference copy, or both. The present study does not address the relative contribution of these extraretinal signals.

Limitations

One of the limitations in the present study is the use of a conditional visuomotor task to investigate gaze and arm movement interactions because often gaze and limb are directed to the same location in space. Thus the findings of this study remain to be confirmed for that common sensorimotor behavior. But the choice of a conditional task was based on

the well-known involvement of PMd in conditional visuomotor behavior (see Passingham 1993).

Another interpretational limitation comes from the use of a limited set of movement directions. This limitation may have caused an underestimation of the proportion of cells with movement effect. Therefore, it is likely that some cells (those the preferred direction of which is orthogonal to the left-right axis) failed to show movement effect because they were not tested in their preferred directions.

We thank Dr. Roberto Caminiti for insightful comments on an earlier version of the manuscript, N. Boyer-Zeller, J.-L. Borach, and P. Monjaud for expert technical assistance. M.-L. Loyalle provided excellent surgical assistance and animal care. We are grateful for the help provided by M. Arzi on statistics.

This work was supported by Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Paris and Human Frontier Science Program Organization Grant RG/95.

Address for reprint requests: D. Boussaoud, Institut des Sciences Cognitives, CNRS, 67 Boulevard Pinel, 69675 Bron Cedex, France.

Received 12 June 1997; accepted in final form 18 May 1998.

REFERENCES

- ABRAMS, R. A. Coordination of eye and hand for aimed limb movements. In: *Vision and Motor Control*, edited by L. Proteau and D. Elliot. Amsterdam: Elsevier, 1992, p. 129–152.
- ANDERSEN, R. A., ASANUMA, C., ESSICK, G., AND SIEGEL, R. M. Cortico-cortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. *J. Comp. Neurol.* 296: 65–113, 1990a.
- ANDERSEN, R. A., BRACEWELL, R. M., BARASH, S., GNADT, J. W., AND FOGASSI, L. Eye position effects on visual, memory and saccade-related activity in areas LIP and 7A of macaque. *J. Neurosci.* 10: 1176–1196, 1990b.
- ANDERSEN, R. A., ESSICK, G. K., AND SIEGEL, R. M. Encoding of spatial location by posterior parietal neurons. *Science* 230: 456–458, 1985.
- ANDERSEN, R. A. AND MOUNTCASTLE, V. B. The influence of the angle of gaze upon the excitability of the light-sensitive neurons of the posterior parietal cortex. *J. Neurosci.* 3: 532–548, 1983.
- ANDERSEN, R. A., SNYDER, L. H., BRADLEY, D. C., AND XING, J. Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu. Rev. Neurosci.* 20: 303–330, 1997.
- ANDERSEN, R. A., SNYDER, L. H., LI, C.-S., AND STRICANNE, B. Coordinate transformations in the representation of spatial information. *Curr. Opin. Neurobiol.* 3: 171–176, 1993.
- BAUSWEIN, E., FROMM, C., WERNER, W., AND ZIEMANN, U. Phasic and tonic response, of premotor and primary motor cortex neurons to torque changes. *Exp. Brain Res.* 86: 303–310, 1991.
- BIGUER, B., JEANNEROD, M., AND PRABLANC, C. The coordination of eye, head and arm movements during reaching at a single visual target. *Exp. Brain Res.* 46: 301–304, 1982.
- BOUSSAOU, D. The primate premotor cortex: modulation of preparatory neuronal activity by gaze angle. *J. Neurophysiol.* 73: 886–890, 1995.
- BOUSSAOU, D., BARTH, T. M., AND WISE, S. P. Effects of gaze on apparent visual responses of frontal cortical neurons. *Exp. Brain Res.* 93: 423–434, 1993.
- BOUSSAOU, D., DI PELLEGRINO, G., AND WISE, S. P. Frontal lobe mechanisms subserving vision for action vs. vision for perception. *Behav. Brain Res.* 73: 1–15, 1996.
- BOUSSAOU, D. AND KERMADI, I. The primate stiratum: neuronal activity in relation to spatial attention versus motor preparation. *Eur. J. Neurosci.* 9: 2152–2168, 1997.
- BOUSSAOU, D. AND WISE, S. P. Primate frontal cortex. Neuronal activity following attentional vs. intentional cues. *Exp. Brain Res.* 95: 15–27, 1993a.
- BOUSSAOU, D. AND WISE, S. P. Primate frontal cortex. Effects of stimulus and movement. *Exp. Brain Res.* 95: 28–40, 1993b.
- BREMMER, F., DISTLER, C., AND HOFFMANN, K.-P. Eye position effects in monkey cortex. II. Pursuit- and fixation-related activity in posterior parietal areas LIP and 7a. *J. Neurophysiol.* 77: 962–977, 1997a.

- BREMMER, F., ILG, U. J., THIELE, A., DISTLER, C., AND HOFFMANN, K.-P. Eye position effects in monkey cortex. I. Visual and pursuit-related activity in extrastriate areas MT and MST. *J. Neurophysiol.* 77: 944–961, 1997b.
- BROTCHIE, P. R., ANDERSEN, R. A., SNYDER, L. H., AND GOOGMAN, S. J. Head position signals used by parietal neurons to encode locations of visual stimuli. *Nature* 375: 232–235, 1995.
- CAMINITI, R., FERRAINA, S., AND JOHNSON, P. B. The sources of visual information to the primate frontal lobe: a novel role for the superior parietal lobule. *Cereb. Cortex* 6: 319–328, 1996.
- CAMINITI, R. AND JOHNSON, P. B. Internal representations of movement in the cerebral cortex as revealed by the analysis of reaching. *Cereb. Cortex* 2: 269–276, 1992.
- CAMINITI, R., JOHNSON, P. B., GALLI, C., FERRAINA, S., AND 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: 1182–1197, 1991.
- CAVADA, C. AND GOLDMAN-RAKIC, P. S. Posterior parietal cortex in rhesus monkey. I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J. Comp. Neurol.* 287: 393–421, 1989.
- CRAMMOND, D. J. AND KALASKA, J. F. Modulation of preparatory neuronal activity in dorsal premotor cortex due to stimulus-response compatibility. *J. Neurophysiol.* 71: 1281–1284, 1994.
- DI PELLEGRINO, G. AND WISE, S. P. Visuospacial versus visuomotor activity in the premotor and prefrontal cortex of a primate. *J. Neurosci.* 13: 1227–1243, 1993.
- FERRAINA, S., JOHNSON, P. B., GARASTO, M. R., BATTAGLIA-MAYER, A., ERCOLANI, L., BIANCHI, L., LACQUANITI, F., AND CAMINITI, R. Combination of hand and gaze signals during reaching: activity in parietal area 7m of the monkey. *J. Neurophysiol.* 77: 1034–1038, 1997.
- FOGASSI, L., GALLESE, V., DI PELLEGRINO, G., FADIGA, L., GENTILUCCI, M., LUPPINO, G., MATELLI, M., AND RIZZOLATTI, G. Space coding by premotor cortex. *Exp. Brain Res.* 89: 686–690, 1992.
- FOGASSI, L., GALLESE, V., DI PELLEGRINO, G., FADIGA, L., GENTILUCCI, M., LUPPINO, G., MATELLI, M., AND RIZZOLATTI, G. Coding of peripersonal space in inferior premotor cortex (F4). *J. Neurophysiol.* 76: 141–157, 1996.
- FRIES, W. Inputs from motor and premotor cortex to the superior colliculus of the macaque monkey. *Behav. Brain Res.* 18: 95–105, 1985.
- FLANDERS, M., HELMS-TILLERY, S. I., AND SOECHTING, J. F. Early stages in a sensorimotor transformation. *Behav. Brain Sci.* 15: 309–362, 1992.
- FU, Q.-G., FLAMENT, D., COLTZ, J. D., AND EBNER, T. J. Temporal encoding of movement kinematics in the discharge of primate primary motor and premotor neurons. *J. Neurophysiol.* 73: 836–854, 1995.
- FU, Q.-G., SUAREZ, J. I., AND EBNER, T. J. Neuronal specification of direction and distance during reaching movements in the superior precentral area and primary motor cortex of monkeys. *J. Neurophysiol.* 70: 2097–2116, 1993.
- GALLETI, C. AND BATTAGLINI, P. P. Gaze dependent visual neurons in area V3A of the monkey prestriate cortex. *J. Neurosci.* 9: 1112–1125, 1989.
- GALLETI, C., BATTAGLINI, P. P., AND FATTORI, P. Functional properties of neurons in the anterior bank of the parieto-occipital sulcus of the macaque monkey. *Eur. J. Neurosci.* 3: 432–461, 1991.
- GALLETI, C., BATTAGLINI, P. P., AND FATTORI, P. Eye position influence on the parieto-occipital area PO (V6) of the macaque monkey. *Eur. J. Neurosci.* 7: 2486–2501, 1995.
- GAUTHIER, G. M., NOMMAY, D., AND VERCHER, J.-L. The role of ocular muscle proprioception in visual localization of targets. *Science* 249: 58–61, 1990.
- GENTILUCCI, M., SCANDOLARA, C., PIGAREV, I. N., AND RIZZOLATTI, G. Visual responses in the postarcuate cortex (area 6) of the monkey that are independent of eye position. *Exp. Brain Res.* 50: 464–468, 1983.
- GRAZIANO, M. S. A., YAP, G. S., AND GROSS, C. G. Coding of visual space by premotor neurons. *Science* 266: 1054–1057, 1994.
- GUO, K. AND LI, C.-Y. Eye position-dependent activation of neurones in striate cortex of macaque. *Neuroreport* 8: 1405–1409, 1997.
- HOCHERMAN, S. AND WISE, S. P. Effects of hand movement path on motor cortical activity in awake, behaving rhesus monkeys. *Exp. Brain Res.* 83: 285–302, 1991.
- JEANNEROD, M. A neurophysiological model for the directional coding of reaching movements. In: *Brain and Space*, edited by J. Paillard. Oxford, UK: Oxford Univ. Press, 1992, p. 38–48.
- JOHNSON, P. B., FERRAINA, S., BIANCHI, L., AND CAMINITI, R. Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb. Cortex* 6: 102–119, 1996.
- JOUFFRAIS, C. AND BOUSSAOU, D. The primate premotor cortex: neuronal activity in relation to foveal vs. peripheral reaching. *Soc. Neurosci. Abstr.* 22: 2024, 1996.
- JUDGE, S. J., RICHMOND, B. J., AND CHU, F. C. Implantation of magnetic search coils for measurement of eye position: an improved method. *Vision Res.* 20: 535–538, 1980.
- KALASKA, J. F. AND CRAMMOND, D. J. Deciding not to go: neuronal correlates of response selection in GO/NOGO task in primate premotor and parietal cortex. *Cereb. Cortex* 5: 410–428, 1995.
- KERMADI, I. AND BOUSSAOU, D. The role of the primate striatum in attention and sensorimotor processes: comparison with premotor cortex. *Neuroreport* 6: 1177–1181, 1995.
- KURATA, K. Premotor cortex of monkeys: set- and movement-related activity reflecting amplitude and direction of wrist movements. *J. Neurophysiol.* 69: 187–200, 1993.
- KURATA, K. AND HOFFMAN, D. S. Differential effects of muscimol injection into dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of monkey. *J. Neurophysiol.* 71: 1151–1164, 1994.
- KURATA, K. AND WISE, S. P. Premotor cortex of rhesus monkeys: set-related activity during two conditional motor tasks. *Exp. Brain Res.* 69: 327–343, 1988.
- LESTIENNE, F., VIDAL, P. P., AND BERTHOZ, A. Gaze changing behaviour in head restrained monkey. *Exp. Brain Res.* 53: 349–356, 1984.
- MAZZONI, P., BRACEWELL, R. M., BARASH, S., AND ANDERSEN, R. A. Spatially tuned auditory responses in area LIP of macaques performing delayed memory saccades to acoustic targets. *J. Neurophysiol.* 75: 1233–1241, 1996.
- MUSHIAKE, H., TANATSUGU, Y., AND TANJI, J. Neuronal activity in the ventral part of premotor cortex during target-reach movement is modulated by direction of gaze. *J. Neurophysiol.* 78: 567–571, 1997.
- PASSINGHAM, R. E. *The Frontal Lobes and Voluntary Action*. Oxford, UK: Oxford Univ. Press, 1993.
- POUGET, A., FISHER, S. A., AND SEJNOWSKI, T. J. Egocentric spatial representation in early vision. *J. Cognit. Neurosci.* 5: 150–161, 1993.
- POUGET, A. AND SEJNOWSKI, T. J. Spatial representations in the parietal cortex may use basis functions. *J. Cognit. Neurosci.* 9: 222–237, 1997.
- PRABLANC, C., ECHALLIER, J. F., KOMILIS, E., AND JEANNEROD, M. Optimal response of eye and hand motor systems in pointing at a visual target. I. Spatio-temporal characteristics of eye and hand movements and their relationships when varying the amount of visual information. *Biol. Cybern.* 35: 113–124, 1978.
- PRABLANC, C., PELISSON, D., AND GOODALE, M. A. Visual control of reaching movements without vision of the limb. I. Role of retinal feedback of target position in guiding the hand. *Exp. Brain Res.* 62: 293–302, 1986.
- RIEHLE, A. AND REQUIN, J. Monkey primary and premotor cortex: single-cell activity related to prior information about direction and extent of intended movement. *J. Neurophysiol.* 61: 534–549, 1989.
- ROBINSON, D. L., MCCLURKIN, J. W., AND KERTZMANN, C. Orbital position and eye movement influences on visual responses in the pulvinar nuclei of the behaving macaque. *Exp. Brain Res.* 82: 235–246, 1990.
- SANES, J. N., DONOGHUE, J. P., SIEWERT, B., EDELMAN, R. R., AND WARACH, S. Gaze direction modifies human motor cortical hand representation. *Soc. Neurosci. Abstr.* 22: 1450, 1996.
- SCHLAG, J., SCHLAG-REY, M., PECK, C. K., AND JOSEPH, J. P. Visual responses of thalamic neurons depending on the direction of gaze and the position of target in space. *Exp. Brain Res.* 40: 170–184, 1980.
- SESSELE, B. J. AND WIESENDANGER, M. Structural and functional definition of the motor cortex in the rhesus monkey (*Macaca fascicularis*). *J. Physiol. (Lond.)* 323: 245–265, 1982.
- SOECHTING, J. F. AND FLANDERS, M. Moving in three-dimensional space: frames of reference, vectors and coordinate systems. *Annu. Rev. Neurosci.* 15: 167–191, 1992.
- STUPHORN, V., BAUSWEIN, E., WERNER, W., AND HOFFMANN, K.-P. Arm movement related activity in the superior colliculus of the monkey during different eye positions. *Soc. Neurosci. Abstr.* 21: 1921, 1995.
- TANJI, J., OKANO, K., AND SATO, K. C. Neuronal activity in cortical motor areas related to ipsilateral, contralateral and bilateral digit movements of the monkey. *J. Neurophysiol.* 60: 325–343, 1988.
- TANNÉ, J., BOUSSAOU, D., BOYER-ZELLER, N., MORET, V., AND ROULLIER, E. M. Parietal inputs to dorsal vs. ventral premotor areas in the macaque monkey: a multiple anatomical tracing study. *Soc. Neurosci. Abstr.* 22: 1084, 1996.

- TANNÉ, J., BOUSSAOD, D., BOYER-ZELLER, N., AND ROUILLER, E. M. Direct visual pathways for reaching movements in the macaque monkey. *Neuroreport* 7: 267–272, 1995.
- TROTTER, Y., CELEBRINI, S., STRICANNE, B., THORPE, S., AND IMBERT, M. Modulation of neural stereoscopic processing in primate area V1 by the viewing distance. *Science* 257: 1279–1281, 1992.
- TROTTER, Y., CELEBRINI, S., STRICANNE, B., THORPE, S., AND IMBERT, M. Neural processing of stereopsis as a function of viewing distance in primate visual cortical area V1. *J. Neurophysiol.* 76: 2872–2885, 1996.
- VIDAL, P. P., ROUCOUX, A., AND BERTHOZ, A. Horizontal eye position-related activity in neck muscles of the alert cat. *Exp. Brain Res.* 46: 448–453, 1982.
- WOLPAW, J. R. Gyral impressions in the skull as a guide to cortical topography in chronic transdural unit recording. *Brain Res.* 160: 505–508, 1979.
- WEINRICH, M. AND WISE, S. P. A neurophysiological analysis of the premotor cortex in the rhesus monkey. *Brain* 107: 385–414, 1982.
- WERNER, W. Neurons in the primate superior colliculus are active before and during arm movements to visual targets. *Eur. J. Neurosci.* 5: 335–340, 1993.
- WERNER, W., BAUSWEIN, E., AND FROMM, C. Static firing rates of premotor and primary motor cortical neurons associated with torque and joint position. *Exp. Brain Res.* 86: 293–302, 1991.
- WERNER, W., DANNENBERG, S., AND HOFFMANN, K.-P. Arm-movement-related neurons in the primate superior colliculus and underlying reticular formation: comparison of neuronal activity with EMGs of muscles of the shoulder, arm and trunk during reaching. *Exp. Brain Res.* 115: 191–205, 1997.
- WISE, S. P. Nonprimary motor cortex and its role in the cerebral control of movement. In: *Dynamic Aspects of Neocortical Function*, edited G. Edelman, W. E. Gall, and W. M. Cowan. New York: Wiley, 1984, p. 525–555.
- WISE, S. P., BOUSSAOD, D., JOHNSON, P. B., AND CAMINITI, R. Premotor and parietal cortex: cortico-cortical connectivity and combinatorial computations. *Annu. Rev. Neurosci.* 20: 25–42, 1997.
- ZIPSER, D. AND ANDERSEN, R. A. A back-propagation programmed network that simulates response properties of a subset of posterior parietal neurons. *Nature* 331: 679–684, 1988.

3. Conclusion

Cette étude montre que l'activité de la plupart des neurones de PMd (signal, 74%; préparation, 79%; mouvement, 79%) change de façon significative avec la position de l'œil dans l'orbite. En outre, la modulation observée n'est pas aléatoire mais une fonction linéaire des positions horizontale et verticale de l'œil dans l'orbite. Ces résultats fournissent l'évidence que les signaux de position de l'œil modulent l'activité neuronale au delà des zones sensorielles, y compris dans les aires impliquées dans les mouvements des membres. De plus, ils prouvent que l'activité neuronale associée à la préparation du mouvement et à son exécution combine au moins deux paramètres directionnels: la direction du mouvement et la direction du regard dans l'espace. Enfin, ils suggèrent qu'une population substantielle de cellules de PMd code la direction du mouvement du membre dans un repère centré sur la tête.

Il existe cependant une série de limitations inhérentes à ce travail. Comme nous l'avons mentionné, les mouvements sont sélectionnés sur la base d'une instruction conditionnelle qui n'est jamais la cible spatiale du mouvement du bras. De plus, le nombre de directions de mouvement se limite à deux, ce qui n'est pas suffisant pour avoir une idée précise du rôle de la position de l'œil sur le codage de la direction du mouvement. Il était donc nécessaire de confirmer les résultats obtenus sur une tâche visuospatiale mettant en jeu plus de directions de mouvement. Par ailleurs, il était indispensable d'étudier la situation comportementale où le regard et la main sont dirigés vers la même cible. Les expériences décrites dans les paragraphes suivants sont basées sur un protocole expérimental répondant à toutes ces exigences.

C. Tâche visuomotrice spatiale

1. Introduction

La série d'expériences décrites dans ce chapitre a pour but de compléter les résultats obtenus avec la tâche visuomotrice conditionnelle. Les points de fixation comme les cibles du mouvement du bras sont situées dans le même plan et sont plus nombreuses que précédemment. Les effets du regard sur l'activité des neurones de PMd ont donc pu être étudiés de façon systématique. Dans les paragraphes suivants, nous décrirons tout d'abord les matériels et méthodes utilisés puis les résultats obtenus. Certaines parties des expériences décrites dans ce chapitre ont fait l'objet d'une publication. Les paragraphes concernant ces parties publiées renverront donc aux articles insérés juste après (Article 2: Neuronal activity in relation to foveal vs. peripheral reaching in the dorsal premotor cortex of the monkey, page 137 et Article 3: Neuronal activity related to eye-hand coordination in the primate premotor cortex, page 157)

2. Matériels et méthodes

a) Sujets, dispositif expérimental et conditionnement

Deux macaques rhésus (*Macaca mulatta*) mâles de 5 et 7 kg ont été conditionnés à toucher des cibles sur un écran tactile. Ils sont maintenus en diète hydrique entre les sessions et consomment lors de chaque session 150 à 500 ml de jus de pomme. L'eau est disponible à volonté pendant le week-end. Lors des séances de conditionnement et d'enregistrement, le singe est placé, la tête fixe, dans une chaise de contention face à un dispositif constitué d'un moniteur vidéo, d'un miroir semi-réfléchissant et d'un écran tactile. Le moniteur vidéo et l'écran tactile sont positionnés de façon à former un angle de 50 degrés. Le miroir semi-réfléchissant se trouve dans le plan bissecteur de cet angle (cf. Figure 13). Grâce à ce dispositif, le singe touche sur l'écran tactile les images virtuelles des stimuli projetés par le moniteur. Le moniteur vidéo et l'écran tactile sont reliés à un ordinateur de type PC équipé du logiciel CORTEX (COMputerized Real Time EXperiments, NIH). Ce logiciel permet de présenter toutes sortes de figures géométriques en couleur ainsi que d'acquérir, en temps réel, les coordonnées des touches sur l'écran tactile, la direction du regard ainsi que l'activité électrique des neurones (potentiels d'action) et des muscles (électromyogrammes). Le conditionnement des animaux dure de 5 à 8 mois et se fait par étapes successives que le singe franchit lorsqu'il a un taux de réussite supérieur à 90%.

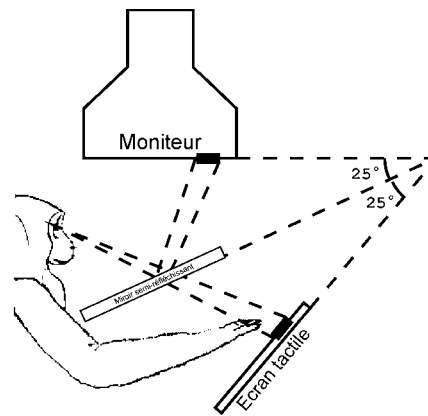


Figure 13. Schéma du dispositif expérimental. Le singe est installé, la tête fixe, dans une chaise lui permettant de sortir un bras pour pointer sur l'écran tactile.

b) Protocoles expérimentaux

Une ouverture sur l'avant de la chaise permet au singe de pointer sur l'écran tactile avec l'un ou l'autre de ses deux bras. Il a appris à exécuter trois tâches différentes dont les essais commencent lorsqu'il pose sa main sur le stimulus virtuel appelé « levier » (ellipse blanche de 3×2 degrés, zone de toucher de 8 degrés de diamètre). Après un premier délai, un point de fixation (carré rouge de 0.8×0.8 degrés) apparaît. Le singe doit orienter le regard vers ce point et maintenir la fixation (fenêtre de fixation de 3×3 degrés). Après un délai variable, une cible (rond blanc de 1 degré de diamètre) s'allume en périphérie. Par la suite, les trois tâches diffèrent :

Dans la tâche *manuelle* (*M*), le singe maintient son regard sur le point de fixation. Après un délai aléatoire, la cible devient grise et le singe doit exécuter un mouvement du bras pour la toucher (zone de toucher de 6 degrés de diamètre) sans bouger les yeux afin d'être récompensé (cf. Figure 14 « tâche manuelle »).

Dans la tâche *oculomanuelle* (*OM*), le point de fixation s'éteint, l'animal a 600 ms pour faire une saccade vers la cible (fenêtre de fixation de 3×3 degrés). Il doit alors la fixer pendant une durée variable jusqu'à ce qu'elle devienne grise. Ce changement de couleur lui indique qu'il doit la toucher (zone de toucher de 6 degrés de diamètre) pour être récompensé (cf. Figure 14 « tâche oculomanuelle »).

Dans la tâche *oculaire* (*O*), le point de fixation s'éteint, l'animal a 600 ms pour faire une saccade vers la cible (fenêtre de fixation de 3×3 degrés). Il doit alors attendre, sans bouger ni les yeux, ni la main, que cette cible s'éteigne pour être récompensé (cf. Figure 14 « tâche oculaire »).

La figure 14B résume les positions de cible et points de fixation utilisés dans toutes ces tâches.

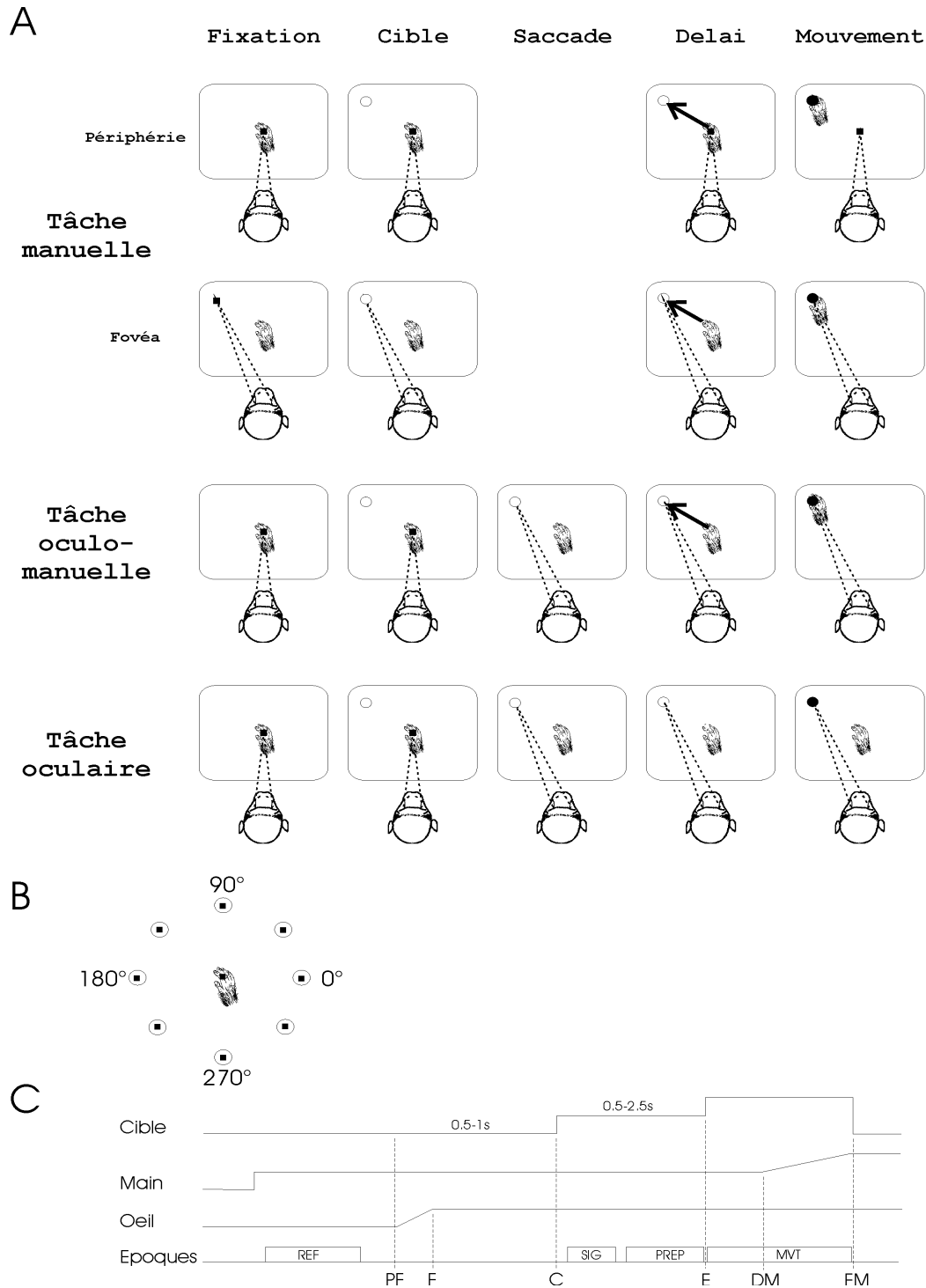


Figure 14. Représentation schématique des tâches et stimuli utilisés. **(A)** Tâches comportementales apprises par le singe. Chaque ligne correspond aux principales étapes des tâches effectuées par le singe. Les lignes « Fovéa » et « Périphérie » représentent deux exemples différents de la tâche manuelle. Conventions: le rectangle correspond à l'espace de travail du singe (écran tactile et miroir semi-réfléchissant). Le rond vide correspond à la cible blanche et le rond plein à la cible grise (signal de départ du mouvement). Le carré plein correspond au point de fixation. **(B)** Positions de la main et des différents stimuli utilisés. Les conventions trigonométriques sont utilisées pour désigner ces positions. **(C)** Exemple de déroulement temporel (tâche manuelle) avec mention des époques pour lesquelles les activités sont calculées (REF – référence; SIG – signal; PREP – préparation; MVT – mouvement). Abréviations: PF – point de fixation, F – fixation, C – cible, E – signal d'exécution du mouvement, DM – début du mouvement, F – fin du mouvement (Ces abréviations seront utilisées dans toutes les figures illustrant l'activité des neurones enregistrés).

La présentation des trois tâches se fait par blocs, selon un ordre déterminé. Chaque bloc rassemble quatre situations ou conditions expérimentales différentes, présentées de façon aléatoire. L'enregistrement commence toujours par la tâche M et les cibles 2, 4, 6 et 8. Dans les cinq premiers blocs, le singe doit exécuter 3 essais corrects pour chacune de ces cibles mais le point de fixation se situe respectivement au centre, sur la cible 6, sur la cible 2, sur la cible 4 et sur la cible 8. Par la suite, la succession de ces cinq points de fixation est reprise mais ce sont cette fois les cibles 1, 3, 5 et 7 qui sont présentées de façon aléatoire. La série complète est alors répétée une fois pour obtenir 6 essais corrects par condition expérimentale. Si la cellule est toujours stable, l'enregistrement se poursuit avec les tâches OM et O. Le singe doit exécuter la tâche OM avec les cibles 2, 4, 6 et 8 puis les cibles 1, 3, 5 et 7. Dans les deux blocs suivants, le singe doit exécuter la tâche O sur les cibles 2, 4, 6 et 8 puis les cibles 1, 3, 5 et 7. A ce stade là, nous réenregistrons les huit premières conditions présentées (cibles 2, 4, 6, 8 puis 1, 3, 5, 7 avec le point de fixation au centre) afin d'avoir un contrôle de la stabilité de l'activité de la cellule. Comme pour la première série, nous répétons l'ensemble des blocs afin d'avoir 6 essais corrects par condition expérimentale. Finalement, la dernière série comprend huit blocs consacrés à la tâche M à nouveau. Dans les quatre premiers, le singe doit exécuter 3 essais corrects pour chacune des cibles 2, 4, 6 et 8 avec le point de fixation placé respectivement sur les cibles 7, 5, 3 et 1. Comme dans la première série, la succession de ces quatre points de fixation est reprise dans les quatre blocs suivants mais avec les cibles complémentaires (1, 3, 5 et 7); puis la série complète est répétée pour obtenir 6 essais par condition expérimentale. Dans certains cas exceptionnels, l'enchaînement des trois séries est repris depuis le début afin d'augmenter encore le nombre d'essais corrects.

c) Chirurgie

Toutes les interventions chirurgicales sont effectuées en conditions stériles et sous anesthésie générale maintenue par perfusion d'une solution glucosée de propofol (3.3 mg/ml, Diprivan®). Afin de préparer le singe à l'intervention et notamment pour pouvoir poser une voie veineuse, il reçoit une prémédication à la chlorpromazine (1 mg/kg, Largactyl®) et kétamine (10 mg/kg, Imalgène®). Le singe subit deux opérations sous anesthésie générale. La première est destinée à implanter la barre de fixation de la tête et la bobine oculaire et se fait en milieu de conditionnement. La seconde se fait en fin de conditionnement et vise à implanter la chambre d'enregistrement. Après chaque chirurgie, l'animal est placé en repos postopératoire pendant huit à douze jours durant lesquels il reçoit un traitement antibiotique (Clamoxyl® en injection intramusculaire) et analgésique (Doliprane® par voie orale).

(i) *Implantation de la bobine oculaire et de la barre de fixation de la tête*

Cette implantation est effectuée en cours de conditionnement afin de pouvoir fixer la tête de l'animal et de contrôler la direction de son regard. Une bobine de trois boucles de fil métallique isolé est insérée entre la conjonctive et la cornée de l'œil. Les deux extrémités de la bobine sont jointes et torsadées et forment ainsi un prolongement qui est glissé sous la peau le long de la paroi latérale du crâne. Ces extrémités sont soudées à un connecteur au niveau de l'occiput.

Le dispositif de fixation de la tête (cf. Figure 15) est une barre en acier inoxydable de 5 cm de long, fixée à des plaquettes de chirurgie orthopédique en inox (Synthes). Il est positionné de façon stéréotaxique sur la ligne médiane et en arrière du crâne, puis est vissé sur l'os. Le connecteur de la bobine oculaire est soudé à cet ensemble à l'aide de ciment dentaire. L'œil opéré est traité par un collyre antibiotique (Chibrocadron®) puis antiseptique (Chibroxine®).

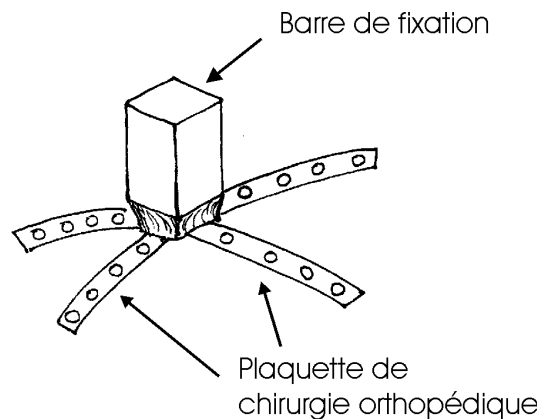


Figure 15. Dispositif permettant la fixation de la tête. La barre de fixation en acier inoxydable est soudée à des plaquettes de chirurgie orthopédique préparées pour être vissées dans l'os.

(ii) *Pose de la chambre d'enregistrement*

La chambre d'enregistrement est implantée à la fin du conditionnement, lorsque le singe a appris à effectuer les tâches la tête fixe sous contrôle de la position de son regard. Dans des conditions chirurgicales identiques à celles décrites précédemment, on découpe un rectangle (15 x 30 mm environ) d'os crânien afin d'avoir accès à tout ou partie des cortex prémoteur dorsal et moteur. La chambre d'enregistrement de 27 x 36 mm, en acier inoxydable, est, comme la barre de maintien, fixée à des plaquettes de chirurgie orthopédique (Synthes). Ces plaquettes sont vissées sur l'os. L'intérieur de la chambre et la plaie crânienne sont quotidiennement nettoyés et désinfectés.

d) Enregistrements

Les sessions d'enregistrement commencent après 10 à 15 jours de repos postopératoire.

(i) *Positions du regard et des touchers*

Le contrôle de la position du regard se fait selon le principe établi par Fuchs et Robinson (1966). La tête du singe est placée à l'intersection de deux champs électromagnétiques perpendiculaires et de fréquence différente, créés par deux bobines de fils dans lesquelles circulent un courant. Lors de la rotation du globe oculaire dans l'orbite, un courant d'intensité proportionnelle à l'angle de cette rotation est induit dans la bobine oculaire implantée dans l'œil du singe (loi de Maxwell). Ce courant induit est acheminé dans un démodulateur (*Remmel labs EM3*) dans lequel les composantes horizontales et verticales des déplacements sont séparées en fonction de leurs fréquences. Ces deux composantes sont alors utilisées sous forme analogique dans CORTEX pour le contrôle en temps réel de la position du regard.

Les positions des touchers sur un écran tactile résistif (Microtouch) sont échantillonnées avec une fréquence de 50 Hertz. Elles sont acheminées dans CORTEX par le port série de l'ordinateur.

(ii) *Activité neuronale*

L'enregistrement de l'activité neuronale extracellulaire est effectué à l'aide d'électrodes préparées au laboratoire. Ces électrodes sont constituées d'un barreau de tungstène taillé en pointe recouvert de verre sauf sur les 20 à 50 derniers micromètres. Cette pointe dénudée est ensuite recouverte de platine, ce qui lui confère une impédance mesurée à 1000 Hz de 0.5 à 2M Ω . Lors de chaque session d'enregistrement, une électrode est vissée sur un micro-descendeur hydraulique (Trent Wells) attaché à un système de verniers micrométriques. L'ensemble est fixé à la chambre d'enregistrement sur la tête du singe. Les verniers permettent de déterminer les coordonnées rostrocaudale et médiolatérale de la pénétration. Une fois ces coordonnées choisies, l'électrode est descendue manuellement jusqu'à la surface de la dure mère, puis, à l'aide du descendeur hydraulique micrométrique, jusqu'à la surface du cortex (profondeur de 3 à 4 mm en moyenne correspondant à l'épaisseur des méninges). Cette profondeur est considérée comme la référence à partir de laquelle l'électrode est descendue dans le cortex cérébral. Le signal recueilli est amplifié puis filtré (bande passante: 0.3-3 kHz) dans une chaîne d'acquisition (Neurolog) qui permet sa visualisation sur un oscilloscope et son écoute sur un haut parleur connecté à un amplificateur audio.

Alors que le singe effectue la tâche comportementale, l'électrode est descendue dans le cortex cérébral où un signal électrophysiologique dense apparaît. Lorsque la décharge d'un ou

quelquefois de deux neurones simultanément peut être isolée du reste du signal, la descente est stoppée et la profondeur notée. La stabilité et l'isolation des potentiels d'action sont les seuls critères d'enregistrement. Tout en contrôlant, en temps réel, la forme du potentiel d'action et l'histogramme de fréquence moyenne de décharge du neurone, nous tentons d'obtenir au minimum trois essais corrects pour chaque condition effectuée par le singe. Les potentiels d'action de la cellule sont transformés sous forme de signaux carrés (ou numériques, TTL) à l'aide d'un seuil (discriminateur Neurolog) ou/et d'un logiciel d'analyse du signal basé sur la reconnaissance de forme (Signal Processing System). Ils sont finalement enregistrés sur le disque dur avec tous les événements comportementaux ainsi que les positions du regard et des touchers de l'essai pour l'analyse ultérieure.

(iii) *L'activité musculaire*

A la fin des enregistrements électrophysiologiques, nous avons enregistré, à l'aide d'une paire d'électrodes de surface, l'activité électromyographique (EMG) de onze muscles situés au niveau du bras, du tronc et de la nuque (trapezius, latissimus dorsi et infraspinatus droits et gauches, brachioradialis, deltoïd, extensor carpi ulnaris, biceps et triceps gauches). Nous avons utilisé lors de l'enregistrement le même dispositif que celui servant pour l'enregistrement des potentiels d'action. Le signal EMG est amplifié puis filtré (30 - 1000 Hz). La partie du signal supérieure au bruit de fond, correspondant à l'activité électrique du muscle contracté, est convertie sous formes de signaux carrés (ou numériques, TTL) à l'aide d'un seuil (discriminateur *Neurolog*) puis stockée sur le disque dur avec tous les événements comportementaux ainsi que les positions du regard et des touchers de l'essai.

(iv) *Contrôle anatomique*

A la fin des expériences, nous avons utilisé les mêmes électrodes pour faire, par stimulation électrique, cinq lésions corticales microscopiques localisées aux extrémités et au centre de la chambre d'enregistrement. Les animaux ont alors été profondément anesthésiés par une surdose de penthiobarbital et ont immédiatement été perfusés par une solution de formol. Le cerveau a été prélevé puis congelé avant d'être découpé en tranches de 50 microns. Les positions des lésions, observables au microscope, ont alors servi de point de repère pour situer les pénétrations au cours desquelles les différentes cellules ont été enregistrées.

e) Analyse des données

(i) Définition des époques et constitution de la base de données

A l'aide du logiciel PCOFF (Personal Computer OFF-line analysis, NIH), les essais contenant les potentiels d'action sont alignés sur certains événements comportementaux (apparition des stimuli, mouvement des yeux ou du bras, récompense). Les histogrammes de fréquence de décharge des neurones sont alors construits et font l'objet d'une étude qualitative permettant de classer les réponses des neurones aux différents événements. Parallèlement à cette étude qualitative, nous avons utilisé un test T ($p < 0.05$) afin de comparer statistiquement, pour toutes les cellules enregistrées, la fréquence moyenne de décharge pendant une période de référence avec certaines périodes d'intérêt de l'essai. Pour chaque essai correct effectué par le singe, la période de référence dure 300 ms et se situe après que le singe a posé sa main sur le levier et alors qu'il attend le point de fixation. La première période considérée commence 75 ms après l'apparition de la cible et dure 200 ms. Elle correspond à la décharge neuronale suivant la présentation de la cible et a couramment été dénommée « signal-related activity » dans la littérature internationale. Nous l'appellerons plus simplement « *activité signal* » dans ce manuscrit. La deuxième période examinée comprend les 300 ms précédant l'apparition du signal de départ du mouvement. L'animal, qui connaît la cible de son mouvement et doit réagir dans un temps limité, est supposé être en phase de préparation du mouvement. Pour cette raison, cette activité a été dénommée « set-related activity ». Nous utiliserons, dans ce manuscrit, les termes « *activité préparation* ». La dernière période étudiée s'étend depuis l'apparition du signal de départ du mouvement jusqu'à l'occurrence du toucher sur la cible. Elle inclut donc le temps de réaction et le temps de mouvement et a été dénommée « movement-related activity ». Nous l'appellerons de façon similaire, « *activité mouvement* ». La base de données utilisée pour la suite des analyses contient donc trois groupes rassemblant respectivement les cellules présentant une activité « signal », « préparation » ou « mouvement » significativement différente de la référence de l'essai. Selon cette classification, une même cellule, si elle présente des activités « signal », « préparation » et « mouvement » significatives, se retrouvera dans les trois groupes.

