

Université de Montréal

**Mécanismes psychophysiques et neuronaux de la
compensation dynamique de multiples champs de force :
facilitation et anticipation liée à des indices de couleur**

par

Touria ADDOU

Département de Neurosciences

Faculté de Médecine

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

Janvier 2015

© Touria ADDOU, 2015

Résumé

Dans cette thèse, nous abordons le contrôle moteur du mouvement du coude à travers deux approches expérimentales : une première étude psychophysique a été effectuée chez les sujets humains, et une seconde implique des enregistrements neurophysiologiques chez le singe. Nous avons recensé plusieurs aspects non résolus jusqu'à présent dans l'apprentissage moteur, particulièrement concernant l'interférence survenant lors de l'adaptation à deux ou plusieurs champs de force anti-corrélés. Nous avons conçu un paradigme où des stimuli de couleur aident les sujets à prédire la nature du champ de force externe actuel avant qu'ils ne l'expérimentent physiquement durant des mouvements d'atteinte. Ces connaissances contextuelles faciliteraient l'adaptation à des champs de forces en diminuant l'interférence. Selon le modèle computationnel de l'apprentissage moteur MOSAIC (MODular Selection And Identification model for Control), les stimuli de couleur aident les sujets à former « un modèle interne » de chaque champ de forces, à s'en rappeler et à faire la transition entre deux champs de force différents, sans interférence.

Dans l'expérience psychophysique, quatre groupes de sujets humains ont exécuté des mouvements de flexion/extension du coude contre deux champs de forces. Chaque force visqueuse était associée à une couleur de l'écran de l'ordinateur et les deux forces étaient anti-corrélées : une force résistante (V_r) a été associée à la couleur rouge de l'écran et l'autre, assistante (V_a), à la couleur verte de l'écran. Les deux premiers groupes de sujets étaient des groupes témoins : la couleur de l'écran changeait à chaque bloc de 4 essais, tandis que le champ de force ne changeait pas. Les sujets du groupe témoin V_a ne rencontraient que la force assistante V_a et les sujets du groupe témoin V_r performaient leurs mouvements uniquement contre une force résistante V_r . Ainsi, dans ces deux groupes témoins, les stimuli de couleur n'étaient pas pertinents pour adapter le mouvement et les sujets ne s'adaptaient qu'à une seule force (V_a ou V_r).

Dans les deux groupes expérimentaux, cependant, les sujets expérimentaient deux champs de forces différents dans les différents blocs d'essais (4 par bloc), associés à ces couleurs. Dans le premier groupe expérimental (groupe « indice certain », IC), la relation entre le champ de

force et le stimulus (couleur de l'écran) était constante. La couleur rouge signalait toujours la force V_r tandis que la force V_a était signalée par la couleur verte. L'adaptation aux deux forces anti-corrélées pour le groupe IC s'est avérée significative au cours des 10 jours d'entraînement et leurs mouvements étaient presque aussi bien ajustés que ceux des deux groupes témoins qui n'avaient expérimenté qu'une seule des deux forces. De plus, les sujets du groupe IC ont rapidement démontré des changements adaptatifs prédictifs dans leurs sorties motrices à chaque changement de couleur de l'écran, et ceci même durant leur première journée d'entraînement. Ceci démontre qu'ils pouvaient utiliser les stimuli de couleur afin de se rappeler de la commande motrice adéquate. Dans le deuxième groupe expérimental, la couleur de l'écran changeait régulièrement de vert à rouge à chaque transition de blocs d'essais, mais le changement des champs de forces était randomisé par rapport aux changements de couleur (groupe « indice-incertain », II). Ces sujets ont pris plus de temps à s'adapter aux champs de forces que les 3 autres groupes et ne pouvaient pas utiliser les stimuli de couleurs, qui n'étaient pas fiables puisque non systématiquement reliés aux champs de forces, pour faire des changements prédictifs dans leurs sorties motrices. Toutefois, tous les sujets de ce groupe ont développé une stratégie ingénieuse leur permettant d'émettre une réponse motrice « par défaut » afin de palper ou de sentir le type de la force qu'ils allaient rencontrer dans le premier essai de chaque bloc, à chaque changement de couleur. En effet, ils utilisaient la rétroaction proprioceptive liée à la nature du champ de force afin de prédire la sortie motrice appropriée pour les essais qui suivent, jusqu'au prochain changement de couleur d'écran qui signifiait la possibilité de changement de force. Cette stratégie était efficace puisque la force demeurait la même dans chaque bloc, pendant lequel la couleur de l'écran restait inchangée. Cette étude a démontré que les sujets du groupe II étaient capables d'utiliser les stimuli de couleur pour extraire des informations implicites et explicites nécessaires à la réalisation des mouvements, et qu'ils pouvaient utiliser ces informations pour diminuer l'interférence lors de l'adaptation aux forces anti-corrélées.

Les résultats de cette première étude nous ont encouragés à étudier les mécanismes permettant aux sujets de se rappeler d'habiletés motrices multiples jumelées à des stimuli contextuels de couleur. Dans le cadre de notre deuxième étude, nos expériences ont été effectuées au niveau neuronal chez le singe. Notre but était alors d'élucider à quel point les neurones du cortex moteur primaire (M1) peuvent contribuer à la compensation d'un large éventail de différentes

forces externes durant un mouvement de flexion/extension du coude. Par cette étude, nous avons testé l'hypothèse liée au modèle MOSAIC, selon laquelle il existe plusieurs modules contrôleurs dans le cervelet qui peuvent prédire chaque contexte et produire un signal de sortie motrice approprié pour un nombre restreint de conditions. Selon ce modèle, les neurones de M1 recevraient des entrées de la part de plusieurs contrôleurs cérébelleux spécialisés et montreraient ensuite une modulation appropriée de la réponse pour une large variété de conditions. Nous avons entraîné deux singes à adapter leurs mouvements de flexion/extension du coude dans le cadre de 5 champs de force différents : un champ nul ne présentant aucune perturbation, deux forces visqueuses anti-corrélées (assistante et résistante) qui dépendaient de la vitesse du mouvement et qui ressemblaient à celles utilisées dans notre étude psychophysique chez l'homme, une force élastique résistante qui dépendait de la position de l'articulation du coude et, finalement, un champ viscoélastique comportant une sommation linéaire de la force élastique et de la force visqueuse. Chaque champ de force était couplé à une couleur d'écran de l'ordinateur, donc nous avons un total de 5 couleurs différentes associées chacune à un champ de force (relation fixe).

Les singes étaient bien adaptés aux 5 conditions de champs de forces et utilisaient les stimuli contextuels de couleur pour se rappeler de la sortie motrice appropriée au contexte de forces associé à chaque couleur, prédisant ainsi leur sortie motrice avant de sentir les effets du champ de force.

Les enregistrements d'EMG ont permis d'éliminer la possibilité de co-contractions sous-tendant ces adaptations, étant donné que le patron des EMG était approprié pour compenser chaque condition de champ de force. En parallèle, les neurones de M1 ont montré des changements systématiques dans leurs activités, sur le plan unitaire et populationnel, dans chaque condition de champ de force, signalant les changements requis dans la direction, l'amplitude et le décours temporel de la sortie de force musculaire nécessaire pour compenser les 5 conditions de champs de force.