(ii) Préférence directionnelle des cellules

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, les cellules de l'aire motrice primaire et de l'aire prémotrice présentent en général une décharge plus importante pour une direction donnée du plan ou de l'espace. Nous avons recherché par calcul du barycentre la préférence directionnelle des cellules pour chacune de leur activité significative; soit au sein des trois groupes définis précédemment. Par cette méthode, la préférence directionnelle est calculée en

attribuant un « poids » à chacune des 8 directions de cibles. Le poids, pour une direction donnée, est la moyenne des décharges de tous les essais corrects effectués dans cette direction. Le vecteur somme des 8 directions pondérées représente donc la « direction préférée ou DP » de la cellule lors de la période considérée. Comme une cellule peut présenter trois activités significatives, elle peut évidemment avoir trois DP différentes. Dans de nombreux travaux, le calcul de la DP se fait à l'aide d'une régression sinusoidale appliquée sur l'activité moyenne de la cellule pour chaque direction. Nous avons essayé sur un grand nombre de cellules ce deuxième calcul et avons pu constater que les résultats sont similaires à quelques degrés près. Théoriquement, la méthode des barycentres fait apparaître plus de cellules comme directionnelles. Par exemple, la régression sinusoidale s'appliquerait difficilement à l'activité d'une cellule qui ne déchargerait que pour une direction de mouvement. Ce même profil de décharge ferait apparaître une DP très nette par le calcul du barycentre.

La méthode du « bootstrap » nous permet de mesurer la probabilité de chaque DP calculée. C'est une méthode statistique non paramétrique dans laquelle toutes les valeurs utilisées pour calculer une DP sont redistribuées au hasard. Une DP est alors recalculée à partir de ce nouvel arrangement et la norme de ce nouveau vecteur est mesurée. Cette opération est répétée 4000 fois. Une cellule est considérée comme non directionnelle si la norme de plus de 200 des 4000 vecteurs recalculés est supérieure à celle de la DP de la cellule ($p < 0.05$).

(iii) Effet de la position de l'œil dans l'orbite

Comme cela est expliqué dans le paragraphe intitulé « Protocoles expérimentaux » (page 108), la cible comme le point de fixation peuvent apparaître sur huit positions décalées de 45° et organisées en cercle (cf. Figure 14B). Nous avons donc examiné si la position de la cible et la position du regard ou même l'interaction des deux pouvait avoir un effet significatif sur la fréquence de décharge des neurones. Pour ce faire, nous avons exécuté une analyse de variance à deux facteurs (ANOVA, SYSTAT, 2 facteurs: position de la cible et position du regard, $p < 0.05$) pour chaque groupe de cellules.

Dans le but de décrire plus systématiquement les effets du regard sur la décharge neuronale, nous avons appliqué des analyses supplémentaires sur les cellules présentant un effet du regard seul ou une interaction des deux facteurs (regard et direction). Nous avons tout d'abord cherché à savoir si le regard module de façon linéaire l'activité neuronale en appliquant une régression sur la décharge moyenne des cellules (régression linéaire, SYSTAT, $p < 0.05$). De plus, les cellules présentant une interaction sont particulièrement intéressantes car elles montrent une préférence pour une direction de cible qui est dépendante de la position de l'œil

dans l'orbite. Il y a deux possibilités théoriques pour expliquer cette interaction. La première est que la préférence directionnelle de la cellule reste la même à travers les regards mais montre un changement d'amplitude. A l'extrême, une cellule peut être directionnelle pour certains regards et ne plus l'être dans d'autres cas (amplitude non significative). La deuxième possibilité est que la préférence directionnelle de la cellule ne change pas d'amplitude mais d'orientation à travers les regards. Ces deux possibilités ne sont évidemment pas exclusives et une cellule peut montrer une combinaison des deux effets. Dans le but d'obtenir une réponse statistique, nous avons utilisé deux tests supplémentaires appliqués à la norme et la direction des DP. Pour tester l'hypothèse d'un changement de gain, nous avons calculé la différence d'activité entre la valeur maximale et la valeur minimale des 8 essais. Cette valeur représente le gain d'activité entre la direction préférée et la direction opposée. Nous avons donc recueilli 3 à 6 mesures de gain pour chaque position de regard; puis nous avons comparé ces populations entre elles à l'aide d'une ANOVA (SYSTAT, $p < 0.05$). Pour tester l'hypothèse d'un changement de DP, nous avons calculé un vecteur de préférence directionnelle basé sur un seul essai dans chaque direction. De cette façon, nous avons construit une population de DP pour chaque position de regard. Nous avons finalement pu comparer les différentes populations d'angles à l'aide du test de Watson-Williams (Batschelet 1981).

(iv) *Effet de la fovéa*

Bien que la description systématique des effets du regard sur la décharge des neurones soit indispensable à la compréhension globale des transformations visuomotrices, il nous a paru intéressant, après analyse des effets de la position de l'œil dans l'orbite, de comparer l'activité des cellules lors de la préparation et de l'exécution d'un mouvement dirigé vers une même cible si l'œil est dirigé vers cette cible (condition « fovéa ») ou vers une autre position (condition « périphérie »). Nous avons donc analysé à nouveau l'ensemble des données (ANOVA, $p < 0.05$) afin de savoir s'il existe une différence systématique sur l'activité des neurones en comparant les conditions « fovéa » et « périphérie ».

Le détail de cette analyse et les résultats sont en page 137 (Article 2: Neuronal activity in relation to foveal vs. peripheral reaching in the dorsal premotor cortex of the monkey, page 137)

(v) *Effet du contexte oculomanuel: coordination œil-main*

Notre protocole nous a aussi permis de comparer des activités « signal », « préparation » et « mouvement » enregistrées dans des conditions de stimulation rétinienne et de sollicitation motrice absolument identiques mais ayant été précédés ou non d'une saccade.

Le détail de cette analyse et les résultats sont en page 157 (Article 3: Neuronal activity related to eye-hand coordination in the primate premotor cortex, page 157)

(vi) *Contrôles comportementaux*

Chaque analyse effectuée sur les activités neuronales a été répliquée sur les activités électromyographiques (EMG), sur les temps de réaction et les temps de mouvement ainsi que trois valeurs représentant la dispersion des touchers sur l'écran tactile. Ces trois paramètres analysés sont la longueur du grand axe, la longueur du petit axe et la surface de l'ellipse de confiance ($p=0.95$) des touchers enregistrés pour chaque combinaison de positions de regard et de cible. Afin d'avoir plusieurs populations de chacune de ces valeurs, nous les avons calculé pour quatre sessions différentes. Finalement, la même analyse de variances a été faite pour mettre en évidence un éventuel effet des mêmes facteurs sur ces trois paramètres (ANOVA, $P<0.05$).

3. Résultats

a) Base de données

Nous avons effectué 227 pénétrations au cours desquelles 609 neurones ont été enregistrés dans deux hémisphères cérébraux. Trois cent deux neurones ont été enregistrés suffisamment longtemps pour permettre une analyse ultérieure. L'observation des histogrammes et les tests statistiques ont montré que 273 de ces 302 neurones (90%) ont une décharge corrélée à l'un au moins des événements de la tâche comportementale. Après observation des coupes de cerveau au microscope, nous avons placé la frontière entre PMd et M1 en fonction de la présence de cellules de Betz. D'après ce critère, nous avons localisé 184 cellules dont l'activité est liée à la tâche comportementale dans le cortex prémoteur dorsal des deux singes alors que 89 cellules ont été localisés dans l'aire motrice primaire d'un singe (cf. Figure 16 et Tableau 3).

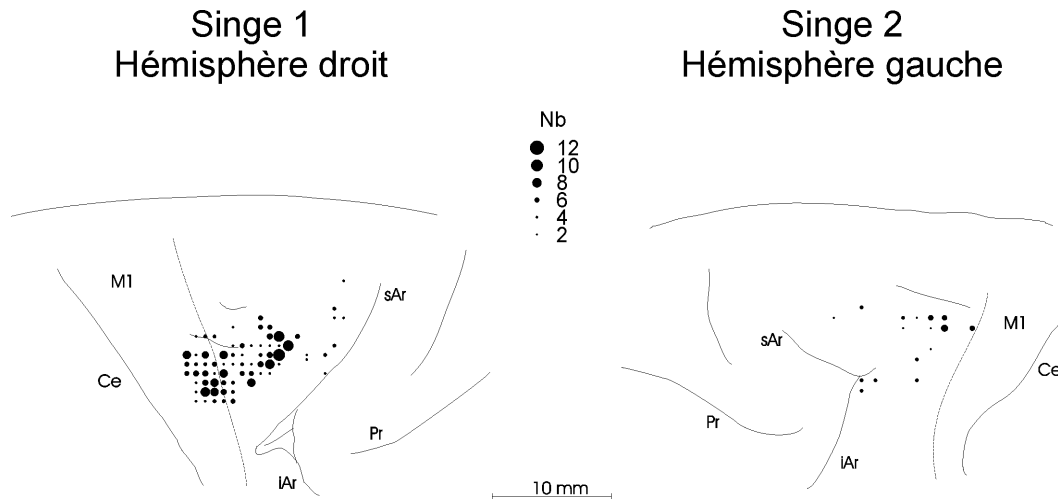


Figure 16. Vues latérales des hémisphères enregistrés pour chacun des singes. La taille des points représente le nombre de cellules enregistrées à cet endroit (voir échelle au centre). La majorité des cellules a été enregistrée dans PMd pour les deux singes. Quelques cellules ont été enregistrées dans la partie rostrale du cortex prémoteur latéral. Finalement, de nombreuses cellules ont été enregistrées dans M1 du singe 1. Abréviations des noms de sillon: Ce – central, sAr – arqué supérieur, iAr – arqué inférieur, Pr – principal. Autres abréviations: voir texte.

Le tableau 3 présente les proportions de neurones en fonction de leur localisation anatomique et de la modulation de leur décharge en relation avec les événements comportementaux. De façon prévisible, la proportion de neurones ayant une activité « signal » est plus élevée dans PMd (80%) que dans M1 (63%). À l'inverse l'activité « mouvement » est plus fréquente dans M1 (85%) que dans PMd (67%). Par contre, les chiffres sont tout à fait comparables pour l'activité « préparation » (78 et 79%).

Activité	M1	PMd	M1 + PMd
Liée à la tâche	89 (100 %)	184 (100 %)	273 (100 %)
Signal	55 (62 %)	149 (81 %)	204 (75 %)
Préparation	69 (78 %)	146 (79 %)	215 (79 %)
Mouvement	76 (85 %)	127 (69 %)	203 (74 %)

Tableau 3. Nombre et proportion de neurones enregistrés selon leur localisation et la période de modulation de leur décharge. Un même neurone peut présenter une activité « signal », « préparation » et « mouvement » et donc se trouver dans les trois groupes.

La figure 17 (position 0°) montre un exemple d'activité « signal ». La décharge du neurone présente un pic qui apparaît 100 ms environ après l'apparition de la cible. La figure 18 (position 0°) illustre un exemple d'activité « préparation ». En effet, on peut observer, pendant tout le délai imposé avant le départ du mouvement, une augmentation graduelle de

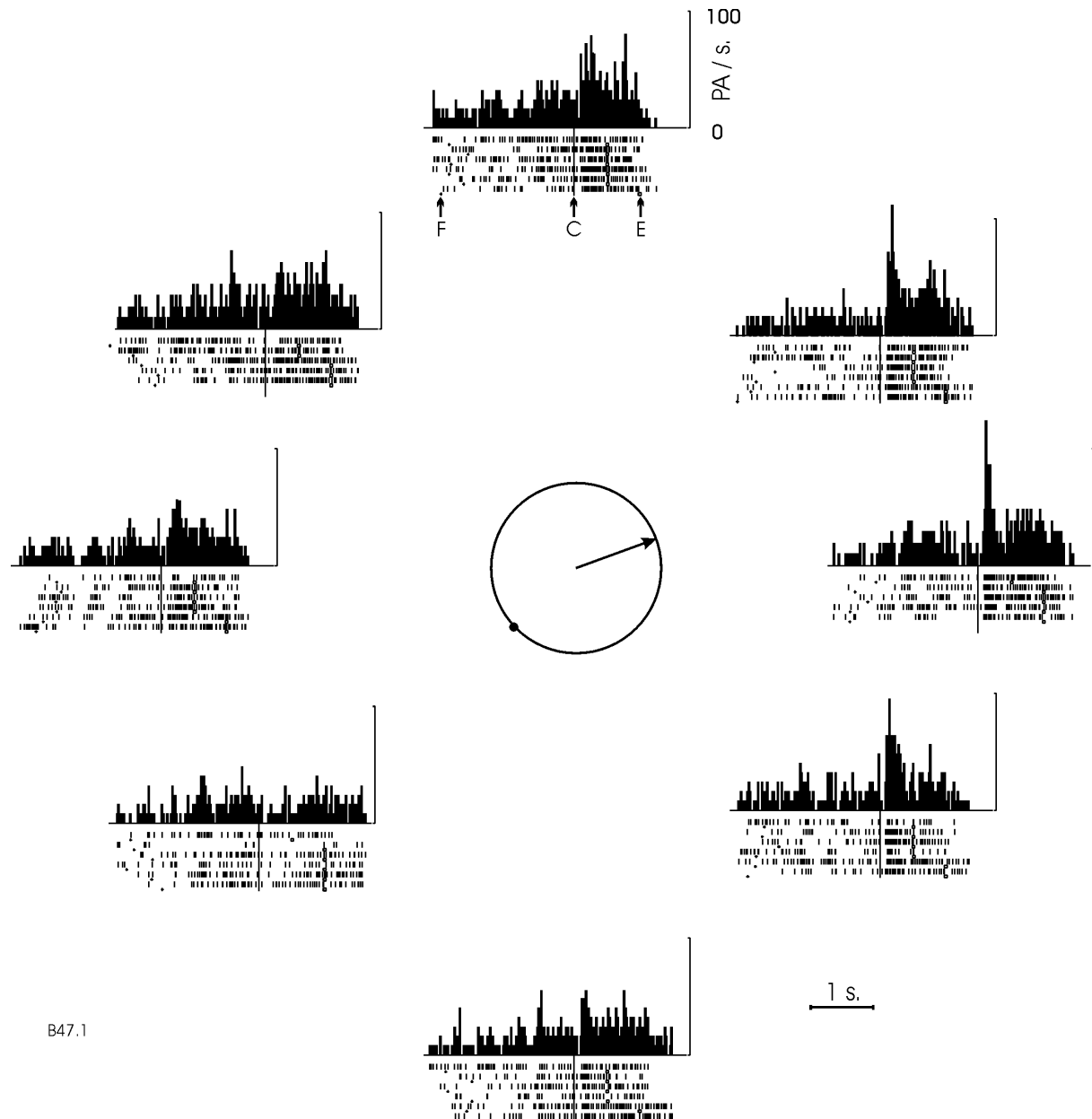
décharge qui stoppe lorsque le signal de départ du mouvement est allumé. L'activité « mouvement » peut apparaître au début de l'essai lorsque le singe amène sa main sur le levier. Celle qui nous intéresse ici a lieu lorsque le singe exécute le mouvement du levier vers la cible. Cette activité débute après l'occurrence du signal de départ du mouvement et s'arrête brutalement lorsque le singe a atteint la cible (cf. Figure 19). Comme nous l'avons déjà précisé, un même neurone peut présenter différents types d'activité. Par exemple, le neurone illustré dans la figure 17 est actif pendant les périodes « signal » et « préparation ».

b) Effet de la position de la cible (direction du mouvement)

Comme nous l'avons expliqué dans la partie portant sur les méthodes, les activités neuronales significatives ont été soumises à une analyse de variance. Les modulations des activités « signal », « préparation » ou « mouvement » dues à la position de la cible, à la position du regard ou à une interaction des deux sont résumées dans le tableau 4. La modulation de la décharge des neurones de PMd et M1 en fonction de la position de la cible est observable sur toutes les activités (cf. Tableau 4, colonne « Direction »). On peut constater que les cellules de M1 sont plus sensibles à la direction du mouvement pendant l'exécution. Par contre, les cellules de PMd présentent la même sensibilité à la direction (environ deux tiers des cellules), quelle que soit l'activité considérée. Les figures 17, 18 et 19 nous montrent des exemples d'activité « signal », « préparation » et « mouvement » fortement directionnelles. On observe que pour chacune de ces cellules, l'activité est forte pour une position de cible donnée et faible ou nulle dans la direction opposée.

	Activité	Nombre	Regard	Direction	Interaction	Regard ou interaction
PMd	Signal	149	69 (46%)	95 (64%)	36 (24%)	81 (54%)
	Préparation	146	55 (38%)	99 (68%)	41 (28%)	74 (51%)
	Mouvement	127	50 (39%)	85 (67%)	33 (26%)	64 (50%)
M1	Signal	55	26 (47%)	38 (69%)	15 (27%)	36 (65%)
	Préparation	69	20 (29%)	51 (74%)	10 (14%)	24 (35%)
	Mouvement	76	24 (32%)	62 (82%)	13 (17%)	31 (41%)

Tableau 4. Nombre et proportion de neurones liés à la tâche (Cf. tableau 3) dont la décharge est modulée de façon significative par la position de la cible, la position du regard et/ou l'interaction des deux facteurs. La colonne « Regard ou interaction » représente la somme des cellules avec un effet de regard ou de l'interaction des deux facteurs, chaque cellule n'étant compté qu'une fois.



B47.1

Figure 17. Illustration d'un neurone de PMd dont l'activité « signal » est directionnelle. Les huit illustrations représentent l'activité du neurone enregistrée pour la cible présentée à la position correspondante. Chaque ligne sous l'histogramme, correspond à un essai effectué par le singe. Chaque trait dans la ligne correspond à l'occurrence d'un potentiel d'action. Les cinq à six essais effectués pour chaque position de cible sont alignés sur l'apparition de la cible (C). La croix située au début de chaque essai correspond à l'occurrence de la fixation (F). Le carré en fin d'essai correspond à la présentation du signal d'exécution du mouvement (E). Pour chaque position, l'histogramme est construit en calculant le nombre moyens de potentiels d'actions par fenêtre de 20 ms. Le pic de décharge qui suit la présentation de la cible est très important lorsque celle-ci apparaît autour de 0°. Le schéma central indique le vecteur de préférence directionnelle (flèche noire, 20°) et la position du point de fixation utilisée pour l'ensemble des essais (point noir, 225°). Inversement, l'activité est faible ou inhibée si la cible apparaît dans la direction opposée. Abréviations: voir Figure 14.

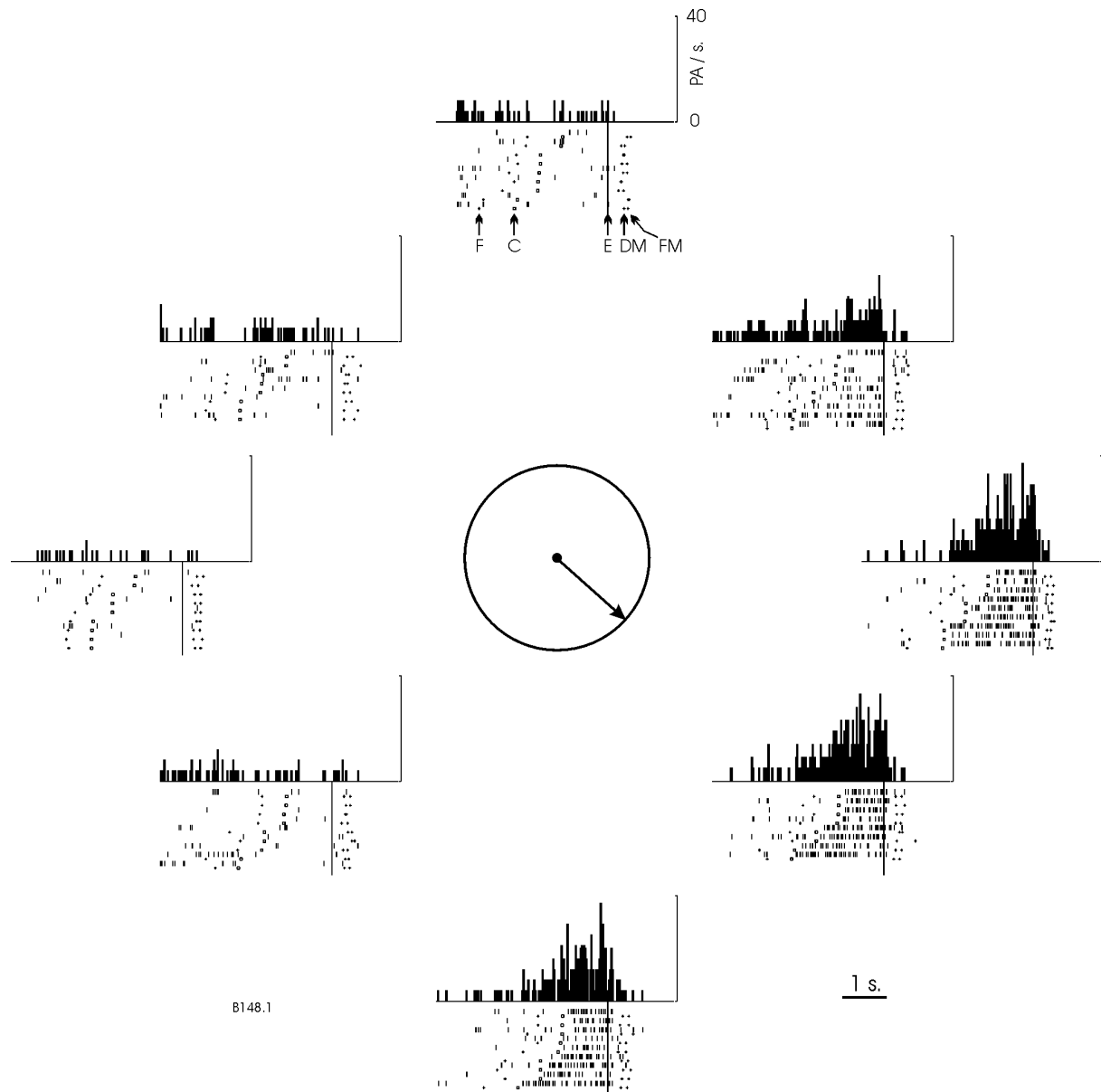


Figure 18. Neurone de M1 dont l'activité «préparation» est directionnelle. Les huit à neuf essais effectués pour chaque direction sont alignés sur le signal d'exécution du mouvement (E). Si la cible apparaît autour de la position 325°, la décharge augmente jusqu'au signal d'exécution. A l'inverse, l'activité «préparation» est absente si la cible apparaît autour des directions opposées. Abréviations: voir Figure 14. Mêmes conventions que dans la Figure 17 (Préférence directionnelle: 318° et point de fixation: centre).

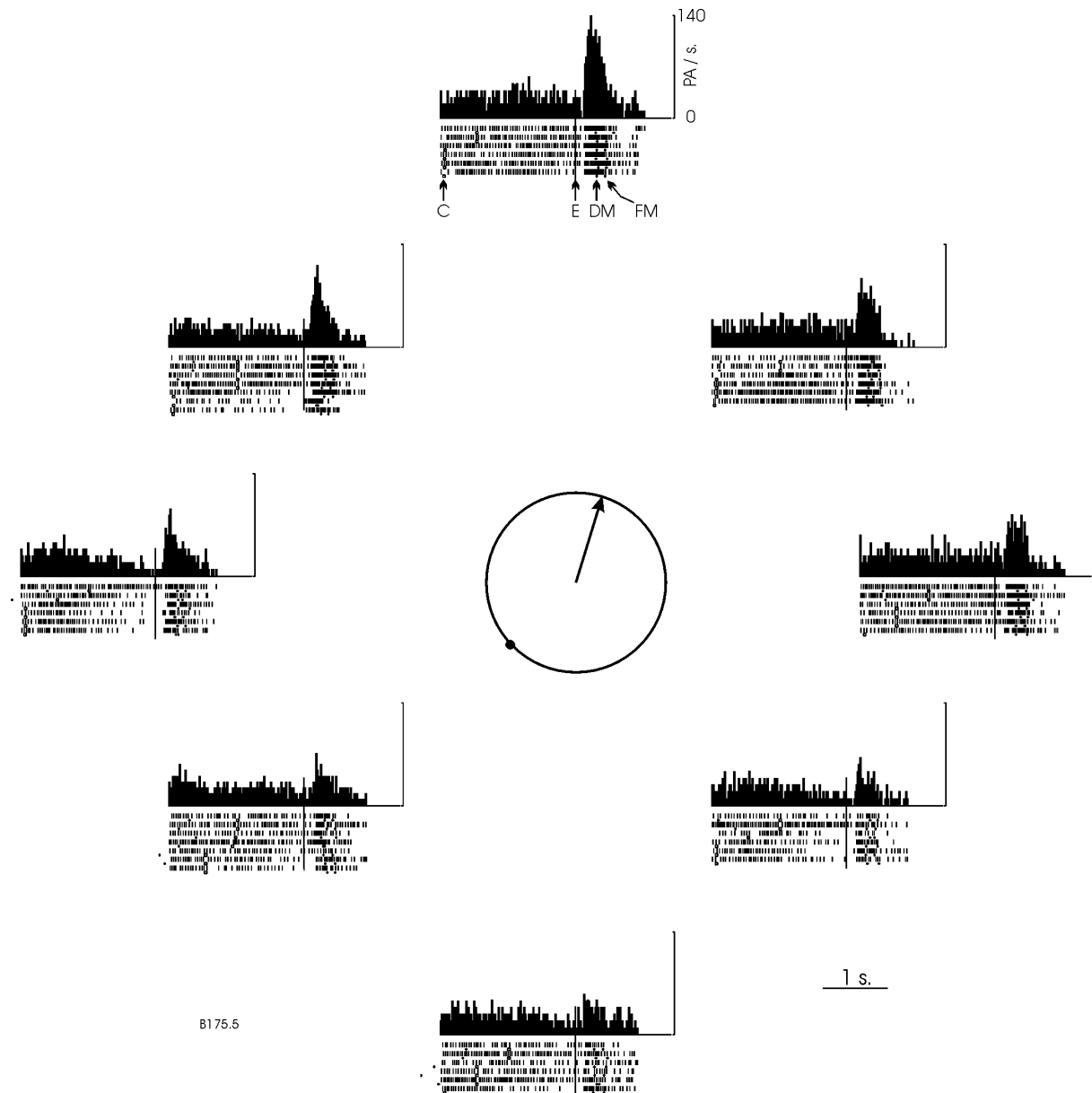
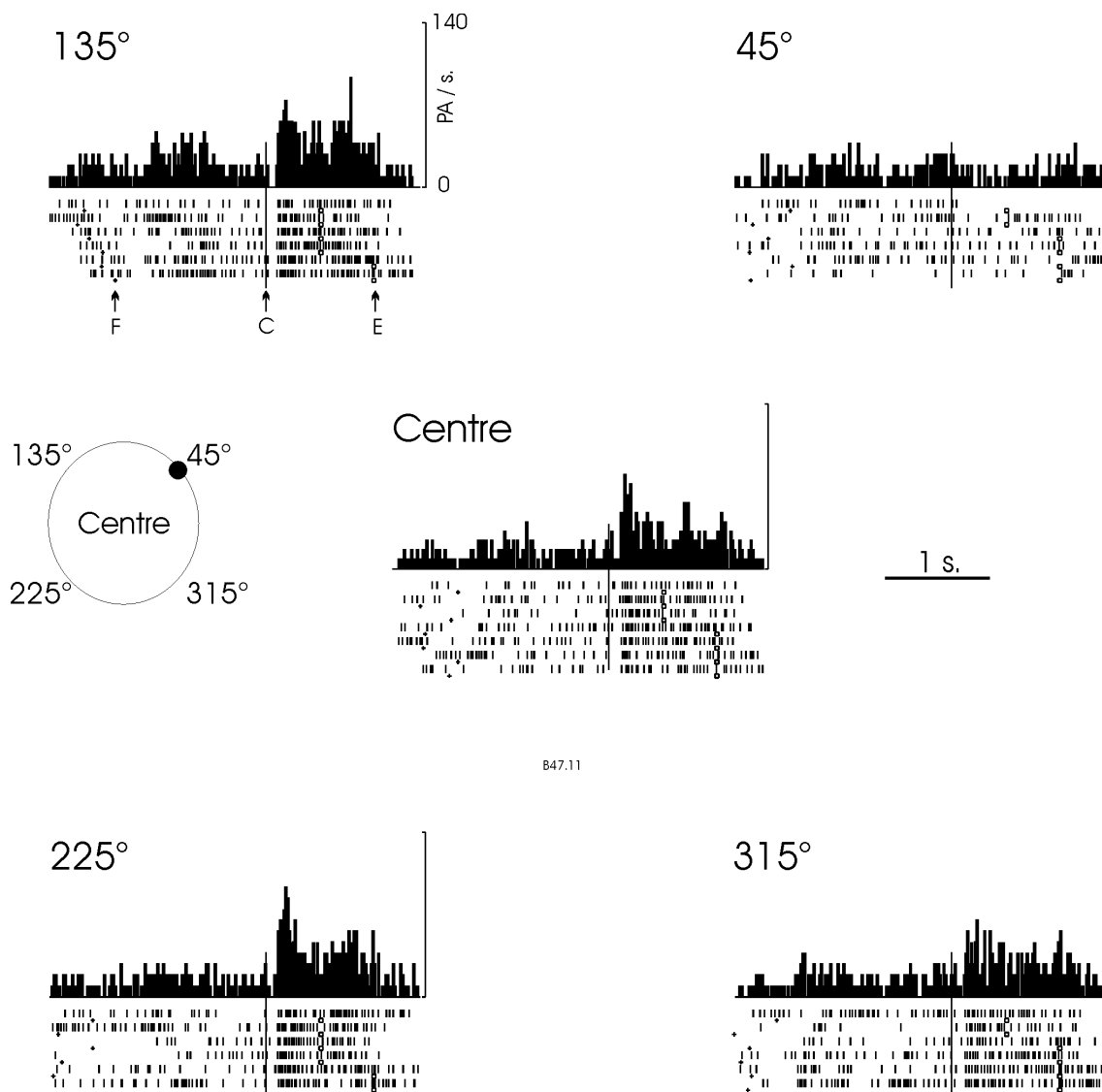


Figure 19. Neurone de M1 dont l'activité « mouvement » est directionnelle. Les six à sept essais effectués pour chaque direction sont alignés sur le signal d'exécution du mouvement (E). Lorsque le mouvement est dirigé vers 90°, il est possible d'observer un pic d'activité qui commence 100 ms environ après le signal d'exécution du mouvement et se termine avec la fin du mouvement (FM). Si le mouvement est dirigé vers 270°, le pic est très faible. Abréviations: voir Figure 14. Mêmes conventions que dans la Figure 17 (Préférence directionnelle: 73° et point de fixation: 225°).

c) Effet de la position de l'œil dans l'orbite

L'observation des histogrammes nous a permis de constater l'effet de la position de l'œil dans l'orbite sur les différentes activités des neurones. La figure 20 représente un exemple de cet effet sur l'activité « signal ». L'histogramme en bas à gauche (225°) correspond aux essais enregistrés lorsque le singe regarde dans cette direction et pointe vers la cible située à 45° (voir schéma à gauche de la figure). Cet histogramme nous montre qu'il existe une activité « signal » forte pour cette cible. Par contre, cette activité « signal » diminue et même disparaît si le regard est éloigné de cette position (histogrammes Centre, 45°, 135°, 315°). Le regard

semble se comporter comme un facteur de gain sur l'activité « signal ». Ce gain est maximal en bas à gauche et minimal en haut à droite.



B47.11

Figure 20. Effet du regard sur l'activité « signal » d'un neurone de PMd. Les cinq histogrammes représentent l'activité enregistrée pour une même cible à 45° (point noir sur le schéma de gauche) lorsque le regard est situé à cinq positions différentes correspondant à la position de l'histogramme (voir schéma de gauche). Tous les essais sont alignés sur l'apparition de la cible (C). L'activité « signal » qui existe lorsque le regard est au centre est amplifiée si le regard est en bas à droite (225°) et disparaît lorsqu'il est en haut à gauche (45°). Abréviations: voir Figure 14. Mêmes conventions que dans la Figure 17.

On peut observer des effets de gain comparables sur l'activité « préparation » (cf. Figure 21). La cellule de M1 choisie s'active pendant la préparation d'un mouvement dirigé vers une cible en haut à gauche (voir Figure 21, schéma de gauche). Cette décharge est cependant plus importante lorsque le regard est dirigé vers le haut. Il semble exister un gain sur l'axe vertical seulement.

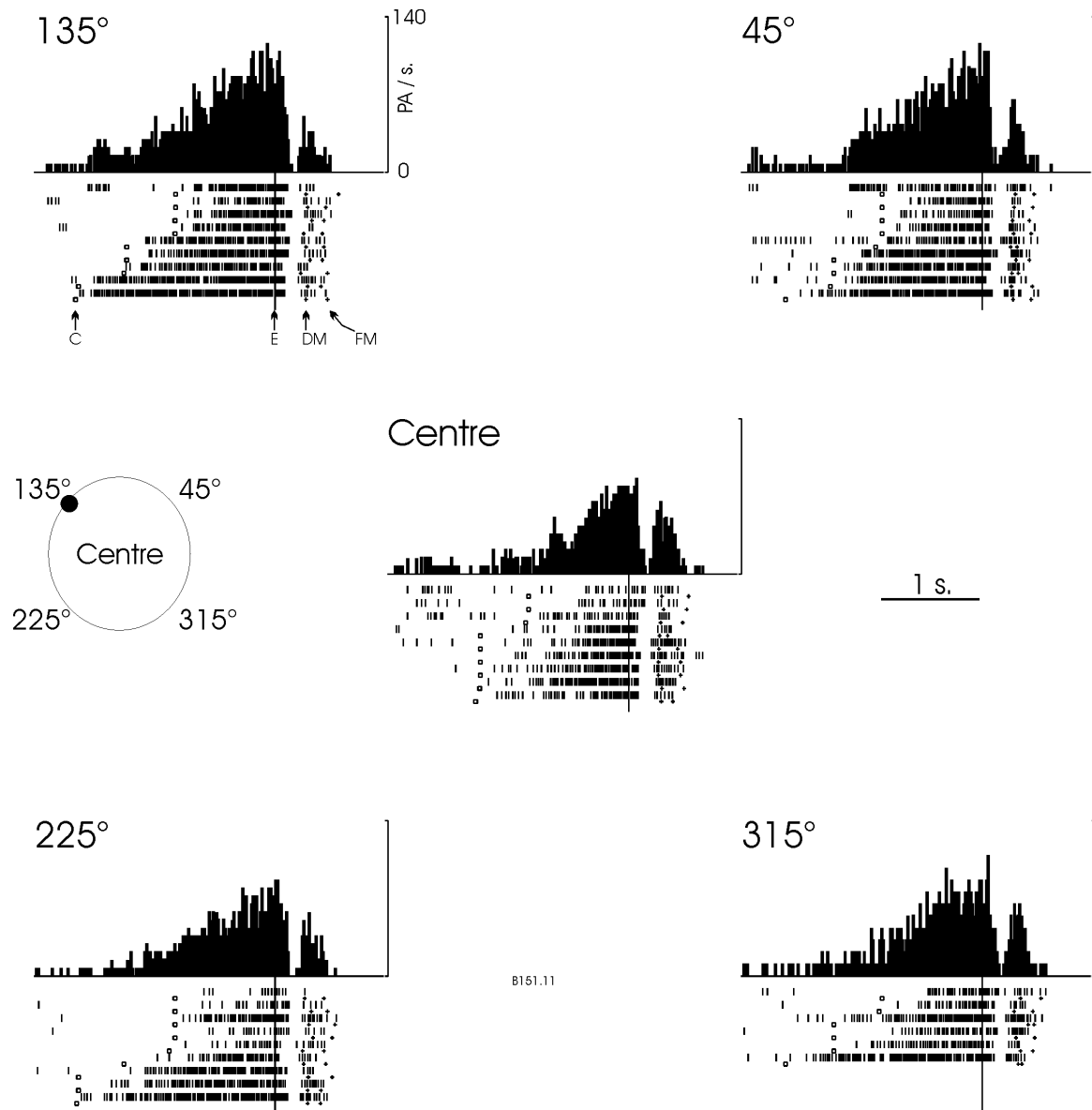


Figure 21. Effet du regard sur l'activité « préparation » d'un neurone de M1. Mêmes conventions que pour la figure précédente. Tous les essais sont alignés sur le signal d'exécution du mouvement (E). L'activité « préparation » qui existe lorsque le singe prépare un mouvement vers la cible à 135° est amplifiée si le regard est dirigé vers le haut (45°, 135°). Abréviations: voir Figure 14. Mêmes conventions que dans la Figure 17.

L'effet du regard a été observé sur les différents types d'activité dans des proportions variables (cf. Tableau 4). De façon générale, la modulation de l'activité de PMd par la position de l'œil dans l'orbite (Tableau 4, colonne « regard et interaction ») n'est pas différente selon les périodes et touche la moitié des cellules environ. Par contre, dans M1, cette modulation est plus forte sur l'activité « signal » (65%) que sur l'activité « préparation » (35%) ou « mouvement » (41%). Nous ne devons pas oublier à la suite de ces observations qu'il reste, dans M1 comme dans PMd, deux catégories de cellules dont l'activité est complètement indépendante de la position de l'œil dans l'orbite (cf. Tableau 5). En ce qui concerne les phases de préparation et d'exécution du mouvement, la majorité des cellules de M1 (65% et 59%

respectivement) est indépendante de la position de l'œil dans l'orbite. Par contre ces cellules sont extrêmement sensibles à la direction du mouvement. En effet, elles représentent respectivement 64% (29/45) et 84% (38/45) de l'échantillon. A l'inverse, le nombre de cellules de PMd dont l'activité ne dépend pas de la position de l'œil dans l'orbite est comparable pour toutes les périodes et est légèrement inférieur à 50%. Par ailleurs, le pourcentage de cellules dont l'activité ne dépend que de la direction (Tableau 5, colonnes « Avec effet de la direction ») ou n'est dépendante d'aucun paramètre (Tableau 5, colonnes « Sans effet de la direction ») est comparable.

	Activité	Nombre total	Indépendance du regard	Avec effet de la direction	Sans effet de la direction
PMd	Signal	149	68 (46%)	37 (25%)	31 (21%)
	Préparation	146	72 (49%)	37 (25%)	35 (24%)
	Mouvement	127	63 (49%)	36 (28%)	27 (21%)
M1	Signal	55	19 (35%)	12 (22%)	7 (13%)
	Préparation	69	45 (65%)	29 (42%)	16 (23%)
	Mouvement	76	45 (59%)	38 (50%)	7 (9%)

Tableau 5. Catégories de cellules liées à la tâche (Cf. tableau 3), indépendantes de la position de l'œil dans l'orbite.

Afin de savoir si un gain linéaire en fonction de la position de l'œil dans l'orbite décrit bien le type de modulation observée sur nos histogrammes, nous avons appliqué un modèle de régression linéaire sur la décharge des cellules. Dans ce modèle, l'activité du neurone dépend des coordonnées X et Y du regard dans le plan. Les résultats (cf. Tableau 6) montrent que le modèle du plan de régression est plus satisfaisant dans PMd que dans M1. De plus, quelque soit l'aire corticale considérée, ce modèle décrit mieux les modulations observées sur l'activité « signal » que celles observées sur les activités « préparation » et « mouvement ». La figure 22 nous montre trois exemples de plans de régression significatifs appliqués sur les trois types d'activité.

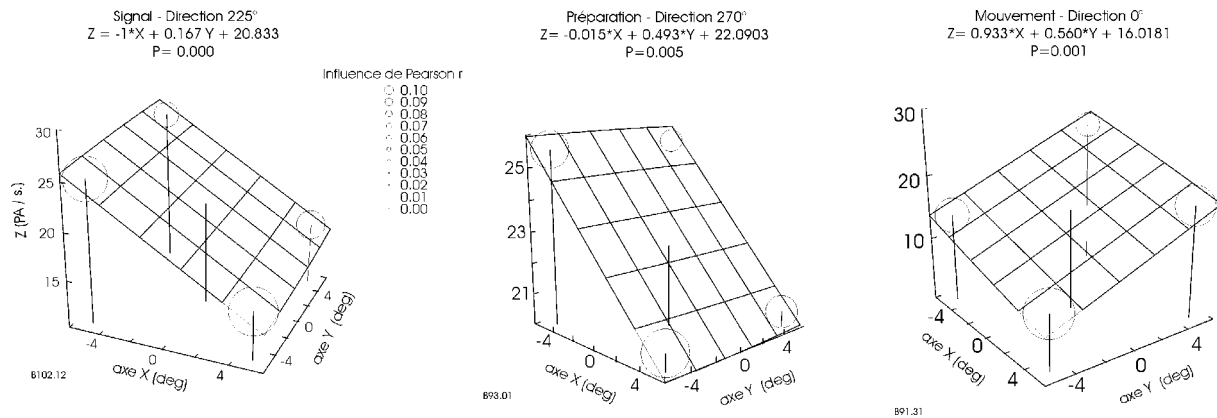


Figure 22. Exemples de régressions linéaires appliquées sur les activités « signal », « préparation » et « mouvement » de trois neurones différents de PMd. Pour chacun des exemples, un plan de régression linéaire appliqué à la décharge de la cellule (axe Z) représente parfaitement la modulation de la cellule en fonction de la position de l'œil (coordonnées X et Y en degrés). La taille des cercles représente l'influence de chacun des points sur la régression (influence de Pearson, voir échelle au centre).

	Activité	Nombre de cellules	Régression significative	Pourcentage
PMd	Signal	81	55	68 %
	Préparation	74	46	62 %
	Mouvement	64	41	64 %
M1	Signal	36	18	50 %
	Préparation	24	11	46 %
	Mouvement	31	11	35 %

Tableau 6. Nombre et proportion de neurones sensibles à la position de l'œil dans l'orbite (Cf. tableau 4) dont l'activité est modulée de façon linéaire par la position de l'œil dans l'orbite (sur un axe au moins).

d) Interaction de la position de la cible et de la position du regard

Il existe dans PMd comme dans M1 des cellules dont l'activité dépend de la position du regard pour certaines positions seulement. Il est très difficile de faire une description de ce type de cellules à partir de l'observation des histogrammes car aucun comportement systématique ne semble évident. Néanmoins, les résultats (cf. Tableau 7) montrent qu'il est rare d'observer un changement de gain de la DP. La grande majorité des effets mis en évidence semble correspondre avec une rotation de la DP.

Nous avons illustré, à l'aide de deux cellules différentes de PMd, le changement de gain (cf. Figure 23) et la rotation (cf. Figure 24) de la DP en fonction de la position du regard. Le premier exemple (Figure 23) représente l'activité « préparation » d'un neurone de PMd en fonction de la

position de l'œil dans l'orbite (ou « regard » puisque la tête du singe est fixe) et de la position de la cible. On s'aperçoit que la décharge est maximale pour une direction de cible de 180° , quelle que soit la position du regard. Par contre, l'amplitude de cette décharge est plus importante pour un regard à 270° que pour un regard à 90° . Le deuxième exemple (Figure 24) suit les mêmes conventions que dans la figure précédente mais illustre un profil d'activité « préparation » complètement différent. En effet, on observe un pic d'activité pour une direction de 45° lorsque le regard est à 0 ou 45° . Par contre, pour une position de regard de 135° , le pic d'activité est pour une cible située à 135° . Il semble donc que la décharge de la cellule augmente si les positions de la cible et du regard coïncident.

		Changement de gain			Rotation des DP		
		Cellules testées	Effet Significatif	Pourcentage	Cellules testées	Effet Significatif	Pourcentage
PMd	Signal	36	6	17%	22	16	73%
	Préparation	41	3	7%	25	15	60%
	Mouvement	33	4	12%	13	12	92%
M1	Signal	15	1	7%	5	4	80%
	Préparation	10	2	20%	9	8	89%
	Mouvement	13	2	15%	6	4	67%

Tableau 7. Types de modulation de l'activité des neurones présentant une interaction des effets dus aux positions du regard et de la cible (Cf. tableau 3). Quelles que soient l'aire corticale et l'activité considérées, le principal effet observé est une rotation des DP (le nombre de cellules testées pour la rotation des DP est inférieur au nombre de cellules présentant une interaction dans le tableau 3. Voir texte pour explication).

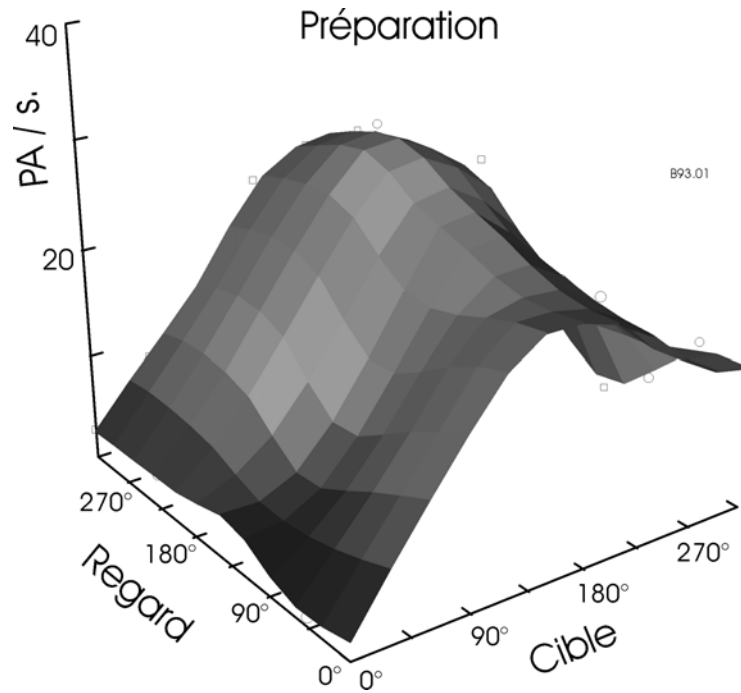


Figure 23. Cellule de PMd dont l'activité « préparation » dépend de l'interaction des positions du regard et de la cible. L'activité (axe Z) est représentée en fonction des positions du regard et de la cible (axes X et Y). La régression quadratique ajoutée au tracé n'a qu'une valeur illustrative. L'amplitude de la DP de cette cellule qui se trouve autour de 180° varie avec la position du regard.

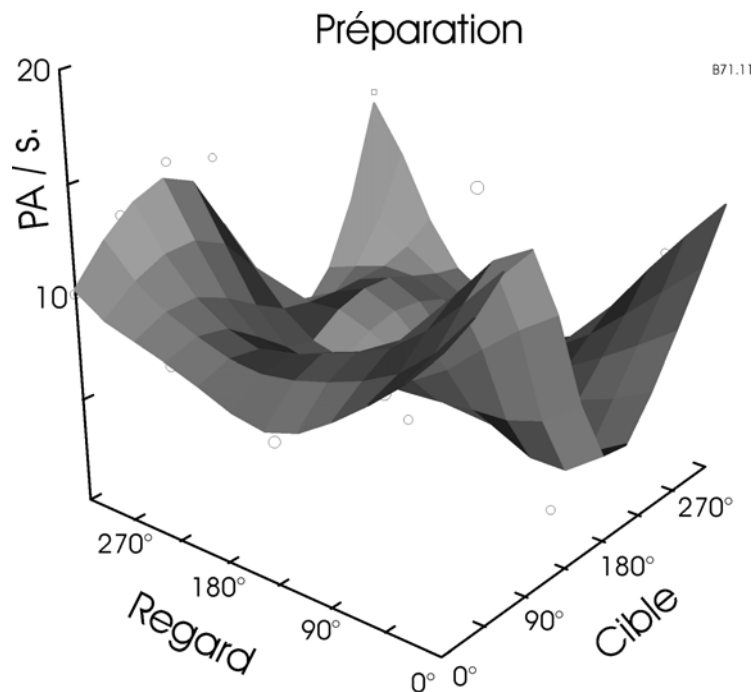


Figure 24. Cellule de PMd dont l'activité « préparation » dépend de l'interaction des positions du regard et de la cible. Mêmes conventions que pour la figure précédente. L'activité de cette cellule est systématiquement augmentée lorsque les positions du regard et de la cible coïncident.

e) Effet de la fovéa sur le codage neuronal du mouvement

Voir Article 2: Neuronal activity in relation to foveal vs. peripheral reaching in the dorsal premotor cortex of the monkey, page 137

f) Effet du contexte: coordination œil-main

Voir Article 3: Neuronal activity related to eye-hand coordination in the primate premotor cortex, page 157

g) Contrôles comportementaux

(i) Temps de réaction et temps de mouvement

Les temps de réaction moyens mesurés sur quatre sessions d'enregistrement électrophysiologique sont de 356 ± 39 ms et de 354 ± 42 ms pour le singe 1 et le singe 2 respectivement. Les temps de mouvement moyens mesurés sur les quatre mêmes sessions sont de 85 ± 53 ms pour le singe 1 et de 136 ± 42 ms pour le singe 2. Alors que les temps de réaction ne sont pas significativement différents d'un singe à l'autre (test t, $P=0.901$), les temps de mouvement sont de façon significative plus courts pour le singe 1 (test t, $P=0.005$). L'analyse de variance à deux facteurs (cf. Tableau 8) montre que les temps de réaction et les temps de mouvement du singe 1 ne dépendent que de la position de la cible lors de la presque totalité des sessions. Pour le singe 2, alors que les temps de réaction provenant de trois sessions ne montrent aucun effet, ceux provenant de la quatrième montrent un effet de position de la cible, de position du regard ainsi que l'interaction des deux. Les temps de mouvement dépendent principalement de la position de la cible, mais aussi, dans la moitié des cas, de la position du regard et de l'interaction des deux facteurs.

	Temps de réaction		Temps de mouvement	
	Singe 1	Singe 2	Singe 1	Singe 2
Effet de la cible	3	1	4	4
Effet du regard	0	1	0	2
Interaction des deux	0	1	0	2

Tableau 8. Analyse de variance à deux facteurs (positions de la cible et du regard) sur les temps de réaction et de mouvement. Le chiffre donné représente le nombre de sessions pour lesquelles les temps de réaction et de mouvement sont affectés par l'effet indiqué ($n=4$).

(ii) *Activité électromyographique*

L'observation des histogrammes montre qu'aucun des onze muscles enregistrés n'est actif pendant les périodes « signal » ou « préparation ». L'analyse de variance à deux facteurs effectuée sur l'activité EMG pendant l'exécution du mouvement confirme que tous les muscles ont une décharge qui dépend de la position de la cible et donc de la direction du mouvement. Pour les muscles du bras (à l'exception du biceps) et de l'épaule cette décharge est modulée par la position de l'œil dans l'orbite (cf. Tableau 9). Cinq muscles présentent aussi une sensibilité à l'interaction des deux facteurs.

Muscles	Effet du Regard	Effet de la Direction	Interaction des deux	Effet du regard ou interaction
Trapezius G	1	1	1	1
Trapezius D	0	1	0	0
Latissimus dorsi G	0	1	0	0
Latissimus dorsi D	0	1	0	0
Infraspinatus G	1	1	1	1
Infraspinatus D	1	1	1	1
Deltoideus G	1	1	1	1
Biceps brachii G	0	1	1	1
Triceps brachii G	1	1	0	1
Brachioradialis G	1	1	0	1
Flexor carpi ulnaris G	1	1	0	1
Total	7 (64%)	11 (100%)	5 (45%)	8 (73%)

Tableau 9. Analyse de variance à deux facteurs (positions de la cible et du regard) sur l'activité EMG de 11 muscles (G: Gauche, D: Droit). Le chiffre 1 indique la présence de l'effet.

(iii) *Dispersion des touchers*

Les quatre populations de paramètres de dispersion des touchers (longueur du grand axe, longueur du petit axe et surface de l'ellipse) ne différaient pas d'une session à l'autre (ANOVA, $P > 0.05$), il est possible de faire une analyse de variance sur chacun d'eux pour mettre en évidence un éventuel effet de la position de la cible ou du regard. Les résultats de cette analyse montrent que les trois paramètres mesurés sont modifiés par la position du regard, la position de la cible et l'interaction des deux facteurs.

4. Discussion

Nos résultats montrent que les signaux extrarétiniens de position de l'œil dans l'orbite influencent l'activité des cellules de PMd mais aussi de M1. La présence de ces signaux dans des aires motrices, sensées coder l'information dans un repère centré sur l'épaule ou le bras, remet en question les hypothèses concernant les mécanismes des transformations de coordonnées avancées jusqu'à présent. De plus, ils pourraient être le support ou le reflet des mécanismes nerveux permettant la coordination des segments corporels lors de l'action.

a) Les transformations de coordonnées

Comme nous l'avons précisé dans l'introduction, la construction d'un repère centré sur la tête peut se faire en combinant les signaux de la position rétinienne de la cible et de la position de l'œil dans l'orbite (voir revues par Andersen *et al.* 1997; Andersen *et al.* 1993). Ces auteurs, et d'autres équipes depuis, ont pu enregistrer des réponses visuelles dans les aires pariétales 7a et LIP qui varient de façon linéaire avec les déplacements horizontaux et verticaux de la position de l'œil (Andersen et Mountcastle 1983; Andersen *et al.* 1985; Andersen *et al.* 1990b; Bremmer *et al.* 1997a; Bremmer *et al.* 1997c). Ces modulations linéaires permettent à une population de neurones de calculer précisément la localisation spatiale de la cible par rapport à la tête. L'ajout du signal de position de la tête sur le tronc (Brochier *et al.* 1995) permet d'obtenir un codage de la position de la cible centré sur le corps. De façon alternative, l'ajout des signaux vestibulaires (Andersen *et al.* 1999) permet de localiser des cibles visuelles dans l'espace.

Ce genre de modulation linéaire de l'activité neuronale par la position de l'œil dans l'orbite a aujourd'hui été retrouvé dans V1 (Guo et Li 1997; Trotter et Celebrini 1999), V3A (Galletti et Battaglini 1989), PO ou V6 (Galletti *et al.* 1995; Galletti *et al.* 1991), PMv et PF (Boussaoud *et al.* 1993), le noyau laminaire interne du thalamus (Schlag *et al.* 1980) et le pulvinar (Robinson *et al.* 1990). Elles peuvent, en outre, modifier des décharges neuronales non visuelles. Elles ont par exemple été mises en évidence sur les activités saccadiques de LIP (Andersen *et al.* 1990b) ou des activités liées à la poursuite oculaire et à la fixation du regard dans MT et MST (Bremmer *et al.* 1997a; Bremmer *et al.* 1997c). De plus, ce phénomène ne semble pas limité au système visuel ou visuomoteur puisque certains auteurs ont trouvé une modulation des réponses auditives dans LIP (Mazzoni *et al.* 1996b). Les signaux de position de l'œil semblent donc être omniprésents dans le cerveau et appliquer des modulations linéaires à tous les types de décharges neuronales.

La nature distribuée des signaux de position de l'œil suggère que les transformations de coordonnées ne sont pas sérielles. En effet, leur présence au niveau des aires motrices interdit

toute interprétation selon laquelle le cortex pariétal est en charge des premières étapes des transformations de coordonnées et fournit aux aires frontales l'information spatiale dans un référentiel approprié à la planification de mouvements. De plus les études qui montrent que plusieurs populations de cellules « cohabitent » au sein d'une même aire sont maintenant nombreuses. Il est possible de trouver dans PMv des décharges craniocentriques (Fogassi *et al.* 1992), des décharges sensibles à la position de l'œil dans l'orbite (Boussaoud *et al.* 1993; Mushiake *et al.* 1997) et des décharges centrées sur le bras (Graziano *et al.* 1994). Cette observation est aussi vraie pour certaines aires pariétales. L'aire VIP, par exemple, contient des représentations spatiales craniocentrique (Thier et Andersen 1996), rétinocentrique (Duhamel *et al.* 1997) et allocentrique (Bremmer *et al.* 1997b). Ces derniers auteurs ont d'ailleurs conclu à la présence d'un continuum de neurones utilisant des cadres de référence différents (Duhamel *et al.* 1997). PMd et M1 semblent donc faire partie de ces aires contenant des populations de neurones dont les cadres de référence diffèrent. Pour expliquer la profusion de repères dans une aire corticale, on peut évoquer des différences d'interprétation ou des différences liées à la tâche comportementale utilisée. On peut aussi imaginer un fonctionnement différent, dans lequel plusieurs populations de cellules responsables d'un codage spatial distinct cohabitent au sein d'une aire corticale et fournissent l'information appropriée à la tâche en cours de réalisation (Heuer et Sangals 1998).

b) Rotation de la préférence directionnelle

Nos résultats confirment que la position de la cible dans le plan de l'écran affecte la décharge des neurones de PMd. Comme la position de la cible dans nos expériences détermine la direction du mouvement, cet effet de position de la cible peut refléter un codage de la direction du mouvement. Plusieurs études ont déjà montré que le codage du mouvement par les neurones du cortex moteur et prémoteur s'effectue par le biais d'une préférence directionnelle. En d'autres termes, un neurone est plus actif pour une direction particulière de mouvement. Cette préférence directionnelle peut être représentée par un vecteur avec sa norme et sa direction (Georgopoulos *et al.* 1988; Caminiti *et al.* 1990, 1991). Plus la direction du mouvement préparé est proche de la direction préférée du neurone, plus il s'active. Caminiti *et al.* (1990) ont observé que la préférence directionnelle d'un neurone tourne avec la position initiale du bras. Ce mécanisme permettrait le codage du mouvement dans un repère centré sur l'épaule. Une alternative à cette proposition est que cette rotation est due, au moins en partie, à la position de l'œil dans l'orbite. En effet, dans leur expérience, le singe est entraîné à pointer depuis une position centrale vers les huit sommets d'un cube. Pour mettre en évidence un effet de la position initiale du bras sur l'activité des neurones, ils ont créé deux

autres cubes identiques à droite et à gauche du premier. Le singe pouvait donc faire un même mouvement depuis le centre vers un des sommets dans chacun des trois cubes. De cette façon, la trajectoire du mouvement est identique (trajectoires parallèles) mais la position initiale du bras change. Cependant, étant donné que le singe n'est pas entraîné à maintenir le regard fixé vers une position de référence nous pouvons supposer que, tout au long de l'expérience, la position de l'œil dans l'orbite change avec la position initiale du bras. Or, nos résultats montrent que parmi les cellules de PMd sensibles à l'interaction entre les positions du regard et de la cible, le principal effet constaté est une rotation de la direction préférée et non un changement de son amplitude. Bien qu'il soit difficile de définir les contributions respectives des signaux de positions du bras et de l'œil, le phénomène observé par Caminiti et ses collaborateurs peut en partie s'expliquer par un effet de position de l'œil dans l'orbite. Cette modulation par le regard des activités « préparation » et « mouvement » des neurones de PMd et M1 permet de faire l'hypothèse que les signaux extrarétiniens de position de l'œil ne sont pas entièrement dévolus au codage de la position spatiale de la cible mais aussi au processus de planification des mouvements. Nous avons toutefois noté qu'environ un quart des activités « préparation » et « mouvement » des cellules de PMd sont directionnelles et indépendantes de la position de l'œil dans l'orbite. Cette proportion augmente jusqu'à 50% pour l'activité « mouvement » des cellules de M1. Il semble donc exister dans PMd comme dans M1 des neurones codant l'information dans un repère complètement indépendant de l'œil, qui pourrait effectivement être centré sur l'épaule comme le suggèrent ces auteurs.

Un autre aspect important de la rotation des vecteurs de préférence directionnelle concerne l'interprétation des données en terme de transformations sensorimotrices. D'après les résultats obtenus par l'équipe d'Andersen (voir le paragraphe « Approche théorique des transformations de coordonnées » en page 46), la construction d'un repère égocentrique à partir d'un repère rétinocentrique repose sur l'existence des gains linéaires ou « gain fields ». Or il se pourrait que l'observation de ces gains découle du protocole expérimental utilisé pour enregistrer les cellules. En effet, si les auteurs sélectionnent, pour une position de regard donnée, la position rétinienne préférée de la cellule (voir Andersen et Mountcastle 1983); puis enregistrent par la suite, en faisant varier la position du regard, la réponse visuelle à cette position rétinienne seulement, ils peuvent mettre en évidence l'existence d'un gain linéaire sur la décharge de la cellule mais ne peuvent pas faire apparaître un éventuel déplacement du champ récepteur. L'étude menée par l'équipe de Duhamel (1997) montre bien qu'il est possible de trouver des neurones pariétaux dont le champ récepteur est déplacé en fonction de la position du regard. En ce qui concerne nos résultats, nous constatons que le gain lié à la position de l'œil dans l'orbite existe réellement mais ne rend pas complètement compte des

modulations de décharge des cellules directionnelles de PMd (voir Figure 25). Théoriquement, un changement d'amplitude de la préférence directionnelle, sans rotation de celle-ci, serait plus en adéquation avec la présence de « gain-fields ». Or, la grande majorité des cellules analysées dans notre étude présente une rotation de la préférence directionnelle alors que très peu d'entre elles présentent un changement de gain de la préférence directionnelle. Ces résultats nous obligent à reconsidérer le rôle fonctionnel des effets du regard. En effet, il semble que les modulations liées à la direction du regard puissent être observées dans des aires corticales autres que celles de la voie dorsale (par exemple V4, voir Bremmer 2000) et soient finalement un phénomène commun à tous le système cortical. Ces observations n'occultent pas le rôle des modulations linéaires dans la transformation de coordonnées mais élargissent le champ d'application des effets dus au regard sur le codage neuronal.

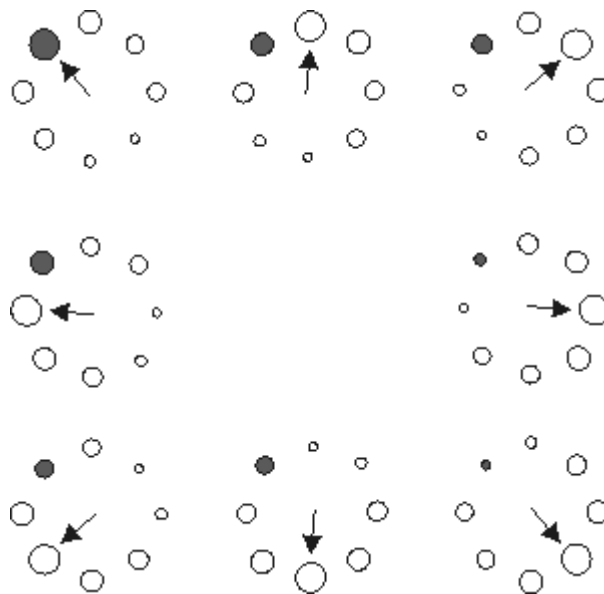


Figure 25: l'observation des « gain-fields » est liée à la rotation de la préférence directionnelle. Ce schéma représente la décharge d'un neurone fictif lors de mouvements dirigés vers les huit mêmes cibles pour huit positions de regard différentes. Chaque ensemble de huit cercles correspond à la décharge du neurone pour ces huit cibles (la taille du cercle correspond au taux de décharge du neurone) avec sa préférence directionnelle (flèche). Ce schéma montre comment l'enregistrement de la réponse d'un neurone pour une seule cible (cible grisée) ferait apparaître un gain linéaire ou « gain-field ».

c) Effet du regard sur les contrôles comportementaux

Les analyses effectuées sur les temps de réaction et de mouvement, les activités musculaires et les paramètres de dispersion des touches montrent que certains de ces paramètres subissent aussi un effet du regard. Si tous les temps de réaction et mouvement sont affectés par la position de la cible, c'est seulement dans certaines sessions enregistrées avec le second singe

que l'effet du regard apparaît. Ce singe était le moins habile et pouvait avoir quelquefois des hésitations à aller vers certaines cibles en raison d'une perte de confiance. Il est possible que l'effet du regard constaté sur les temps mesurés soit le reflet de ces hésitations. La présence d'effets du regard sur la majorité des muscles, y compris ceux du bras gauche (bras utilisé pour pointer) et de l'épaule gauche est un fait nouveau par rapport à l'étude menée précédemment (Boussaoud *et al.* 1998). Dans cette étude, il avait été constaté que deux muscles, dont un de la nuque, sur les seize enregistrés montraient un effet du regard. Les auteurs proposaient donc une interprétation basée sur la réafférence possible de signaux proprioceptifs de la nuque au niveau des aires motrices. Il est difficile de concilier cette hypothèse avec les enregistrements électromyographiques faits pendant cette tâche spatiale. En effet, les seuls effets du regard constatés ont lieu pendant la période d'exécution du mouvement et s'appliquent plutôt sur les muscles du bras et de l'épaule. Inversement, il n'y a aucune décharge tonique affectée par la position de l'œil et pouvant être corrélée avec un ajustement postural. De même, les muscles du dos ne sont pas affectés par l'effet du regard. Il semble donc que l'activité musculaire de l'ensemble des segments impliqués dans le mouvement puisse refléter la position de l'œil et que cet effet n'est pas dû à un ajustement postural mais plutôt à une modification de tout le plan moteur en fonction de la position des yeux dans l'orbite. L'effet de la direction du regard retrouvé sur les paramètres de dispersion des touchers confirmerait cette hypothèse.

D. Article 2: Neuronal activity in relation to foveal vs. peripheral reaching in the dorsal premotor cortex of the monkey

Jouffrais, C. et Boussaoud, D. (soumis). Neuronal activity in relation to foveal vs. peripheral reaching in the dorsal premotor cortex of monkey. *Journal of Neurophysiology*

Neuronal Activity in Relation to Foveal vs. Peripheral Reaching in the Dorsal Premotor Cortex of Monkey

Christophe Jouffrais and Driss Boussaoud*

Institut des Sciences Cognitives, CNRS UPR 9075, 8 Avenue Rockefeller, 69373 Lyon
Cedex 08, France.

Running head: Foveal vs. peripheral reaching.

* Address for correspondence:

Driss Boussaoud

Fax: (33) 4 37 91 12 10

Email: boussaoud@isc.cnrs.fr

Abstract

The dorsal premotor cortex (PMd) is involved in visually guided reaching limb movements. Recently, it has been shown that neuronal activity of most PMd neurons, though related to the direction of movement, depends on gaze angle in a conditional visuomotor task. We further investigated the possible functional implications of gaze signals in monkeys trained to point to visual targets on a touch sensitive screen in two different situations: in one, the fixation point was on the target of the upcoming limb movement; in the other, it was at a different screen location. We found that the activity of a large majority of PMd neurons is tuned to limb movement direction, but the discharge rate reflects the task performed by the monkey. In particular, we found a group of neurons whose activity varies dramatically for the same arm movement depending on whether the target was or was not foveated prior to arm movement. We suggest that these premotor neurons use gaze signals to plan limb movements relative to where the animal is looking at.

Introduction

The dorsal premotor cortex is involved in limb movement preparation and execution (Wise, 1985). Several neurophysiological studies in recent years have attempted to determine what extrinsic parameters of movement are coded in the discharge of PMd cells using experimental designs that dissociate movement direction from its amplitude (Requin et al., 1988; Fu et al., 1993; Kurata, 1993; Fu et al., 1995), or trajectory in space (Hocherman and Wise, 1991). Other studies have used experimental designs that allow to dissociate neuronal activity reflecting movement preparation from that associated with shifts of spatial attention (Boussaoud and Wise, 1993a; di Pellegrino and Wise, 1993a), or with the processing of sensory information that guides movement (Boussaoud and Wise, 1993b; di Pellegrino and Wise, 1993b; Crammond and Kalaska, 1994). The findings of these and other studies (see reviews by Boussaoud et al., 1996; Wise et al., 1997) converge on the view that the neuronal activity in PMd co-varies predominantly with extrinsic parameters of limb movement, rather than stimulus attributes or spatial attention. One of the remaining questions relates to what reference frame is used by PMd neurons to specify movement parameters, namely direction in space.

In a series of studies, we have been investigating whether PMd cells use gaze signals to code limb movement direction. In a previous study based on a conditional visuomotor task in which the color of the targets instructed a movement to the right or to the left (Boussaoud, 1995; Boussaoud et al., 1998), we found that the neuronal activity associated with limb movement preparation and execution is strongly modulated by gaze angle. Those findings suggest that movement direction might be represented in a head-centered frame of reference. To further examine the interactions between orbital eye position and limb movement direction in space at the neuronal level, we used a task where monkeys point to visual targets on a touch screen while looking at various locations. In this report, we focus our analysis on the

comparison of neuronal activity when monkeys perform limb movements to targets which are on the fovea (foveal reach), *versus* when they make virtually identical movements but while fixating at a different location (peripheral reach). Brief reports of the present data appeared before (Jouffrais and Boussaoud, 1996a; Jouffrais and Boussaoud, 1996b).

Materials and Methods

Subjects and behavioral paradigm

Two male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*), 5 and 8 Kg, were seated in a primate chair, with their heads firmly fixed, 30 cm from the center of a touch screen. They were trained to point to visual targets presented on the screen. One monkey used the left forelimb to perform the task whereas the other one used the right limb. Eye position was monitored using a scleral search coil.

The behavioral paradigm is schematically represented in Figure 1. Each monkey was required to put its hand on a starting position on the touch screen ($2^\circ \times 3^\circ$ white vertical ellipse, 8° diameter touch area), orient gaze to a fixation point ($0.8^\circ \times 0.8^\circ$ white square, $2^\circ \times 2^\circ$ fixation window), and maintain fixation throughout the pertinent part of the trial. While the monkey fixates, a target (1° diameter white circle) was presented at one of eight locations equidistant from the hand starting position, and remained on for a variable delay (0.5-2.5 ms). Then, the target turned gray and the monkey had to lift its hand from the starting position and point to the target's location (6° diameter touch area) within 500 ms, while keeping fixation. The fixation point can appear at one of the eight target location. This experimental design established a situation where, depending on the relative positions of the fixation point and the target, the monkey made identical limb movements but the target of movement was on the fovea in some trials, or in the peripheral visual field in other trials (Figure 1). The monkey received a liquid reward for each correctly performed trial.

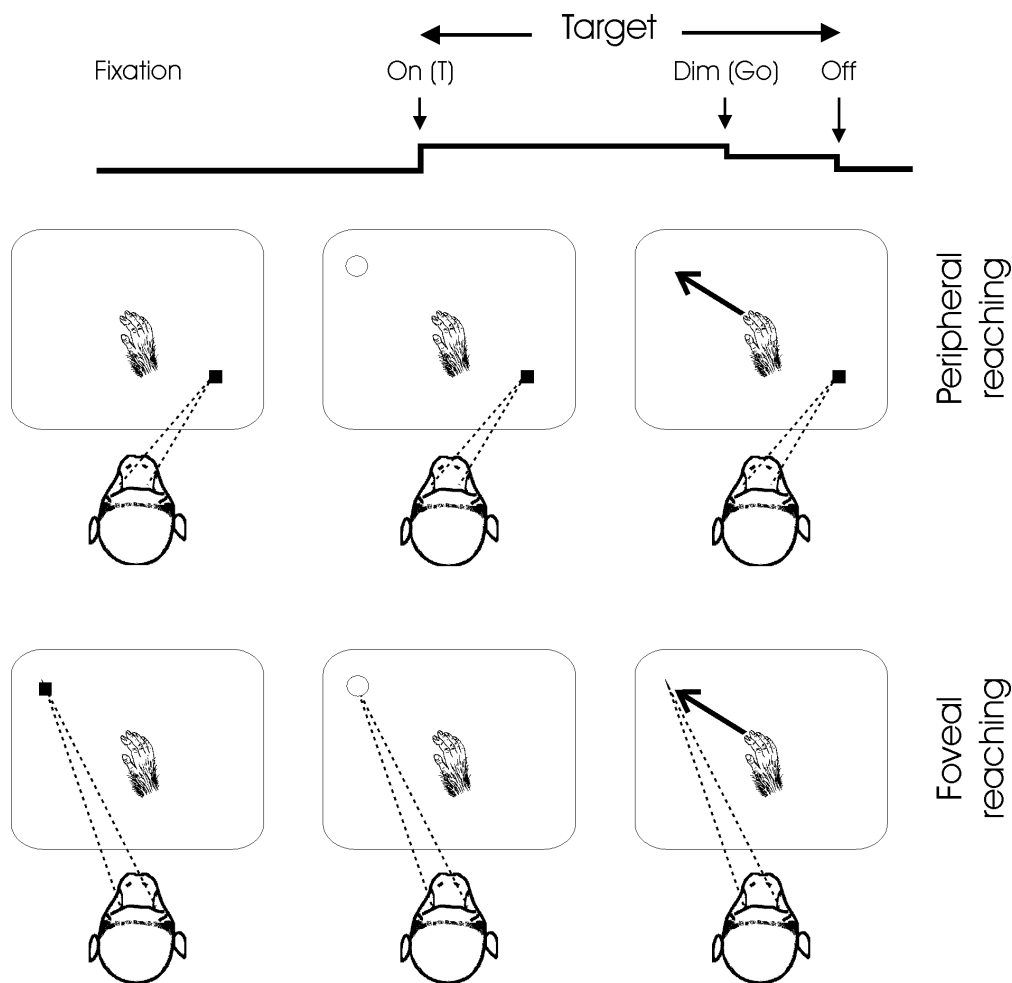


Figure 1. **Schematic representation of the experimental design.** *Conventions:* the large rectangle represents the touch screen, the small filled square the fixation point, the circle represents the target for limb movement (filled, target is bright; open, target is dim). The experimental design (see text) requires the monkey to put his hand on a starting position on the touch screen, and fixate a red square ($0.3^\circ \times 0.3^\circ$), the fixation point. After a variable delay, a target stimulus appears (white circle, 2° diameter) at one of the 8 possible locations. After another variable delay, target dims and the monkey has to touch it while maintaining fixation. The target appears either on the fixation point (*peripheral reaching*) or at another location (*foveal reaching*).

Foveal and peripheral reaching tasks were randomly interleaved because of the blocking paradigm arrangement. For a given gaze position, the monkey had to reach for four different targets (corners of a virtual square) presented in random order, so that one of these four targets was foveated whereas the three other ones were at the periphery. When the animal performed three correct trials for each target, he was presented with a different fixation point

and the same four targets. For the cells which were particularly stable, we used the same paradigm with eight targets and eight fixation points.

Single units recordings and analysis

Conventional methods of extracellular recordings were used. Action potentials of single neurons and behavioral events were collected by a PC-based software. We used a paired t-test to compare three mean discharge rates following target presentation to the activity during a reference period (250 ms taken when the monkey is waiting the fixation point with the hand on the lever). The three main epochs considered were the phasic activity following the target onset (signal-related, 250 ms taken 75 ms after target presentation), the delay period activity (set-related, 300 ms preceding the movement trigger), and activity during the response time (movement-related, from the movement trigger till the target touch). Statistical analyses were made to test whether the location of the target or the task type (foveal vs. peripheral) significantly affected the mean discharge rate of neurons. We used a two-factors analysis of variance (ANOVA $p < 0.05$, SYSTAT) with task type as one factor and target location as the other factor. Then, to determine how the mean discharge rate varies with the task, we have used the result of a post-hoc test (Fisher, $p < 0.05$) to compare the mean discharge rate for the same movement performed during foveal and peripheral reaching tasks.

Results

Neuronal data

A sample of 191 task-related neurons were recorded from PMd in two hemispheres of two monkeys (cf. Figure 1). Among them, 153 displayed phasic activity following target onset (signal-related activity), 151 were active during the instructed delay period (set-related activity), and 131 were active during the period including reaction time and movement time (movement-related activity). The analysis of variance showed that the neuronal discharge of a group of cells was significantly different in the FRT compared to the PRT. The proportion of

cells with significant difference between the two tasks were strikingly similar for signal, set and movement activity (24%, 25% and 28% respectively). The result of this comparison is summarized in Table 1 by task epoch. We further analyzed the data to determine whether foveal fixation of the target for limb movement increased or decreased the mean discharge rate. The Fisher's test showed that the signal-related activity was increased during the FRT for 64% of the cells. The percentage was smaller for movement- (57%) and set- (43%) related activity. Whereas the PRT increased the signal and movement related activity of one third of the cells only, the set activity of 49% of the cells was increased. In about 10% of the sample, the activity for foveal reaching was either greater or weaker than the activity for peripheral reach, depending on target location (termed complex in Table 1).

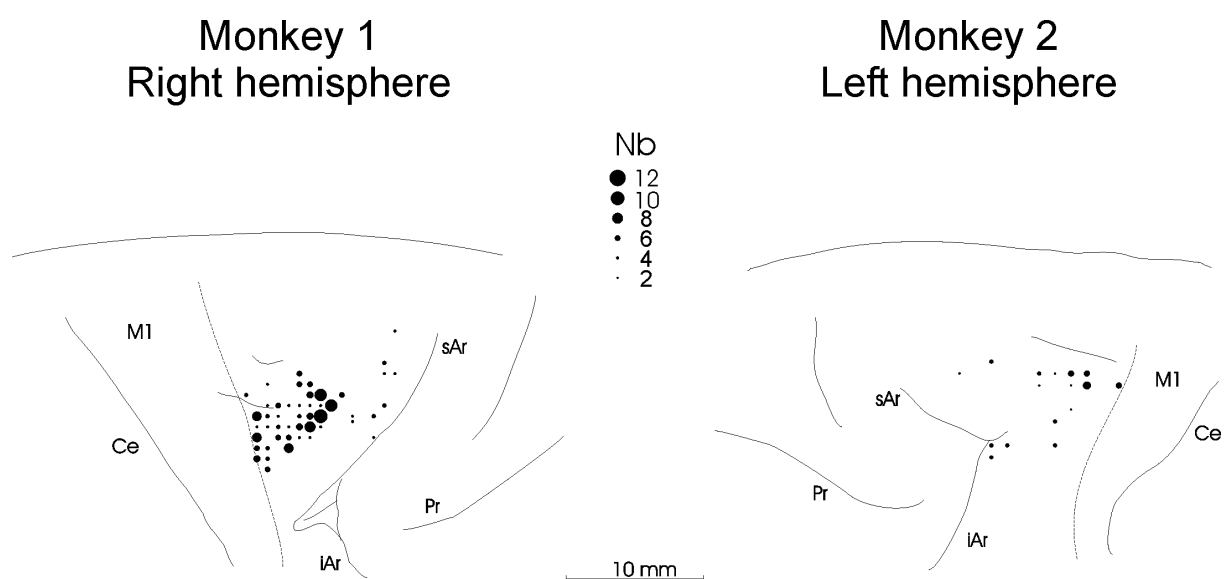


Figure 2. **Surface plot of the recording sites.** At each site, the number of task-related cells is indicated by the size of the dot (scale in the middle). *Abbreviations:* Ce, central sulcus; iAr and sAr, inferior and superior branches of the arcuate sulcus, respectively; M1, primary motor cortex; Pr, principal sulcus; PMd, dorsal premotor cortex.

Task period	Total	Task effect	FRT>PRT	FRT<PRT	Complex
Signal	153	36 (24%)	23 (64%)	10 (28%)	3 (8%)
Set	151	37 (25%)	16 (43%)	18 (49%)	3 (8%)
Movement	131	37 (28%)	21 (57%)	12 (32%)	4 (11%)

Table 1. Number of signal-, set- and movement related cells (*second column*) whose activity varies with the task (*third column*). Except for the set-related activity, the discharge of the majority of the task-related cells is greater for the foveal reach than for the peripheral reach (FRT>PRT). A few *complex* cells have an increased or a decreased discharge depending on the combination of target and gaze positions.

Figure 3 illustrates one example of PMd cells with foveal vs. peripheral effect on set-related activity. For this neuron, the activity increased during the instructed delay period, and decreased sharply after the go signal. Although the increase of activity is observed during both experimental conditions, there is a striking difference in the discharge rate (Figure 3, A and B). This neuron is a typical example of cells where the activity associated with foveal reaching was much greater than the activity during a peripheral reach. Such increased activity associated with foveal reaching is not due to an enhanced responsiveness of the cell to the visual stimulus falling on the fovea. For example, the cell in Figure 3 shows an increase of set-related activity for the movement directed to the lower right corner of the screen (A vs. B), but not for other directions that are also foveated before the reaching movement (C vs. D).

Behavioral control

As we observed the monkey during the pointing movements under the two conditions, we didn't notice any difference in the fingers relative positions. The monkey was always touching the target with the four fingers moderately spaced out and the middle finger aligned with the target. We also made the same two factors ANOVA (target location and task type) on response times (from the go signal till the end of the movement) and three parameters describing the spreading of touch values recorded during four different recording sessions.