Les changements dans le patron de réponse pour chaque champ de force étaient assez cohérents entre les divers neurones de M1, ce qui suggère que la plupart des neurones de M1

contribuent à la compensation de toutes les conditions de champs de force, conformément aux prédictions du modèle MOSAIC. Aussi, cette modulation de l'activité neuronale ne supporte pas l'hypothèse d'une organisation fortement modulaire de M1.

Mots-clés : Adaptation, Champs de force, Apprentissage moteur, Stimuli contextuels de couleur, Adaptation implicite et explicite, Sujet humain, Singe, Mouvement du coude, Activité neuronale, Cortex moteur primaire (M1), MOSAIC, Interférence.

Abstract

In this thesis, we addressed motor control by two experimental approaches: psychophysical studies in human subjects and neurophysiological recordings in non-human primates. We identified unresolved issues concerning interference in motor learning during adaptation of subjects to two or more anti-correlated force fields. We designed paradigms in which arbitrary color stimuli provided contextual cues that allowed subjects to predict the nature of impending external force fields before encountering them physically during arm movements. This contextual knowledge helped to facilitate adaptation to the force fields by reducing this interference. According to one computational model of motor learning (MOdular Selection And Identification model for Control; MOSAIC), the color context cues made it easier for subjects to build “internal models” of each force field, to recall them and to switch between them with minimal interference.

In our first experiment, four groups of human subjects performed elbow flexion/extension movements against two anti-correlated viscous force fields. We combined two different colors for the computer monitor background with two forces: resistive (V_r) and assistive (V_a). The first two groups were control subjects. In those subjects, the color of the computer monitor changed at regular intervals but the force field remained constant; V_r was presented to the first group while the second group only experienced V_a . As a result, the color cues were irrelevant in the two control groups. All control subjects adapted well to the single experienced force field (V_r or V_a).

In the two experimental groups, in contrast, the anti-correlated force fields and the monitor colors changed repeatedly between short blocks of trials. In the first experimental group (Reliable-cue subjects), there was a consistent relationship between the force and the stimulus (color of the monitor) - the red colour always signalled the resistive force while the green colour always signalled the assistive force. Adaptation to the two anti-correlated forces for the Reliable-cue group was significant during 10 days of training and almost as good as in the Irrelevant-cue groups who only experienced one of the two force fields. Furthermore, the Reliable-cue subjects quickly demonstrated predictive adaptive changes in their motor output

whenever the monitor color changed, even during their first day of training, showing that they could use the reliable color context cues to recall the appropriate motor skills. In contrast, the monitor color also changed regularly between red and green in the second experimental group, but the force fields were not consistently associated with the color cue (Unreliable-cue group). These subjects took longer to adapt to the two force fields than the other three groups, and could not use the unreliable color cue change to make predictive changes to their motor output. Nevertheless, all Unreliable-cue subjects developed an ingenious strategy of making a specific “default” arm movement to probe the type of force field they would encounter in the first trial after the monitor color changed and used the proprioceptive feedback about the nature of the field to make appropriate predictive changes to their motor output for the next few trials, until the monitor color changed again, signifying the possibility of a change in force fields. This strategy was effective since the force remained constant in each short block of trials while the monitor color remained unchanged. This showed that the Unreliable-cue subjects were able to extract implicit and explicit information about the structure of the task from the color stimuli and use that knowledge to reduce interference when adapting to anti-correlated forces.

The results of this first study encouraged us to advance our understanding of how subjects can recall multiple motor skills coupled to color context stimuli can be recalled, and how this phenomenon can be reflected by the neuronal activity in monkeys. Our aim was to elucidate how neurons of primary motor cortex (M1) can contribute to adaptive compensation for a wide range of different external forces during single-joint elbow flexion/extension movements. At the same time, we aimed to test the hypothesis evoked in the MOSAIC model, whereby multiple controller modules located in the cerebellum may predict each context and produce appropriate adaptive output signals for a small range of task conditions. Also, according to this hypothesis, M1 neurons may receive inputs from many specialized cerebellar controllers and show appropriate response modulations for a wide range of task conditions.

We trained two monkeys to adapt their flexion/extension elbow movements against 5 different force-field conditions: null field without any external force disturbance, two anti-correlated viscous forces (assistive and resistive), which depended on movement speed and resembled

that used in the human psychophysical study, a resistive elastic force which depended on elbow-joint position and finally, a visco-elastic field that was the linear sum of the elastic and viscous forces field. Each force field was reliably coupled to 5 different computer monitor background colors.

The monkeys properly adapted to the 5 different force-field conditions and used the color context cues to recall the corresponding motor skill for the force field associated with each color, so that they could make predictive changes to their motor output before they physically encountered the force fields. EMG recordings eliminated the possibility that a co-contraction strategy was used by the monkeys to adapt to the force fields, since the EMG patterns were appropriate to compensate for each force-field condition. In parallel, M1 neurons showed systematic changes in their activity at the single-neuron and population level in each force-field condition that could signal the required changes in the direction, magnitude and time course of muscle force output required to compensate for the 5 force-field conditions. The patterns of response changes in each force field were consistent enough across M1 neurons to suggest that most M1 neurons contributed to the compensation for all force field conditions, in line with the predictions of the MOSAIC model. Also, these response changes do not support a strongly modular organization for M1.

Keywords : Keywords: Force field, Adaptation, Motor Learning, Contextual color cues, Implicit and explicit adaptation, Human subjects, Elbow movement, Neuron activity, Primary motor cortex (M1), Monkeys, MOSAIC, Interference.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	v
Table des matières.....	viii
Liste des tableaux.....	xiii
Liste des figures.....	xiv
Liste des abréviations.....	xvii
Remerciements.....	xx
Chapitre I.....	1
Introduction générale.....	1
Le mouvement volontaire du bras.....	2
Qu'est-ce qu'un mouvement volontaire ?.....	2
Comment le mouvement volontaire est-il contrôlé ?.....	2
Quelques contraintes du contrôle moteur.....	4
L'interface entre les systèmes sensoriels et moteurs.....	5
La contribution des informations sensorielles dans le contrôle du mouvement.....	5
Les afférences visuelles.....	8
Rôle de la vision dans la planification et l'exécution du mouvement.....	9
1-Rôle de la vision de la cible.....	9
Vision de la cible avant le déclenchement du mouvement.....	10
Vision de la cible pendant le mouvement.....	12
2- Rôle de la Position de la main ou du bras :.....	14
Avant le déclenchement du mouvement :.....	15
Après le déclenchement du mouvement :.....	17
Rôle des informations proprioceptives.....	19
Intégration vision/proprioception.....	24
La contribution des processus de rétroaction et de feedforward à la planification et l'exécution du mouvement :.....	27