The results show a clear effect of the location of the target on response times (Table 2) and ellipse parameters (Table 3) but don't show any variation due to the task type.

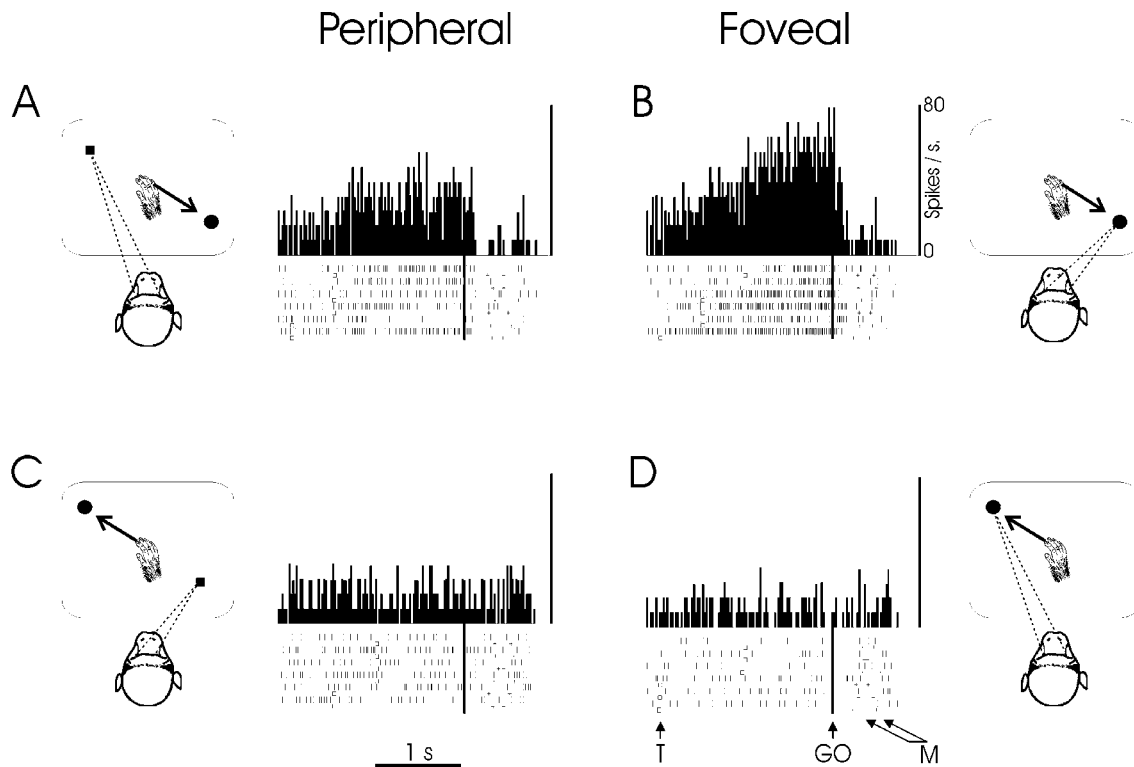


Figure 3. **Enhanced set-related activity by foveation.** Raster displays and histograms of the discharge frequency (bin width 20ms) of a PMd cell showing an increase of activity in foveal (B) compared to peripheral reaching (A) for a movement directed to 315 degrees but not to 135 degrees (C and D). In each raster, a line of ticks represents a single trial. A total of six trials are displayed aligned on the go signal (solid line, Go). The squares on the left of the vertical line indicate the time of target onset (T), and the plus signs on the right correspond to the beginning of limb movement (M). The behavioral diagrams use the same conventions as in Figure 1.

	Session 1	Session 2	Session 3	Session 4
PRT Response times				
Mean (ms)	466.1	434.8	438.7	405
SD (ms)	7.1	8.4	9.4	6.7
N	50	52	60	60
FRT Response times				
Mean (ms)	472.3	452.4	457.1	417.4
SD (ms)	7.2	8.7	9.8	7.2
N	48	48	55	49
ANOVA				
p-value « Direction » effect	0.000	0.002	0.005	0.061
p-value « Task » effect	0.547	0.150	0.180	0.210
p-value « Direction*Task »	0.611	0.721	0.140	0.196

Table 2. Two-factors ANOVA on response times. The four sessions are not gathered because they are significantly different (ANOVA, $p < 0.05$). Response times show a clear effect of the target location on response times. But, even if they are a little bit greater during foveal reaching, response times are not different depending on the task type.

	Major axis	Minor axis	Surface
p-value « Direction » effect	0.002	0.190	0.006
p-value « Task » effect	0.235	0.742	0.251
p-value « Direction*Task »	0.524	0.126	0.329

Table 3. Two-factors ANOVA on three parameters describing the accuracy of the pointing movements (major axis, minor axis, and surface of the 95 % confidence ellipse). There is a clear “direction effect” on the three parameters but none of them is affected by the “task effect”.

Discussion

This report shows that neuronal activity in the dorsal premotor cortex, though specifically correlated with limb movement direction, takes into account the direction of gaze. The activity changes reported in relation to foveal vs. peripheral conditions of reaching movements can not be explained simply as variations in visual responsiveness of cells. Such an interpretation is unlikely because increased activity in relation to foveal reaching depends also on the direction of movement. It cannot be explained as differences in movement characteristics as we didn't find any "task effect" on the various movement parameters. The most plausible explanation of this result is that PMd neurons take into account extra-retinal signals, namely orbital eye position information, in agreement with previously reported results (Boussaoud, 1995; Boussaoud et al., 1998) under a different experimental design. The present findings are pertinent to two important aspects of visuomotor transformations. The first is the reference frames used by premotor cells to code movement direction, and the second relates to brain mechanisms of the so-called eye-hand coordination.

Reference frames for limb movements

The issue of reference frames is crucial for the understanding of how spatial information guides action. Visual inputs to the brain are mapped in a retinocentric reference frame, but the motor system plans movements in a body-centered frame. This basic observation implies that the brain must transform target coordinates from one reference frame to another. Neurophysiological studies revealed that the posterior parietal cortex may contribute a large part to such a transformation by combining retinal information with eye and head position signals. Indeed, cells in several areas of the posterior parietal cortex have retinal receptive fields and visual properties that are modulated by eye position in the orbit (Andersen et al., 1985; Andersen et al., 1990; Galletti et al., 1991; Galletti et al., 1995; Bremmer et al., 1997a; Bremmer et al., 1997b), or by head position (Brochier et al., 1995). These neuronal properties

appear to be suitable for extracting target position relative to the head, or to the body respectively (Zipser and Andersen, 1988; Andersen et al., 1993; Pouget et al., 1993). In addition to this distributed representation of target location in head-centered coordinates, there exist neurons in the parietal cortex (Galletti et al., 1993; Duhamel et al., 1997) with craniotopic visual receptive fields.

The question remains as to what reference frame is used by premotor neurons to specify limb movement direction in space. From a conceptual point of view, it seems logical that neurons involved in building motor commands (i.e. cells in premotor and motor cortex) receive target information in a body-centered frame of reference (see Andersen et al., 1993). Such a view has been supported by reports indicating that some neurons in the ventral premotor area (PMv) respond to visual stimuli independently of orbital eye position (Fogassi et al., 1992; Graziano and Gross, 1993; Graziano et al., 1994). However, other studies found that many cells in PMv have visual responses that are modulated by eye position (Boussaoud et al., 1993), in a manner that resembles that described in the parietal cortex (Andersen et al., 1985; Andersen et al., 1990). Moreover, Mushiaké et al. (1997) have recently found that gaze direction modulates movement-related activity in PMv. The discrepancies between these various reports may relate to a variety of reasons, but we believe that the main source of the differences can be found in the experimental designs used. In one group of studies (Fogassi et al., 1992; Graziano et al., 1994), neurons were tested either in anesthetized monkey, or in situations where monkeys made no actions toward visual stimuli. By contrast, Boussaoud et al. (1993) and Mushiaké et al. (1997) tested PMv neurons while monkeys used visual stimuli to make limb movements.

In PMd, the present findings, together with our published work (Boussaoud, 1995; Boussaoud et al., 1998) show that eye position modulates the activity of a large proportion of cells. The question remains as to what would be the functional implication of eye position

effects in the premotor cortex. We have recently argued (Boussaoud et al., 1998) that gaze effects may have different implications depending on the neuronal activity considered. Namely, gaze effects on signal-related activity may represent a process of coordinate transformation through the combination of retinal and gaze signals, as has been proposed for the parietal cortex (Zipser and Andersen, 1988). Signal-related activity is indeed the activity most closely related to sensory input (Crammond and Kalaska, 1994) and most often affected by retinal location of stimuli (Boussaoud et al., 1998). By contrast, set-related and movement-related activity is more closely related to the motor output than to sensory input (Crammond and Kalaska, 1994), and it is less sensitive to retinal influences (Boussaoud et al., 1998). Combination of movement-related activity with gaze signals may represent a high level transformation whose outcome represents movement in a head-centered reference frame. This proposal is in contrast with that of Caminiti et al. (1991) who found that the preferred direction of single cells in PMd shifted with the work space, suggesting that premotor cortical neurons represent movement direction in an arm-centered frame of reference. However, in their study, gaze direction was not dissociable from the rotation of arm relative to shoulder, and it is thus difficult to assess the relative contribution of gaze and arm positions to the change in the directional preference of cells. In view of our findings (Boussaoud, 1995; Jouffrais and Boussaoud, 1996a; Jouffrais and Boussaoud, 1996b; Boussaoud et al., 1998) that the directional selectivity of many PMd neurons changes with gaze angle, it appears that the shift in the directional preference reported by Caminiti et al. (Caminiti et al., 1990; Caminiti et al., 1991) might be due to the shift in gaze direction, at least in part.

Eye-hand coordination

Eye-hand coordination is relatively well understood from the psychophysical point of view but its neurobiological correlates remain unknown. The neuroanatomical and neurophysiological literature led to the belief that oculomotor and skeletomotor brain

networks are segregated. However, the precise timing between saccadic eye movements to a visual target and a reaching arm movement in pointing tasks (Prablanc et al., 1979; Biguer et al., 1982; Prablanc et al., 1986; Pelisson et al., 1986) together with the effects of orbital eye position on the accuracy of manual pointing (see Abrams, 1992 for a review) suggest that the brain structures involved in limb movement control may use extraretinal information. The main interpretation of such eye-hand interactions has been within the scope of encoding target location (Gauthier et al., 1990; e.g. Gauthier et al., 1990). Alternatively, extraretinal information could be used in further stages of sensorimotor transformations leading to movement execution, i.e. movement preparation and execution. The present findings, showing that the discharge rate of a predominant group of PMd neurons varies depending on whether a virtually identical arm movement is made to a foveated or a non foveated target, could reflect how the brain coordinates gaze shifts and limb movements in space.

References

- Abrams, R.A. (1992) Coordination of eye and hand for aimed limb movements. In Proteau, L. & Elliot, D. (eds), *Vision and motor control*. Elsevier Science Publishers, pp. 129-152.
- Andersen, R.A., Bracewell, R.M., Barash, S., Gnadt, J.W. & Fogassi, L. (1990) Eye position effects on visual, memory, and saccade-related activity in areas LIP and 7a of macaque. *J. Neurosci.*, **10**, 1176-1196.
- Andersen, R.A., Essick, G.K. & Siegel, R.M. (1985) Encoding of spatial location by posterior parietal neurons. *Science*, **230**, 456-458.
- Andersen, R.A., Snyder, L.H., Li, C.S. & Stricanne, B. (1993) Coordinate transformations in the representation of spatial information. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **3**, 171-176.
- Biguer, B., Jeannerod, M. & Prablanc, C. (1982) The coordination of eye, head, and arm movements during reaching at a single visual target. *Exp. Brain Res.*, **46**, 301-304.
- Boussaoud, D. (1995) Primate premotor cortex: Modulation of preparatory neuronal activity by gaze angle. *J. Neurophysiol.*, **73**, 886-890.

Boussaoud,D., Barth,T.M. & Wise,S.P. (1993) Effects of gaze on apparent visual responses of frontal cortex neurons. *Exp.Brain Res.*, **93**, 423-434.

Boussaoud,D., di Pellegrino,G. & Wise,S.P. (1996) Frontal lobe mechanisms subserving vision-for-action versus vision-for-perception. *Behav.Brain Res.*, **72**, 1-15.

Boussaoud,D., Jouffrais,C. & Bremmer,F. (1998) Eye position effects on the neuronal activity of dorsal premotor cortex in the macaque monkey. *J.Neurophysiol.*, **80**, 1132-1150.

Boussaoud,D. & Wise,S.P. (1993b) Primate frontal cortex: effects of stimulus and movement. *Exp.Brain Res.*, **95**, 28-40.

Boussaoud,D. & Wise,S.P. (1993a) Primate frontal cortex: neuronal activity following attentional versus intentional cues. *Exp.Brain Res.*, **95**, 15-27.

Bremmer,F., Distler,C. & Hoffmann,K.P. (1997a) Eye position effects in monkey cortex. II. Pursuit- and fixation- related activity in posterior parietal areas LIP and 7A. *J.Neurophysiol.*, **77**, 962-977.

Bremmer,F., Ilg,U.J., Thiele,A., Distler,C. & Hoffmann,K.P. (1997b) Eye position effects in monkey cortex. I. Visual and pursuit-related activity in extrastriate areas MT and MST. *J.Neurophysiol.*, **77**, 944-961.

Brotchie,P.R., Andersen,R.A., Snyder,L.H. & Goodman,S.J. (1995) Head position signals used by parietal neurons to encode locations of visual stimuli. *Nature*, **375**, 232-235.

Caminiti,R., Johnson,P.B., Burnod,Y., Galli,C. & Ferraina,S. (1990) Shift of preferred directions of premotor cortical cells with arm movements performed across the workspace. *Exp.Brain Res.*, **83**, 228-232.

Caminiti,R., Johnson,P.B., Galli,C., Ferraina,S. & Burnod,Y. (1991) 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**, 1182-1197.

Crammond,D.J. & Kalaska,J.F. (1994) Modulation of preparatory neuronal activity in dorsal premotor cortex due to stimulus-response compatibility. *J.Neurophysiol.*, **71**, 1281-1284.

di Pellegrino, G. and Wise, S. P. (1993a) Effects of attention on visuomotor activity in the premotor and prefrontal cortex of a primate. *Somatosensory and Motor Research*, **10**, 245-262.

di Pellegrino,G. & Wise,S.P. (1993b) Visuospatial versus visuomotor activity in the premotor and prefrontal cortex of a primate. *J.Neurosci.*, **13**, 1227-1243.

Duhamel,J.R., Bremmer,F., BenHamed,S. & Graf,W. (1997) Spatial invariance of visual receptive fields in parietal cortex neurons. *Nature*, **389**, 845-848.

Fogassi,L., Gallese,V., di Pellegrino,G., Fadiga,L., Gentilucci,M., Luppino,G., Matelli,M., Pedotti,A. & Rizzolatti,G. (1992) Space coding by premotor cortex. *Exp.Brain Res.*, **89**, 686-690.

Fu,Q.-G., Flament,D., Coltz,J.D. & Ebner,T.J. (1995) Temporal encoding of movement kinematics in the discharge of primate primary motor and premotor neurons. *J.Neurophysiol.*, **73**, 836-854.

Fu,Q.-G., Suarez,J.I. & Ebner,T.J. (1993) Neuronal specification of direction and distance during reaching movements in the superior precentral premotor area and primary motor cortex of monkeys. *J.Neurophysiol.*, **70**, 2097-2116.

Galletti,C., Battaglini,P.P. & Fattori,P. (1991) Functional properties of neurons in the anterior bank of the parieto-occipital sulcus of the macaque monkey. *Eur.J.Neurosci.*, **3**, 452-461.

Galletti,C., Battaglini,P.P. & Fattori,P. (1993) Parietal neurons encoding spatial locations in craniotopic coordinates. *Exp.Brain Res.*, **96**, 221-229.

Galletti,C., Battaglini,P.P. & Fattori,P. (1995) Eye position influence on the parieto-occipital area PO (V6) of the macaque monkey. *Eur.J.Neurosci.*, **7**, 2486-2501.

Gauthier,G.M., Nommay,D. & Vercher,J.L. (1990) Ocular muscle proprioception and visual localization of targets in man. *Brain*, **113**, 1857-1871.

Gauthier,G.M., Nommay,D. & Vercher,J.L. (1990) The role of ocular muscle proprioception in visual localization of targets. *Science*, **249**, 58-61.

Graziano,M.S. & Gross,C.G. (1993) A bimodal map of space: somatosensory receptive fields in the macaque putamen with corresponding visual receptive fields. *Exp.Brain Res.*, **97**, 96-109.

Graziano,M.S., Yap,G.S. & Gross,C.G. (1994) Coding of visual space by premotor neurons. *Science*, **266**, 1054-1057.

Hocherman, S. & Wise, S.P. (1991) Effects of hand movement path on motor cortical activity in awake, behaving rhesus monkeys. *Exp. Brain Res.*, **83**, 285-302.

Jouffrais, C. & Boussaoud, D. (1996b) The primate premotor cortex: neuronal activity in relation to foveal vs. peripheral reaching in the monkey. *Abstract of the Society for Neuroscience*.

Jouffrais, C. & Boussaoud, D. (1996a) The primate premotor cortex: neuronal activity in relation to foveal vs. peripheral reaching in the monkey. *Abstract of the Society for the Neural Control of Movement*.

Kurata, K. (1993) Premotor cortex of monkeys: set- and movement-related activity reflecting amplitude and direction of wrist movements. *J. Neurophysiol.*, **69**, 187-200.

Mushiake, H., Tanatsugu, Y. & Tanji, J. (1997) Neuronal activity in the ventral part of premotor cortex during target-reach movement is modulated by direction of gaze. *J. Neurophysiol.*, **78**, 567-571.

Pelisson, D., Prablanc, C., Goodale, M.A. & Jeannerod, M. (1986) Visual control of reaching movements without vision of the limb. II. Evidence of fast unconscious processes correcting the trajectory of the hand to the final position of a double-step stimulus. *Exp. Brain Res.*, **62**, 303-311.

Pouget, A., Fisher, S.A. & Sejnowski, T.J. (1993) Egocentric spatial representation in early vision. *J. Cogn. Neurosci.*, **5**, 150-161.

Prablanc, C., Echallier, J.F., Komilis, E. & Jeannerod, M. (1979) Optimal response of eye and hand motor systems in pointing at a visual target. I. Spatio-temporal characteristics of eye and hand movements and their relationships when varying the amount of visual information. *Biol. Cybern.*, **35**, 113-124.

Prablanc, C., Pelisson, D. & Goodale, M.A. (1986) Visual control of reaching movements without vision of the limb. I. Role of retinal feedback of target position in guiding the hand. *Exp. Brain Res.*, **62**, 293-302.

Requin, J., Riehle, A. & Seal, J. (1988) Neuronal activity and information processing in motor control: from stages to continuous flow. *Biol. Psychol.*, **26**, 179-198.

Wise, S.P. (1985) The primate premotor cortex: past, present, and preparatory. *Annu. Rev. Neurosci.*, **8:1-19**, 1-19.

Wise,S.P., Boussaoud,D., Johnson,P.B. & Caminiti,R. (1997) Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu.Rev.Neurosci.*, **20:25-42**, 25-42.

Zipser,D. & Andersen,R.A. (1988) A back-propagation programmed network that simulates response properties of a subset of posterior parietal neurons. *Nature*, **331**, 679-684.

E. Article 3: Neuronal activity related to eye-hand coordination in the primate premotor cortex

Jouffrais, C. et Boussaoud, D. (1999). Neuronal activity related to eye-hand coordination in the primate premotor cortex. *Experimental Brain Research* **128**, 205-209.

RESEARCH NOTE

Christophe Joffrais · Driss Boussaoud

Neuronal activity related to eye-hand coordination in the primate premotor cortex

Received: 10 September 1998 / Accepted: 19 March 1999

Abstract To test the functional implications of gaze signals that we previously reported in the dorsal premotor cortex (PMd), we trained two rhesus monkeys to point to visual targets presented on a touch screen while controlling their gaze orientation. Each monkey had to perform four different tasks. To initiate a trial, the monkey had to put his hand on a starting position at the center of the touch screen and fixate a fixation point. In one task, the animal had to make a reaching movement to a peripheral target randomly presented at one of eight possible locations on a circle while maintaining fixation at the center of this virtual circle (central fixation + reaching). In the second task, the monkey maintained fixation at the location of the upcoming peripheral target and, later, reached to that location. After a delay, the target was turned on and the monkey made a reaching arm movement (target fixation + reaching). In the third task, the monkey made a saccade to the target without any arm movement (saccade). Finally, in the fourth task, the monkey first made a saccade to the target, then reached to it after a delay (saccade + reaching). This design allowed us to examine the contribution of the oculomotor context to arm-related neuronal activity in PMd. We analyzed the effects of the task type on neuronal activity and found that many cells showed a task effect during the signal (26/60; 43%), set (16/49; 33%) and/or movement (15/54; 28%) epochs, depending on the oculomotor history. These findings, together with previously published data, suggest that PMd codes limb-movement direction in a gaze-dependent manner and may, thus, play an important role in the brain mechanisms of eye-hand coordination during visually guided reaching.

Key words Premotor cortex · Eye-hand coordination · Single-unit recording · Monkey · Arm movement · Context

C. Joffrais · D. Boussaoud (✉)
Institut des Sciences Cognitives, CNRS UPR 9075,
67 Boulevard Pinel, F-69675 Bron Cedex, France,
e-mail: boussaoud@isc.cnrs.fr,
Fax: +33-4-3791-1210

Introduction

It is traditionally accepted that the dorsal premotor cortex (PMd) is involved in limb-movement preparation, namely movements guided by sensory information. Several laboratories have been investigating whether PMd's neuronal activity reflects movement attributes, such as direction, the visuo-spatial properties of visual targets that guide the movement, or even spatial attention (Boussaoud et al. 1996; Caminiti et al. 1996; Wise et al. 1997). It appeared from these studies that, in general, the discharge pattern of PMd cells is primarily correlated with extrinsic parameters of limb movement, although it may be modulated by a variety of task factors. Recently, we have shown that gaze angle strongly modulates the cell properties in PMd (Boussaoud et al. 1998), suggesting, among other possible functional implications, that PMd may play a role in the brain mechanisms for eye-hand coordination. We made the prediction that, if gaze signals are used to build limb motor commands, limb-related activity should depend on whether or not the monkey made a saccade to the target prior to the reaching movement. To examine this possibility, we analyzed the activity of PMd neurons under four tasks that dissociate the relative contributions of gaze shift and limb movement. The findings show that the discharge pattern of many cells depends on whether the monkey performed a limb movement after a saccade to the target, a limb movement while fixating, or just a saccade without any overt limb movement.

Materials and methods

Behavioral paradigms

Two male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*), 5 and 8 kg, were used in the present study. They were seated in a primate chair with the head firmly fixed and were trained to point to visual targets presented on a touch screen located at arm's reach. As the monkeys were free to use their preferred hand, one monkey pointed with the left forelimb, the other monkey used the right forelimb.

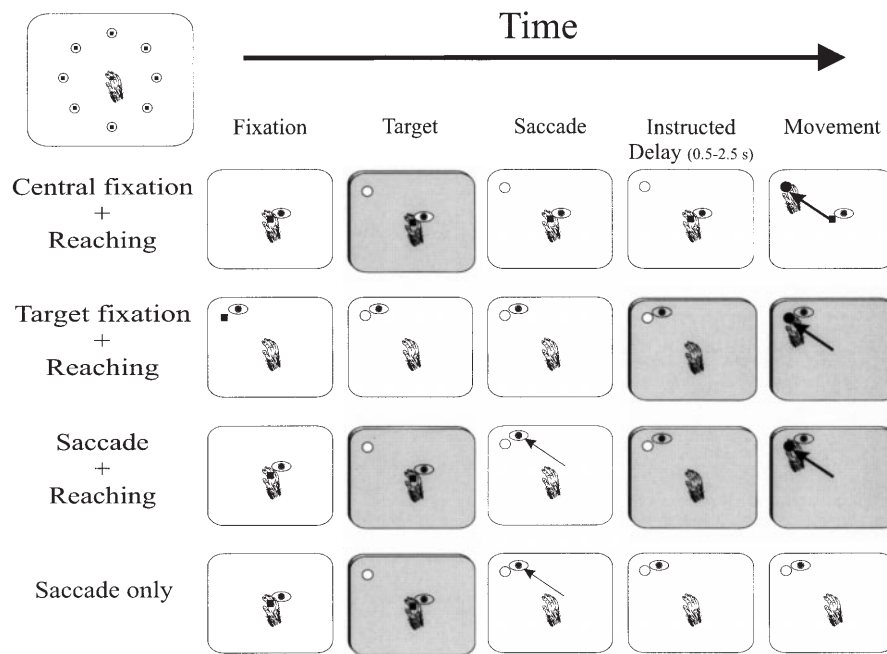


Fig. 1 Schematic representation of the experimental design. Four examples of trials illustrating the different tasks. The *large rectangle* represents the touch screen, the *small filled square* the fixation point, and the *circle* the target for limb movement (*open target* is bright, *filled target* is dim). The *arrows* indicate the direction of the limb intended movement. The *upper left drawing* shows the location of the eight targets and the nine fixation points used in the tasks. In the *left column*, the monkey's hand was at the initial starting position, and gaze was on the fixation point. A target was presented (*second column*), and the monkey saccaded to it (*thin arrow*) or kept fixating (*third column*). The *fourth column* represents a delay period, during which the monkey prepared to move the limb to the target (except for the "saccade-only" task). When the target dimmed (*right column*), the monkey executed the reaching movement. The *shading* indicates task epochs where behavioral context differed, but eye, head, and target position were identical. See text for more details

Eye position was monitored using a scleral search coil. All surgical and experimental procedures were in accordance with the Guiding Principles in the Care and Use of Laboratory Animals of the National Institutes of Health and the European Community's guidelines for animal protection and use for experimentation.

The behavioral paradigm is schematically represented in Fig. 1. Each monkey performed four different tasks, all of which began when the monkey placed its hand on a central position on the touch screen and oriented its gaze to a fixation point ($0.3 \times 0.3^\circ$). Then, a target (a white circle, 2° diameter) was presented at a randomly selected location among eight potential ones equidistant from the hand starting position (Fig. 1, top left). The offset of the fixation point instructed the monkey to make a saccade to the target, and a dimming of the target instructed the animal to reach to that target with the hand.

In the "central fixation + reaching task" (CR), the target appeared while the animal was fixating at the center. Then, the target dimmed and the monkey reached to the target without moving its gaze. In the "target fixation + reaching task" (TR), the fixation point was presented at one of the eight potential target locations. While the animal was fixating, the target appeared at the fixation location. After a delay, the target dimmed and the monkey made a reaching movement. In the "saccade + reaching task" (SR), the target appeared at a given location while the animal was fixating

the central fixation point, as in the CR task. After an initial delay, the fixation point went off and the monkey made a saccade to the target. Then, after a second delay, the target dimmed and the monkey made a reaching movement. Finally, in the "saccade-only task" (S), the monkey made a saccade from the central fixation point to the target and waited to receive a reward. Electromyographic (EMG) recordings confirmed that there was no overt arm movement in this task.

In all four tasks, the delay period corresponding to the preparation of a limb movement (i.e., between target onset and its dimming in the CR and TR tasks, and between the end of the saccade and the dimming in the SR task) was varied pseudorandomly between 0.5 and 2.5 s. In the CR, TR, and SR conditions, the monkey had a maximum delay of 1 s after the go signal to lift its hand from the starting position and contact the target's location, while maintaining fixation.

Neural recordings and data analysis

The four tasks were presented in blocks and the monkey had no cue between consecutive blocks that would indicate the task to be performed. First, to ensure that the cells were tested in all four tasks, four targets located at the corners of a virtual square centered on the hand position were used. After three correct trials were performed for each target and for each task ($4 \text{ tasks} \times 4 \text{ targets} \times 3 \text{ trials} = 48 \text{ trials}$), the remaining four targets were presented and three trials per task were performed (another 48 trials). The same sequence of blocks was run a second time in order to collect data during the performance of six correct trials per target location in each task. While the monkey performed the tasks, conventional methods of extracellular recordings were used to collect action potentials of single neurons in relation with the behavioral events (Boussaoud et al. 1998).

A paired *t*-test was used to compare the mean discharge rate during selected trial epochs with the activity during a reference period. The three main epochs considered for analysis of neuronal activity were the short period following target onset (signal-related, 75 ms after target appearance, and during 125 ms), the delay period (set-related, 300 ms before the go signal), and the response time (movement-related, from the go signal to the end of the movement). The reference period activity was recorded during 300 ms at the beginning of each trial, 50 ms after the monkey put its hand on the starting position, and 150 ms before onset of the fixation point.

Fig. 2 Surface plot of the recording sites. At each site, the number of task-related cells is indicated by the size of the dot, following the scale shown in the figure. *Ce* Central sulcus, *iAr* and *sAr* inferior and superior branches of the arcuate sulcus, respectively, *M1* primary motor cortex *Pr* principal sulcus, *PMd*, dorsal premotor cortex

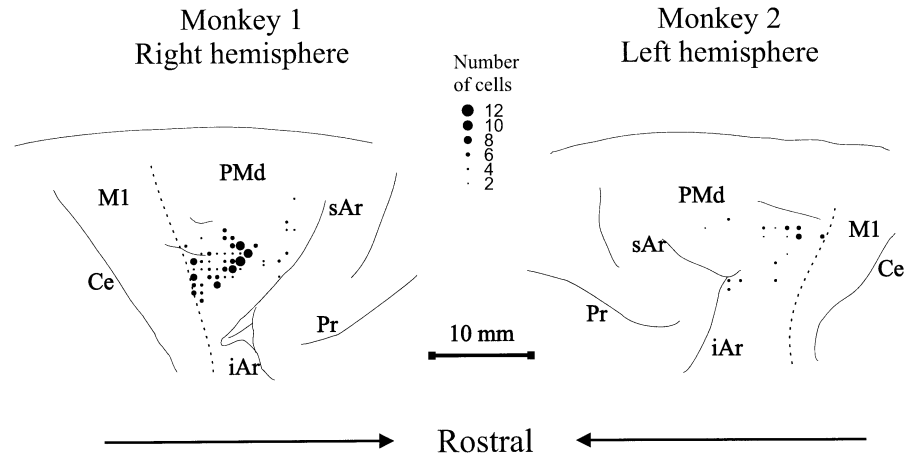


Table 1 Summary of neuronal categories. *First column* Task periods analyzed (see text). *Second column* The “task-related” column shows the number of cells whose discharge rate presented a difference between the selected task period (signal, set, or movement epochs) and the reference period (*t*-test, $P < 0.05$). *Third column* Cells whose activity did not significantly vary in time (*t*-test, $P < 0.05$). Those with significant variation were excluded from the analysis. *Right column* Numbers (and percentages) of neurons whose discharge rate varied in relation to the oculomotor context

Task period	Task-related	Data base	Effect of oculomotor context
Signal	75	60	26/60 (43.3%)
Set	70	49	16/49 (32.7%)
Movement	63	54	15/54 (27.8%)

Because of the long time period separating the recording of the first and the last conditions, we tested the cells in blocks of trials, as described above, in order to minimize the effects due to changes of activity with time. In addition, we made recordings during six correct trials for each target position in the CR task at the beginning and at the end of the session to be certain that systematic temporal changes did not influence the collection of spike data. The task-related neurons presenting a difference in activity [two-factor analysis of variance (ANOVA): time \times direction; $P < 0.05$] due to time of recording were excluded from the present analysis.

We then analyzed different periods that were identical across the tasks of visual stimuli as well as in eye and hand position, but which differed only in terms of oculomotor context. In the CR, SR, and S tasks, the target appeared while the monkey was fixating at the center of the screen (see Fig. 1, shaded drawings in the “target” column). We used a two-factor ANOVA (SYSTAT) to test whether the location of the target (i.e., movement direction) or the task type significantly ($P < 0.05$) affected the mean discharge rate during the signal-related epoch. The same analysis was made to compare the set- and movement-related activity during the TR and SR tasks (see Fig. 1, shaded drawings in the “delay” and “movement” columns, respectively). In both tasks, the monkey’s gaze was on the target of the upcoming limb movement.

Results

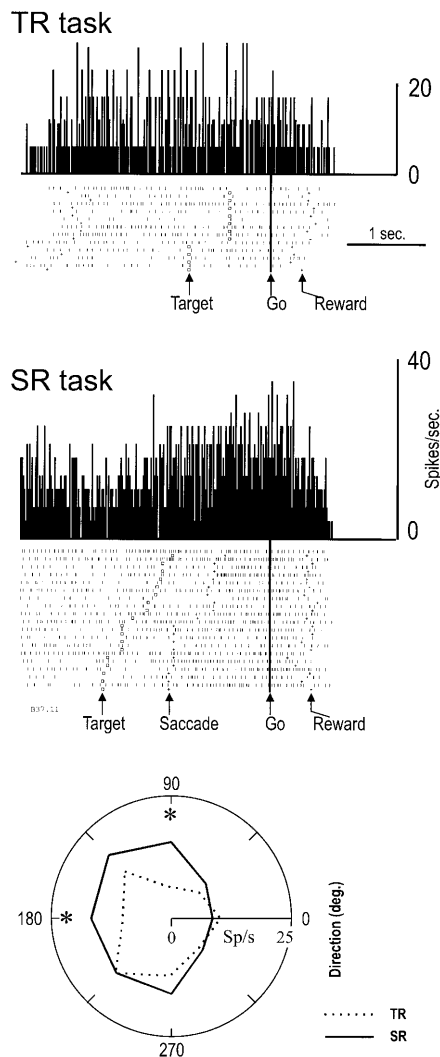
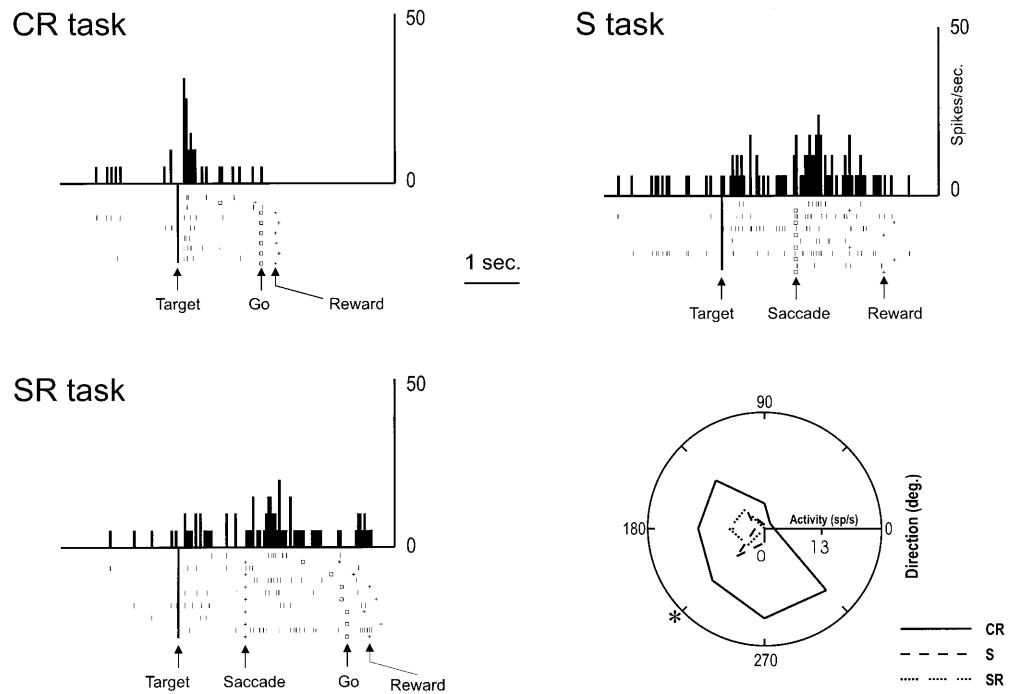
We recorded the activity of 100 PMd neurons in two monkeys, among which 83 neurons were related to at least one task event (exhibiting signal-, set-, and/or

movement-related activity). Figure 2 shows surface plots of the recordings. Among this neuronal sample, 60 displayed phasic activity following target onset (signal-related activity), 49 were active during the instructed delay period (set-related activity), and 54 were active during the response time (movement-related activity; see Table 1).

The ANOVA showed that the neuronal discharge of a substantial proportion of cells was significantly different ($P < 0.05$), depending on the task-behavioral oculomotor context in which limb movements were performed by the monkey. The proportion of cells with such a task dependency varied across the three epochs analyzed (Table 1). This proportion was highest for signal-related activity (43% of cells), lowest for movement-related activity (28%), and in-between for set-related activity (33%).

Figure 3 shows an example of a cell whose signal-related activity was task-context specific. In this cell, target onset was followed by a vigorous phasic discharge in the CR task. However, when the same target was presented in the SR or S tasks, the discharge was almost absent after target onset, although the target was presented at the same location as in the CR task. The polar plot in Fig. 3 depicts the signal-related activity for all target locations tested. It appears that the cell was active and broadly tuned in the CR task, but quite silent in the SR and S tasks. Figure 4 shows another cell whose set-related activity was different, depending on the task. The raster displays illustrate the activity patterns for two directions of movement (90° and 180° pooled together), and the polar plot shows the mean set-related activity of the cell measured during either the TR or SR task for the eight movement directions. This neuron was broadly tuned, independently of the task, but the mean discharge rate was higher when the monkey prepared a reach following a saccade (SR task) than when he prepared the same movement while maintaining target fixation (TR task). In this cell, the modulation of the discharge was especially observed for those directions with the highest discharge rate, that is, in the preferred direction.

Fig. 3 Task effect on signal-related activity. Raster displays and histograms of the discharge frequency (bin width 21 ms) of a dorsal premotor cortex cell for a target presented at 225°. The rasters are aligned on target onset. The monkey made a limb movement after the go signal while maintaining central fixation (*CR task*), a saccade followed by a reaching movement (*SR task*), or only a saccade with no reaching movement (*S task*). *Bottom right* Polar plot of the signal-related activity of the same cell. The *star* indicates the target angle used to construct the raster displays and histograms



Discussion

In this report, we briefly describe a population of PMd neurons, the activity of which reflects the behavioral oculomotor context in which limb movements were performed. Although we herewith confirm that the activity of PMd neurons is spatially tuned for target location and/or the direction of the planned movement (Caminiti et al. 1991; Boussaoud and Wise 1993a; di Pellegrino and Wise 1993; Crammond and Kalaska 1994; Mason et al. 1998), the significant difference we describe in the mean discharge rate of the cells across the tasks cannot be accounted for by these two factors. Indeed, during the signal-related activity (compared in the CR, SR, and S tasks), as well as the set- or movement-related activity (compared in the TR and SR tasks), gaze and hand positions as well as the fixation point and target locations are identical. In addition, we can reasonably exclude a difference in the attentional demand. For example, spatial attention in both TR and SR tasks was presumably on the fixated target. A more likely explanation of the observed modulation of the discharge relates to the oculomotor context within which limb movements were performed toward visual targets, that is, the so-called eye-hand coordination. In the CR task, target presentation was followed by a limb movement, whereas in the SR and S tasks the same visuo-spatial event was followed by an eye movement. Therefore, the signal-related activity that appeared af-

Fig. 4 Task effect on set-related activity. Raster displays and polar plot of the activity of a dorsal premotor cortex cell. Same conventions as in Fig. 3, except that the trials in *TR* ("target fixation + reaching", see Materials and methods) and *SR tasks* are aligned on the go signal. Bin width 16 ms. In both conditions (TR and SR tasks), the trials are pooled for target presentation at 90 and 180°. *Bottom* Polar plot of the mean discharge rate during the delay period for the same cell

ter a given target seems to reflect the motor significance of the target. These findings resemble those described in previous studies (Boussaoud and Wise 1993a, 1993b; di Pellegrino and Wise 1993), showing that signal-related activity depends on the direction of the upcoming limb movement. Here, movement dependency of neuronal activity was extended to different motor domains, such as oculomotor versus skeletomotor behavior.