Dans les mouvements rapides :	28
Boucles de rétroaction internes et modèles internes	29
D'autres perspectives du contrôle du mouvement :	32
Théorie du point d'équilibre	32
Adaptation motrice :	35
L'adaptation des activités musculaires	45
Généralisation de l'adaptation	48
Interférence et adaptation motrice à plusieurs forces dans le paradigme ABA	51
Modèles internes multiples	53
Stimuli de couleur	56
Techniques d'enregistrement et de stimulations neuronales	60
Un survol anatomique du cortex moteur et la connectivité cortico-corticale	61
L'aire motrice primaire, M1	68
La voie corticospinale (CS)	69
La topographie des outputs de M1 vers les muscles (carte fonctionnelle de M1)	75
Codage des paramètres moteurs	78
Modulation de M1 par les paramètres cinématiques et cinétiques :	78
Les mouvements multi-articulaires en 2D	81
La contribution de M1 et d'autres aires motrices à l'apprentissage des habiletés motrices .	91
Le déroulement temporel de l'apprentissage moteur dans M1 et sa plasticité	99
Objectifs du projet de doctorat :	102
Chapitre II: Article 1	1054
ABSTRACT	107
INTRODUCTION	108
Methods	111
Experimental Setup	111
Behavioral trials	111
Trial sequence	112
Force fields	113
Context cues	113

Experimental Protocol	114
Explicit and implicit information provided by the context cues.....	115
Data analysis	116
Results.....	116
Performance of representative single subjects.....	116
Measures of performance across training sets: Group data	124
Use of explicit and implicit information provided by context cues: Group data.....	127
Discussion.....	130
The task required several kinds of motor skill acquisition	130
Human subjects can use color context cues to learn two opposite motor skills simultaneously	131
Previous studies of color as a context cue for motor skill acquisition.....	134
ACKNOWLEDGEMENTS:.....	138
BIBLIOGRAPHY.....	139
FIGURE LEGENDS.....	146
SUPPLEMENTAL MATERIAL.....	168
Successful performance of catch trials	169
Block-wise learning curves.....	173
Va field:	173
Vr field:.....	174
Chapitre III : Article 2.....	178
Motor cortex single-neuron and population contributions to compensation for multiple dynamic force fields.	178
ABSTRACT.....	180
Introduction.....	181
Methods.....	185
Task apparatus	185
Behavioral task.....	186
Behavioral contrôle.....	187
Data analyses	191

Statistical data analysis of individual cell properties	193
Results	195
Task Performance	195
Neural Data Set	197
Task-related responses of arm muscles and single M1 neurons	198
ANOVA analysis of neural and EMG activity	200
Neural population activity	201
Single-neuron pair-wise comparison of force field effects	204
Cluster analysis	206
Discussion	207
Force field-related modulations of M1 activity	208
Multi-skill learning and recall	211
ACKNOWLEDGEMENTS	215
Reference List	216
FIGURE LEGENDS	230
Chapitre IV : Discussion	245
Aperçu de la discussion :	245
Discussion de l'article 1 :	246
La transition entre les trois champs de force et l'analyse des essais pièges	250
Discussion de l'article 2 :	253
Données psychophysiques :	255
Données neurophysiologiques :	256
Apprentissage du champ de force par les neurones M1	257
L'activité des neurones M1 vs l'activité EMG	260
Décharge des populations de neurones M1	262
Est-ce que M1 est modulaire ?	266
L'apprentissage d'habiletés multiples et leur rappel	267
CONCLUSIONS	272
Données psychophysiques	272
Évidence de la facilitation de l'adaptation avec les stimuli de couleur :	272

Évidence de l'adaptation des sujets et de la formation de trois modèles internes concernant les trois champs de force	274
Données neurophysiologiques	276
Perspectives et impact.....	278
BIBLIOGRAPHIE.....	280
ANNEXE I :.....	332
Formulaire de consentement, d'adhésion et de license.....	332
TITRE DU PROJET ET NOMS DES RESPONSABLES :.....	332
Tâche ou emploi du temps	334

Liste des tableaux

Article 1 : Supplementary data

Table S1	172
Catch trials in each trial position in the same-color trials for IRC groups	172

Article 2:

TABLE 1.....	229
Effects of the main task factors (force fields, movement directions) on the single-trial cell activity in both monkeys.....	229

Liste des figures

Chapitre I : Introduction

Fig. 1 : Contrôle à boucle ouvert ou proactif.....	3
Fig. 2 : Contrôle en boucle fermée : rétroaction.....	4
Fig. 3 : Le modèle inverse	30
Fig. 4 : Le modèle Forward	31
Fig. 5 : Contrôle du mouvement	32
Fig. 6: Schéma représentatif du paradigme dans l'expérience de Lackner et Dizio (1994).....	39
Fig. 7 : Adaptation motrice à un champ de forces perturbatrices.....	41
Fig. 8 : Le dispositif expérimental.....	43
Fig. 9 : L'activité électromyographique (EMG) en réponse à un champ de force.....	47
Fig.10 : Le modèle MOSAIC (Modular Selection and Identification for Control).....	63
Fig 11 : Emplacements de différentes aires motrices à travers différents lobes du SNC.....	64
Fig. 12 : Les connexions réciproques, divergentes et convergentes entre les différentes régions du SNC.....	67
Fig. 13 : Différentes voies impliquées dans le mouvement d'atteinte et de saisie.....	70
Fig. 14 : Les axones des fibres corticospinales des trois régions de M1	71
Fig. 15 : Le mouvement de saisie avant et après une section bilatérale du tractus pyramidal chez le singe.....	72
Fig. 16 : Arrangements de la sortie motrice des neurones qui contrôlent un muscle.....	74
Fig. 17 : Organisation topographique des cellules CM dans M1	77
Fig. 18 : Organisation en anneau des neurones	79
Fig. 19 : Contrôle cortical du mouvement volontaire.....	80
Fig. 20 : Étapes de l'exécution d'un mouvement	83
Fig. 21 : Décharge neuronale de M1 durant le mouvement en 2D.....	87
Fig. 22 : La corrélation entre la décharge neuronale de M1 et les paramètres cinématiques du mouvement.....	89
Fig. 23 : Patron de décharge de la cellule M1 durant une force isométrique et un mouvement de la main.....	101

Fig. 24: Le modèle de contrôle optimal de feedback	100
---	-----

Chapitre II: Article 1

Figure 1 Taskapparatus	146
Figure 2 Single-trial velocity profiles and force profiles from a representative IRC-Va subject	146
Figure 3 Single-trial velocity profiles and force profiles from a representative RC subject .	147
Figure 4 Single-trial velocity profiles and force profiles from a representative URC subject	147
Figure 5 Time course of improvement in performance of the representative RC subject and URC subject.....	147
Figure 6 Mean velocity profiles for elbow extension movements for the representative IRC-Va subject.....	148
Figure 7 Mean velocity profiles of the representative RC subject.....	148
Figure 8 Mean velocity profiles of the representative URC subject.....	148
Figure 9 Mean velocity profiles of the representative URC subject.....	148
Figure 10 Mean velocity profiles in catch trials encountered in the first trial and the last trial	149
Figure 11 Mean velocity profiles in normally-fielded trials in the first trial and the remaining trials.....	149
Figure 12 Mean force profiles in the same catch trials in the last training set and in all baseline N-field sets	149
Figure 13 Mean force profiles in the same normally-fielded trials in the last training set and in all baseline N-field sets	149
Figure 14 The time course of changes in the error rate across training sets	149
Figure 15 The time course of changes in the velocity variability across training sets	150
Figure 16 Mean error rates during the first trial of each block	150
Figure 17 Mean variability of velocity profiles during the first trial of block and during the remaining trials	150

SUPPLEMENTARY DATA

Figure S1 Mean error rate for all successive 4-trial blocks in the Va field and Vr field	174
Figure S2 Mean velocity variability for all successive 4-trial blocks in the Va field and Vr field	174
CHAIPTRE III: Article 2	
Figure 1 Task apparatus	230
Figure 2 Average angular velocity profiles and perturbation torques	230
Figure 3 The frequency distribution of errors observed during blocks of 8 successfully-completed trials	231
Figure 4 Mean velocity curves from monkey B for all first trials in an 8-trial block	231
Figure 5 Activity in raster and histogram format of an M1 neuron	231
Figure 6 M1 neuron activity and average contractile activity of an elbow flexor muscle	232
Figure 7 Mean population activity of neurons recorded in monkey A and Monkey B in each force field condition	232
Figure 8 Mean change in population activity during movements in the different external force fields relative to the activity in the same movements in the N field	233
Figure 9 Time course of the frequency of significant differences in activity recorded in successive 20ms bins for all neurons	233
Figure 10 Profiles of the relative level of activity during the peri-movement period relative to movement onset of each neuron	234

Liste des abréviations

SNC :	Système nerveux central
EMG :	Électromyogramme
M1 :	Cortex moteur primaire
M1c :	M1 caudal
M1r :	M1 rostral
PMd:	Aire prémotrice dorsale
PMv:	Aire prémotrice ventrale
Pre-PMD :	Aire prémotrice prédorsale
AMS :	Aire motrice supplémentaire (SMA)
AMP :	Aire motrice présupplémentaire
MSIC :	Microstimulation intracorticale
SpTA :	<i>spike-triggered averaging</i>
Hz :	Hertz
VIP :	Aire intrapariétale ventrale
MIP :	Cortex intrapariétal
MDP :	Cortex pariétal médial dorsal
CPP :	Cortex pariétal postérieur
S1 :	Cortex sensoriel primaire
CM :	Corticomotoneurones
CS :	Voie corticospinale
mm :	Millimètre
ms :	Milliseconde
PD :	Direction préférée
oPD :	Direction opposée
N :	Champ nul
Va :	Champ assistant

Vr : Champ résistant

E+ : Champ élastique

VE+ : Champ visco-élastique

ICM : Interface Cerveau-Machine

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour profond et le respect que j'ai envers mes
défunts parents.*

Zahra Taleb et Abdellah Addou

Ce travail est le fruit de vos sacrifices.

J'espère que vous êtes fière de moi.

À Kermal SAAD

(1982-2014)

*Tu nous as quittés tôt, avant même de réaliser ton rêve d'avoir un Ph.D. en sciences
biologiques....Repose en paix.*

Remerciements

Tous mes remerciements ne seront pas suffisants à l'égard de mon directeur de recherche, Dr John Kalaska, un éminent chercheur et un homme généreux. Je vous suis très reconnaissante de m'avoir acceptée au sein de votre équipe, de m'avoir initiée au domaine fascinant de la neuroscience et de m'avoir enseignée l'enregistrement neuronal avec passion et assiduité. Je n'oublierai jamais votre enthousiasme lors des enregistrements de cellules neuronales et votre confection minutieuse des électrodes d'enregistrement. Je vous suis reconnaissante également de m'avoir aidée à mener ce projet à terme, de plusieurs façons. J'ai beaucoup appris de votre compétence, rigueur scientifique et clairvoyance. Et enfin, j'ai tellement apprécié votre grande ouverture face à ma condition de mère et vos encouragements au long de ces années.

J'aimerais aussi remercier mon collaborateur, Dr Nedialko Krouchev, pour son inestimable contribution dans ce projet, que ça soit pour les données du singe A, pour les programmes Matlab, l'aide technique lors de plusieurs défis survenus pendant l'enregistrement et les milliers et milliers d'analyses faites avec beaucoup de motivation et de confiance.

Aussi, je voudrais remercier les membres du jury, Dr Trevor Drew, Dr Laurent Bouyer, Dre Dorothy Barthelemy et Dr Louis-Éric Trudeau d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

À tous les professeurs que j'ai croisés pendant mon cursus académique, et surtout à ceux du département de Neurosciences, dont Dre Elaine Chapman, Dr Paul Cizek, Dre Andrea Green, Dr Allan Smith, Dr Richard Robitaille, Dre Michèle Brochu...

À Caroline Paquette et Mélissa Latourelle, pour leur précieuse aide technique pleine d'ondes positives et surtout pour le climat amical qu'elles procurent aux étudiants.

À Christian Valiquette pour l'aide informatique, Nadine Michaud, Lyne Girard, Natacha de Sylva, France Gauthier, France Lebel, Pierrette Fournel, Joanne Payette et Line Pariseau.

À mes collègues et amies du département : Stéphanie Durocher pour les pauses café du second cup, ton amitié et ta bonne humeur, Véronique Gagné, Pascal Poisson, France Gauthier, El-Mehdi Meftah, pour tous les moments agréables qu'on a partagés.

À Helli Raptis pour son amitié et sa précieuse aide dans la correction de cette thèse.

À mes sujets humains qui ont accepté de faire partie de ce projet et à Rocko, le singe qui m'a prêté son cerveau pour découvrir le langage fascinant des neurones.

À toute ma famille ici et ailleurs: Sarah, Mahdi et mes neveux Yanis et Dany.

Je remercie Dieu de m'avoir donné trois adorables enfants : Ally, Zara-Léa et Lara.....Vous faites de moi la maman la plus comblée au monde avec vos rires, vos questions stimulantes et votre amour inconditionnel. Je me considère chanceuse de vous avoir.

Enfin et surtout, je remercie Rabih Saad, cet homme qui m'a choisie pour partager les meilleurs et les pires moments de la vie. Merci pour la priorité que tu m'as accordée, merci de m'avoir permis d'être ton amie et ta confidente, merci de m'avoir fait découvrir ta belle personne, d'avoir annulé des RDV pour m'aider à finir la liste des références et la table des matières de cette thèse. Merci aussi pour avoir tout simplement cru en moi, pour m'avoir encouragée sans cesse quand ma motivation me lâchait, pour m'avoir épaulée dans les moments difficiles, mais surtout pour avoir embelli mes moments de joie.....Merci de faire partie de ma vie.

Chapitre I

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Aperçu

L'objectif général de cette thèse est d'étudier comment le système moteur contrôle les mouvements volontaires du bras, qui constituent la base des principaux comportements par lesquels les humains et les primates interagissent avec leur environnement.

Plus spécifiquement, nous avons investigué l'adaptation de la commande motrice des sujets humains et non humains à différentes forces externes appliquées sur l'articulation du coude et l'acquisition des différentes habiletés motrices.

Nous avons aussi étudié les substrats neurophysiologiques qui permettent de compenser différents types de champs de force perturbateurs présentés en succession rapide. De plus, nous avons montré comment il est possible d'utiliser des stimuli contextuels de couleur et de prédire la nature du champ de force, ce qui permet de diminuer rapidement l'interférence dans les commandes motrices. Les sorties motrices compensatrices ont été observées avant même que les sujets ne rencontrent la perturbation physiquement et qu'ils n'arrivent à se rappeler explicitement de cette sortie motrice. Afin d'accomplir ces objectifs, nous avons mené deux expériences qui se complètent mutuellement :

- 1) Une étude psychophysique qui a permis d'explorer comment les sujets humains apprennent à compenser deux champs de force anti-corrélés (forces assistive, résistive). Cette étude a mis en évidence la faisabilité de l'utilisation des stimuli contextuels de couleur pour faciliter la transition entre des habiletés motrices.
- 2) Une étude neurophysiologique chez le singe qui a permis d'examiner les mécanismes neuronaux dans M1 et leur rôle dans la performance d'habiletés motrices pendant la compensation et la transition entre cinq champs de forces différents présentés en succession rapide.