Eye-hand coordination has been extensively described from the psychophysical perspective (Biguer et al. 1982; see Abrams 1992 for a review). In this report, we present neurophysiological evidence for the convergence of eye- and limb-related signals on single PMd cells. Other studies have reported the presence of arm movement and gaze signals in the parietal area 7 m (Ferraina et al. 1997), the supplementary eye field (SEF; Mushiaki et al. 1996), and in the superior colliculus (Werner 1993; Werner et al. 1997). These areas, together with PMd, may form a network for visuomotor transformation in eye-hand coordination. Indeed, although the source of interactions between the oculomotor and skeletomotor systems is not, at first glance, apparent in the literature, there are several possible pathways for mediating such interactions. One obvious possibility is within the parieto-premotor networks, as medial parietal areas (7 m, PO, MIP) strongly project to PMd (Tanné et al. 1995; Johnson et al. 1996) and have reciprocal connections with areas LIP and 7a of the inferior parietal lobule (Cavada and Goldman-Rakic 1989a, 1989b; Andersen et al. 1990). The latter areas are known to play a crucial role in oculomotor behavior (see Andersen et al. 1997 for a review). In addition, LIP and 7a have direct projections to PMd (Tanné et al. 1995). Although these projections are quantitatively less dense than those arising from the medial parietal cortex, they may nevertheless play an important role in transmitting oculomotor signals to PMd. Finally, PMd has connections with the supplementary eye field (Tanné et al., personal communication) and projects to the superior colliculus (Fries 1985). These, and possibly other cortical and sub-cortical pathways, may mediate interactions between eye and limb motor centers and may subserve eye-hand coordination.

The question remains as to how the oculomotor behavior might affect limb movement preparation. One possibility might be that PMd receives an efference copy signal from the oculomotor system. In this view, the efference copy is reflected in the SR task, but not in the CR and TR tasks, as no saccade was made prior to the limb movement. Such a hypothesis remains to be tested.

Acknowledgements We thank Patrick Monjaud for expert technical assistance and Marie-Line Loyalle for providing excellent surgical assistance and animal care. This work was supported by INSERM Paris and HFSP grant RG/95.

References

- Abrams RA (1992) Coordination of eye and hand for aimed limb movements. In: Proteau L, Elliot D (eds) *Vision and motor control*. Elsevier, Amsterdam New York, pp 129–152
- Andersen RA, Asanuma C, Essick G, Siegel RM (1990) Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. *J Comp Neurol* 296:65–113
- Andersen RA, Snyder LH, Bradley DC, Xing J (1997) Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu Rev Neurosci* 20:303–330
- Biguer B, Jeannerod M, Prablanc C (1982) The coordination of eye, head, and arm movements during reaching at a single visual target. *Exp Brain Res* 46:301–304
- Boussaoud D, Wise SP (1993a) Primate frontal cortex: effects of stimulus and movement. *Exp Brain Res* 95:28–40
- Boussaoud D, Wise SP (1993b) Primate frontal cortex: neuronal activity following attentional versus intentional cues. *Exp Brain Res* 95:15–27
- Boussaoud D, di Pellegrino G, Wise SP (1996) Frontal lobe mechanisms subserving vision-for-action versus vision-for-perception. *Behav Brain Res* 72:1–15
- Boussaoud D, Joffrais C, Bremmer F (1998) Eye position effects on the neuronal activity of dorsal premotor cortex in the macaque monkey. *J Neurophysiol* 80:1132–1150
- Caminiti R, Johnson PB, Galli C, Ferraina S, Burnod Y (1991) 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* 11:1182–1197
- Caminiti R, Ferraina S, Johnson PB (1996) The sources of visual information to the primate frontal lobe: a novel role for the superior parietal lobule. *Cereb Cortex* 6:319–328
- Cavada C, Goldman-Rakic PS (1989a) Posterior parietal cortex in rhesus monkey. I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J Comp Neurol* 287:393–421
- Cavada C, Goldman-Rakic PS (1989b) Posterior parietal cortex in rhesus monkey. II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol* 287:422–445
- Crammond DJ, Kalaska JF (1994) Modulation of preparatory neuronal activity in dorsal premotor cortex due to stimulus-response compatibility. *J Neurophysiol* 71:1281–1243
- Ferraina S, Johnson PB, Garasto MR, Battaglia-Mayer A, Ercolani L, Bianchi L, Lacquaniti F, Caminiti R (1997) Combination of hand and gaze signals during reaching: activity in parietal area 7 m of the monkey. *J Neurophysiol* 77:1034–1038
- Fries W (1985) Inputs from motor and premotor cortex to the superior colliculus of the macaque monkey. *Behav Brain Res* 18:95–105
- Johnson PB, Ferraina S, Bianchi L, Caminiti R (1996) Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb Cortex* 6:102–119
- Mason CR, Johnson MT, Fu QG, Gomez JE, Ebner TJ (1998) Temporal profile of the directional tuning of the discharge of dorsal premotor cortical cells. *Neuroreport* 9:989–995
- Mushiaki H, Fujii N, Tanji J (1996) Visually guided saccade versus eye-hand reach: contrasting neuronal activity in the cortical supplementary and frontal eye fields. *J Neurophysiol* 75:2187–2191
- di Pellegrino G, Wise SP (1993) Visuospatial versus visuomotor activity in the premotor and prefrontal cortex of a primate. *J Neurosci* 13:1227–1243
- Tanné J, Boussaoud D, Boyer-Zeller N, Rouiller EM (1995) Direct visual pathways for reaching movements in the macaque monkey. *Neuroreport* 7:267–272
- Werner W (1993) Neurons in the primate superior colliculus are active before and during arm movements to visual targets. *Eur J Neurosci* 5:335–340
- Werner W, Dannenberg S, Hoffmann KP (1997) Arm-movement-related neurons in the primate superior colliculus and underlying reticular formation: comparison of neuronal activity with EMGs of muscles of the shoulder, arm, and trunk during reaching. *Exp Brain Res* 115:191–205
- Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, Caminiti R (1997) Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci* 20:25–42

F. Tâche bimanuelle conditionnelle

1. Introduction

L'étude de la coordination des deux mains est, depuis peu, un domaine de recherche intensif. Au cours des années précédentes, ce même domaine souffrait d'un manque relatif d'intérêt, en particulier dans le domaine de la physiologie corticale. Cet intérêt récent a été éveillé en partie par de nouvelles approches techniques et théoriques qui mettent l'accent sur le rôle des interactions neuronales dans la fonction du système nerveux et en partie par un intérêt croissant pour l'étude de la commande motrice des mouvements « naturels ». Les questions abordées par cette recherche adressent la nature de la participation corticale lors de mouvements coordonnés des deux mains, le rôle relatif de différentes zones corticales et la nature de l'interaction entre les deux hémisphères dans la coordination.

Les études abordant ce problème, essentiellement des études de lésions cérébrales, ont porté principalement sur les sujets humains et les singes. Plusieurs auteurs ont proposé que l'aire motrice supplémentaire (AMS) pourrait, en raison des déficits observés après lésion et de son importante connectivité interhémisphérique, jouer un rôle primordial dans les phénomènes de coordination spatiale et temporelle lors de mouvements impliquant les deux mains (Brinkman 1984; Wiesendanger 1993 pour revue). Cependant, des travaux récents en électrophysiologie comportementale tendent à mettre en évidence que l'AMS ne représente pas un centre spécialisé pour la coordination bimanuelle, mais au contraire que ce processus est distribué entre plusieurs aires motrices et associatives telles que M1, PMd, le cortex moteur cingulaire et le cortex pariétal (Tanji *et al.* 1988; Kazennikov *et al.* 1998; 1999; Kermadi *et al.* 1997; 1998; 2000; Donchin *et al.* 1998; 1999). L'implication de PMd dans les processus de coordination des deux mains n'a fait l'objet que d'une étude (Kermadi *et al.* 2000). La tâche visuospatiale utilisée alors a permis de mettre en évidence que 57% des neurones enregistrés ont une activité neuronale liée à l'aspect spécifiquement bimanuel de l'action. Etant données l'importance de PMd dans la transformation des signaux arbitraires en acte moteur (voir le paragraphe « Rôle dans les fonctions cognitives » en page 75), la présence dans cette aire de signaux extrarétiniens de position de l'œil et le rôle qu'elle joue dans la coordination œil-main (voir Article 3: Neuronal activity related to eye-hand coordination in the primate premotor cortex, page 157), il nous a paru essentiel d'utiliser une tâche bimanuelle conditionnelle avec contrôle du regard pour évaluer son rôle dans un tel contrôle moteur.

Ce projet est actuellement en cours et ne fera pas l'objet, à ce stade d'avancement, d'une description approfondie. Par contre, il nous a paru intéressant de mentionner quelques résultats préliminaires qui mettent en évidence le rôle éventuel de PMd dans la coordination

de plusieurs segments corporels dirigés vers un but et particulièrement lors de la coordination des deux mains.

2. Matériels et méthodes

a) Sujets, dispositif expérimental et conditionnement

Deux macaques rhésus (*Macaca mulatta*) mâles de 7 et 10 kg ont été conditionnés à ouvrir un tiroir et saisir une récompense située à l'intérieur. Ils sont maintenus en diète entre les sessions et consomment lors de chaque session 400 à 1000 croquettes de 75 mg de nourriture pour singe. Ils reçoivent en fin de session et pendant les week-ends des compléments sous forme de fruits, biscuits ou croquettes. L'eau est disponible à volonté. Lors des séances de conditionnement et d'enregistrement, le singe est placé, la tête fermement fixée, dans une chaise de contention, face à un moniteur vidéo sous lequel se trouve un tiroir pourvu d'une poignée (cf. Figure 26) et deux touches de départ. L'ouverture et la fermeture du tiroir sont contrôlées de façon mécanique. Tous les déplacements du tiroir ainsi que les contacts réalisés avec les touches et la poignée sont détectés. Deux rayons optiques situés dans le tiroir permettent en outre de détecter l'approche de la main et la saisie de la récompense. Le moniteur vidéo et tous les capteurs mentionnés sont reliés à un ordinateur de type PC équipé du logiciel CORTEX (COMputerized Real Time Experiments, NIH). Ce logiciel permet de présenter toutes sortes de figures géométriques en couleur ainsi que d'acquérir, en temps réel, les temps d'occurrence des mouvements vers la poignée ou la récompense, les déplacements du tiroir, la direction du regard ainsi que l'activité électrique des neurones (potentiels d'action) et des muscles (électromyogrammes). Le conditionnement des animaux dure de 5 à 8 mois et se fait par étapes successives que le singe franchit lorsqu'il a un taux de réussite supérieur à 90%.

b) Protocoles expérimentaux

Une ouverture sur l'avant de la chaise permet au singe de sortir ses deux mains. Il a appris à exécuter quatre tâches différentes dont les essais commencent lorsqu'il pose ses deux mains sur les touches de départ. Après un premier délai, un point de fixation (carré blanc de 0.8 x 0.8 degrés) apparaît. Le singe doit orienter le regard vers ce point et maintenir la fixation (fenêtre de fixation de 3 x 3 degrés) jusqu'au signal de départ du mouvement. Après un délai variable, un carré de couleur indiquant le mouvement à exécuter s'allume sur le point de fixation. Le singe doit alors attendre le signal de départ et exécuter le mouvement selon la règle apprise pour être récompensé. La récompense est masquée par un couvercle qui ne

s'ouvre qu'à la fin du mouvement si aucune erreur n'a été commise. Les couleurs verte, rouge, jaune et bleue instruisent respectivement un mouvement de la main droite uniquement (unimanuel droit), un mouvement coordonné avec la main droite pour ouvrir le tiroir et la main gauche pour saisir la récompense (bimanuel droit), un mouvement de la main gauche uniquement (unimanuel gauche) et un mouvement coordonné avec la main gauche pour ouvrir et la main droite pour saisir la récompense (bimanuel gauche). Lors des mouvements unimanuels, le tiroir reste bloqué en position ouverte afin que le singe puisse lâcher la poignée et saisir la récompense. Afin que les conditions soient identiques, le tiroir reste aussi bloqué lors des tâches bimanuelles mais le singe ne peut pas obtenir la récompense s'il lâche la poignée.

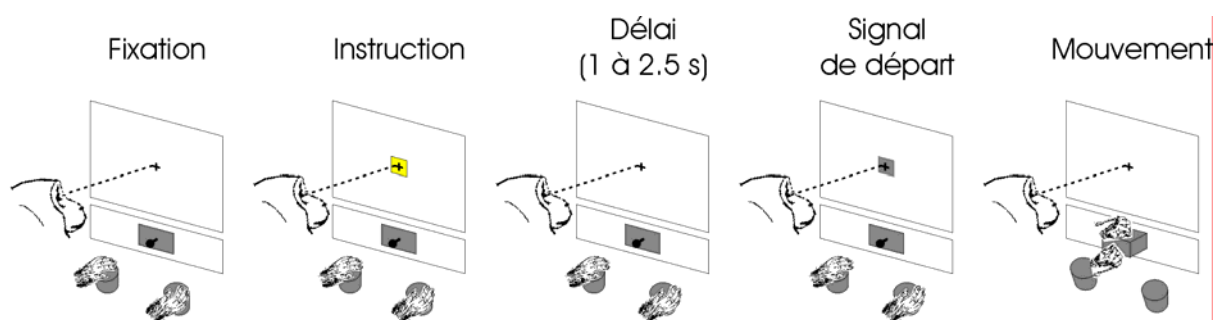


Figure 26. Schéma du dispositif expérimental et illustration du paradigme. Le singe est placé dans une chaise de contention, la tête fixe, face à un moniteur vidéo. L'essai commence si l'animal pose ses pattes sur les touches. Lorsque le point de fixation apparaît (croix), le singe doit exécuter une saccade et fixer le point des yeux jusqu'à la fin de l'essai. Après un délai, l'instruction est donnée (carré, vert: unimanuel droit, jaune: bimanuel droit, rouge: unimanuel gauche, bleu: bimanuel gauche); le singe doit alors attendre le signal de départ du mouvement (carré gris) pour exécuter l'action. Cet exemple représente un essai bimanuel droit (l'instruction est un carré jaune).

c) Chirurgie

Les méthodes d'implantation de la bobine oculaire, de la barre de fixation de la tête et de la chambre d'enregistrement sont absolument semblables à celles décrites précédemment (voir paragraphe « Chirurgie » page 110).

d) Enregistrements

Les méthodes d'enregistrement du déplacement du regard et de l'activité neuronale sont aussi semblables à celles décrites précédemment (voir paragraphe « Enregistrements » page 112).

3. Résultats

Seul le premier singe conditionné a reçu le système de fixation de la tête et une chambre d'enregistrement, placée au dessus de PMd et M1 de l'hémisphère gauche. Le deuxième singe est arrivé en fin d'apprentissage et doit être implanté dans les semaines à venir. Nous avons

réussi à enregistrer 83 neurones de PMd qui n'ont fait l'objet d'aucune analyse statistique jusqu'à présent. Par contre, l'observation des histogrammes se révèle particulièrement encourageante puisque les neurones enregistrés semblent participer de façon intéressante à la préparation et à l'exécution d'un mouvement coordonné des deux mains. Nous avons présenté un exemple particulièrement intéressant de la réponse des neurones de PMd (cf. Figure 27 et Figure 28). Le neurone illustré présente les trois types d'activité décrits précédemment (cf. paragraphe « Définition des époques et constitution de la base de données » page 114), et ces trois décharges reflètent toutes un codage précis de la tâche en cours. Dans la figure 27, tous les essais sont alignés sur l'apparition de l'instruction. On peut ainsi constater la présence d'une activité « signal » importante qui débute lorsque l'instruction de faire un mouvement bimanuel gauche s'éteint. Cette activation, bien que moins prononcée, apparaît aussi lors des essais unimanuels gauches, mais est remplacée par une inhibition pour des mouvements unimanuels ou bimanuels droits.

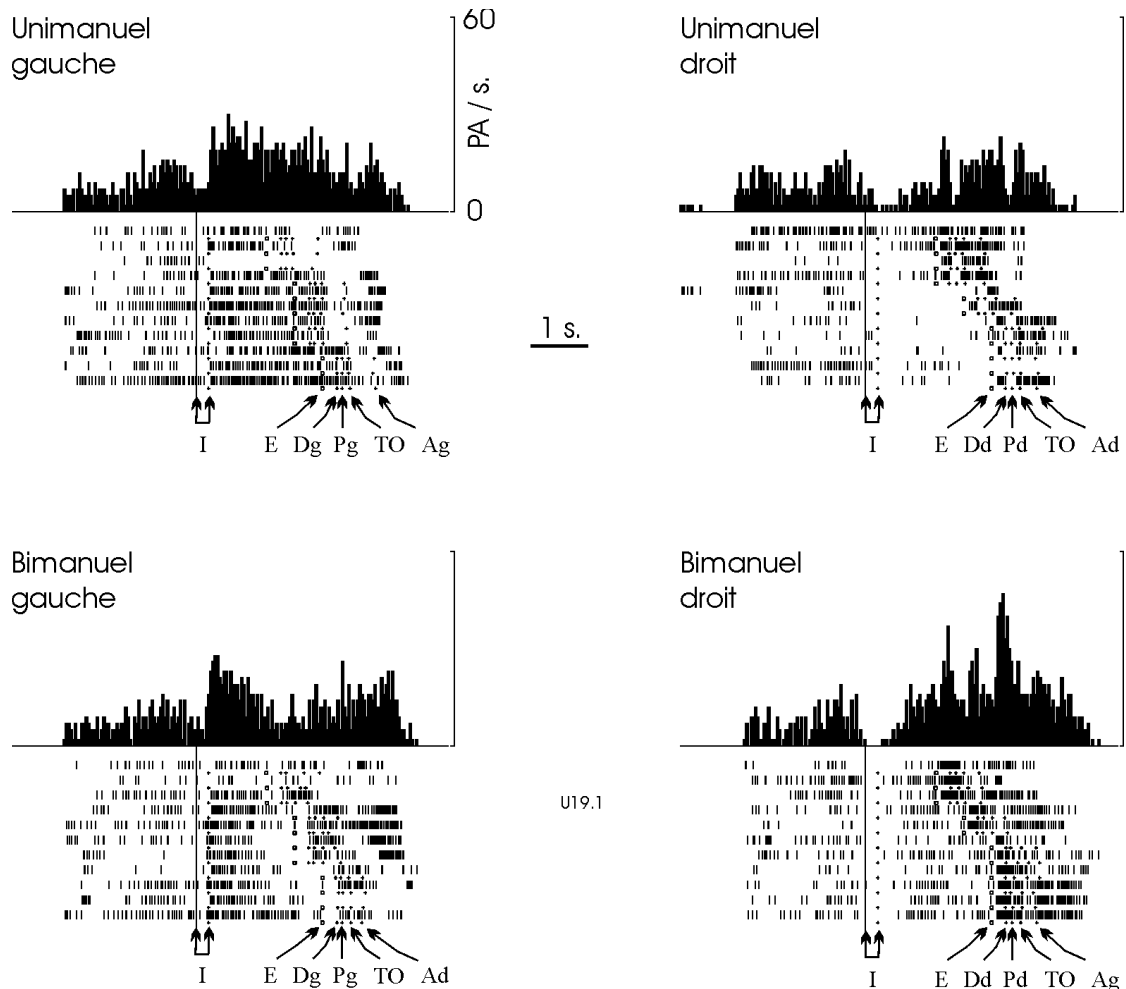


Figure 27. Profil de réponse d'un neurone de PMd en fonction de la tâche exécutée. Tous les essais sont alignés sur l'apparition de l'instruction (I). Abréviations: I – Instruction (allumée puis éteinte), E – signal d'Exécution du mouvement, Dg ou Dd – Départ du mouvement de la main droite ou gauche, Pg ou Pd – contact avec la Poignée de la main droite ou gauche, TO – Tiroir Ouvert complètement, Ag ou Ad – Arrivée de la main droite ou gauche vers la récompense. Mêmes conventions que dans la Figure 17.

La figure 27 ne nous permet pas d'appréhender toute la complexité du codage neuronal effectué par la cellule illustrée. En effet, si les mêmes essais sont réalignés sur le signal de départ du mouvement (Figure 28), on observe que ce neurone a une activité importante pendant la préparation et l'exécution de l'action coordonnée. L'activité « préparation » est très importante pour un mouvement unimanuel gauche seulement, tandis que l'activité « mouvement » est maximale pour un mouvement bimanuel droit. Il faut noter, au sein de cette activité « mouvement », la présence de deux types d'activations différentes. Il existe une décharge neuronale liée au déplacement de la main controlatérale à l'hémisphère enregistré (main droite), observable à la fin des essais unimanuels droits, bimanuels droits et bimanuels gauches. Mais il existe aussi une décharge très brève, limitée au temps de réaction, spécifique au côté droit et bien plus importante pour la tâche bimanuelle. Cette décharge a lieu avant tout mouvement puisque le singe ne peut pas prédire l'occurrence du signal de départ du

mouvement. On peut d'ailleurs observer sur l'histogramme qu'elle précède le déplacement de la main droite (Dd).

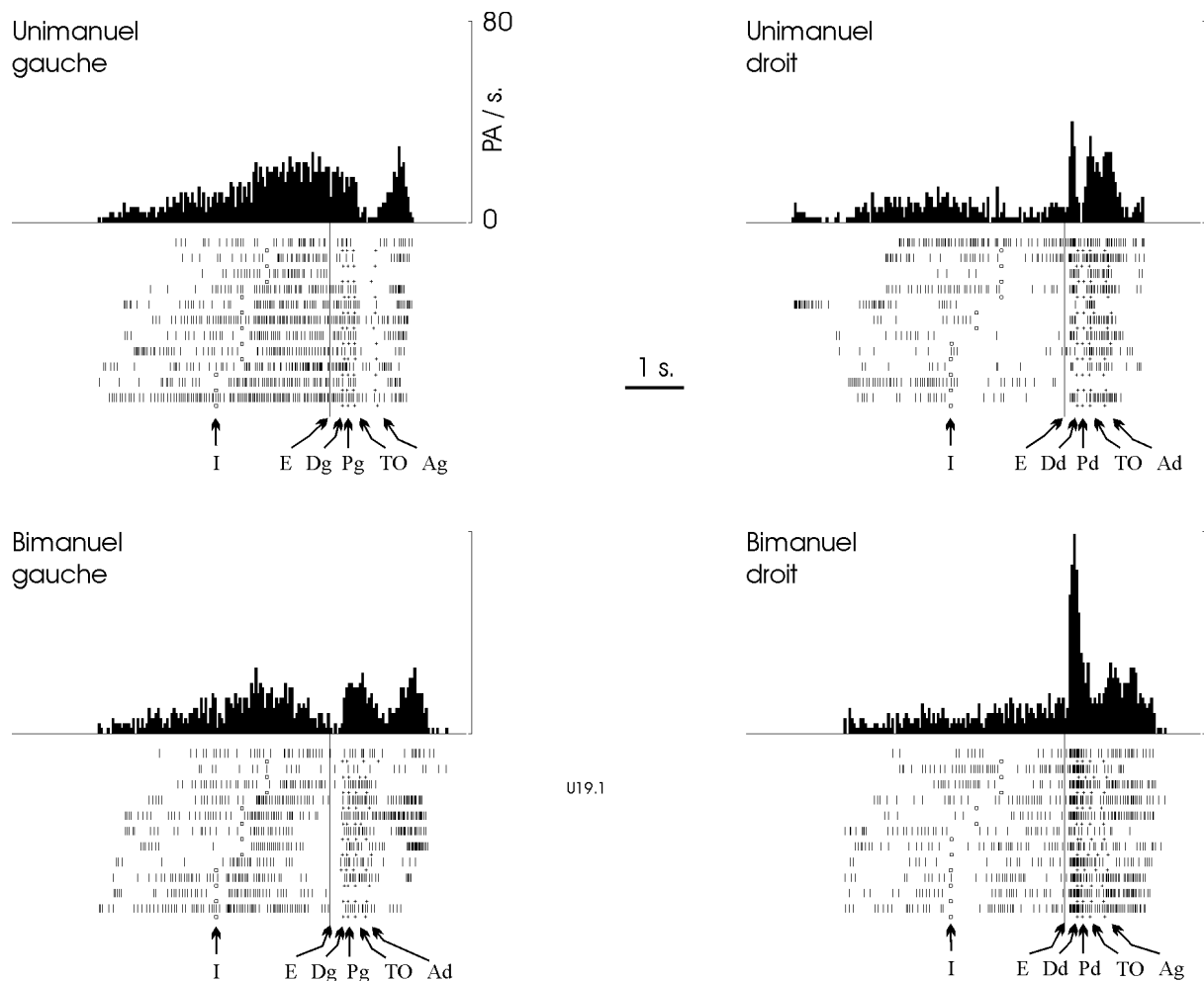


Figure 28. Profil de réponse d'un neurone de PMd (même neurone que Figure 27) en fonction de la tâche exécutée. Les mêmes essais que ceux utilisés dans la Figure 27 sont réalignés sur le signal d'Exécution du mouvement (E). Abréviations identiques à celles de la Figure 27. Mêmes conventions que dans la Figure 17.

4. Discussion

Ces résultats préliminaires ne nous permettent pas de tirer des conclusions définitives sur le rôle de PMd dans la coordination bimanuelle. Cependant, il apparaît déjà que des activités neuronales en relation avec la coordination des membres supérieurs sont bien présentes dans PMd. L'activité du neurone illustré montre que les modulations en relation avec les synergies bimanuelles portent sur les trois types d'activité inhérents à PMd. Ces modulations ne peuvent pas être attribuées à un éventuel effet du regard puisque sa position est contrôlée et identique

quelle que soit la tâche accomplie. D'après les résultats obtenus par Boussaoud et ses collaborateurs (Boussaoud et Wise 1993b; Boussaoud et Wise 1993a; Kermadi et Boussaoud 1995), nous pouvons aussi exclure une interprétation selon laquelle les modulations reflètent un traitement de la couleur de l'instruction. Comme lors des études précédentes, la signification fonctionnelle de la modulation des différents types d'activité est particulièrement intéressante. L'activité « signal » illustrée dans la figure 27 n'apparaît que lorsque le signal d'instruction indique un mouvement de transport du bras gauche et d'ouverture du tiroir avec la main gauche. Elle semble donc refléter la transformation de la couleur du signal d'instruction en sa signification motrice. Cette signification motrice ne représente pas forcément la globalité de l'action mais un élément constitutif. Dans cet exemple, l'élément important semble être le déplacement de la main gauche pour atteindre et/ou ouvrir le tiroir. L'activité « préparation » de cette même cellule nerveuse est par contre complètement spécifique à la tâche unimanuelle gauche. Cette fois la globalité de l'action semble être intégrée dans la décharge neuronale liée à la préparation. Finalement, l'activité « mouvement » qui a lieu pendant le temps de réaction est une caractéristique des essais unimanuels et bimanuels droits et pourrait refléter, contrairement à l'activité « signal », le transport de la main droite vers le tiroir et/ou l'ouverture du tiroir avec la main droite. Toutes ces observations méritent d'être confirmées par un plus grand nombre de cellules et des statistiques. Cependant, ces résultats préliminaires confirment l'hypothèse que les synergies bimanuelles ne sont pas localisées dans l'aire motrice supplémentaire seule (Kermadi *et al.* 1997) mais que ce contrôle est largement distribué dans les aires motrices, notamment M1 et PMd (Kazennikov *et al.* 1998; Kazennikov *et al.* 1999; Kermadi *et al.* 1998; Kermadi *et al.* 2000; Donchin *et al.* 1999; Donchin *et al.* 1998).

Synthèse

A. Activité neuronale de PMd et significations fonctionnelles

1. Effet de la position de la cible

Nos observations confirment la présence, au sein de PMd, de tous les types d'activité neuronale décrits dans la littérature précédemment (Weinrich et Wise 1982; Boussaoud *et al.* 1993). Il existe une activité brève, corrélée dans le temps à l'apparition de l'instruction (« cue »), appelée dans la littérature internationale « signal-related activity »; une activité croissante précédant le signal déclencheur du mouvement (« GO ») appelée « set-related activity » et une activité qui apparaît avec le signal de départ du mouvement et dure jusqu'à la fin de l'exécution appelée « movement-related activity ». Cette dernière peut être divisée en deux afin de déterminer l'activité liée au temps de réaction (depuis le « GO » jusqu'au départ du mouvement) et l'activité liée à l'exécution du mouvement (depuis le départ du mouvement jusqu'au toucher final). Nous avons nommé ces différentes décharges neuronales activités « signal », « préparation » et « mouvement » respectivement. Un même neurone peut présenter les trois types d'activité qui sont mis en évidence par la présence de délais variables entre l'apparition de la cible et le signal d'exécution du mouvement. Du point de vue fonctionnel, l'activité « signal » directionnelle a été interprétée comme activité « sensorielle » dans le sens où elle refléterait les paramètres du stimulus, et en particulier sa position spatiale. Cependant, Boussaoud et ses collaborateurs (Boussaoud et Wise 1993a; Boussaoud et Wise 1993b; Kermadi et Boussaoud 1995) ont montré, en utilisant une tâche conditionnelle, que cette activité, malgré sa corrélation temporelle avec l'apparition de la cible, reflète la signification motrice de cette cible. Il convient donc d'appeler cette activité « sensori-motrice » plutôt que « sensorielle ». Les activités « préparation » et « mouvement » reflètent, comme leur nom l'indique, les phases de préparation et d'exécution du mouvement, et sont directement liées à l'acte moteur à venir ou en cours. Les paramètres du mouvement représentés dans ces décharges sont nombreux et ne font toujours pas l'objet d'un consensus. Cependant il est admis que la direction du mouvement est un paramètre important (cf. paragraphe « Codage des paramètres du mouvement » en page 71). Elle pourrait être représentée, dans les aires motrices, sous forme d'un vecteur de préférence directionnelle qui intègre la direction du mouvement, les signaux proprioceptifs (Caminiti *et al.* 1990a; Caminiti *et al.* 1991), mais aussi, d'après nos résultats, la position de l'œil dans l'orbite. Cette observation permet de faire plusieurs hypothèses dans le cadre des transformations visuomotrices et de la coordination œil-main.

2. Effet de la position de l'œil

a) Les transformations visuomotrices

L'étude menée avec la tâche visuomotrice conditionnelle a clairement mis en évidence l'effet du regard sur les activités « signal » et « préparation » de PMd. Les limitations rencontrées avec cette tâche qui reposaient sur l'utilisation de deux directions de mouvement seulement et l'impossibilité d'étudier l'interaction des yeux et des mains lorsqu'ils sont dirigés vers une même cible, ont été dépassées par la tâche visuomotrice spatiale. La modulation de l'activité « signal » directionnelle par la position de l'œil dans l'orbite peut clairement être interprétée, comme cela a été proposé pour le cortex pariétal, dans le sens d'une transformation de coordonnées rétinitopiques en coordonnées craniotopiques. Par contre, la rotation des vecteurs de préférence directionnelle en fonction de la position de l'œil observée sur les activités « préparation » et « mouvement » correspond certainement à un processus plus élaboré que le simple codage de l'espace. PMd pourrait donc être le siège de différents niveaux hiérarchiques de transformations de coordonnées (Flanders *et al.* 1992). Le premier niveau, considéré comme plus bas, permettrait de déduire la localisation spatiale de la cible dans un repère centré sur le corps en combinant les signaux rétiniens et extrarétiniens. Le deuxième niveau de transformations, plus élevé dans la hiérarchie, combinerait les signaux extrarétiniens avec les signaux proprioceptifs et de direction du mouvement pour produire le mouvement. Ce deuxième niveau pourrait, par ailleurs, avoir un rôle direct dans le processus de coordination entre les yeux et les mains.

b) La coordination œil-main

Une question importante dans la problématique des mouvements visuellement guidés est de comprendre les mécanismes qui permettent de coordonner si précisément dans le temps et l'espace les déplacements des segments corporels mis en jeu. Nos connaissances des connexions et des mécanismes neuronaux à la base de l'oculomotricité et de la motricité squelettique ont connu un progrès considérable durant les dernières années. Cependant, les interactions neuronales entre ces deux systèmes moteurs restent inconnues. En effet, les études neurophysiologiques et neuroanatomiques actuelles conduisent à l'idée que ces deux systèmes sont indépendants. Cette ségrégation n'est pourtant pas conciliable avec l'observation d'une coordination si précise entre les yeux et les mains lors d'un mouvement visuellement guidé. Il existe toutefois quelques rares travaux qui rapportent que les aires corticales motrices ont accès à certaines structures oculomotrices telles que le colliculus supérieur (Fries 1985). De plus, il a été montré que ce dernier contient des neurones dont

l'activité est corrélée à des mouvements du bras (Werner 1993; Werner *et al.* 1997a; Werner *et al.* 1997b; Kutz *et al.* 1997; Stuphorn *et al.* 1999) qui seraient codés dans un repère centré sur le regard (Stuphorn *et al.* 2000). Par ailleurs, l'aire 7m, qui reçoit des informations visuelles du cortex occipital et envoie des projections sur PMd (Tanné *et al.* 1995), contient des neurones dont l'activité reflète des interactions complexes entre les positions du regard et de la main dans le champ visuel (Ferraina *et al.* 1997a; Ferraina *et al.* 1997b). Finalement, l'observation dans PMd des différents types de neurones que nous avons décrits dans les paragraphes « Effet de la fovéa sur le codage neuronal du mouvement » et « Effet du contexte: coordination œil-main », associés à l'observation de signaux relatifs aux positions respectives de l'œil et du bras, suggèrent que cette aire pourrait également jouer un rôle important dans le processus de la coordination œil-main. Il faut aussi noter, bien que cette observation soit préliminaire, que nos résultats mettent en évidence des effets dus à la position de l'œil sur l'activité des neurones de M1. En effet, cette observation a été confirmée par des méthodes d'imagerie du cerveau humain (Baker *et al.* 1999) et laisse supposer que M1 pourrait aussi être impliquée dans les processus discutés ici. Toutes ces aires, dont PMd est le nœud central, pourraient donc constituer le réseau anatomique nécessaire au mécanisme de la coordination œil-main.

c) La coordination bimanuelle

Ces deux dernières années, plusieurs études ont porté sur la nature de l'activité neuronale dans MI et l'AMS des primates lors de l'exécution de mouvements coordonnés des deux mains (Donchin *et al.* 1998; Kazennikov *et al.* 1999; Kermadi *et al.* 1998). Précédemment, seulement un travail datant de 1988 avait traité du sujet (Tanji *et al.* 1988). Cet intérêt soudain se reflète également dans un grand nombre de publications étudiant l'activité du cerveau chez l'homme lors de la coordination des deux mains (Andres *et al.* 1999; Goerres *et al.* 1998; Jancke *et al.* 1998; Sadato *et al.* 1997; Toyokura *et al.* 1999). La « popularité » de ce domaine de recherche s'explique par l'intérêt croissant porté à la communication entre les neurones dans le but d'accomplir des tâches (cet intérêt étant d'ailleurs lié aux progrès techniques permettant d'enregistrer simultanément plusieurs neurones ou de visualiser l'activité du cerveau par des imagerie), mais aussi par la prise de conscience que la commande motrice corticale n'est pas forcément liée à l'activité des muscles et peut représenter dans certains cas le mouvement comme un tout (Georgopoulos et ses collaborateurs ont par exemple montré que l'activité des neurones de M1 reflète la direction du mouvement plutôt que le déplacement des articulations ou la contraction des muscles point par point; voir à ce sujet le paragraphe « Paramètres cinématiques ou dynamiques » en page 55).

L'implication de PMd dans la planification et l'exécution de mouvements complexes et dans l'intégration de différents signaux (transformations visuomotrices, coordination œil-main, etc.) en font un candidat intéressant dans le cadre des mouvements bimanuels. Donchin et ses collaborateurs (1999; 1998) ont déjà montré que MI est impliqué dans la commande motrice permettant la coordination des deux mains, même s'il peut être vrai que MI et l'AMS jouent des rôles différents. Les résultats préliminaires présentés ici confirment l'hypothèse que les synergies bimanuelles ne sont pas localisées dans l'aire motrice supplémentaire seule (Kermadi *et al.* 1997) et que ce contrôle est largement distribué dans les aires motrices, notamment M1 et PMd (Kazennikov *et al.* 1998; Kazennikov *et al.* 1999; Kermadi *et al.* 1998; Kermadi *et al.* 2000; Donchin *et al.* 1999; Donchin *et al.* 1998).

B. Les mouvements visuellement guidés: des mécanismes parallèles et distribués

a) Les cadres de référence

Comme nous l'avons mentionné précédemment, il est possible de trouver dans PMd plusieurs cadres de référence pour coder la position spatiale de la cible ou la direction du mouvement planifié. Ces observations ne sont pas limitées à PMd et l'existence de plusieurs repères au sein d'une même aire corticale a pu être démontrée pour PMv et VIP par exemple (voir paragraphe « Les transformations de coordonnées », page 131). Ces constatations, de plus en plus fréquentes, suggèrent que des représentations spatiales diverses pourraient coexister au sein d'une même aire sous la forme d'un continuum de cellules (Colby et Duhamel 1996). Une alternative qui n'est pas incompatible avec la première hypothèse, concerne l'existence de repères hybrides construits grâce à la convergence d'informations polysensorielles (Carrozzo et Lacquaniti 1994). Finalement, la mise en évidence d'un repère donné lors d'une étude expérimentale pourrait correspondre au contexte comportemental. Par exemple, quand les yeux sont orientés vers un point de fixation pendant toute la durée d'un essai, il est possible d'imaginer que cette position procure un point de référence stable pour accomplir une tâche visuospatiale. Inversement, si les yeux sont libres pendant la tâche, il peut être plus évident pour le système nerveux d'utiliser une autre référence plus stable (l'épaule ou la tête, par exemple) pour coder la position spatiale de la cible et planifier un mouvement vers celle-ci. Une hypothèse semblable a d'ailleurs déjà été proposée par Heuer et Sangals (1998). Cette dernière supposition, très spéculative, ne remet pas en cause l'existence des repères mis en évidence. Il faut plutôt y voir un rôle important du contexte comportemental sur l'activité neuronale corticale.

b) Les réseaux pariéto-frontaux

Il est possible de trouver, dans les relations anatomiques entre les cortex pariétal et frontal, des connexions préférentielles appelées « canaux » car elles semblent être le support de spécialisations fonctionnelles. Si l'on se focalise sur la problématique des mouvements visuellement guidés, on peut mettre en évidence des « canaux visuomoteurs » dans laquelle la représentation spatiale utilisée dépend de la fonction. Ainsi, VIP et PMv sont connectés de façon réciproque et contiennent des neurones bimodaux qui répondent à des stimulations visuelles et tactiles selon une représentation spatiale plutôt centrée sur la tête (Fogassi *et al.* 1996; Duhamel *et al.* 1998). Ce réseau pourrait être impliqué dans la coordination entre la

main et la bouche et les mouvements d'atteinte avec la bouche. Un second réseau formé par les connexions entre AIP et PMvr (Ghosh et Gattera 1995) pourrait être dédié à la manipulation des objets (Sakata *et al.* 1997; Gallese *et al.* 1997). En effet, les deux aires participent au contrôle des mouvements de saisie visuellement guidés, et pourraient permettre la construction d'une représentation orientée vers l'action plutôt qu'une reconnaissance des objets comme le ferait la voie ventrale (Jeannerod *et al.* 1995). Un autre réseau formé par LIP et FEF (Stanton *et al.* 1995), utilisant une représentation spatiale rétinotopique, pourrait être dévolu au contrôle oculomoteur (Schall *et al.* 1995; Colby et Duhamel 1996). L'association entre PEc, PEip et PMdr pourrait, quant à elle, permettre le contrôle des mouvements sur la base d'une information somatosensorielle (Matelli *et al.* 1998). Enfin, le réseau qui nous intéresse particulièrement rassemble les aires 5d, MDP, MIP, 7m et PO du lobule pariétal supérieur et PMd dans le cortex frontal. Toutes les aires pariétales citées reçoivent des entrées en provenance des aires visuelles extrastriées (Felleman et Van Essen 1991; Colby *et al.* 1988) et projettent sur PMd (Jones *et al.* 1978; Johnson *et al.* 1993; Tanné *et al.* 1995). Ces projections, bien que se recouvrant partiellement, sont arrangées en parallèle. L'aire 5d envoie ses connexions sur M1 principalement alors que MIP projette un peu plus rostralement, depuis la limite entre M1 et PMd jusque dans PMd. Enfin, MDP, PO et 7m envoient leurs connexions sur PMd surtout. Les aires qui sont préférentiellement connectées tendent à avoir des profils de décharges neuronales cohérents (Johnson *et al.* 1996). Ainsi, il est plus fréquent de trouver des décharges de type « signal » dans le réseau formé par MIP et la partie rostrale de PMd. A l'inverse, les activités neuronales liées à la posture et à l'exécution du mouvement sont plus fréquentes dans 5d et M1. Les activités de type « préparation » sont plus fréquemment localisées entre les deux (Johnson *et al.* 1996). La relation entre PO et PMd est particulièrement intéressante car PO semble être impliquée dans la détection et la localisation de cibles périphériques (Trevarthen 1968) et les réponses visuelles de ses cellules dépendent de la position de l'œil dans l'orbite (Galletti *et al.* 1993; Galletti *et al.* 1991). Les connexions réciproques entre PMd et PO pourraient donc bien être le support d'un réseau spécialisé dans le transport du bras (Tanné *et al.* 1995; Caminiti *et al.* 1998 pour revues; Tanné 1998).

c) Des transformations de coordonnées parallèles et distribuées

Une architecture sérielle pour la transformation des coordonnées est peu probable. Dans cette hypothèse, les signaux seraient ajoutés les uns aux autres au cours d'étapes successives qui pourraient idéalement être réalisées dans différentes aires corticales. Par exemple, la position rétinienne de la cible, en provenance des aires visuelles, serait transformée en coordonnées craniotopiques, puis en coordonnées centrées sur le corps, par ajout des positions de l'œil et

de la tête, respectivement, dans les aires pariétales postérieures. Elles seraient ensuite combinées aux signaux de position du bras et de posture dans les aires pariétales intermédiaires afin d'obtenir des coordonnées de position du bras et de la cible dans le même système de référence. Il ne resterait plus alors qu'à calculer un vecteur de mouvement de la main représentant la différence entre les positions de la main et de la cible (Soechting et Flanders 1995), ce qui pourrait être accompli par le cortex moteur primaire, ou le cortex prémoteur dorsal dans le cas où une association conditionnelle entre les informations sensorielles et la sortie motrice est nécessaire. Dans cette hypothèse, les aires corticales impliquées sont activées de façon séquentielle. Or, les signaux de position de l'œil dans l'orbite ont été retrouvés dans les aires frontales et pariétales, et l'étude des relations temporelles entre l'activité neuronale et les événements comportementaux de la tâche montre que les délais d'activation dans les cortex pariétal et frontal sont similaires (Kalaska 1996; Johnson *et al.* 1996). Il semble donc que des mécanismes distribués et parallèles conviennent mieux aux différents résultats observés. Dans cette hypothèse, les transformations de coordonnées auraient lieu dans les différentes aires du réseau pariéto-frontal et seraient permises par des connexions corticocorticales réciproques (Caminiti *et al.* 1998; Burnod *et al.* 1999). Plusieurs aires, telles que PMd, 7m, MIP, PEa et PO semblent être impliquées dans ce réseau, support fonctionnel des mouvements visuellement guidés. Il existe, en effet, entre les aires pariétales et frontales impliquées plusieurs connexions réciproques permettant la circulation en boucle de l'information rétinienne, extra-rétinienne, de position du bras et de la direction du futur mouvement (Caminiti *et al.* 1999). Ces propriétés laissent penser qu'il existe un continuum de neurones avec des propriétés fonctionnelles proches qui permet le codage du transport du bras vers une cible visuelle (Caminiti *et al.* 1999). Ce continuum fonctionnel serait alors incompatible avec des étapes de transformation de coordonnées attribuées à des aires identifiées.