LE MOUVEMENT VOLONTAIRE DU BRAS

QU'EST-CE QU'UN MOUVEMENT VOLONTAIRE ?

Les réflexes monosynaptiques déclenchés par un stimulus sont des mouvements simples composant une réponse stéréotypée avec peu de contrôle volontaire. Par exemple, le réflexe d'étirement monosynaptique d'un muscle implique un circuit simple avec une seule synapse au niveau de la corne ventrale de la moelle épinière. Par opposition, les mouvements volontaires impliquent par définition la volonté, c.-à-d. la décision ou l'intention d'agir du sujet. Les mouvements volontaires sont exécutés pour accomplir un but désiré. Lors des mouvements volontaires, la nature de la réponse à un stimulus environnemental n'est pas fixe ou stéréotypée (comme lors des réponses réflexes), mais varie d'un moment à un autre dans des contextes comportementaux différents. Ce sont des mouvements hautement adaptatifs à des stimuli environnants. Leur planification et exécution fait appel à plusieurs régions fonctionnelles du cortex cérébral, mais aussi au cervelet et aux noyaux gris centraux (ganglions de la base).

Comment le mouvement volontaire est-il contrôlé ?

Dans une perspective simplifiée, le processus neuronal lié à l'exécution d'un mouvement volontaire est initié quand une intention ou une volonté d'agir est formée dans un circuit neuronal supraspinal. Ceci initie une série de processus neuronaux qui transforment cette intention en une commande motrice descendante qui est envoyée à la moelle épinière, puis aux muscles qui se contractent et exécutent le mouvement désiré. Ce type d'organisation fonctionnelle avec un contrôle descendant unidirectionnel implique un contrôleur à boucle ouverte ou "*feedforward*", c.-à-d. proactif : le contrôleur (système nerveux central) envoie seulement les commandes au système contrôlé (le système musculosquelettique périphérique, ou « *l'effecteur* ») et ne reçoit aucun signal concernant le mouvement exécuté par l'effecteur (voir Figure 1).

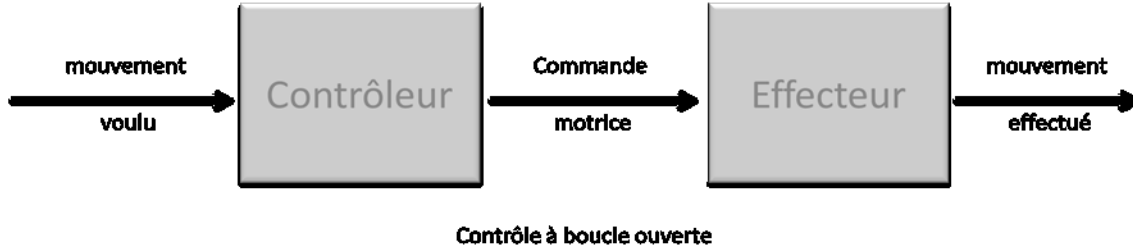


Fig. 1 : Contrôle à boucle ouverte ou proactif

Ce type de contrôle peut être adéquat si le contrôleur a une parfaite connaissance des propriétés de l'effecteur et de l'environnement et en l'absence d'évènements inattendus ou de perturbations qui peuvent entraver la performance du mouvement désiré.

Cependant, dans un système physiologique, ce processus de contrôle n'est clairement pas suffisant, puisqu'il ne peut réagir rapidement aux perturbations qui affecteraient la performance motrice. Heureusement, le système moteur est doté de circuits neuronaux et de signaux sensoriels sur la performance des mouvements. Ces signaux liés à la performance du mouvement sont communiqués à pratiquement tous les niveaux du système moteur, incluant la moelle épinière, le tronc cérébral, les ganglions de la base, le cervelet et plusieurs aires motrices du cortex cérébral. Le système moteur peut utiliser les signaux sensoriels (proprioceptifs, tactiles, visuels, etc.) afin de modifier la commande de sortie motrice en temps réel pour corriger les erreurs et compenser les perturbations. Ce type d'organisation fonctionnelle utilisant les signaux concernant la performance motrice pour modifier et corriger la commande motrice sortante est habituellement appelé « *feedback* », avec un contrôle en boucle fermée qui a été traduit, en français, par le mot « *rétroaction* » (voir Figure 2).

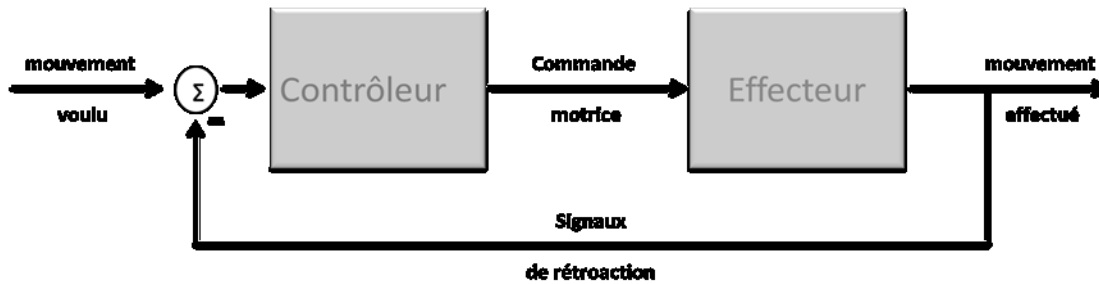


Fig. 2 : Contrôle en boucle fermée : rétroaction

Les sources des signaux de rétroaction les plus reconnus proviennent des récepteurs des muscles, des articulations, de la peau, de la rétine, etc. Ils sont activés au cours du mouvement. À cause du délai lié à la transmission du signal sensoriel jusqu'au système nerveux central (SNC), il est considéré que le traitement de ces signaux par des structures motrices centrales et la transmission du signal modifié de sortie motrice aux muscles est de plus longue latence que le contrôle feedforward ; le contrôle avec feedback implique en effet des boucles transcorticales de rétroaction périphérique (Keele et Posner, 1968 ; Paulignan et coll., 1991 ; Paillard, 1996 ; Scott et coll., 2004).

Quelques contraintes du contrôle moteur

Un mouvement multi-articulaire requiert la coordination de plusieurs degrés de liberté de différentes articulations et muscles. Par exemple, on retrouve 7 degrés de liberté à partir du mouvement de l'épaule lorsque ce dernier implique aussi le coude et le poignet. Cette abondance en degrés de liberté confère une panoplie de solutions ou de sorties motrices possibles lors de mouvements vers une cible. Aussi, ces degrés de liberté sont associés au problème de redondance, étant donné que le nombre de muscles autour d'une articulation est supérieur au nombre de degrés de liberté (coordonnées) de la cible. Par exemple, dans le cas du mouvement de l'épaule, on retrouve près de 20 muscles qui contrôlent 3 axes de rotation du mouvement. Pour effectuer un mouvement donné, il est donc nécessaire de sélectionner une stratégie motrice parmi une multitude de possibilités ; ce choix est nécessaire pour assurer un mouvement fluide et précis (voir la revue de littérature de Kalaska, 2009).

L'INTERFACE ENTRE LES SYSTÈMES SENSORIELS ET MOTEURS

La contribution des informations sensorielles dans le contrôle du mouvement

Les mouvements du bras requièrent des informations sensorielles liées à la position de la cible à atteindre et à la position initiale du bras. Ces informations sensorielles sont utilisées par le système moteur pour produire des patrons d'activations musculaires appropriés (Desmurget et coll., 1995 ; Prablanc, 1979). Le mouvement de la main vers une cible pourrait être conçu comme une série de processus neuronaux qui effectuent plusieurs transformations de coordonnées sensorielles et motrices de façon hiérarchique. Un modèle hiérarchique simple représentant ces transformations sensorimotrices a été largement supporté par plusieurs études psychophysiques du mouvement du bras (Hollerbach et Atkesson, 1987; Hogan, 1988). Ce modèle suggère que le système nerveux représente le mouvement sous différents systèmes de coordonnées qui décrivent la localisation de la cible relativement à la main, la trajectoire de la main, les changements d'angles des articulations et la contraction des muscles, ainsi que les informations visuelles (localisation de la cible par rapport au corps et à l'espace extrinsèque) et proprioceptives (la posture et le mouvement du corps par rapport à l'espace intrinsèque). Pour produire un mouvement cohérent, le SNC doit d'abord combiner les informations sensorielles visuelles et proprioceptives afin de définir la localisation de la cible par rapport à la main; ces coordonnées sensorielles sont ensuite transformées en coordonnées motrices appropriées pour l'exécution du mouvement (Henriques et coll., 1998; Kalaska et Crammond, 1992; Caminiti et coll., 1998; Soechting and Flanders, 1995; pour revue voir Kalaska, 2009).

Pendant un mouvement d'atteinte, l'information sensorielle et motrice est encodée dans un cadre de référence. Ce cadre de référence peut être soit centré sur le corps, soit centré sur une partie du corps ; c'est ce qu'on appelle un cadre de référence égocentré. Par opposition, le cadre de référence allocentré est celui qui se réfère à l'environnement (Flanders et coll., 1992; Paillard, 1991; Soechting et Flanders, 1992).

La littérature sur les transformations sensorimotrices impliquant la planification et le contrôle des mouvements d'atteintes est très vaste et diversifiée, comprenant différentes hypothèses mais peu de consensus. Une revue détaillée de ces études dépasse le cadre de cette thèse, mais nous allons brièvement décrire quelques études clés.

Une des premières étapes de la planification d'un mouvement d'atteinte vers une cible visuelle consiste à définir la position de la cible dans l'espace extra-personnel. Selon la littérature, dans une tâche d'atteinte vers un but, la position de la cible doit être représentée par un cadre de référence centré sur le corps ou égocentrique (Andersen, 1997; Soechting et Flanders, 1989a,b; Soechting et coll., 1990; Paillard, 1991; Cohen et Andersen, 2002).

Afin de localiser une cible dans un référentiel égocentrique, il est donc d'abord nécessaire de transformer la localisation rétinotopique du stimulus, dont les coordonnées sont originellement centrées sur la tête, vers des coordonnées centrées sur le corps; ce processus nécessite la prise en compte d'informations liées à la position des yeux, de la tête et du tronc (voir la revue de Thompson et Henriques, 2011). Plusieurs études ont conclu que la localisation de la cible est ainsi en premier temps localisée dans un référentiel égocentré à partir des informations rétiniennes (Soechting et Flanders, 1989 a,b; Flanders et coll., 1992; Lemay et Proteau, 2001). Au cours de l'étape d'approche, d'autres référentiels sont pris en compte, comme ceux qui sont centrés sur la tête (Paulignan et coll., 1997; McIntyre et coll., 1997), sur l'œil (Anderson et coll., 1997), sur l'épaule (Soechting et Flanders, 1989 b), sur l'avant-bras ou bien sur la main (Vindras et Viviani, 1998a). Durant l'étape de saisie de l'objet, d'autres chercheurs ont montré que c'est plutôt le cadre de référence allocentrique (centré sur l'objet) qui est utilisé (Colby et coll., 1998). Selon McIntyre et ses collaborateurs (1997), Andersen et coll., (1997) et Crawford et coll., (1999), la cible est initialement représentée en coordonnées égocentriques alignées sur les yeux (par rapport à la direction du regard). Ensuite, ces coordonnées égocentriques sont intégrées aux informations proprioceptives du bras (McIntyre et coll., 1997; Andersen et coll., 1997; Crawford et coll., 1999), puis elles sont transformées en angles du coude et de l'épaule (Soechting et Flanders, 1989b).

Les inputs visuels sont rassemblés dans un cadre de référence centré sur la rétine, alors que le mouvement du bras est exécuté vers une cible située dans l'espace extérieur, selon des cadres de référence centrés sur le corps et l'environnement (le cadre de référence de la rétine étant centré sur l'œil, celui du système vestibulaire sur la tête et ceux des fuseaux neuromusculaires sur les muscles). La transformation des coordonnées lors de mouvements d'atteinte consiste à encoder l'information visuelle provenant de la rétine dans des cadres de référence adaptés au contrôle moteur. Ce processus de transformation des coordonnées serait effectué par le cortex pariétal. Deux modèles distincts ont représenté la transformation sensorimotrice à ce jour. Un premier modèle, de nature sérielle, est basé sur des études psychophysiques pionnières de Soechting et Flanders (1989 a,b). Ce modèle stipule que les coordonnées de la position de la cible seraient d'abord encodées selon un référentiel centré sur la rétine (rétinocentré). Une deuxième phase consisterait à intégrer les informations proprioceptives de l'angle du regard pour avoir une coordonnée centrée sur la tête (référentiel céphalocentré). Par après, les informations proprioceptives de l'orientation de la tête ou celle de la position du bras seraient intégrées, pour avoir une représentation de la cible centrée sur le corps (Flanders et coll., 1992). Selon ce modèle, la localisation de la cible est définie initialement par des références centrées sur les yeux en fonction de trois paramètres : la distance, la direction le long de l'axe horizontal et la hauteur par rapport à l'axe horizontal. Ensuite, ces coordonnées seraient transformées pour être centrées sur le bras. Ces paramètres ne correspondraient pas aux axes cartésiens classiques X, Y et Z (Soechting et Flanders, 1989a, 1990, 1992).

Dans le deuxième modèle, proposé par Andersen, des expériences neurophysiologiques ont plutôt suggéré qu'il se produit une combinaison de coordonnées de la position de la cible avec des coordonnées rétinienne afin d'obtenir des coordonnées centrées sur la tête (Andersen, 1985; Andersen et coll., 1993). En enregistrant dans l'aire 7a du cortex pariétal postérieur chez le singe, Andersen et Zipser (1988) ont trouvé des neurones dont la réponse était modulée par la localisation rétinienne des stimuli visuels et par la position des yeux dans l'orbite. En combinant ces signaux, ces neurones coderaient la localisation des stimuli visuels par rapport à la tête.