C. Conclusion

La plupart des études du mouvement de transport du bras ont porté sur les mécanismes neuronaux prémoteur et moteur, considérés comme la phase finale du processus menant de la vision à l'action (voir pour revues Caminiti *et al.* 1996; Caminiti *et al.* 1998; Georgopoulos 1996; Wise *et al.* 1997). D'autres ont été consacrées à l'étude des propriétés fonctionnelles du cortex pariétal postérieur, où serait codée la représentation globale du mouvement (voir pour revues Caminiti *et al.* 1996; Caminiti *et al.* 1998; Wise *et al.* 1997; Mountcastle 1995). Cependant, comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, les études psychophysiques indiquent que le codage du mouvement visuellement guidé doit se faire par l'intégration de différentes informations telles que la localisation de la cible, la direction du regard, la position du bras et la direction du mouvement. Or, nous ne savons ni où ni comment, dans le cerveau, ces informations sont intégrées. Les aires pariétales supérieures qui reçoivent une information visuelle des aires extrastriées et sont liées aux aires prémotrices ou les aires pariétales intermédiaires connectées aux aires frontales (Caminiti *et al.* 1998) pourraient jouer un rôle important. En effet, la lésion de ces aires chez l'homme entraîne une ataxie optique (Rondot et De Recondo 1974), c'est à dire la persistance d'un problème d'exécution des mouvements du bras visuellement guidés (Perenin et Vighetto 1988). D'ailleurs, les résultats récents obtenus par l'équipe de Caminiti (Caminiti *et al.* 1999; Battaglia-Mayer *et al.* 2000) montrent que la partie dorsale de l'aire PO (Colby *et al.* 1988), aussi appelée V6A (Galletti *et al.* 1996), contient des cellules dont l'activité dépend de la position ou des mouvements du bras et sont influencées par des signaux de position des yeux. Les résultats présentés dans notre travail, montrent l'existence de neurones aux propriétés similaires dans le cortex prémoteur dorsal. Ces deux études prouvent que l'étude des mêmes cellules doit se faire à l'aide de plusieurs tâches comportementales. De cette façon, on s'aperçoit que très peu de cellules sont liées de façon exclusive à des signaux rétinien, oculaires ou moteurs squelettiques. Les propriétés directionnelles et positionnelles liées à l'œil et au bras semblent se superposer (field of global tuning, voir Caminiti *et al.* 2000) et pourraient être une référence spatiale idéale pour combiner tous les types de signaux permettant le codage des mouvements visuellement guidés. Les similarités fonctionnelles entre les neurones pariétaux et frontaux laisse penser que les transformations de coordonnées se font selon un mécanisme parallèle et récursif dans le réseau pariéto-frontal. La sélection d'un repère spécifique, centré sur la rétine ou le bras par exemple, serait alors dépendant de la tâche à accomplir et du rôle fonctionnel de chaque aire corticale.

Pour finir cette discussion, nous voudrions mentionner une question que nous nous sommes posée au cours de l'interprétation des résultats. En effet, le contrôle de la position de l'œil dans l'orbite lors de différentes tâches comportementales accomplies par des singes éveillés montre que ces signaux se retrouvent dans une multitude d'aires cérébrales (CGL, V1, V3A, V4, V6/V6A, 7m, 7A, LIP, PF, SEF, PMd, PMv, M1). L'implication de ces signaux, au niveau du réseau pariéto-frontal, dans les transformations de coordonnées est aujourd'hui largement acceptée. Par contre, leur rôle fonctionnel dans l'aire visuelle primaire (V1, voir Guo et Li 1997; Trotter et Celebrini 1999) ou certaines aires de la voie ventrale, comme V4 (Bremmer 2000), ne peut pas s'expliquer par la même hypothèse. Les travaux de Trotter et Celebrini dans V1 (1999) montrent que les latences d'apparition des signaux de position de l'œil ne sont pas compatibles avec une réafférence depuis les aires pariétales. Ils proviendraient plutôt du corps genouillé latéral où ces signaux ont été mis en évidence (Lal et Friedlander 1989; Lal et Friedlander 1990b; Lal et Friedlander 1990a). Dans V1, cette information de position de l'œil pourrait servir à augmenter la sélectivité aux stimuli dans certains volumes de l'espace (Trotter et Celebrini 1999). La présence de ces mêmes signaux dans V4 laisse penser que les modulations dues à la position de l'œil dans l'orbite sont un phénomène général du système visuel (Bremmer 2000). Les hypothèses concernant leur rôle dans la voie ventrale sont très spéculatives. Elles pourraient, permettre un codage cohérent de toutes les informations visuelles dans un repère indépendant de la position de l'œil (Bremmer 2000). L'information de position de l'œil dans l'orbite semble donc être une information très largement répandue dans le système visuel, mais aussi dans tout le cerveau et peut théoriquement servir de multiples fonctions. Il sera, à l'avenir, indispensable de contrôler ce paramètre lors d'expériences dédiées à la compréhension du codage de l'information dans les voies dorsales et ventrales.

D. Perspectives

Les perspectives de travail sont nombreuses. En effet, à la lecture des paragraphes précédents, il est possible de se rendre compte que de nombreuses études sont destinées à mieux comprendre les mécanismes neuronaux par lesquels les transformations de coordonnées se font. Par contre, relativement peu de travaux ont été entrepris pour étudier le support neural de la coordination œil-main. Comme certaines aires pariétales (7m, PO, MIP) et l'aire frontale PMd sont connectées directement et contiennent des activités dépendantes de la position de la cible, de la direction du regard et de la position de la main, il serait particulièrement intéressant d'utiliser la tâche visuospatiale décrite dans ce travail pour enregistrer les neurones de ces aires. La comparaison de leurs caractéristiques neuronales avec celles de PMd permettrait de dégager des différences fonctionnelles, si elles existent. Idéalement, des enregistrements simultanés de deux aires nous permettraient de savoir s'il existe des phénomènes de synchronisation d'activité pouvant être le support de l'information. Une autre approche particulièrement intéressante consisterait à inactiver temporairement, par refroidissement ou injection de muscimol, ces mêmes aires afin de connaître les déficits liés à chacune d'elles lors de la réalisation de la tâche. L'enregistrement des paramètres psychophysiques déjà cités devrait être complété par l'enregistrement des trajectoires des mouvements.

Une autre perspective particulièrement enthousiasmante serait de manipuler, comme cela se fait en psychophysique, l'information disponible lors de l'exécution de mouvements visuellement guidés. Un projet en cours à l'Institut des Sciences Cognitives, est basé sur l'utilisation de singes privés de la proprioception de leurs muscles oculaires. Les résultats devraient permettre de connaître l'origine des signaux de position de l'œil dans l'orbite (copie d'efférence ou proprioception).

Bibliographie

- Abend, W., Bizzi, E., and Morasso, P. (1982). Human arm trajectory formation. *Brain* **105**, 331-348.
- Abrams, R. A., Meyer, D. E., and Kornblum, S. (1990). Eye-hand coordination: oculomotor control in rapid aimed limb movements. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* **16**, 248-267.
- Aizawa, H. and Tanji, J. (1994). Corticocortical and thalamocortical responses of neurons in the monkey primary motor cortex and their relation to a trained motor task. *Journal of Neurophysiology* **71**, 550-560.
- Akbadian, S., Grusser, O. J., and Guldin, W. O. (1994). Corticofugal connections between the cerebral cortex and brainstem vestibular nuclei in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology* **339**, 421-437.
- Akert, K., Hartmann-von Monakow, K., and Künzle, H. (1979). Projection of precentral motor cortex upon nucleus medialis dorsalis thalami in the monkey. *Neuroscience Letters* **11**, 103-106.
- Alexander, G. E. and Crutcher, M. D. (1990a). Neural representations of the target (goal) of visually guided arm movements in three motor areas of the monkey. *Journal of Neurophysiology* **64**, 164-178.
- Alexander, G. E. and Crutcher, M. D. (1990b). Preparation for movement: neural representations of intended direction in three motor areas of the monkey. *Journal of Neurophysiology* **64**, 133-150.
- Andersen, R. A. (1995). Encoding of intention and spatial location in the posterior parietal cortex. *Cerebral Cortex* **5**, 457-469.
- Andersen, R. A., Asanuma, C., Essick, G., and Siegel, R. M. (1990a). Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. *Journal of Comparative Neurology* **296**, 65-113.
- Andersen, R. A., Bracewell, R. M., Barash, S., Gnadt, J. W., and Fogassi, L. (1990b). Eye position effects on visual, memory, and saccade-related activity in areas LIP and 7a of macaque. *Journal of Neuroscience* **10**, 1176-1196.
- Andersen, R. A., Essick, G. K., and Siegel, R. M. (1985). Encoding of spatial location by posterior parietal neurons. *Science* **230**, 456-458.
- Andersen, R. A. and Mountcastle, V. B. (1983). The influence of the angle of gaze upon the excitability of the light-sensitive neurons of the posterior parietal cortex. *Journal of Neuroscience* **3**, 532-548.
- Andersen, R. A., Shenoy, K. V., Snyder, L. H., Bradley, D. C., and Crowell, J. A. (1999). The contributions of vestibular signals to the representations of space in the posterior parietal cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences* **871**, 282-292.
- Andersen, R. A., Snyder, L. H., Bradley, D. C., and Xing, J. (1997). Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annual Review of Neuroscience* **20**, 303-330.
- Andersen, R. A., Snyder, L. H., Li, C. S., and Stricanne, B. (1993). Coordinate transformations in the representation of spatial information. *Current Opinion in Neurobiology* **3**, 171-176.
- Andersen, R. A. and Zipser, D. (1988). The role of the posterior parietal cortex in coordinate transformations for visual-motor integration. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* **66**, 488-501.
- Andres, F. G., Mima, T., Schulman, A. E., Dichgans, J., Hallett, M., and Gerloff, C. (1999). Functional coupling of human cortical sensorimotor areas during bimanual skill acquisition. *Brain* **122** (Pt 5), 855-870.
- Asanuma, H. and Rosen, I. (1972a). Functional role of afferent inputs to the monkey motor cortex. *Brain Research* **40**, 3-5.
- Asanuma, H. and Rosen, I. (1972b). Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. *Experimental Brain Research* **14**, 243-256.
- Atkeson, C. G. and Hollerbach, J. M. (1985). Kinematic features of unrestrained vertical arm movements. *Journal of Neuroscience* **5**, 2318-2330.

- Avendano, C., Price, J. L., and Amaral, D. G. (1983). Evidence for an amygdaloid projection to premotor cortex but not to motor cortex in the monkey. *Brain Research* **264**, 111-117.
- Baker, C. L., Jr., Hess, R. F., and Zihl, J. (1991). Residual motion perception in a "motion-blind" patient, assessed with limited-lifetime random dot stimuli. *Journal of Neuroscience* **11**, 454-461.
- Baker, J. T., Donoghue, J. P., and Sanes, J. N. (1999). Gaze direction modulates finger movement activation patterns in human cerebral cortex. *Journal of Neuroscience* **19**, 10044-10052.
- Baleydier, C., Achache, P., and Froment, J. C. (1997). Neurofilament architecture of superior and mesial premotor cortex in the human brain. *NeuroReport* **8**, 1691-1696.
- Baleydier, C. and Mauguier, F. (1977). Pulvinar-latero posterior afferents to cortical area 7 in monkeys demonstrated by horseradish peroxidase tracing technique. *Experimental Brain Research* **27**, 501-507.
- Barbas, H. and Pandya, D. N. (1987). Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology* **256**, 211-228.
- Batista, A. P., Buneo, C. A., Snyder, L. H., and Andersen, R. A. (1999). Reach plans in eye-centered coordinates. *Science* **285**, 257-260.
- Batschelet, E. (1981). Circular statistics in biology. (Academic Press: London.)
- Battaglia-Mayer, A., Ferraina, S., Mitsuda, T., Marconi, B., Genovesio, A., Onorati, P., Lacquaniti, F., and Caminiti, R. (2000). Early coding of reaching in the parietooccipital cortex. *Journal of Neurophysiology* **83**, 2374-2391.
- Bauswein, E. and Fromm, C. (1992). Activity in the precentral motor areas after presentation of targets for delayed reaching movements varies with the initial arm position. *European Journal of Neuroscience* **4**, 1407-1410.
- Bauswein, E., Fromm, C., Werner, W., and Ziemann, U. (1991). Phasic and tonic responses of premotor and primary motor cortex neurons to torque changes. *Experimental Brain Research* **86**, 303-310.
- Beggs, W. D. and Howarth, C. I. (1972). The accuracy of aiming at a target. Some further evidence for a theory of intermittent control. *Acta Psychologica* **36**, 171-177.
- Bekkering, H., Adam, J. J., Kingma, H., Huson, A., and Whiting, H. T. (1994). Reaction time latencies of eye and hand movements in single- and dual-task conditions. *Experimental Brain Research* **97**, 471-476.
- Biguer, B., Jeannerod, M., and Prablanc, C. (1982). The coordination of eye, head, and arm movements during reaching at a single visual target. *Experimental Brain Research* **46**, 301-304.
- Biguer, B., Prablanc, C., and Jeannerod, M. (1984). The contribution of coordinated eye and head movements in hand pointing accuracy. *Experimental Brain Research* **55**, 462-469.
- Bisiach, E. and Luzzatti, C. (1978). Unilateral neglect of representational space. *Cortex* **14**, 129-133.
- Bizzi, E., Accornero, N., Chapple, W., and Hogan, N. (1982). Arm trajectory formation in monkeys. *Experimental Brain Research* **46**, 139-143.
- Bizzi, E., Accornero, N., Chapple, W., and Hogan, N. (1984). Posture control and trajectory formation during arm movement. *Journal of Neuroscience* **4**, 2738-2744.
- Bizzi, E., Hogan, N., Mussa-Ivaldi, F. A., and Giszter, S. (1992). Does the nervous system use equilibrium-point control to guide single and multiple joint movements? *Behavioural and Brain Sciences* **15**, 603-613.
- Bizzi, E., Kalil, R. E., and Tagliasco, V. (1971). Eye-head coordination in monkeys: evidence for centrally patterned organization. *Science* **173**, 452-454.
- Bizzi, E., Mussa-Ivaldi, F. A., and Giszter, S. (1991). Computations underlying the execution of movement: a biological perspective. *Science* **253**, 287-291.
- Bizzi, E., Polit, A., and Morasso, P. (1976). Mechanisms underlying achievement of final head position. *Journal of Neurophysiology* **39**, 435-444.

- Blatt, G. J., Andersen, R. A., and Stoner, G. R. (1990). Visual receptive field organization and cortico-cortical connections of the lateral intraparietal area (area LIP) in the macaque. *Journal of Comparative Neurology* **299**, 421-445.
- Blouin, J., Bard, C., Teasdale, N., Paillard, J., Fleury, M., Forget, R., and Lamarre, Y. (1993). Reference systems for coding spatial information in normal subjects and a deafferented patient. *Experimental Brain Research* **93**, 324-331.
- Blouin, J., Gauthier, G. M., and Vercher, J. L. (1995). Internal representation of gaze direction with and without retinal inputs in man. *Neuroscience Letters* **183**, 187-189.
- Bock, O. (1986). Contribution of retinal versus extraretinal signals towards visual localization in goal-directed movements. *Experimental Brain Research* **64**, 476-482.
- Bock, O. (1993). Localization of objects in the peripheral visual field. *Behavioural Brain Research* **56**, 77-84.
- Bock, O. and Arnold, K. (1992). Motor control prior to movement onset: preparatory mechanisms for pointing at visual targets. *Experimental Brain Research* **90**, 209-216.
- Bock, O. and Eckmiller, R. (1986). Goal-directed arm movements in absence of visual guidance: evidence for amplitude rather than position control. *Experimental Brain Research* **62**, 451-458.
- Bossom, J. (1974). Movement without proprioception. *Brain Research* **71**, 285-296.
- Boussaoud, D. (1995). Primate premotor cortex: Modulation of preparatory neuronal activity by gaze angle. *Journal of Neurophysiology* **73**, 886-890.
- Boussaoud, D., Barth, T. M., and Wise, S. P. (1993). Effects of gaze on apparent visual responses of frontal cortex neurons. *Experimental Brain Research* **93**, 423-434.
- Boussaoud, D., di Pellegrino, G., and Wise, S. P. (1996). Frontal lobe mechanisms subserving vision-for-action versus vision-for-perception. *Behavioural Brain Research* **72**, 1-15.
- Boussaoud, D., Jouffrais, C., and Bremmer, F. (1998). Eye position effects on the neuronal activity of dorsal premotor cortex in the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology* **80**, 1132-1150.
- Boussaoud, D., Ungerleider, L. G., and Desimone, R. (1990a). Pathways for motion analysis: cortical connections of the medial superior temporal and fundus of the superior temporal visual areas in the macaque. *Journal of Comparative Neurology* **296**, 462-495.
- Boussaoud, D., Ungerleider, L. G., and Desimone, R. (1990b). Pathways for motion analysis: cortical connections of the medial superior temporal and fundus of the superior temporal visual areas in the macaque. *Journal of Comparative. Neurology* **296**, 462-495.
- Boussaoud, D. and Wise, S. P. (1993a). Primate frontal cortex: effects of stimulus and movement. *Experimental Brain Research* **95**, 28-40.
- Boussaoud, D. and Wise, S. P. (1993b). Primate frontal cortex: neuronal activity following attentional versus intentional cues. *Experimental Brain Research* **95**, 15-27.
- Bremmer, F. (2000). Eye position effects in macaque area V4. *NeuroReport* **11**, 1277-1283.
- Bremmer, F., Distler, C., and Hoffmann, K. P. (1997a). Eye position effects in monkey cortex. II. Pursuit- and fixation- related activity in posterior parietal areas LIP and 7A. *Journal of Neurophysiology* **77**, 962-977.
- Bremmer, F., Duhamel, J. R., Ben Hamed, S., and Graf, W. (1997b). The representation of movement in near extra-personal space in the macaque ventral intraparietal area (VIP). In 'Parietal lobe contribution to orientation in 3D space'. (P. Thier, H. O. Karnath Eds.) pp. 619-631.
- Bremmer, F., Ilg, U. J., Thiele, A., Distler, C., and Hoffmann, K. P. (1997c). Eye position effects in monkey cortex. I. Visual and pursuit-related activity in extrastriate areas MT and MST. *Journal of Neurophysiology* **77**, 944-961.
- Bridgeman, B. (1986). Multiple sources of outflow in processing spatial information. *Acta Psychologica* **63**, 35-48.

- Bridgeman, B. and Graziano, J. A. (1989). Effect of context and efference copy on visual straight ahead. *Vision Research* **29**, 1729-1736.
- Bridgeman, B., Lewis, S., Heit, G., and Nagle, M. (1979). Relation between cognitive and motor-oriented systems of visual position perception. *J. Exp. Psychol. [Hum. Percept.]* **5**, 692-700.
- Bridgeman, B. and Stark, L. (1991). Ocular proprioception and efference copy in registering visual direction. *Vision Research* **31**, 1903-1913.
- Brindley, G. S. and Merton, P. A. (1960). The absence of position sense in the human eye. *Journal of Physiology* 127-130.
- Brinkman, C. (1984). Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: short- and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. *Journal of Neuroscience* **4**, 918-929.
- Britten, K. H., Shadlen, M. N., Newsome, W. T., and Movshon, J. A. (1992). The analysis of visual motion: a comparison of neuronal and psychophysical performance. *Journal of Neuroscience* **12**, 4745-4765.
- Brodmann, K. (1925). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren: prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. (Barth, J.A.: Leipzig.)
- Brotchie, P. R., Andersen, R. A., Snyder, L. H., and Goodman, S. J. (1995). Head position signals used by parietal neurons to encode locations of visual stimuli. *Nature* **375**, 232-235.
- Bruce, C. J., Goldberg, M. E., Bushnell, M. C., and Stanton, G. B. (1985). Primate frontal eye fields. II. Physiological and anatomical correlates of electrically evoked eye movements. *Journal of Neurophysiology* **54**, 714-734.
- Buisseret, P. (1995). Influence of extraocular muscle proprioception on vision. *Physiol Rev.* **75**, 323-338.
- Burnod, Y., Baraduc, P., Battaglia-Mayer, A., Guigon, E., Koechlin, E., Ferraina, S., Lacquaniti, F., and Caminiti, R. (1999). Parieto-frontal coding of reaching: an integrated framework. *Experimental Brain Research* **129**, 325-346.
- Bushnell, M. C., Goldberg, M. E., and Robinson, D. L. (1981). Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. I. Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention. *Journal of Neurophysiology* **46**, 755-772.
- Caminiti, R., Ferraina, S., and Johnson, P. B. (1996). The sources of visual information to the primate frontal lobe: a novel role for the superior parietal lobule. *Cerebral Cortex* **6**, 319-328.
- Caminiti, R., Ferraina, S., and Mayer, A. B. (1998). Visuomotor transformations: early cortical mechanisms of reaching. *Current Opinion in Neurobiology* **8**, 753-761.
- Caminiti, R., Genovesio, A., Marconi, B., Mayer, A. B., Onorati, P., Ferraina, S., Mitsuda, T., Giannetti, S., Squatrito, S., Maioli, M. G., and Molinari, M. (1999). Early coding of reaching: frontal and parietal association connections of parieto-occipital cortex. *European Journal of Neuroscience* **11**, 3339-3345.
- Caminiti, R., Johnson, P. B., Burnod, Y., Galli, C., and Ferraina, S. (1990a). Shift of preferred directions of premotor cortical cells with arm movements performed across the workspace. *Experimental Brain Research* **83**, 228-232.
- Caminiti, R., Johnson, P. B., Galli, C., Ferraina, S., and Burnod, Y. (1991). Making arm movements within different parts of space: the premotor and motor cortical representation of a coordinate system for reaching to visual targets. *Journal of Neuroscience* **11**, 1182-1197.
- Caminiti, R., Johnson, P. B., and Urbano, A. (1990b). Making arm movements within different parts of space: dynamic aspects in the primate motor cortex. *Journal of Neuroscience* **10**, 2039-2058.
- Carrozzo, M. and Lacquaniti, F. (1994). A hybrid frame of reference for visuo-manual coordination. *NeuroReport* **5**, 453-456.
- Cavada, C. and Goldman-Rakic, P. S. (1989a). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *Journal of Comparative Neurology* **287**, 393-421.

- Cavada, C. and Goldman-Rakic, P. S. (1989b). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *Journal of Comparative Neurology* **287**, 422-445.
- Cavanagh, P. and Anstis, S. (1991). The contribution of color to motion in normal and color-deficient observers. *Vision Res.* **31**, 2109-2148.
- Chavis, D. A. and Pandya, D. N. (1976). Further observations on corticofrontal connections in the rhesus monkey. *Brain Research* **117**, 369-386.
- Chen, L. L. and Wise, S. P. (1995a). Neuronal activity in the supplementary eye field during acquisition of conditional oculomotor associations. *Journal of Neurophysiology* **73**, 1101-1121.
- Chen, L. L. and Wise, S. P. (1995b). Supplementary eye field contrasted with the frontal eye field during acquisition of conditional oculomotor associations. *Journal of Neurophysiology* **73**, 1122-1134.
- Cheney, P. D. and Fetz, E. E. (1980). Functional classes of primate corticomotoneuronal cells and their relation to active force. *Journal of Neurophysiology* **44**, 773-791.
- Clower, D. M., Hoffman, J. M., Votaw, J. R., Faber, T. L., Woods, R. P., and Alexander, G. E. (1996). Role of posterior parietal cortex in the recalibration of visually guided reaching. *Nature* **383**, 618-621.
- Coello, Y. and Grealy, M. A. (1997). Effect of size and frame of visual field on the accuracy of an aiming movement. *Perception* **26**, 287-300.
- Coello, Y., Orliaguet, J. P., and Prablanc, C. (1996). Pointing movement in an artificial perturbing inertial field: a prospective paradigm for motor control study. *Neuropsychologia* **34**, 879-892.
- Colby, C. L. (1998). Action-oriented spatial reference frames in cortex. *Neuron* **20**, 15-24.
- Colby, C. L. and Duhamel, J. R. (1991). Heterogeneity of extrastriate visual areas and multiple parietal areas in the macaque monkey. *Neuropsychologia* **29**, 517-537.
- Colby, C. L. and Duhamel, J. R. (1996). Spatial representations for action in parietal cortex. *Brain Research Cognitive Brain Research* **5**, 105-115.
- Colby, C. L., Duhamel, J. R., and Goldberg, M. E. (1993). Ventral intraparietal area of the macaque: anatomic location and visual response properties. *Journal of Neurophysiology* **69**, 902-914.
- Colby, C. L., Duhamel, J. R., and Goldberg, M. E. (1995). Oculocentric spatial representation in parietal cortex. *Cerebral Cortex* **5**, 470-481.
- Colby, C. L., Duhamel, J. R., and Goldberg, M. E. (1996). Visual, presaccadic, and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. *Journal of Neurophysiology* **76**, 2841-2852.
- Colby, C. L., Gattass, R., Olson, C. R., and Gross, C. G. (1988). Topographical organization of cortical afferents to extrastriate visual area PO in the macaque: a dual tracer study. *Journal of Comparative Neurology* **269**, 392-413.
- Conti, P. and Beaubaton, D. (1980). Role of structured visual field and visual reafference in accuracy of pointing movements. *Percept. Mot. Skills* **50**, 239-244.
- Crammond, D. J. and Kalaska, J. F. (1994). Modulation of preparatory neuronal activity in dorsal premotor cortex due to stimulus-response compatibility. *Journal of Neurophysiology* **71**, 1281-1284.
- Crammond, D. J. and Kalaska, J. F. (1996). Differential relation of discharge in primary motor cortex and premotor cortex to movements versus actively maintained postures during a reaching task. *Experimental Brain Research* **108**, 45-61.
- Critchley, M. (1966). The parietal lobes. (Hafner: New York.)
- Crutcher, M. D. and Alexander, G. E. (1990). Movement-related neuronal activity selectively coding either direction or muscle pattern in three motor areas of the monkey. *Journal of Neurophysiology* **64**, 151-163.

- Dassonville, P., Schlag, J., and Schlag-Rey, M. (1995). The use of egocentric and exocentric location cues in saccadic programming. *Vision Research* **35**, 2191-2199.
- de Jong, B. M., Frackowiak, R. S., Willemsen, A. T., and Paans, A. M. (1999). The distribution of cerebral activity related to visuomotor coordination indicating perceptual and executional specialization. *Brain Research Cognitive Brain Research* **8**, 45-59.
- de Jong, P. T., de Jong, J. M., Cohen, B., and Jongkees, L. B. (1977). Ataxia and nystagmus induced by injection of local anesthetics in the Neck. *Ann. Neurol.* **1**, 240-246.
- Deacon, T. W. (1992). Cortical connections of the inferior arcuate sulcus cortex in the macaque brain. *Brain Research* **573**, 8-26.
- Deiber, M. P., Wise, S. P., Honda, M., Catalan, M. J., Grafman, J., and Hallett, M. (1997). Frontal and parietal networks for conditional motor learning: a positron emission tomography study. *Journal of Neurophysiology* **78**, 977-991.
- Desimone, R., Schein, S. J., Moran, J., and Ungerleider, L. G. (1985). Contour, color and shape analysis beyond the striate cortex. *Vision Res.* **25**, 441-452.
- Desmurget, M., Epstein, C. M., Turner, R. S., Prablanc, C., Alexander, G. E., and Grafton, S. T. (1999). Role of the posterior parietal cortex in updating reaching movements to a visual target. *Nature Neuroscience* **2**, 563-567.
- Desmurget, M., Jordan, M., Prablanc, C., and Jeannerod, M. (1997a). Constrained and unconstrained movements involve different control strategies. *Journal of Neurophysiology* **77**, 1644-1650.
- Desmurget, M., Pélisson, D., Rossetti, Y., and Prablanc, C. (1998). From eye to hand: planning goal-directed movements. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **22**, 761-788.
- Desmurget, M. and Prablanc, C. (1997). Postural control of three-dimensional prehension movements. *Journal of Neurophysiology* **77**, 452-464.
- Desmurget, M., Prablanc, C., Rossetti, Y., Arzi, M., Paulignan, Y., Urquizar, C., and Mignot, J. C. (1995a). Postural and synergic control for three-dimensional movements of reaching and grasping. *Journal of Neurophysiology* **74**, 905-910.
- Desmurget, M., Rossetti, Y., Jordan, M., Meckler, C., and Prablanc, C. (1997b). Viewing the hand prior to movement improves accuracy of pointing performed toward the unseen contralateral hand. *Experimental Brain Research* **115**, 180-186.
- Desmurget, M., Rossetti, Y., Prablanc, C., Stelmach, G. E., and Jeannerod, M. (1995b). Representation of hand position prior to movement and motor variability. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* **73**, 262-272.
- di Pellegrino, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., and Rizzolatti, G. (1992). Understanding motor events: a neurophysiological study. *Experimental Brain Research* **91**, 176-180.
- di Pellegrino, G. and Wise, S. P. (1993). Effects of attention on visuomotor activity in the premotor and prefrontal cortex of a primate. *Somatosensory and Motor Research* **10**, 245-262.
- Distler, C., Boussaoud, D., Desimone, R., and Ungerleider, L. G. (1993). Cortical connections of inferior temporal area TEO in macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology* **334**, 125-150.
- DiZio, P. and Lackner, J. R. (1995). Motor adaptation to Coriolis force perturbations of reaching movements: endpoint but not trajectory adaptation transfers to the nonexposed arm. *Journal of Neurophysiology* **74**, 1787-1792.
- Dobkins, K. R. and Albright, T. D. (1994). What happens if it changes color when it moves?: the nature of chromatic input to macaque visual area MT. *Journal of Neuroscience* **14**, 4854-4870.
- Donchin, O. (1999). Primary and supplementary cortex in bimanual movements: a study of cortical physiology. Ph.D. Hebrew university
- Donchin, O., de Oliveira, S. C., and Vaadia, E. (1999). Who tells one hand what the other is doing: the neurophysiology of bimanual movements. *Neuron* **23**, 15-18.

- Donchin, O., Gribova, A., Steinberg, O., Bergman, H., and Vaadia, E. (1998). Primary motor cortex is involved in bimanual coordination. *Nature* **395**, 274-278.
- Dubner, R. and Zeki, S. M. (1971). Response properties and receptive fields of cells in an anatomically defined region of the superior temporal sulcus in the monkey. *Brain Research* **35**, 528-532.
- Duhamel, J. R., Bremmer, F., BenHamed, S., and Graf, W. (1997). Spatial invariance of visual receptive fields in parietal cortex neurons. *Nature* **389**, 845-848.
- Duhamel, J. R., Colby, C. L., and Goldberg, M. E. (1992). The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. *Science* **255**, 90-92.
- Duhamel, J. R., Colby, C. L., and Goldberg, M. E. (1998). Ventral intraparietal area of the macaque: congruent visual and somatic response properties. *Journal of Neurophysiology* **79**, 126-136.
- Dum, R. P. and Strick, P. L. (1991). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *Journal of Neuroscience* **11**, 667-689.
- Dum, R. P. and Strick, P. L. (1996). Spinal cord terminations of the medial wall motor areas in macaque monkeys. *Journal of Neuroscience* **16**, 6513-6525.
- Dursteler, M. R. and Wurtz, R. H. (1988). Pursuit and optokinetic deficits following chemical lesions of cortical areas MT and MST. *Journal of Neurophysiology* **60**, 940-965.
- Ehrsson, H. H., Fagergren, E., Jonsson, T., Westling, G., Johansson, R. S., and Forssberg, H. (2000). Cortical activity in precision- versus power-grip tasks: an fMRI study. *Journal of Neurophysiology* **83**, 528-536.
- Endo, H., Kizuka, T., Masuda, T., and Takeda, T. (1999). Automatic activation in the human primary motor cortex synchronized with movement preparation. *Brain Research Cognitive Brain Research* **8**, 229-239.
- Eskandar, E. N. and Assad, J. A. (1999). Dissociation of visual, motor and predictive signals in parietal cortex during visual guidance. *Nature Neuroscience* **2**, 88-93.
- Evarts, E. V. (1966). Pyramidal tract activity associated with a conditioned hand movement in the monkey. *Journal of Neurophysiology* **29**, 1011-1027.
- Evarts, E. V. (1967). Representation of movements and muscles by pyramidal tract neurons of the precentral motor cortex. In 'Neurophysiological basis of normal and abnormal motor activities'. (M. D. Yahr, D. P. Purpura Eds.)
- Evarts, E. V. (1968). Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *Journal of Neurophysiology* **31**, 14-27.
- Evarts, E. V. (1969). Activity of pyramidal tract neurons during postural fixation. *Journal of Neurophysiology* **32**, 375-385.
- Evarts, E. V. (1972). Activity of motor cortex neurons in association with learned movement. *Int. J. Neurosci.* **3**, 113-124.
- Evarts, E. V. (1975). Activity of cerebral neurons in relation to movement. In 'The nervous system, vol. 1. The basic neurosciences.'. (Ed. D. B. Tower.) pp. 221-223.
- Evarts, E. V., Bizzi, E., Burke, R. E., DeLong, M. R., and Thach, W. T. (1971). Central control of movement. *Neurosci. Res. Prog. Bull.* **9**, 1-170.
- Evarts, E. V., Fromm, C., Kroller, J., and Jennings, V. A. (1983). Motor cortex control of finely graded forces. *Journal of Neurophysiology* **49**, 1199-1215.
- Evarts, E. V. and Fromm, Ch. (1977). Sensory responses in motor cortex neurons during precise motor control. *Neuroscience Letters* **5**, 267-272.
- Faugier-Grimaud, S., Frenois, C., and Peronnet, F. (1985). Effects of posterior parietal lesions on visually guided movements in monkeys. *Experimental Brain Research* **59**, 125-138.

- Faugier-Grimaud, S., Frenois, C., and Stein, D. G. (1978). Effects of posterior parietal lesions on visually guided behavior in monkeys. *Neuropsychologia* **16**, 151-168.
- Feldman, A. G. (1986). Once more on the equilibrium-point hypothesis (L model) for motor control. *Journal of Motor Behavior* **18**, 17-54.
- Feldman, A. G. and Levin, M. F. (1995). The origin and use of positional frames of reference in motor control. *Behavioural and Brain Sciences* **18**, 723-806.
- Felleman, D. J. and Van Essen, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex* **1**, 1-47.
- Ferraina, S. and Bianchi, L. (1994). Posterior parietal cortex: functional properties of neurons in area 5 during an instructed-delay reaching task within different parts of space. *Experimental Brain Research* **99**, 175-178.
- Ferraina, S., Garasto, M. R., Battaglia-Mayer, A., Ferraresi, P., Johnson, P. B., Lacquaniti, F., and Caminiti, R. (1997a). Visual control of hand-reaching movement: activity in parietal area 7m. *European Journal of Neuroscience* **9**, 1090-1095.
- Ferraina, S., Johnson, P. B., Garasto, M. R., Battaglia-Mayer, A., Ercolani, L., Bianchi, L., Lacquaniti, F., and Caminiti, R. (1997b). Combination of hand and gaze signals during reaching: activity in parietal area 7 m of the monkey. *Journal of Neurophysiology* **77**, 1034-1038.
- Fetz, E. E. and Cheney, P. D. (1978). Muscle fields of primate corticomotoneuronal cells. *Journal de Physiologie (Paris)* **74**, 239-245.
- Fetz, E. E., Cheney, P. D., and German, D. C. (1976). Corticomotoneuronal connections of precentral cells detected by postspike averages of EMG activity in behaving monkeys. *Brain Research* **114**, 505-510.
- Fink, G. R., Dolan, R. J., Halligan, P. W., Marshall, J. C., and Frith, C. D. (1997a). Space-based and object-based visual attention: shared and specific neural domains. *Brain* **120**, 2013-2028.
- Fink, G. R., Frackowiak, R. S., Pietrzyk, U., and Passingham, R. E. (1997b). Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *Journal of Neurophysiology* **77**, 2164-2174.
- Flament, D., Onstott, D., Fu, Q. G., and Ebner, T. J. (1993). Distance- and error-related discharge of cells in premotor cortex of rhesus monkeys. *Neuroscience Letters* **153**, 144-148.
- Flanders, M., Helms Tillery, S. I., and Soechting, J. F. (1992). Early stages in a sensorimotor transformation. *Behavioural and Brain Sciences* **15**, 309-362.
- Flash, T. (1987). The control of hand equilibrium trajectories in multi-joint arm movements. *Biological Cybernetics* **57**, 257-274.
- Fogassi, L., Gallese, V., di Pellegrino, G., Fadiga, L., Gentilucci, M., Luppino, G., Matelli, M., Pedotti, A., and Rizzolatti, G. (1992). Space coding by premotor cortex. *Experimental Brain Research* **89**, 686-690.
- Fogassi, L., Gallese, V., Fadiga, L., Luppino, G., Matelli, M., and Rizzolatti, G. (1996). Coding of peripersonal space in inferior premotor cortex (area F4). *Journal of Neurophysiology* **76**, 141-157.
- Fortier, P. A., Kalaska, J. F., and Smith, A. M. (1989). Cerebellar neuronal activity related to whole-arm reaching movements in the monkey. *Journal of Neurophysiology* **62**, 198-211.
- Frens, M. A. and Erkelens, C. J. (1991). Coordination of hand movements and saccades: evidence for a common and a separate pathway. *Experimental Brain Research* **85**, 682-690.
- Freund, H. J. and Hummelsheim, H. (1985). Lesions of premotor cortex in man. *Brain* **108** (Pt 3), 697-733.
- Fries, W. (1985). Inputs from motor and premotor cortex to the superior colliculus of the macaque monkey. *Behavioural Brain Research* **18**, 95-105.
- Fromm, C. (1983). Changes of steady state activity in motor cortex consistent with the length-tension relation of muscle. *Pflugers. Arch.* **398**, 318-323.