Jusqu'à ce jour, il n'y a toujours pas de consensus sur la nature des coordonnées et des paramètres utilisés par le SNC pour définir la localisation de la cible. Cependant, les études

citées dans cette section ont procuré plusieurs évidences psychophysiques que le SNC encode initialement la localisation spatiale de la cible en coordonnées déterminées par les propriétés des récepteurs sensoriels, pour ensuite effectuer plusieurs transformations de coordonnées afin de redéfinir l'emplacement de la cible dans un cadre de coordonnées lié au bras, avant de commencer à calculer la commande de sortie motrice requise. Aussi, avec l'aide des informations visuelles et proprioceptives, il est possible de corriger le mouvement en cours d'exécution et d'améliorer la précision du mouvement, ou même de corriger une erreur induite par des perturbations inattendues. Cependant, il n'est pas encore clair comment les systèmes visuels et proprioceptifs interviennent au cours du mouvement.

Les études électrophysiologiques chez le singe ainsi que les expériences d'imagerie chez l'homme ont mis en évidence le rôle du cortex pariétal postérieur, en particulier celui de l'aire 7, dans l'intégration de plusieurs informations codées dans différents cadres de références et dans différentes modalités (vision, audition et toucher; Andersen, 1997; Buneo et coll., 2002; Colby, 1998; McGuire et Sabes, 2009; voir Graziano, 2001 pour une revue de littérature).

Les neurones de l'aire 7a du cortex pariétal postérieur ont un champ récepteur rétinien qui est modulé par la position des yeux dans son orbite (Andersen et coll., 1985; Andersen, 1997; Zipser et Andersen, 1988; Buneo et coll., 2002). En effet, Andersen et ses collègues ont montré chez le singe que les neurones du cortex pariétal postérieur (entre autres ceux de l'aire 7a) intègrent deux sortes d'informations : la position de la cible sur la rétine et la position de l'œil dans son orbite. Cette association de références (rétiniennes liées à la cible et celles liées à la position de l'œil) avec celles de la position de la tête aboutirait à l'obtention de coordonnées de la cible centrées sur le corps (Andersen et coll., 1985, 1990; Zipser et Andersen, 1988).

Les afférences visuelles

Dans notre quotidien, les mouvements exécutés sont souvent contrôlés visuellement. Cette entrée visuelle joue un rôle critique pour identifier la localisation de la cible et la position

actuelle de la main avant l'initiation d'un mouvement d'atteinte et peut aussi procurer de l'information sur les éventuelles erreurs commises au cours du mouvement.

Ce contrôle influence la précision du mouvement, d'où l'intérêt de préciser à quel niveau ces afférences visuelles agissent sur le système moteur afin d'améliorer la performance. Les expériences réalisées dans le cadre de cette thèse ont abordé, en premier lieu, le rôle des afférences visuelles en relation avec la localisation de la cible puis, en second lieu, celui de la localisation de la main dans le contrôle des mouvements d'atteinte visuellement guidés.

Afin d'étudier le rôle de la vision de la cible dans la précision du mouvement dirigé vers une cible, un large éventail d'études expérimentales ont exploré les effets de la suppression de l'information visuelle (vision vs non vision).

R.S. Woodworth (1899) est parmi les premiers chercheurs qui ont expérimenté la composante visuelle dans le contrôle moteur. Il a comparé des mouvements effectués avec vision (boucle fermée) avec ceux effectués sans vision (boucle ouverte). Il a observé que les mouvements sans vision comportaient de plus grandes erreurs en termes de précision finale; il a donc conclu que cette précision est déterminée par des processus de planification motrice proactive et par des rétroactions d'origine visuelle.

Il est intuitif de penser que la planification du mouvement dirigé vers un but requiert des informations implicites ou explicites concernant la localisation de la cible ou de la main. Mais comment peut-on examiner de façon indépendante la vision de différents facteurs et leur rôle dans la planification et l'exécution du mouvement?

RÔLE DE LA VISION DANS LA PLANIFICATION ET L'EXÉCUTION DU MOUVEMENT

1-Rôle de la vision de la cible

Plusieurs études ont exploré comment la nature sensorielle de la cible peut influencer la planification du mouvement dirigé vers un but. Ces études ont montré que la planification du

mouvement d'atteinte impliquerait un processus comportant deux étapes principales. En premier lieu, le plan cinématique général serait déterminé : la position initiale de la main serait comparée avec la position de la cible. Ce stade serait suivi par une transformation dynamique qui produirait les forces nécessaires au mouvement (Soechting et Flanders, 1992; Lateiner et Sainburg, 2003; Sainburg et coll., 2003; Bagesteiro et coll., 2006; voir la revue de littérature de Sarlegna et Mutha, 2014).

Vision de la cible avant le déclenchement du mouvement

Mouvement de pointage

La vision joue un rôle important dans la détection, la localisation et l'identification de la cible. Les stimuli visuels peuvent être particulièrement cruciaux dans un stade précoce de la planification du mouvement, autant chez l'humain (Carlton, 1981; Conti et Beaubaton, 1976; Prablanc et coll., 1986; Elliott, 1988) que chez le singe (Hartje et Ettliger, 1973; Taub et coll., 1975; Lamotte et Acuna, 1978).

La vision de la cible contribue à augmenter la précision du mouvement en procurant un signal cohérent et continu au cours du mouvement (Elliott et Allard, 1985; Desmurget et coll., 1997; Favilla et coll., 1989; Rossetti et coll., 1994; Gritsenko et Kalaska, 2010; Lemay et Proteau, 2001).

Prablanc et ses collaborateurs (1979a) ont montré que, lorsqu'on retirait la vision de la cible à atteindre pendant une tâche de pointage manuel, ceci engendrait plus d'erreurs et moins de précision que dans les mouvements avec vision permanente de la cible. Ils ont conclu que l'information sur la position spatiale de la cible est nécessaire à la planification adéquate du mouvement, d'où l'intérêt de connaître cette information avant l'initiation du mouvement. En effet, pour programmer un mouvement réussi, des chercheurs ont suggéré que cela requiert la comparaison de la position du bras par rapport à la position de la cible (Beggs et Howarth, 1970; Keel, 1968). L'erreur calculée à partir de cette comparaison serait utilisée pour la programmation du mouvement.

Par ailleurs, d'autres études ont utilisé la suppression de lumière pendant l'initiation du mouvement, empêchant du coup la vision des positions du bras et de la cible (Keele et Posner,

1968; Zelaznik et coll., 1983). Elliott et Madalena (1987), quant à eux, ont voulu déterminer si la représentation de l'environnement, dont la vision de la position de la cible, est indispensable pour la précision et l'initiation du mouvement. Dans leur expérience, les sujets ont exécuté un mouvement vers 5 cibles sous trois conditions : (1) cible visible tout au long du mouvement sous une lumière ambiante (boucle fermée), (2) suppression de la lumière ambiante (vision de la cible) au début du mouvement (boucle ouverte) et (3) suppression de la lumière ambiante à différents moments (2 s, 5 s et 10 s) avant l'initiation du mouvement (mémorisation). Cette étude a présenté un résultat majeur : il y avait une grande différence dans les erreurs de pointage entre la condition où la vision de la cible était possible tout au long du mouvement et les conditions comprenant un délai de 2 s ou 5 s sans lumière avant l'initiation du mouvement. Aussi, les erreurs étaient plus petites dans la condition où la cible était lumineuse et visible tout au long du mouvement. Donc, l'information visuelle de la cible était non seulement utile pour l'initiation du mouvement, mais aussi pendant une période aussi brève que 2 s avant l'initiation du mouvement.