- Fromm, C., Wise, S. P., and Evarts, E. V. (1984). Sensory response properties of pyramidal tract neurons in the precentral motor cortex and postcentral gyrus of the rhesus monkey. *Experimental Brain Research* **54**, 177-185.
- Fu, Q.-G., Flament, D., Coltz, J. D., and Ebner, T. J. (1995). Temporal encoding of movement kinematics in the discharge of primate primary motor and premotor neurons. *Journal of Neurophysiology* **73**, 836-854.
- Fu, Q.-G., Suarez, J. I., and Ebner, T. J. (1993). Neuronal specification of direction and distance during reaching movements in the superior precentral premotor area and primary motor cortex of monkeys. *Journal of Neurophysiology* **70**, 2097-2116.
- Fuchs, A. F. and Phillips, J. O. (1989). Association cortex. In 'Textbook of physiology. Vol.1. Excitable cells and neurophysiology'. (H. D. Patton, A. F. Fuchs, B. Hille, A. M. Scher, R. Steiner Eds.) pp. 663-692.
- Fuchs, A. F. and Robinson, D. A. (1966). A method for measuring horizontal and vertical eye movement chronically in the monkey. *Journal of Applied Physiology* **21**, 1068-1070.
- Fulton, J. F. (1935). A note on the definition of the "motor" and "premotor" areas. *Brain* **58**, 311-316.
- Fuster, J. M., Bauer, R. H., and Jervey, J. P. (1981). Effects of cooling inferotemporal cortex on performance of visual memory tasks. *Experimental Neurology* **71**, 398-409.
- Fuster, J. M. and Jervey, J. P. (1981). Inferotemporal neurons distinguish and retain behaviorally relevant features of visual stimuli. *Science* **212**, 952-955.
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., Luppino, G., and Murata, A. (1997). A parieto-frontal circuit for hand grasping movements in the monkey: evidence from reversible inactivation experiments. In 'Parietal lobe contribution to orientation in 3D space'. (P. Thier, H. O. Karnath Eds.) pp. 255-271.
- Gallese, V., Murata, A., Kaseda, M., Niki, N., and Sakata, H. (1994). Deficit of hand preshaping after muscimol injection in monkey parietal cortex. *NeuroReport* **5**, 1525-1529.
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., and Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain* **119** (Pt 2), 593-609.
- Galletti, C. and Battaglini, P. P. (1989). Gaze-dependent visual neurons in area V3A of monkey prestriate cortex. *Journal of Neuroscience* **9**, 1112-1125.
- Galletti, C., Battaglini, P. P., and Fattori, P. (1991). Functional properties of neurons in the anterior bank of the parieto-occipital sulcus of the macaque monkey. *European Journal of Neuroscience* **3**, 452-461.
- Galletti, C., Battaglini, P. P., and Fattori, P. (1993). Parietal neurons encoding spatial locations in craniotopic coordinates. *Experimental Brain Research* **96**, 221-229.
- Galletti, C., Battaglini, P. P., and Fattori, P. (1995). Eye position influence on the parieto-occipital area PO (V6) of the macaque monkey. *European Journal of Neuroscience* **7**, 2486-2501.
- Galletti, C., Fattori, P., Battaglini, P. P., Shipp, S., and Zeki, S. (1996). Functional demarcation of a border between areas V6 and V6A in the superior parietal gyrus of the macaque monkey. *Supplement . . . to the European Journal of Neuroscience* **8**, 30-52.
- Galletti, C., Fattori, P., Gamberini, M., and Kutz, D. F. (1999a). The cortical visual area V6: brain location and visual topography. *European Journal of Neuroscience* **11**, 3922-3936.
- Galletti, C., Fattori, P., Kutz, D. F., and Gamberini, M. (1999b). Brain location and visual topography of cortical area V6A in the macaque monkey. *European Journal of Neuroscience* **11**, 575-582.
- Gardner, E. P., Ro, J. Y., Debowy, D., and Ghosh, S. (1999). Facilitation of neuronal activity in somatosensory and posterior parietal cortex during prehension. *Experimental Brain Research* **127**, 329-354.
- Gauthier, G. M., Nommay, D., and Vercher, J. L. (1990a). Ocular muscle proprioception and visual localization of targets in man. *Brain* **113**, 1857-1871.
- Gauthier, G. M., Nommay, D., and Vercher, J. L. (1990b). The role of ocular muscle proprioception in visual localization of targets. *Science* **249**, 58-61.

- Gauthier, G. M., Vercher, J. L., and Blouin, J. (1995). Egocentric visual target position and velocity coding: role of ocular muscle proprioception. *Ann. Biomed. Eng* **23**, 423-435.
- Gegenfurtner, K. R. and Hawken, M. J. (1996). Interaction of motion and color in the visual pathways. *Trends in Neuroscience* **19**, 394-401.
- Gentilucci, M., Fogassi, L., Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. M., and Rizzolatti, G. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. I. Somatotopy and the control of proximal movements. *Experimental Brain Research* **71**, 475-490.
- Gentilucci, M., Scandolara, C., Pigarev, I. N., and Rizzolatti, G. (1983). Visual responses in the postarcuate cortex (area 6) of the monkey that are independent of eye position. *Experimental Brain Research* **50**, 464-468.
- Georgopoulos, A. P. (1995). Current issues in directional motor control. *Trends in Neurosciences* **18**, 506-510.
- Georgopoulos, A. P. (1996). Arm movements in monkeys: behavior and neurophysiology. *Journal of Comparative Physiology. A, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology* **179**, 603-612.
- Georgopoulos, A. P., Caminiti, R., and Kalaska, J. F. (1984). Static spatial effects in motor cortex and area 5: quantitative relations in a two-dimensional space. *Experimental Brain Research* **54**, 446-454.
- Georgopoulos, A. P., Crutcher, M. D., and Schwartz, A. B. (1989). Cognitive spatial-motor processes. 3. Motor cortical prediction of movement direction during an instructed delay period. *Experimental Brain Research* **75**, 183-194.
- Georgopoulos, A. P., Kalaska, J. F., Caminiti, R., and Massey, J. T. (1982). On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *Journal of Neuroscience* **2**, 1527-1537.
- Georgopoulos, A. P., Kalaska, J. F., Caminiti, R., and Massey, J. T. (1983). Interruption of motor cortical discharge subserving aimed arm movements. *Experimental Brain Research* **49**, 327-340.
- Georgopoulos, A. P., Kettner, R. E., and Schwartz, A. B. (1988). Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. II. Coding of the direction of movement by a neuronal population. *Journal of Neuroscience* **8**, 2928-2937.
- Georgopoulos, A. P., Schwartz, A. B., and Kettner, R. E. (1986). Neuronal population coding of movement direction. *Science* **233**, 1416-1419.
- Germain, L. and Lamarre, Y. (1993). Neuronal activity in the motor and premotor cortices before and after learning the associations between auditory stimuli and motor responses. *Brain Research* **611**, 175-179.
- Geyer, S., Matelli, M., Luppino, G., Schleicher, A., Jansen, Y., Palomero-Gallagher, N., and Zilles, K. (1998). Receptor autoradiographic mapping of the mesial motor and premotor cortex of the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology* **397**, 231-250.
- Ghez, C., Gordon, J., and Ghilardi, M. F. (1995). Impairments of reaching movements in patients without proprioception. II. Effects of visual information on accuracy. *Journal of Neurophysiology* **73**, 361-372.
- Ghilardi, M. F., Gordon, J., and Ghez, C. (1995). Learning a visuomotor transformation in a local area of work space produces directional biases in other areas. *Journal of Neurophysiology* **73**, 2535-2539.
- Ghosh, S., Brinkman, C., and Porter, R. (1987). A quantitative study of the distribution of neurons projecting to the precentral motor cortex in the monkey (M. fascicularis). *Journal of Comparative Neurology* **259**, 424-444.
- Ghosh, S. and Gattera, R. (1995). A comparison of the ipsilateral cortical projections to the dorsal and ventral subdivisions of the macaque premotor cortex. *Somatosensory and Motor Research* **12**, 359-378.
- Giszter, S. F., Mussa-Ivaldi, F. A., and Bizzi, E. (1993). Convergent force fields organized in the frog's spinal cord. *Journal of Neuroscience* **13**, 467-491.
- Gitelman, D. R., Nobre, A. C., Parrish, T. B., LaBar, K. S., Kim, Y. H., Meyer, J. R., and Mesulam, M. (1999). A large-scale distributed network for covert spatial attention: further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls. *Brain* **122** (Pt 6), 1093-1106.

- Gnadt, J. W. and Andersen, R. A. (1988). Memory related motor planning activity in posterior parietal cortex of macaque. *Experimental Brain Research* **70**, 216-220.
- Godschalk, M., Lemon, R. N., Kuypers, H. G., and Runday, H. K. (1984). Cortical afferents and efferents of monkey postarcuate area: an anatomical and electrophysiological study. *Experimental Brain Research* **56**, 410-424.
- Godschalk, M., Lemon, R. N., Kuypers, H. G., and van der Steen, J. (1985). The involvement of monkey premotor cortex neurones in preparation of visually cued arm movements. *Behavioural Brain Research* **18**, 143-157.
- Godschalk, M., Lemon, R. N., Nijs, H. G., and Kuypers, H. G. (1981). Behaviour of neurons in monkey peri-arcuate and precentral cortex before and during visually guided arm and hand movements. *Experimental Brain Research* **44**, 113-116.
- Godschalk, M., Mitz, A. R., van Duin, B., and van der Burg, H. (1995). Somatotopy of monkey premotor cortex examined with microstimulation. *Neuroscience Research* **23**, 269-279.
- Goerres, G. W., Samuel, M., Jenkins, I. H., and Brooks, D. J. (1998). Cerebral control of unimanual and bimanual movements: an H2(15)O PET study. *NeuroReport* **9**, 3631-3638.
- Goodale, M. A., Meenan, J. P., Bulthoff, H. H., Nicolle, D. A., Murphy, K. J., and Racicot, C. I. (1994). Separate neural pathways for the visual analysis of object shape in perception and prehension. *Current Biology* **4**, 604-610.
- Goodale, M. A. and Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences* **15**, 20-25.
- Gordon, J., Ghilardi, M. F., and Ghez, C. (1994). Accuracy of planar reaching movements. I. Independence of direction and extent variability. *Experimental Brain Research* **99**, 97-111.
- Gottlieb, J. P., Kusunoki, M., and Goldberg, M. E. (1998). The representation of visual salience in monkey parietal cortex. *Nature* **391**, 481-484.
- Grafton, S. T., Arbib, M. A., Fadiga, L., and Rizzolatti, G. (1996a). Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. 2. Observation compared with imagination. *Experimental Brain Research* **112**, 103-111.
- Grafton, S. T., Fagg, A. H., and Arbib, M. A. (1998a). Dorsal premotor cortex and conditional movement selection: A PET functional mapping study. *Journal of Neurophysiology* **79**, 1092-1097.
- Grafton, S. T., Fagg, A. H., Woods, R. P., and Arbib, M. A. (1996b). Functional anatomy of pointing and grasping in humans. *Cerebral Cortex* **6**, 226-237.
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., and Ivry, R. B. (1998b). Abstract and effector-specific representations of motor sequences identified with PET. *Journal of Neuroscience* **18**, 9420-9428.
- Graziano, M. S. and Gross, C. G. (1998a). Spatial maps for the control of movement. *Current Opinion in Neurobiology* **8**, 195-201.
- Graziano, M. S. and Gross, C. G. (1998b). Visual responses with and without fixation: neurons in premotor cortex encode spatial locations independently of eye position. *Experimental Brain Research* **118**, 373-380.
- Graziano, M. S., Hu, X. T., and Gross, C. G. (1997a). Coding the locations of objects in the dark. *Science* **277**, 239-241.
- Graziano, M. S., Hu, X. T., and Gross, C. G. (1997b). Visuospatial properties of ventral premotor cortex. *Journal of Neurophysiology* **77**, 2268-2292.
- Graziano, M. S., Yap, G. S., and Gross, C. G. (1994). Coding of visual space by premotor neurons. *Science* **266**, 1054-1057.
- Grunewald, A., Linden, J. F., and Andersen, R. A. (1999). Responses to auditory stimuli in macaque lateral intraparietal area. I. Effects of training. *Journal of Neurophysiology* **82**, 330-342.
- Guo, K. and Li, C. Y. (1997). Eye position-dependent activation of neurones in striate cortex of macaque. *NeuroReport* **8**, 1405-1409.

- Guthrie, B. L., Porter, J. D., and Sparks, D. L. (1983). Corollary discharge provides accurate eye position information to the oculomotor system. *Science* **221**, 1193-1195.
- Haaxma, R. and Kuypers, H. G. (1975). Intrahemispheric cortical connexions and visual guidance of hand and finger movements in the rhesus monkey. *Brain* **98**, 239-260.
- Hallett, P. E. and Lightstone, A. D. (1976). Saccadic eye movements towards stimuli triggered by prior saccades. *Vision Research* **16**, 99-106.
- Halsband, U. and Freund, H. J. (1990). Premotor cortex and conditional motor learning in man. *Brain* **113** (Pt 1), 207-222.
- Halsband, U. and Passingham, R. (1982). The role of premotor and parietal cortex in the direction of action. *Brain Research* **240**, 368-372.
- Halsband, U. and Passingham, R. E. (1985). Premotor cortex and the conditions for movement in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Behavioural Brain Research* **18**, 269-277.
- Hamada, I. and Kubota, K. (1979). Monkey pyramidal tract neurons and changes of movement parameters in visual tracking. *Brain Research Bulletin* **4**, 249-257.
- Hartje, W. and Ettlinger, G. (1973). Reaching in light and dark after unilateral posterior parietal ablations in the monkey. *Cortex* **9**, 346-354.
- Hartmann-von Monakow, K., Akert, K., and Künzle, H. (1978). Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Experimental Brain Research* **33**, 395-403.
- Hartmann-von Monakow, K., Akert, K., and Künzle, H. (1979). Projections of precentral and premotor cortex to the red nucleus and other midbrain areas in *Macaca fascicularis*. *Experimental Brain Research* **34**, 91-105.
- Hartmann-von Monakow, K., Akert, K., and Künzle, H. (1981). Projection of precentral, premotor and prefrontal cortex to the basilar pontine grey and to nucleus reticularis tegmenti pontis in the monkey (*Macaca fascicularis*). *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* **129**, 189-208.
- Hawken, M. J., Gegenfurtner, K. R., and Tang, C. (1994). Contrast dependence of colour and luminance motion mechanisms in human vision. *Nature* **367**, 268-270.
- Hayhoe, M., Lachter, J., and Moller, P. (1992). Spatial memory and integration across saccadic eye movements. In 'Eye movements and visual cognition'. (Ed. K. Rayner.) pp. 130-145.
- He, S. Q., Dum, R. P., and Strick, P. L. (1993). Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *Journal of Neuroscience* **13**, 952-980.
- Heilman, K. M., Pandya, D. N., and Geschwind, N. (1970). Trimodal inattention following parietal lobe ablations. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* **95**, 259-261.
- Hepp-Reymond, M. C., Husler, E. J., Maier, M. A., and Qi, H. X. (1994). Force-related neuronal activity in two regions of the primate ventral premotor cortex. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* **72**, 571-579.
- Hepp-Reymond, M. C., Kirkpatrick-Tanner, M., Gabernet, L., Qi, H. X., and Weber, B. (1999). Context-dependent force coding in motor and premotor cortical areas. *Experimental Brain Research* **128**, 123-133.
- Hepp-Reymond, M. C., Wyss, U. R., and Anner, R. (1978). Neuronal coding of static force in the primate motor cortex. *Journal de Physiologie (Paris)* **74**, 287-291.
- Heuer, H. and Sangals, J. (1998). Task-dependent mixtures of coordinate systems in visuomotor transformations. *Experimental Brain Research* **119**, 224-236.
- Heywood, C. A. and Cowey, A. (1987). On the role of cortical area V4 in the discrimination of hue and pattern in macaque monkeys. *Journal of Neuroscience* **7**, 2601-2617.
- Hoffman, D. S. and Strick, P. L. (1995). Effects of a primary motor cortex lesion on step-tracking movements of the wrist. *Journal of Neurophysiology* **73**, 891-895.

- Holsapple, J. W., Preston, J. B., and Strick, P. L. (1991). The origin of thalamic inputs to the "hand" representation in the primary motor cortex. *Journal of Neuroscience* **11**, 2644-2654.
- Hore, J., Watts, S., and Vilis, T. (1992). Constraints on arm position when pointing in three dimensions: Donders' law and the Fick gimbal strategy. *Journal of Neurophysiology* **68**, 374-383.
- Howard, I. P. (1982). Human visual orientation. (J. Wiley: Chichester Eng.)
- Huerta, M. F., Krubitzer, L. A., and Kaas, J. H. (1986). Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys: I. Subcortical connections. *Journal of Comparative Neurology* **253**, 415-439.
- Hummelsheim, H., Bianchetti, M., Wiesendanger, M., and Wiesendanger, R. (1988). Sensory inputs to the agranular motor fields: a comparison between precentral, supplementary-motor and premotor areas in the monkey. *Experimental Brain Research* **69**, 289-298.
- Humphrey, D. R. (1972). Relating motor cortex spike trains to measures of motor performance. *Brain Research* **40**, 7-18.
- Humphrey, D. R., Schmidt, E. M., and Thompson, W. D. (1970). Predicting measures of motor performance from multiple cortical spike trains. *Science* **170**, 758-762.
- Hyvärinen, J. (1982a). Posterior parietal lobe of the primate brain. *Physiol Rev.* **62**, 1060-1129.
- Hyvärinen, J. (1982b). The parietal cortex of monkey and man. (Springer-Verlag: Berlin.)
- Hyvärinen, J. and Poranen, A. (1974). Function of the parietal associative area 7 as revealed from cellular discharges in alert monkeys. *Brain* **97**, 673-692.
- Imanaka, K. and Abernethy, B. (1992). Cognitive strategies and short-term memory for movement distance and location. *Q. J. Exp. Psychol. [A]* **45**, 669-700.
- Ingvar, D. H. and Philipson, L. (1977). Distribution of cerebral blood flow in the dominant hemisphere during motor ideation and motor performance. *Ann. Neurol.* **2**, 230-237.
- Inoue, K., Kawashima, R., Satoh, K., Kinomura, S., Goto, R., Sugiura, M., Ito, M., and Fukuda, H. (1997). Activity in the parietal area during visuomotor learning with optical rotation. *NeuroReport* **8**, 3979-3983.
- Iriki, A., Tanaka, M., and Iwamura, Y. (1996). Coding of modified body schema during tool use by macaque postcentral neurones. *NeuroReport* **7**, 2325-2330.
- Jacobs, L. (1980). Visual allesthesia. *Neurology* **30**, 1059-1063.
- Jancke, L., Peters, M., Schlaug, G., Posse, S., Steinmetz, H., and Muller-Gartner, H. (1998). Differential magnetic resonance signal change in human sensorimotor cortex to finger movements of different rate of the dominant and subdominant hand. *Brain Research Cognitive Brain Research* **6**, 279-284.
- Jeannerod, M. (1981). Intersegmental coordination during reaching at natural visual objects. In 'Attention and performance IX'. (A. D. Baddeley, J. Long Eds.) pp. 153-169.
- Jeannerod, M. (1984). The timing of natural prehension movements. *Journal of Motor Behavior* **16**, 235-254.
- Jeannerod, M. (1988). The neural and behavioural organization of goal-directed movements. (Clarendon Press: Oxford England.)
- Jeannerod, M. (1990). Attention and performance XIII: motor representation and control. (Erlbaum: Hillsdale, N.J.)
- Jeannerod, M., Arbib, M. A., Rizzolatti, G., and Sakata, H. (1995). Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends in Neurosciences* **18**, 314-320.
- Jeannerod, M. and Biguer, B. (1982). Visuomotor mechanisms in reaching within extrapersonal space. In 'Analysis of visual behavior'. (D. Ingle, M. A. Goodale, R. J. W. Mansfield Eds.) pp. 387-409.

- Jeannerod, M., Decety, J., and Michel, F. (1994). Impairment of grasping movements following a bilateral posterior parietal lesion. *Neuropsychologia* **32**, 369-380.
- Johnson, P. B. and Ferraina, S. (1996). Cortical networks for visual reaching: intrinsic frontal lobe connectivity. *European Journal of Neuroscience* **8**, 1358-1362.
- Johnson, P. B., Ferraina, S., Bianchi, L., and Caminiti, R. (1996). Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cerebral Cortex* **6**, 102-119.
- Johnson, P. B., Ferraina, S., and Caminiti, R. (1993). Cortical networks for visual reaching. *Experimental Brain Research* **97**, 361-365.
- Johnson, P. B., Ferraina, S., Garasto, M. R., Battaglia-Mayer, A., Ercolani, L., Burnod, Y., and Caminiti, R. (1997). From vision to movement: cortico-cortical connections and combinatorial properties of reaching related neurons in parietal areas V6 and V6A. In 'Parietal lobe contributions to orientation in 3D space'. (P. Thier, H. O. Karnath Eds.) pp. 221-236.
- Jones, E. G., Coulter, J. D., and Hendry, S. H. (1978). Intracortical connectivity of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *Journal of Comparative Neurology* **181**, 291-347.
- Kakei, S., Hoffman, D. S., and Strick, P. L. (1999). Muscle and movement representations in the primary motor cortex. *Science* **285**, 2136-2139.
- Kalaska, J. F. (1991). In 'Motor control: concepts and issues'. (D. R. Humphrey, H.-J. Freund Eds.) pp. 307-330.
- Kalaska, J. F. (1996). Parietal cortex area 5 and visuomotor behavior. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* **74**, 483-498.
- Kalaska, J. F., Caminiti, R., and Georgopoulos, A. P. (1983). Cortical mechanisms related to the direction of two-dimensional arm movements: relations in parietal area 5 and comparison with motor cortex. *Experimental Brain Research* **51**, 247-260.
- Kalaska, J. F., Cohen, D. A., Hyde, M. L., and Prud'homme, M. (1989). A comparison of movement direction-related versus load direction-related activity in primate motor cortex, using a two-dimensional reaching task. *Journal of Neuroscience* **9**, 2080-2102.
- Kalaska, J. F. and Crammond, D. J. (1992). Cerebral cortical mechanisms of reaching movements. *Science* **255**, 1517-1523.
- Kalaska, J. F. and Crammond, D. J. (1995). Deciding not to GO: neuronal correlates of response selection in a GO/NOGO task in primate premotor and parietal cortex. *Cerebral Cortex* **5**, 410-428.
- Kalaska, J. F., Scott, S. H., Cisek, P., and Sergio, L. E. (1997). Cortical control of reaching movements. *Current Opinion in Neurobiology* **7**, 849-859.
- Kamakura, N., Matsuo, M., Ishii, H., Mitsuboshi, F., and Miura, Y. (1980). Patterns of static prehension in normal hands. *Am. J. Occup. Ther.* **34**, 437-445.
- Karnath, H. O., Sievering, D., and Fetter, M. (1994). The interactive contribution of neck muscle proprioception and vestibular stimulation to subjective "straight ahead" orientation in man. *Experimental Brain Research* **101**, 140-146.
- Kawato, M. (1993). Optimization and learning in neural networks for formation and control of coordinated movements. In 'Attention and performance XIV. Synergies in experimental psychology, artificial intelligence and cognitive neuroscience'. (D. E. Meyer, S. Kornblum Eds.) pp. 821-849.
- Kazennikov, O., Hyland, B., Corboz, M., Babalian, A., Rouiller, E. M., and Wiesendanger, M. (1999). Neural activity of supplementary and primary motor areas in monkeys and its relation to bimanual and unimanual movement sequences. *Neuroscience* **89**, 661-674.
- Kazennikov, O., Hyland, B., Wicki, U., Perrig, S., Rouiller, E. M., and Wiesendanger, M. (1998). Effects of lesions in the mesial frontal cortex on bimanual co-ordination in monkeys. *Neuroscience* **85**, 703-716.
- Keller, E. L. and Robinson, D. A. (1971). Absence of a stretch reflex in extraocular muscles of the monkey. *Journal of Neurophysiology* **34**, 908-919.

- Kennard, M. A., Viets, H. R., and Fulton, J. F. (1934). The syndrome of the premotor cortex in man: impairment of skilled movements, forced grasping, spasticity and vasomotor disturbance. *Brain* **57**, 69-84.
- Kermadi, I. and Boussaoud, D. (1995). Role of the primate striatum in attention and sensorimotor processes: comparison with premotor cortex. *NeuroReport* **6**, 1177-1181.
- Kermadi, I., Liu, Y., and Rouiller, E. M. (2000). Do bimanual motor actions involve the dorsal premotor (PMd), cingulate (CMA) and posterior parietal (PPC) cortices? Comparison with primary and supplementary motor cortical areas. *Somatosensory and Motor Research* **17**, 255-271.
- Kermadi, I., Liu, Y., Tempini, A., Calciati, E., and Rouiller, E. M. (1998). Neuronal activity in the primate supplementary motor area and the primary motor cortex in relation to spatio-temporal bimanual coordination. *Somatosensory and Motor Research* **15**, 287-308.
- Kermadi, I., Liu, Y., Tempini, A., and Rouiller, E. M. (1997). Effects of reversible inactivation of the supplementary motor area (SMA) on unimanual grasp and bimanual pull and grasp performance in monkeys. *Somatosensory and Motor Research* **14**, 268-280.
- Kertzman, C., Schwarz, U., Zeffiro, T. A., and Hallett, M. (1997). The role of posterior parietal cortex in visually guided reaching movements in humans. *Experimental Brain Research* **114**, 170-183.
- Kobatake, E. and Tanaka, K. (1994). Neuronal selectivities to complex object features in the ventral visual pathway of the macaque cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* **71**, 856-867.
- Kohler, S., Kapur, S., Moscovitch, M., Winocur, G., and Houle, S. (1995). Dissociation of pathways for object and spatial vision: a PET study in humans. *NeuroReport* **6**, 1865-1868.
- Kritikos, A., Jackson, G. M., and Jackson, S. R. (1998). The influence of initial hand posture on the expression of prehension parameters. *Experimental Brain Research* **119**, 9-16.
- Kubota, K. and Hamada, I. (1978). Visual tracking and neuron activity in the post-arcuate area in monkeys. *Journal de Physiologie (Paris)* **74**, 297-312.
- Kurata, K. (1991). Corticocortical inputs to the dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of macaque monkeys. *Neuroscience Research* **12**, 263-280.
- Kurata, K. (1993). Premotor cortex of monkeys: set- and movement-related activity reflecting amplitude and direction of wrist movements. *Journal of Neurophysiology* **69**, 187-200.
- Kurata, K. (1994). Site of origin of projections from the thalamus to dorsal versus ventral aspects of the premotor cortex of monkeys. *Neuroscience Research* **21**, 71-76.
- Kurata, K. and Hoffman, D. S. (1994). Differential effects of muscimol microinjection into dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of monkeys. *Journal of Neurophysiology* **71**, 1151-1164.
- Kurata, K. and Tanji, J. (1986). Premotor cortex neurons in macaques: activity before distal and proximal forelimb movements. *Journal of Neuroscience* **6**, 403-411.
- Kurata, K. and Wise, S. P. (1988a). Premotor and supplementary motor cortex in rhesus monkeys: neuronal activity during externally- and internally-instructed motor tasks. *Experimental Brain Research* **72**, 237-248.
- Kurata, K. and Wise, S. P. (1988b). Premotor cortex of rhesus monkeys: set-related activity during two conditional motor tasks. *Experimental Brain Research* **69**, 327-343.
- Kutz, D. F., Dannenberg, S., Werner, W., and Hoffmann, K. P. (1997). Population coding of arm-movement-related neurons in and below the superior colliculus of *Macaca mulatta*. *Biological Cybernetics* **76**, 331-337.
- Künzle, H. (1976). Thalamic projections from the precentral motor cortex in *Macaca fascicularis*. *Brain Research* **105**, 253-267.
- Künzle, H. (1978). An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (areas 6 and 9) in *macaca fascicularis*. *Brain, Behavior and Evolution* **15**, 185-234.

- Kwan, H. C., MacKay, W. A., Murphy, J. T., and Wong, Y. C. (1981). Distribution of responses to visual cues for movement in precentral cortex of awake primates. *Neuroscience Letters* **24**, 123-128.
- Kwan, H. C., MacKay, W. A., Murphy, J. T., and Wong, Y. C. (1985). Properties of visual cue responses in primate precentral cortex. *Brain Research* **343**, 24-35.
- LaBar, K. S., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., and Mesulam, M. (1999). Neuroanatomic overlap of working memory and spatial attention networks: A functional MRI comparison within subjects. *Neuroimage* **10**, 695-704.
- Lackner, J. R. and DiZio, P. (1994). Rapid adaptation to Coriolis force perturbations of arm trajectory. *Journal of Neurophysiology* **72**, 299-313.
- Lacquaniti, F., Guigon, E., Bianchi, L., Ferraina, S., and Caminiti, R. (1995). Representing spatial information for limb movement: role of area 5 in the monkey. *Cerebral Cortex* **5**, 391-409.
- Lacquaniti, F., Soechting, J. F., and Terzuolo, S. A. (1986). Path constraints on point-to-point arm movements in three-dimensional space. *Neuroscience* **17**, 313-324.
- Lal, R. and Friedlander, M. J. (1989). Gating of retinal transmission by afferent eye position and movement signals. *Science* **243**, 93-96.
- Lal, R. and Friedlander, M. J. (1990a). Effect of passive eye movement on retinogeniculate transmission in the cat. *Journal of Neurophysiology* **63**, 523-538.
- Lal, R. and Friedlander, M. J. (1990b). Effect of passive eye position changes on retinogeniculate transmission in the cat. *Journal of Neurophysiology* **63**, 502-522.
- Lamarre, Y., Busby, L., and Spidalieri, G. (1983). Fast ballistic arm movements triggered by visual, auditory, and somesthetic stimuli in the monkey. I. Activity of precentral cortical neurons. *Journal of Neurophysiology* **50**, 1343-1358.
- LaMotte, R. H. and Acuna, C. (1978). Defects in accuracy of reaching after removal of posterior parietal cortex in monkeys. *Brain Research* **139**, 309-326.
- LaMotte, R. H. and Mountcastle, V. B. (1979). Disorders in somesthesia following lesions of parietal lobe. *Journal of Neurophysiology* **42**, 400-419.
- Larish, D. D., Volp, C. M., and Wallace, S. A. (1984). An empirical note on attaining a spatial target after distorting the initial conditions of movement via muscle vibration. *Journal of Motor Behavior* **15**, 75-83.
- Lawrence, D. G., Porter, R., and Redman, S. J. (1985). Corticomotoneuronal synapses in the monkey: light microscopic localization upon motoneurons of intrinsic muscles of the hand. *Journal of Comparative Neurology* **232**, 499-510.
- Lemon, R. N., Baker, S. N., Davis, J. A., Kirkwood, P. A., Maier, M. A., and Yang, H. S. (1998). The importance of the cortico-motoneuronal system for control of grasp. *Novartis. Found. Symp.* **218**, 202-215.
- Li, C. S., Mazzoni, P., and Andersen, R. A. (1999). Effect of reversible inactivation of macaque lateral intraparietal area on visual and memory saccades. *Journal of Neurophysiology* **81**, 1827-1838.
- Linden, J. F., Grunewald, A., and Andersen, R. A. (1999). Responses to auditory stimuli in macaque lateral intraparietal area. II. Behavioral modulation. *Journal of Neurophysiology* **82**, 343-358.
- Liu, Y. and Rouiller, E. M. (1999). Mechanisms of recovery of dexterity following unilateral lesion of the sensorimotor cortex in adult monkeys. *Experimental Brain Research* **128**, 149-159.
- Loeb, G. E., Brown, I. E., and Scott, S. H. (1996). Directional motor control [letter; comment]. *Trends in Neurosciences* **19**, 137-138.
- Lu, M. T., Preston, J. B., and Strick, P. L. (1994). Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe. *Journal of Comparative Neurology* **341**, 375-392.
- Luppino, G., Matelli, M., and Rizzolatti, G. (1990). Cortico-cortical connections of two electrophysiologically identified arm representations in the mesial agranular frontal cortex. *Experimental Brain Research* **82**, 214-218.

- Lynch, J. C., Mountcastle, V. B., Talbot, W. H., and Yin, T. C. (1977). Parietal lobe mechanisms for directed visual attention. *Journal of Neurophysiology* **40**, 362-389.
- Maier, M. A., Bennett, K. M., Hepp-Reymond, M. C., and Lemon, R. N. (1993). Contribution of the monkey corticomotoneuronal system to the control of force in precision grip. *Journal of Neurophysiology* **69**, 772-785.
- Markowitsch, H. J., Irle, E., and Emmans, D. (1987). Cortical and subcortical afferent connections of the squirrel monkey's (lateral) premotor cortex: evidence for visual cortical afferents. *Int. J. Neurosci.* **37**, 127-148.
- Martino, A. M. and Strick, P. L. (1987). Corticospinal projections originate from the arcuate premotor area. *Brain Research* **404**, 307-312.
- Matelli, M., Camarda, R. M., Glickstein, M., and Rizzolatti, G. (1984). Interconnections within the postarcuate cortex (area 6) of the macaque monkey. *Brain Research* **310**, 388-392.
- Matelli, M., Camarda, R. M., Glickstein, M., and Rizzolatti, G. (1986). Afferent and efferent projections of the inferior area 6 in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology* **251**, 281-298.
- Matelli, M., Govoni, P., Galletti, C., Kutz, D. F., and Luppino, G. (1998). Superior area 6 afferents from the superior parietal lobule in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology* **402**, 327-352.
- Matelli, M. and Luppino, G. (1996). Thalamic input to mesial and superior area 6 in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology* **372**, 59-87.
- Matelli, M., Luppino, G., Fogassi, L., and Rizzolatti, G. (1989). Thalamic input to inferior area 6 and area 4 in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology* **280**, 468-488.
- Matelli, M., Luppino, G., and Rizzolatti, G. (1985). Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of the macaque monkey. *Behavioural Brain Research* **18**, 125-136.
- Matelli, M., Luppino, G., and Rizzolatti, G. (1991). Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology* **311**, 445-462.
- Maunsell, J. H. and Van Essen, D. C. (1983). Functional properties of neurons in middle temporal visual area of the macaque monkey. I. Selectivity for stimulus direction, speed, and orientation. *Journal of Neurophysiology* **49**, 1127-1147.
- Maunsell, J. H. and van Essen, D. C. (1983). The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey. *Journal of Neuroscience* **3**, 2563-2586.
- Mauritz, K. H. and Wise, S. P. (1986). Premotor cortex of the rhesus monkey: neuronal activity in anticipation of predictable environmental events. *Experimental Brain Research* **61**, 229-244.
- Mazzoni, P., Andersen, R. A., and Jordan, M. I. (1991a). A more biologically plausible learning rule for neural networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **88**, 4433-4437.
- Mazzoni, P., Andersen, R. A., and Jordan, M. I. (1991b). A more biologically plausible learning rule than backpropagation applied to a network model of cortical area 7a. *Cerebral Cortex* **1**, 293-307.
- Mazzoni, P., Bracewell, R. M., Barash, S., and Andersen, R. A. (1996a). Motor intention activity in the macaque's lateral intraparietal area. I. Dissociation of motor plan from sensory memory. *Journal of Neurophysiology* **76**, 1439-1456.
- Mazzoni, P., Bracewell, R. M., Barash, S., and Andersen, R. A. (1996b). Spatially tuned auditory responses in area LIP of macaques performing delayed memory saccades to acoustic targets. *Journal of Neurophysiology* **75**, 1233-1241.
- McKiernan, B. J., Marcario, J. K., Karrer, J. H., and Cheney, P. D. (2000). Correlations between corticomotoneuronal (CM) cell postspike effects and cell-target muscle covariation. *Journal of Neurophysiology* **83**, 99-115.
- Mergner, T., Siebold, C., Schweigart, G., and Becker, W. (1991). Human perception of horizontal trunk and head rotation in space during vestibular and neck stimulation. *Experimental Brain Research* **85**, 389-404.

- Merigan, W. H. (1996). Basic visual capacities and shape discrimination after lesions of extrastriate area V4 in macaques. *Vis. Neurosci.* **13**, 51-60.
- Merigan, W. H. and Maunsell, J. H. (1993). How parallel are the primate visual pathways? *Annu. Rev. Neurosci.* **16**, 369-402.
- Merigan, W. H. and Pham, H. A. (1998). V4 lesions in macaques affect both single- and multiple-viewpoint shape discriminations. *Vis. Neurosci.* **15**, 359-367.
- Miller, L. E., Theeuwes, M., and Gielen, C. C. (1992). The control of arm pointing movements in three dimensions. *Experimental Brain Research* **90**, 415-426.
- Milner, A. D., Ockleford, E. M., and Dewar, W. (1977). Visuo-spatial performance following posterior parietal and lateral frontal lesions in stump-tail macaques. *Cortex* **13**, 350-360.
- Mishkin, M., Lewis, M. E., and Ungerleider, L. G. (1982). Equivalence of parieto-preoccipital subareas for visuospatial ability in monkeys. *Behavioural Brain Research* **6**, 41-55.
- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., and Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in Neurosciences* **6**, 414-417.
- Mitz, A. R. and Godschalk, M. (1989). Eye-movement representation in the frontal lobe of rhesus monkeys. *Neuroscience Letters* **106**, 157-162.
- Mitz, A. R., Godschalk, M., and Wise, S. P. (1991). Learning-dependent neuronal activity in the premotor cortex: activity during the acquisition of conditional motor associations. *Journal of Neuroscience* **11**, 1855-1872.
- Miyashita, Y. and Chang, H. S. (1988). Neuronal correlate of pictorial short-term memory in the primate temporal cortex. *Nature* **331**, 68-70.
- Moll, L. and Kuypers, H. G. (1977). Premotor cortical ablations in monkeys: contralateral changes in visually guided reaching behavior. *Science* **198**, 317-319.
- Moran, D. W. and Schwartz, A. B. (1999a). Motor cortical activity during drawing movements: population representation during spiral tracing. *Journal of Neurophysiology* **82**, 2693-2704.
- Moran, D. W. and Schwartz, A. B. (1999b). Motor cortical representation of speed and direction during reaching. *Journal of Neurophysiology* **82**, 2676-2692.
- Morasso, P. (1981). Spatial control of arm movements. *Experimental Brain Research* **42**, 223-227.
- Morecraft, R. J., Geula, C., and Mesulam, M. M. (1993). Architecture of connectivity within a cingulo-fronto-parietal neurocognitive network for directed attention. *Archives of Neurology* **50**, 279-284.
- Mountcastle, V. B. (1995). The parietal system and some higher brain functions. *Cerebral Cortex* **5**, 377-390.
- Mountcastle, V. B., Lynch, J. C., Georgopoulos, A. P., Sakata, H., and Acuna, C. (1975). Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *Journal of Neurophysiology* **38**, 871-908.
- Muakkassa, K. F. and Strick, P. L. (1979). Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotopically organized 'premotor' areas. *Brain Research* **177**, 176-182.
- Murata, A., Gallese, V., Kaseda, M., and Sakata, H. (1996). Parietal neurons related to memory-guided hand manipulation. *Journal of Neurophysiology* **75**, 2180-2186.
- Mushiake, H., Inase, M., and Tanji, J. (1991). Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *Journal of Neurophysiology* **66**, 705-718.
- Mushiake, H., Tanatsugu, Y., and Tanji, J. (1997). Neuronal activity in the ventral part of premotor cortex during target-reach movement is modulated by direction of gaze. *Journal of Neurophysiology* **78**, 567-571.

- Mussa-Ivaldi, F. A. (1988). Do neurons in the motor cortex encode movement direction? An alternative hypothesis. *Neuroscience Letters* **91**, 106-111.
- Mussa-Ivaldi, F. A., Hogan, N., and Bizzi, E. (1985). Neural, mechanical, and geometric factors subserving arm posture in humans. *Journal of Neuroscience* **5**, 2732-2743.
- Nambu, A., Tokuno, H., Inase, M., and Takada, M. (1997). Corticosubthalamic input zones from forelimb representations of the dorsal and ventral divisions of the premotor cortex in the macaque monkey: comparison with the input zones from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *Neuroscience Letters* **239**, 13-16.
- Napier, J. R. (1956). The prehensile movements of the human hand. *J. Bone Joint Surg.* 902-913.
- Newsome, W. T. and Pare, E. B. (1988). A selective impairment of motion perception following lesions of the middle temporal visual area (MT). *Journal of Neuroscience* **8**, 2201-2211.
- Newsome, W. T., Wurtz, R. H., Dursteler, M. R., and Mikami, A. (1985). Deficits in visual motion processing following ibotenic acid lesions of the middle temporal visual area of the macaque monkey. *Journal of Neuroscience* **5**, 825-840.
- Olson, C. R. and Gettner, S. N. (1995). Object-centered direction selectivity in the macaque supplementary eye field. *Science* **269**, 985-988.
- Paillard, J. (1987). Cognitive versus sensorimotor coding of spatial information. In 'Cognitive processing and spatial orientation in animal and man'. (Ed. C. Thinus-Blanc.) pp. 43-77.
- Paillard, J. (1991). Motor and representational framing of space. In 'Brain and space'. (Ed. J. Paillard.) pp. 163-182.
- Pandya, D. N. and Seltzer, B. (1982). Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology* **204**, 196-210.
- Pare, M. and Wurtz, R. H. (1997). Monkey posterior parietal cortex neurons antidromically activated from superior colliculus. *Journal of Neurophysiology* **78**, 3493-3497.
- Passingham, R., Perry, H., and Wilkinson, F. (1978). Failure to develop a precision grip in monkeys with unilateral neocortical lesions made in infancy. *Brain Research* **145**, 410-414.
- Passingham, R. E. (1985). Premotor cortex: sensory cues and movement. *Behavioural Brain Research* **18**, 175-185.
- Passingham, R. E. (1986). Cues for movement in monkeys (*Macaca mulatta*) with lesions in premotor cortex. *Behavioral Neuroscience* **100**, 695-703.
- Passingham, R. E. (1987). Two cortical systems for directing movement. *Ciba Found. Symp.* **132:151-64**, 151-164.
- Passingham, R. E. (1988). Premotor cortex and preparation for movement. *Experimental Brain Research* **70**, 590-596.
- Passingham, R. E. (1993). *The frontal lobes and voluntary action*. (Oxford University Press: Oxford.)
- Passingham, R. E., Toni, I., Schluter, N., and Rushworth, M. F. (1998). How do visual instructions influence the motor system? *Novartis. Found. Symp.* **218**, 129-141.
- Paulignan, Y., Frak, V. G., Toni, I., and Jeannerod, M. (1997). Influence of object position and size on human prehension movements. *Experimental Brain Research* **114**, 226-234.
- Penfield, W. and Jasper, H. (1954). *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*.
- Perenin, M. T. (1997). Optic ataxia and unilateral neglect: evidence for dissociable spatial functions in posterior parietal cortex. In 'Parietal lobe contribution to orientation in 3D space'. (P. Thier, H. O. Karnath Eds.) pp. 289-308.
- Perenin, M. T., Jeannerod, M., and Prablanc, C. (1977). Spatial localization with paralyzed eye muscles. *Ophthalmologica* **175**, 206-214.

- Perenin, M. T. and Vighetto, A. (1988). Optic ataxia: a specific disruption in visuomotor mechanisms. I. Different aspects of the deficit in reaching for objects. *Brain* **111** (Pt 3), 643-674.
- Petras, J. M. (1971). Connections of the parietal lobe. *J. Psychiatr. Res.* **8**, 189-201.
- Petrides, M. and Iversen, S. D. (1979). Restricted posterior parietal lesions in the rhesus monkey and performance on visuospatial tasks. *Brain Research* **161**, 63-77.
- Platt, M. L. and Glimcher, P. W. (1999). Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature* **400**, 233-238.
- Pohl, W. (1973). Dissociation of spatial discrimination deficits following frontal and parietal lesions in monkeys. *J. Comp Physiol Psychol.* **82**, 227-239.
- Polit, A. and Bizzi, E. (1979). Characteristics of motor programs underlying arm movements in monkeys. *Journal of Neurophysiology* **42**, 183-194.
- Posner, M. I., Walker, J. A., Friedrich, F. J., and Rafal, R. D. (1984). Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *Journal of Neuroscience* **4**, 1863-1874.
- Prablanc, C., Echallier, J. E., Jeannerod, M., and Komilis, E. (1979a). Optimal response of eye and hand motor systems in pointing at a visual target. II. Static and dynamic visual cues in the control of hand movement. *Biological Cybernetics* **35**, 183-187.
- Prablanc, C., Echallier, J. F., Komilis, E., and Jeannerod, M. (1979b). Optimal response of eye and hand motor systems in pointing at a visual target. I. Spatio-temporal characteristics of eye and hand movements and their relationships when varying the amount of visual information. *Biological Cybernetics* **35**, 113-124.
- Prablanc, C. and Martin, O. (1992). Automatic control during hand reaching at undetected two-dimensional target displacements. *Journal of Neurophysiology* **67**, 455-469.
- Prablanc, C., Pelisson, D., and Goodale, M. A. (1986). Visual control of reaching movements without vision of the limb. I. Role of retinal feedback of target position in guiding the hand. *Experimental Brain Research* **62**, 293-302.
- Purpura, K., Tranchina, D., Kaplan, E., and Shapley, R. M. (1990). Light adaptation in the primate retina: analysis of changes in gain and dynamics of monkey retinal ganglion cells. *Vis. Neurosci.* **4**, 75-93.
- Quintana, J. and Fuster, J. M. (1993). Spatial and temporal factors in the role of prefrontal and parietal cortex in visuomotor integration. *Cerebral Cortex* **3**, 122-132.
- Rack, P. M. and Westbury, D. R. (1974). The short range stiffness of active mammalian muscle and its effect on mechanical properties. *Journal of Physiology (London)* **240**, 331-350.
- Ratcliff, G. (1991). Brain and space: some deductions from the clinical evidence. In 'Brain and space'. (Ed. J. Paillard.) pp. 237-250.
- Ratcliff, G. and Davies-Jones, G. A. (1972). Defective visual localization in focal brain wounds. *Brain* **95**, 49-60.
- Ridley, R. M. and Ettlinger, G. (1975). Tactile and visuo-spatial discrimination performance in the monkey: the effects of total and partial posterior parietal removals. *Neuropsychologia* **13**, 191-206.
- Rizzolatti, G. and Berti, A. (1990). Neglect as a neural representation deficit. *Revue Neurologique* **146**, 626-634.
- Rizzolatti, G., Camarda, R. M., Fogassi, L., Gentilucci, M., Luppino, G., and Matelli, M. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. II. Area F5 and the control of distal movements. *Experimental Brain Research* **71**, 491-507.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., and Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Research Cognitive Brain Research* **3**, 131-141.
- Rizzolatti, G., Luppino, G., and Matelli, M. (1998). The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **106**, 283-296.

- Rizzolatti, G., Matelli, M., and Pavesi, G. (1983). Deficits in attention and movement following the removal of postarcuate (area 6) and prearcuate (area 8) cortex in macaque monkeys. *Brain* **106**, 655-673.
- Rizzolatti, G., Scandolara, C., Gentilucci, M., and Camarda, R. (1981a). Response properties and behavioral modulation of "mouth" neurons of the postarcuate cortex (area 6) in macaque monkeys. *Brain Research* **225**, 421-424.
- Rizzolatti, G., Scandolara, C., Matelli, M., and Gentilucci, M. (1981b). Afferent properties of periarculate neurons in macaque monkeys. I. Somatosensory responses. *Behavioural Brain Research* **2**, 125-146.
- Rizzolatti, G., Scandolara, C., Matelli, M., and Gentilucci, M. (1981c). Afferent properties of periarculate neurons in macaque monkeys. II. Visual responses. *Behavioural Brain Research* **2**, 147-163.
- Robinson, D. L., McClurkin, J. W., and Kertzman, C. (1990). Orbital position and eye movement influences on visual responses in the pulvinar nuclei of the behaving macaque. *Experimental Brain Research* **82**, 235-246.
- Roland, P. E. (1976). Astereognosis. *Archives of Neurology* **33**, 543-550.
- Roland, P. E., Larsen, B., Lassen, N. A., and Skinhoj, E. (1980a). Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *Journal of Neurophysiology* **43**, 118-136.
- Roland, P. E., Meyer, E., Shibasaki, T., Yamamoto, Y. L., and Thompson, C. J. (1982). Regional cerebral blood flow changes in cortex and basal ganglia during voluntary movements in normal human volunteers. *Journal of Neurophysiology* **48**, 467-480.
- Roland, P. E., Skinhoj, E., Lassen, N. A., and Larsen, B. (1980b). Different cortical areas in man in organization of voluntary movements in extrapersonal space. *Journal of Neurophysiology* **43**, 137-150.
- Roll, R., Velay, J. L., and Roll, J. P. (1986). Head orienting contributes to the directional accuracy of aiming at distant targets. *Human Movement Science* **5**, 359-371.
- Roll, R., Velay, J. L., and Roll, J. P. (1991). Eye and neck proprioceptive messages contribute to the spatial coding of retinal input in visually oriented activities. *Experimental Brain Research* **85**, 423-431.
- Rondot, P. and De Recondo, J. (1974). Ataxie optique: trouble de la coordination visuomotrice. *Brain Research* **71**, 367-375.
- Rosenbaum, D. A. (1980). Human movement initiation: specification of arm, direction, and extent. *J. Exp. Psychol. Gen.* **109**, 444-474.
- Rosenbaum, D. A., Loukopoulos, L. D., Meulenbroek, R. G., Vaughan, J., and Engelbrecht, S. E. (1995). Planning reaches by evaluating stored postures. *Psychological Review* **102**, 28-67.
- Rossetti, Y., Desmurget, M., and Prablanc, C. (1995). Vectorial coding of movement: vision, proprioception, or both? *Journal of Neurophysiology* **74**, 457-463.
- Rossetti, Y., Gaunet, F., and Thinus-Blanc, C. (1996). Early visual experience affects memorization and spatial representation of proprioceptive targets. *NeuroReport* **7**, 1219-1223.
- Rossetti, Y. and Regnier, C. (1995). Pointing to a target with various representations. In 'Studies in perception and action III'. (B. G. Bardy, R. J. Bootsma, Y. Guiard Eds.) pp. 233-236.
- Rossetti, Y., Stelmach, G., Desmurget, M., Prablanc, C., and Jeannerod, M. (1994a). The effect of viewing the static hand prior to movement onset on pointing kinematics and variability. *Experimental Brain Research* **101**, 323-330.
- Rossetti, Y., Tadary, B., and Prablanc, C. (1994b). Optimal contributions of head and eye positions to spatial accuracy in man tested by visually directed pointing. *Experimental Brain Research* **97**, 487-496.
- Roth, M., Decety, J., Raybaudi, M., Massarelli, R., Delon-Martin, C., Segebarth, C., Morand, S., Gemignani, A., D0corps, M., and Jeannerod, M. (1996). Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: a functional magnetic resonance imaging study. *NeuroReport* **7**, 1280-1284.
- Rouiller, E. M. (1996). Multiple hand representations in the motor cortical areas. In 'Hand and brain: the neurophysiology and psychology of hand movements'. (A. M. Wing, P. Haggard, J. R. Flanagan Eds.) pp. 99-124.

- Rouiller, E. M., Babalian, A., Kazennikov, O., Moret, V., Yu, X. H., and Wiesendanger, M. (1994a). Transcallosal connections of the distal forelimb representations of the primary and supplementary motor cortical areas in macaque monkeys. *Experimental Brain Research* **102**, 227-243.
- Rouiller, E. M., Liang, F., Babalian, A., Moret, V., and Wiesendanger, M. (1994b). Cerebellothalamocortical and pallidothalamocortical projections to the primary and supplementary motor cortical areas: a multiple tracing study in macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology* **345**, 185-213.
- Rouiller, E. M., Moret, V., Tanné, J., and Boussaoud, D. (1996). Evidence for direct connections between the hand region of the supplementary motor area and cervical motoneurons in the macaque monkey. *European Journal of Neuroscience* **8**, 1055-1059.
- Rouiller, E. M., Tanné, J., Moret, V., and Boussaoud, D. (1999). Origin of thalamic inputs to the primary, premotor, and supplementary motor cortical areas and to area 46 in macaque monkeys: a multiple retrograde tracing study. *Journal of Comparative Neurology* **409**, 131-152.
- Rouiller, E. M., Tanné, J., Moret, V., Kermadi, I., Boussaoud, D., and Welker, E. (1998). Dual morphology and topography of the corticothalamic terminals originating from the primary, supplementary motor, and dorsal premotor cortical areas in macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology* **396**, 169-185.
- Rouiller, E. M., Xiao-Hong, Y., and Tempini, A. (1997). Effect of inactivation of the hand representation of the primary and supplementary motor cortical areas on precision grip performance in monkeys. In 'Perspectives of motor behavior and its neural basis'. (M. C. Hepp-Reymond, G. Marini Eds.) pp. 33-43.
- Rushworth, M. F., Johansen-Berg, H., and Young, S. A. (1998). Parietal cortex and spatial-postural transformation during arm movements. *Journal of Neurophysiology* **79**, 478-482.
- Rushworth, M. F., Nixon, P. D., and Passingham, R. E. (1997a). Parietal cortex and movement. 1. Movement selection and reaching. *Experimental Brain Research* **117**, 292-310.
- Rushworth, M. F., Nixon, P. D., and Passingham, R. E. (1997b). Parietal cortex and movement. 2. Spatial representation. *Experimental Brain Research* **117**, 311-323.
- Rushworth, M. F., Nixon, P. D., Renowden, S., Wade, D. T., and Passingham, R. E. (1997c). The left parietal cortex and motor attention. *Neuropsychologia* **35**, 1261-1273.
- Sadato, N., Yonekura, Y., Waki, A., Yamada, H., and Ishii, Y. (1997). Role of the supplementary motor area and the right premotor cortex in the coordination of bimanual finger movements. *Journal of Neuroscience* **17**, 9667-9674.
- Sakata, H. and Taira, M. (1994). Parietal control of hand action. *Current Opinion in Neurobiology* **4**, 847-856.
- Sakata, H., Taira, M., Kusunoki, M., Murata, A., and Tanaka, Y. (1997). The TINS Lecture. The parietal association cortex in depth perception and visual control of hand action. *Trends in Neurosciences* **20**, 350-357.
- Sakata, H., Taira, M., Kusunoki, M., Murata, A., Tanaka, Y., and Tsutsui, K. (1998). Neural coding of 3D features of objects for hand action in the parietal cortex of the monkey. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series. B.: Biological Sciences* **353**, 1363-1373.
- Sakata, H., Taira, M., Murata, A., and Mine, S. (1995). Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. *Cerebral Cortex* **5**, 429-438.
- Schall, J. D., Morel, A., King, D. J., and Bullier, J. (1995). Topography of visual cortex connections with frontal eye field in macaque: convergence and segregation of processing streams. *Journal of Neuroscience* **15**, 4464-4487.
- Schein, S. J. and Desimone, R. (1990). Spectral properties of V4 neurons in the macaque. *Journal of Neuroscience* **10**, 3369-3389.
- Schell, G. R. and Strick, P. L. (1984). The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. *Journal of Neuroscience* **4**, 539-560.
- Schiller, P. H. and Malpeli, J. G. (1977). Properties and tectal projections of monkey retinal ganglion cells. *Journal of Neurophysiology* **40**, 428-445.
- Schlag, J. and Schlag-Rey, M. (1992). Neurophysiology of eye movements. *Advances in Neurology* **57:135-47**, 135-147.

- Schlag, J., Schlag-Rey, M., Peck, C. K., and Joseph, J. P. (1980). Visual responses of thalamic neurons depending on the direction of gaze and the position of targets in space. *Experimental Brain Research* **40**, 170-184.
- Schwartz, A. B. (1993). Motor cortical activity during drawing movements: population representation during sinusoid tracing. *Journal of Neurophysiology* **70**, 28-36.
- Schwartz, A. B. (1994). Direct cortical representation of drawing. *Science* **265**, 540-542.
- Schwartz, A. B., Kettner, R. E., and Georgopoulos, A. P. (1988). Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three- dimensional space. I. Relations between single cell discharge and direction of movement. *Journal of Neuroscience* **8**, 2913-2927.
- Schwartz, A. B. and Moran, D. W. (1999). Motor cortical activity during drawing movements: population representation during lemniscate tracing. *Journal of Neurophysiology* **82**, 2705-2718.
- Scott, S. H. and Kalaska, J. F. (1995). Changes in motor cortex activity during reaching movements with similar hand paths but different arm postures. *Journal of Neurophysiology* **73**, 2563-2567.
- Scott, S. H. and Kalaska, J. F. (1997). Reaching movements with similar hand paths but different arm orientations. I. Activity of individual cells in motor cortex. *Journal of Neurophysiology* **77**, 826-852.
- Seltzer, B. and Pandya, D. N. (1980). Converging visual and somatic sensory cortical input to the intraparietal sulcus of the rhesus monkey. *Brain Research* **192**, 339-351.
- Semmes, J. and Turner, B. (1977). Effects of cortical lesions on somatosensory tasks. *J. Invest Dermatol.* **69**, 181-189.
- Sereno, A. B. and Maunsell, J. H. (1998). Shape selectivity in primate lateral intraparietal cortex. *Nature* **395**, 500-503.
- Sessle, B. J. and Wiesendanger, M. (1982). Structural and functional definition of the motor cortex in the monkey (Macaca fascicularis). *Journal of Physiology (London)* **323**, 245-265.
- Shen, L. and Alexander, G. E. (1997a). Neural correlates of a spatial sensory-to-motor transformation in primary motor cortex. *Journal of Neurophysiology* **77**, 1171-1194.
- Shen, L. and Alexander, G. E. (1997b). Preferential representation of instructed target location versus limb trajectory in dorsal premotor area. *Journal of Neurophysiology* **77**, 1195-1212.
- Shipp, S., Blanton, M., and Zeki, S. (1998). A visuo-somatomotor pathway through superior parietal cortex in the macaque monkey: cortical connections of areas V6 and V6A. *European Journal of Neuroscience* **10**, 3171-3193.
- Sirigu, A., Daprati, E., Pradat-Diehl, P., Franck, N., and Jeannerod, M. (1999). Perception of self-generated movement following left parietal lesion. *Brain* **122** (Pt 10), 1867-1874.
- Snyder, L. H., Batista, A. P., and Andersen, R. A. (1997). Coding of intention in the posterior parietal cortex. *Nature* **386**, 167-170.
- Snyder, L. H., Grieve, K. L., Brotchie, P., and Andersen, R. A. (1998). Separate body- and world-referenced representations of visual space in parietal cortex. *Nature* **394**, 887-891.
- Soechting, J. F., Buneo, C. A., Herrmann, U., and Flanders, M. (1995). Moving effortlessly in three dimensions: does Donders' law apply to arm movement? *Journal of Neuroscience* **15**, 6271-6280.
- Soechting, J. F. and Flanders, M. (1989). Sensorimotor representations for pointing to targets in three- dimensional space. *Journal of Neurophysiology* **62**, 582-594.
- Soechting, J. F. and Flanders, M. (1992). Moving in three-dimensional space: frames of reference, vectors, and coordinate systems. *Annual Review of Neuroscience* **15**, 167-191.
- Soechting, J. F. and Flanders, M. (1995). Psychophysical approaches to motor control. *Current Opinion in Neurobiology* **5**, 742-748.
- Soechting, J. F. and Lacquaniti, F. (1981). Invariant characteristics of a pointing movement in man. *Journal of Neuroscience* **1**, 710-720.

- Stanton, G. B., Bruce, C. J., and Goldberg, M. E. (1995). Topography of projections to posterior cortical areas from the macaque frontal eye fields. *Journal of Comparative Neurology* **353**, 291-305.
- Stark, L. and Bridgeman, B. (1983). Role of corollary discharge in space constancy. *Percept. Psychophys.* **34**, 371-380.
- Stein, J. (1978). Effects of parietal lobe cooling on manipulative behavior in the conscious monkey. In 'Active touch: the mechanism of recognition of objects by manipulation, a multi-disciplinary approach'. (Ed. G. Gordon.) pp. 79-90.
- Steinbach, M. J. (1987). Proprioceptive knowledge of eye position. *Vision Research* **27**, 1737-1744.
- Steinbach, M. J. and Smith, D. R. (1981). Spatial localization after strabismus surgery: evidence for inflow. *Science* **213**, 1407-1409.
- Steinmetz, M. A. and Constantinidis, C. (1995). Neurophysiological evidence for a role of posterior parietal cortex in redirecting visual attention. *Cerebral Cortex* **5**, 448-456.
- Stevens, J. A., Fonlupt, P., Shiffrar, M., and Decety, J. (2000). New aspects of motion perception: selective neural encoding of apparent human movements. *NeuroReport* **11**, 109-115.
- Strick, P. L. (1976). Anatomical analysis of ventrolateral thalamic input to primate motor cortex. *Journal of Neurophysiology* **39**, 1020-1031.
- Strick, P. L. (1985). How do the basal ganglia and cerebellum gain access to the cortical motor areas? *Behavioural Brain Research* **18**, 107-123.
- Stuphorn, V., Bauswein, E., and Hoffmann, K. P. (2000). Neurons in the primate superior colliculus coding for arm movements in gaze-related coordinates. *Journal of Neurophysiology* **83**, 1283-1299.
- Stuphorn, V., Hoffmann, K. P., and Miller, L. E. (1999). Correlation of primate superior colliculus and reticular formation discharge with proximal limb muscle activity. *Journal of Neurophysiology* **81**, 1978-1982.
- Sugio, T., Inui, T., Matsuo, K., Matsuzawa, M., Glover, G. H., and Nakai, T. (1999). The role of the posterior parietal cortex in human object recognition: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters* **276**, 45-48.
- Sugishita, M., Ettlinger, G., and Ridley, R. M. (1978). Disturbance of cage-finding in the monkey. *Cortex* **14**, 431-438.
- Taira, M., Mine, S., Georgopoulos, A. P., Murata, A., and Sakata, H. (1990). Parietal cortex neurons of the monkey related to the visual guidance of hand movement. *Experimental Brain Research* **83**, 29-36.
- Takada, M., Tokuno, H., Nambu, A., and Inase, M. (1998). Corticostriatal projections from the somatic motor areas of the frontal cortex in the macaque monkey: segregation versus overlap of input zones from the primary motor cortex, the supplementary motor area, and the premotor cortex. *Experimental Brain Research* **120**, 114-128.
- Tanji, J. and Evarts, E. V. (1976). Anticipatory activity of motor cortex neurons in relation to direction of an intended movement. *Journal of Neurophysiology* **39**, 1062-1068.
- Tanji, J., Okano, K., and Sato, K. C. (1988). Neuronal activity in cortical motor areas related to ipsilateral, contralateral, and bilateral digit movements of the monkey. *Journal of Neurophysiology* **60**, 325-343.
- Tanné, J. (1998). Anatomie fonctionnelle du contrôle visuomoteur: afférences pariétales et connexions thalamiques et cortico-spinales du cortex moteur et prémoteur. Thèse d'université. Université Claude Bernard Lyon 1
- Tanné, J., Boussaoud, D., Boyer-Zeller, N., and Rouiller, E. M. (1995). Direct visual pathways for reaching movements in the macaque monkey. *NeuroReport* **7**, 267-272.
- Taylor, J. L. and McCloskey, D. I. (1988). Proprioception in the neck. *Experimental Brain Research* **70**, 351-360.
- Thach, W. T. (1978). Correlation of neural discharge with pattern and force of muscular activity, joint position, and direction of intended next movement in motor cortex and cerebellum. *Journal of Neurophysiology* **41**, 654-676.

- Thier, P. and Andersen, R. A. (1996). Electrical microstimulation suggests two different forms of representation of head-centered space in the intraparietal sulcus of rhesus monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **93**, 4962-4967.
- Tokuno, H., Inase, M., Nambu, A., Akazawa, T., Miyachi, S., and Takada, M. (1999). Corticostriatal projections from distal and proximal forelimb representations of the monkey primary motor cortex. *Neuroscience Letters* 33-36.
- Toni, I., Gentilucci, M., Jeannerod, M., and Decety, J. (1996). Differential influence of the visual framework on end point accuracy and trajectory specification of arm movements. *Experimental Brain Research* **111**, 447-454.
- Toni, I. and Passingham, R. E. (1999). Prefrontal-basal ganglia pathways are involved in the learning of arbitrary visuomotor associations: a PET study. *Experimental Brain Research* **127**, 19-32.
- Toyokura, M., Muro, I., Komiya, T., and Obara, M. (1999). Relation of bimanual coordination to activation in the sensorimotor cortex and supplementary motor area: analysis using functional magnetic resonance imaging. *Brain Research Bulletin* **48**, 211-217.
- Trevarthen, C. B. (1968). Two mechanisms of vision in primates. *Psychol. Forsch.* **31**, 299-348.
- Trotter, Y. and Celebrini, S. (1999). Gaze direction controls response gain in primary visual-cortex neurons. *Nature* **398**, 239-242.
- Ungerleider, L. G. and Mishkin, M. (1982a). Two cortical visual systems. In 'Analysis of visual behavior'. (J. Ingle, M. A. Goodale, R. J. W. Mansfield Eds.) pp. 549-586.
- Ungerleider, L. G. and Mishkin, M. (1982b). Two cortical visual systems. In 'Analysis of Visual Behavior'. (J. Ingle, M. A. Goodale, R. J. W. Mansfield Eds.) pp. 549-586.
- Vaadia, E. (1989). Single-unit activity related to active localization of acoustic and visual stimuli in the frontal cortex of the rhesus monkey. *Brain, Behavior and Evolution* **33**, 127-131.
- Valenstein, E., Heilman, K. M., Watson, R. T., and Van Den, Abell T. (1982). Nonsensory neglect from parietotemporal lesions in monkeys. *Neurology* **32**, 1198-1201.
- Van Essen, D. C., Anderson, C. H., and Felleman, D. J. (1992). Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective. *Science* **255**, 419-423.
- van Gisbergen, J. A. and van Opstal, A. J. (1989). Models. In 'The neurobiology of saccadic eye movements'. (R. H. Wurtz, M. E. Goldberg Eds.) pp. 69-101.
- Velay, J. L., Roll, R., Lennerstrand, G., and Roll, J. P. (1994). Eye proprioception and visual localization in humans: influence of ocular dominance and visual context. *Vision Research* **34**, 2169-2176.
- Vighetto, A. (1980). Etude neuropsychologique et psychophysique de l'ataxie optique. Université Claude Bernard Lyon1
- Vogt, C. and Vogt, O. (1919). Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J. Psychol. Neurol. (Lpz)* **25**, 277-462.
- von Bonin, G. (1944). Architecture of the precentral motor cortex and some adjacent areas. In 'The precentral motor cortex'. (Ed. P. C. Bucy.) pp. 7-82.
- von Bonin, G. and Bailey, P. (1947). The neocortex of macaca mulatta. (University of Illinois Press: Urbana.)
- Walshe, F. M. R. (1935). On the "syndrome of the premotor cortex" (Fulton) and the definition of the terms "premotor" and "motor": with a consideration on Jackson's views on the cortical representation of movements. *Brain* **58**, 49-80.
- Wannier, T. M., Maier, M. A., and Hepp-Reymond, M. C. (1989). Responses of motor cortex neurons to visual stimulation in the alert monkey. *Neurosci Lett.* **98**, 63-68.
- Wannier, T. M., Maier, M. A., and Hepp-Reymond, M. C. (1991). Contrasting properties of monkey somatosensory and motor cortex neurons activated during the control of force in precision grip. *Journal of Neurophysiology* **65**, 572-589.

- Weinrich, M. and Wise, S. P. (1982). The premotor cortex of the monkey. *Journal of Neuroscience* **2**, 1329-1345.
- Weinrich, M., Wise, S. P., and Mauritz, K. H. (1984). A neurophysiological study of the premotor cortex in the rhesus monkey. *Brain* **107** (Pt 2), 385-414.
- Werner, W. (1993). Neurons in the primate superior colliculus are active before and during arm movements to visual targets. *European Journal of Neuroscience* **5**, 335-340.
- Werner, W., Bauswein, E., and Fromm, C. (1991). Static firing rates of premotor and primary motor cortical neurons associated with torque and joint position. *Experimental Brain Research* **86**, 293-302.
- Werner, W., Dannenberg, S., and Hoffmann, K. P. (1997a). Arm-movement-related neurons in the primate superior colliculus and underlying reticular formation: comparison of neuronal activity with EMGs of muscles of the shoulder, arm and trunk during reaching. *Experimental Brain Research* **115**, 191-205.
- Werner, W., Hoffmann, K. P., and Dannenberg, S. (1997b). Anatomical distribution of arm-movement-related neurons in the primate superior colliculus and underlying reticular formation in comparison with visual and saccadic cells. *Experimental Brain Research* **115**, 206-216.
- Wiesendanger, M. (1993). The riddle of supplementary motor area function. In 'Role of the Cerebellum and Basal Ganglia in Voluntary Movement'. (N. Mano, I. Hamada, M. R. DeLong Eds.) pp. 253-266.
- Wiesendanger, M., Hummelsheim, H., and Bianchetti, M. (1985). Sensory input to the motor fields of the agranular frontal cortex: a comparison of the precentral, supplementary motor and premotor cortex. *Behavioural Brain Research* **18**, 89-94.
- Wiesendanger, M., Kazennikov, O., Perrig, S., Rouiller, E. M., and Kermadi, I. (1997). Reaching, grasping, and bimanual coordination with special reference to the posterior parietal cortex. In 'The control system for manual skills has large and distributed representations in frontal and parietal cortical areas'. (P. Thier, H.-O. Karnath Eds.) pp. 271-288.
- Wiesendanger, R., Wiesendanger, M., and Rugg, D. G. (1979). An anatomical investigation of the corticopontine projection in the primate (*Macaca fascicularis* and *Saimiri sciureus*)--II. The projection from frontal and parental association areas. *Neuroscience* **4**, 747-765.
- Wise, S. P., Boussaoud, D., Johnson, P. B., and Caminiti, R. (1997). Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annual Review of Neuroscience* **20:25-42**, 25-42.
- Wolpert, D. M., Ghahramani, Z., and Jordan, M. I. (1995). Are arm trajectories planned in kinematic or dynamic coordinates? An adaptation study. *Experimental Brain Research* **103**, 460-470.
- Wolpert, D. M., Goodbody, S. J., and Husain, M. (1998). Maintaining internal representations: the role of the human superior parietal lobe. *Nature Neuroscience* **1**, 529-533.
- Woolsey, C. N., Settlage, P. H., Meyer, D. R., Spencer, W., Pinto Hamuy, T., and Travis, A. M. (1952). Patterns of localization in precentral and "supplementary" motor areas and their relation to the concept of a premotor area. *Research Publications - Association for Research In Nervous and Mental Disease* **30**, 238-264.
- Yamasaki, D. S. and Wurtz, R. H. (1991). Recovery of function after lesions in the superior temporal sulcus in the monkey. *Journal of Neurophysiology* **66**, 651-673.
- Zeki, S. M. (1973). Colour coding in rhesus monkey prestriate cortex. *Brain Research* **53**, 422-427.
- Zeki, S. M. (1974). Functional organization of a visual area in the posterior bank of the superior temporal sulcus of the rhesus monkey. *J. Physiol (Lond)* **236**, 549-573.
- Zeki, S. M. (1976). The functional organization of projections from striate to prestriate visual cortex in the rhesus monkey. *Cold Spring Harbor Symposia. on Quantitative. Biology.* **40**, 591-600.
- Zeki, S. M. (1978). The third visual complex of rhesus monkey prestriate cortex. *Journal of Physiology* **277**, 245-272.
- Zilles, K. (1990). Cortex. In 'The Human nervous system'. (Ed. G. Paxinos.) pp. 757-802.

Zipser, D. and Andersen, R. A. (1988). A back-propagation programmed network that simulates response properties of a subset of posterior parietal neurons. *Nature* **331**, 679-684.

Annexes

A. Abréviations

De nombreuses annotations utilisées ici proviennent de l'appellation anglaise, couramment utilisée dans la littérature. La traduction française est donnée lorsque c'est nécessaire.

Ag	Annectant gyrus ou gyrus annectant
AIP	Anterior Intra Pariétal ou aire intrapariétale antérieure
AMS	Aire Motrice Supplémentaire (voir SMA)
ar	sillon arqué
C ou Ce	sillon Central
Ca	scissure Calcarine
CC	Corps Calleux
Cg	Cingulate gyrus ou gyrus cingulaire
F1 à F7	subdivisions cytoarchitectoniques du cortex frontal précentral (voir tableau 2 page 59; F = frontal suivi d'un numéro de 1 à 7)
FA à FC	subdivisions cytoarchitectoniques du cortex frontal précentral (voir figure 11 page 62; F = frontal suivi d'une lettre de A à C)
FEF	Frontal Eye Field ou aire oculogyre frontale
iAr ou AI	inferior Arcuate sulcus ou branche inférieure du sillon arqué
IO	Inferior Occipital ou sillon occipital inférieur
IP	sillon intrapariétal
IPL	Inferior Parietal Lobule ou lobule pariétal inférieur
L ou La	sillon Latéral
LIP	Lateral IntraParietal area ou aire intrapariétale latérale
LIPd	dorsal Lateral IntraParietal area ou aire intrapariétale latérale dorsale
LIPv	ventral Lateral IntraParietal area ou aire intrapariétale latérale ventrale
Lu	sillon luné
M1	aire motrice primaire
MDP	Medial Dorsal Parietal area ou aire pariétale médiale dorsale
MIP	Medial IntraParietal area ou aire intrapariétale médiane
OA	aire préoccipitale antérieure
Opt	subdivision cytoarchitectonique du lobule pariétal inférieur
OT	sillon occipito-temporal

P ou Pr	sillon principal
PA à PG	subdivisions cytoarchitectoniques du cortex pariétal (voir fig. 4 et 5, et tableau 1, pages 32-34; P = Pariétal suivi d'une lettre de A à G)
PEx et PExx	subdivisions cytoarchitectoniques de PE (voir fig. 4 et 5, et tableau 1, pages 32-34)
PFx et PFxx	subdivisions cytoarchitectoniques de PF (voir fig. 4 et 5, et tableau 1, pages 32-34)
PGx et PGxx	subdivisions cytoarchitectoniques de PG (voir fig. 4 et 5, et tableau 1, pages 32-34)
PMd	cortex prémoteur dorsal
PMdc	cortex prémoteur dorsal caudal
PMdr	cortex prémoteur dorsal rostral
PMv	cortex prémoteur ventral
PMvc	cortex prémoteur ventral caudal
PMvr	cortex prémoteur ventral rostral
PO	aire pariéto-occipitale
POM	sillon pariéto-occipital médian
POs	sillon pariéto-occipital
Pr ou pr ou P	sillon principal
S1	aire somatosensorielle primaire
S2	aire somatosensorielle secondaire
sAr ou AS	superior Arcuate sulcus ou branche supérieure du sillon arqué
SEF	Supplementary Eye Field ou aire oculogyre supplémentaire
SMA	Supplementary Motor Area (voir AMS)
SPL	Superior Parietal Lobule ou lobule pariétal supérieur
STS	Sillon Temporal Supérieur
V6	partie ventrale de la berge antérieure du sillon pariéto-occipital
V6A	partie dorsale de la berge antérieure du sillon pariéto-occipital
VIP	Ventral IntraParietal area ou aire intrapariétale ventrale

B. Curriculum vitæ

1. Adresse professionnelle

Institut de Physiologie de l'Université de Fribourg
 Chemin du musée, 5
 1700 Fribourg
 Tel: 026/300 86 19
 Fax: 026/300 97 34

2. Etat civil

Situation de famille: Marié, 1 enfant
 Nationalité: Française
 Date de naissance: 15 juillet 1970
 Lieu de naissance: Chamalières (Puy de Dôme)

3. Coursus universitaires

- 1995 – 2000 Thèse de Neurosciences en cotutelle européenne
 Thèse des universités Claude Bernard Lyon 1 et Fribourg
 Sous la direction de:
 Dr. D. Boussaoud, Institut des Sciences Cognitives – CNRS
 Pr. E. Rouiller Institut de Physiologie - Université de Fribourg
 Titre: Le codage des mouvements volontaires: référentiel et coordination.
 Enregistrements unitaires dans les cortex moteur et prémoteur du singe.
 Soutenue le 15 septembre 2000
 Mention très honorable avec les félicitations du jury
- 1994 – 1995 **D.E.A. de Neurosciences** de l' université Claude Bernard Lyon 1
 Sous la direction du Dr. D. Boussaoud
 INSERM unité 94. Laboratoire Vision et Motricité.
 Titre: rôle du cortex prémoteur dans le codage spatial et la coordination œil-main:
 étude électrophysiologique chez le singe.
 Mention Bien
- 1992 – 1993 **Maîtrise de Physiologie** de l' université Claude Bernard Lyon 1
 Mention Assez Bien

1991 – 1992 **Licence de Biologie** de l' université Claude Bernard Lyon 1

Mention Assez Bien

1989 – 1991 **D.E.U.G. B** de l' université Blaise Pascal Clermont 2

Mention Assez Bien

1988 – 1989 Baccalauréat C

4. Langues pratiquées

Français: langue maternelle.

Anglais: lu, parlé, écrit.

Espagnol: lu, parlé, écrit.

5. Loisirs

Musique: batterie Jazz et enseignement.

Sport: tennis, volley-ball.

RESUME

L'exécution d'un mouvement du bras vers une cible visuelle implique une série de transformations de coordonnées. En effet, à partir de la localisation rétinotopique de la cible, de la position de l'œil dans l'orbite et de la position de la tête sur le tronc, le cerveau doit calculer la localisation spatiale de la cible par rapport au corps. Ces transformations semblent être distribuées dans de multiples aires cérébrales et notamment le cortex prémoteur. Les neurones impliqués dans les mouvements du bras pourraient donc coder la direction du mouvement dans l'espace en utilisant des signaux extrarétiniens. De plus, la présence de signaux liés aux systèmes moteurs oculaire et squelettique suggère que le cortex prémoteur pourrait jouer un rôle dans la coordination des yeux et des mains lors des mouvements visuellement guidés.

Dans ce travail, nous avons utilisé une tâche visuomotrice conditionnelle et une tâche visuomotrice spatiale afin d'inférer le rôle du cortex prémoteur dorsal dans la transformation des coordonnées et la coordination des yeux et des mains lors d'une action visuellement guidée. Dans la tâche conditionnelle, les singes doivent exécuter un mouvement vers la droite ou la gauche en fonction de la couleur d'un stimulus. Nous avons donc pu modifier la position du regard sans changer la position rétinienne de la cible ou les caractéristiques des mouvements planifiés. Dans la tâche visuospatiale, les singes font des saccades et des mouvements du bras vers des cibles situées dans le même plan. Celle-ci nous a permis d'étudier une multitude de combinaisons de positions de regards et de directions de mouvements ainsi que de séparer dans le temps et l'espace les mouvements des yeux et du bras.

Les résultats obtenus avec la tâche conditionnelle montrent que l'activité de la majorité des neurones de PMd (70%) est modulée par la position de l'œil dans l'orbite. Cet effet du regard sur l'activité se présente comme une modulation linéaire en fonction de la position de l'œil. Les enregistrements effectués avec la tâche visuospatiale nous ont permis de confirmer les résultats précédents et de montrer que la décharge des neurones de PMd dépend de la convergence du regard et de la main vers une même cible et de la présence d'une saccade avant le mouvement du bras. Ces résultats suggèrent que le cortex prémoteur participe à différentes étapes des transformations visuomotrices, depuis le codage de la position de la cible jusqu'au codage de la direction du mouvement du bras, mais aussi à la coordination des mouvements du regard et du bras dirigés vers une cible.

THE CODING OF VOLUNTARY MOVEMENTS : REFERENCE FRAMES AND COORDINATION. SINGLE UNIT RECORDINGS IN THE PREMOTOR AND MOTOR CORTICES OF THE MONKEY.

A movement of the arm towards a visual target implies a series of coordinate transformations. Indeed, the brain must calculate the spatial location of the target relative to the body based on multiple signals such as the retinotopic location of the target, the position of the eyes in the orbit and the position of the head on the trunk. These transformations seem to be distributed in multiple cerebral areas and in particular the premotor cortex. The neurons involved in arm movements could thus code the direction of the movement in space by using extraretinal signals. In addition, the presence of signals related to the ocular and skeletal motor systems suggests that the premotor cortex can play a role in the coordination of eye and hand during visually guided movement.

In this work, we used a conditional and a spatial visuomotor task to infer the role of the dorsal premotor cortex in coordinate transformation and eye-hand coordination. In the conditional task, the monkeys had to carry out a movement towards the right or the left -hand side according to the color of a stimulus. Thus, we could modify the angle of gaze without changing the retinal position of the target or the characteristics of the planned movements. In the visuospatial task, the monkeys made saccades and arm movements towards targets located in the same plane. This task allowed us to study numerous combinations of gaze positions and movement directions, and to separate in time and space the movements of the eyes and the arm.

The results obtained with the conditional task show that the activity of the majority of the PMd neurons (70%) is modulated by the position of the eyes in the orbits. This gaze effect can be described as a linear modulation of the activity that depends on the position of the eye. The recordings carried out with the visuospatial task enabled us to confirm the preceding results and to show that the discharge of the PMd neurons depends on the convergence of gaze and hand towards the same target, and on the presence of a saccade before the movement of the arm. These results suggest that the premotor cortex takes part in various stages of the visuomotor transformations, from the coding of target position up to the coding of the direction of the arm movement, and also in the coordination of the gaze and arm movements directed towards a target.

Discipline: Neurosciences

Mots-clés: Electrophysiologie, Activité motrice, Comportement animal, Macaca mulatta, Mouvements oculaires.

Intitulé et adresse des laboratoires:

Institut des Sciences Cognitives, CNRS. 67, boulevard Pinel. F-69675 Bron cedex. France.

Institut de Physiologie, Université de Fribourg. 5, chemin du Musée. CH-1700 Fribourg. Suisse.