Quelques années plus tard, Hansen et ses collègues (2006) ont conçu une étude avec des préindices pour déterminer si les stratégies de planification du mouvement intègrent l'emplacement de la cible au cours d'un mouvement d'atteinte manuel. Différentes couleurs du préindice (vert, rouge, jaune) permettaient aux sujets de prévoir si la cible allait être visible tout au long de leur mouvement, si elle ne serait pas visible pendant le mouvement ou bien si elle allait être randomisée entre les deux conditions, respectivement. Les chercheurs ont noté que lorsque les sujets disposaient d'une information préalable concernant la disponibilité de la vision de la cible, le temps de réaction était plus court (Hansen et coll., 2006).

Donc, si, avant d'initier leur mouvement, les sujets savent qu'ils auront accès aux stimuli visuels (comme la vision de la cible) tout au long du mouvement (avec rétroaction visuelle pendant le mouvement permettant de corriger la trajectoire), ils consacreront moins de temps dans l'étape de planification du mouvement. Par contre, s'ils savent qu'il n'y aura pas d'inputs visuels pendant le mouvement, l'initiation du mouvement est planifiée de manière plus précise, ce qui prend plus de temps.

En somme, l'information visuelle concernant la localisation de la cible serait prise en compte avant l'initiation du mouvement et même pendant les mouvements rapides. Desmurget et

Grafton (2000), ainsi que Proteau et Masson (1997), ont proposé que même la phase initiale du mouvement puisse être modulée par un système de prédiction qui prend en considération la position de la cible.

Vision de la cible pendant le mouvement

Mouvement de pointage

Dans l'étude pionnière menée par Prablanc et ses collaborateurs (1986), les sujets devaient pointer vers une cible périphérique présentée dans une salle sombre. Tout au long de l'expérience, la vision du bras n'était ainsi pas disponible. La durée de la présentation de la cible était soit continue, soit interrompue pendant le mouvement. Ils ont trouvé que les mouvements réalisés vers une cible visible tout au long du mouvement étaient trois fois plus précis que lorsque cette cible disparaissait au début du mouvement. Ceci démontre que les mouvements de pointage sont ajustés ou corrigés en temps réel par rapport à la localisation de la cible, malgré l'absence de la rétroaction visuelle provenant du bras (Prablanc et coll., 1986). Donc, les informations visuelles concernant la cible pourraient mettre à jour ou actualiser une représentation interne du mouvement désiré.

Ces données ont été confirmées par les expériences de Berkinblit et ses collègues (1995), où le rôle des informations visuelles concernant la main au cours du mouvement a été mis en évidence lors de mouvements de pointage avec mémorisation de la position de la cible à atteindre. Dans ce cas-ci, la cible restait visible pendant un délai qui variait entre 50 et 500 ms, puis elle disparaissait. Les sujets devaient se rappeler de cet emplacement pour le pointer (Elliott et Madalena, 1987; Berkinblit et coll., 1995; Lemay et coll., 2001). Dans ce type d'expérience, Berkinblit et ses collaborateurs (1995) ont testé quatre conditions : 1) lorsque seule la cible était visible pendant le mouvement, 2) lorsque seul le doigt était visible pendant le mouvement, 3) lorsque ni l'un ni l'autre n'étaient visibles (noirceur totale de la chambre) et 4) lorsque la cible et le doigt étaient visibles pendant le mouvement. De larges erreurs de pointage ont été trouvées avec les mouvements réalisés sans vision de la cible et du doigt (noirceur totale). Ces erreurs diminuaient avec la vision de la cible ou bien du doigt, étant minimales lorsque les deux étaient visibles.

- Pointage avec saut de cible :

La méthode utilisée par plusieurs études citées ci-haut a consisté à supprimer l'information visuelle pour démontrer la contribution des afférences visuelles reliées à la localisation de la cible dans le contrôle des mouvements dirigés vers un but. Cependant, il existe une autre méthode qui permet de montrer encore plus clairement le rôle de la localisation de la cible dans le contrôle en ligne du mouvement : elle consiste à introduire une perturbation (par exemple un changement inattendu dans la localisation de la cible) au cours du mouvement (Georgopoulos et coll., 1981; Soechting et Lacquaniti, 1983; Goodale et coll., 1986; Prablanc et Martin, 1992; Pélisson et coll., 1986; Gritsenko et coll., 2009; Oostwood-Wijdenes et coll., 2011; pour revue voir Sarlegna et Mutha., 2014).

Le sujet doit atteindre une cible visuelle, mais, après un court délai et avant que le sujet atteigne cette première cible, une deuxième cible apparaît dès que la première cible est éteinte. Le sujet doit corriger son mouvement le plus rapidement possible afin de réussir l'essai. Le rôle de la vision est ainsi directement expérimenté.

Georgopoulos, Kalaska et Massey (1981) ont voulu expérimenter l'effet du changement de la localisation de la cible et de la durée de sa présentation sur la latence de la correction en direct du mouvement du bras du singe. La cible sautait dans la direction opposée du mouvement après différentes durées de temps, soit pendant le temps de réaction ou bien pendant la durée du mouvement (50 à 400 ms après la présentation de la cible initiale), ce qui correspondait aux temps de préparation ou d'exécution du mouvement. Leurs résultats démontrent une belle relation linéaire entre la durée de présentation de la cible et la durée initiale vers la première cible avant que le singe ne corrige son mouvement. Ceci suggère que le système moteur pouvait changer la direction du mouvement vers la nouvelle cible en direct, c.-à-d. faire des modifications de sa commande motrice à tout moment, avant l'initiation du mouvement ou pendant le mouvement vers la position initiale de la cible. Donc, cette expérience a démontré l'existence d'un contrôle continu en temps réel de la direction du mouvement basée sur l'input visuel, sans une période réfractaire.

Soechting et Lacquaniti (1983) ont corroboré les résultats de Georgopoulos et collaborateurs (1981), mais avec des mouvements en trois dimensions chez des sujets humains. Ils ont introduit aléatoirement des essais avec saut de cible à 50% du temps de mouvement. Ils ont

comparé l'amplitude de déplacement de la main avec la condition contrôle sans perturbation et ont trouvé que la position finale de la main était significativement proche de la nouvelle position de la cible. Ceci les a amenés à conclure que le sujet peut utiliser les informations visuelles présentes au cours du mouvement pour corriger la position de la main par rapport à celle de la cible, avec une activation musculaire de 100 ms après le déplacement de celle-ci. Ces études concluent que le mouvement peut être corrigé rapidement, et cela même si le saut de cible n'est pas consciemment perçu par les sujets (Goodale et coll., 1986; Pisella et coll., 1998, 2000; Gritsenko et coll., 2009). Cette correction est d'une latence très courte par rapport au temps de réaction volontaire usuel, c.-à-d. qu'il s'agit d'une correction subconsciente rapide et automatique du mouvement (Soechting et Lacquaniti, 1983 ; Izawa et Shadmehr, 2008 ; Fautrelle et coll., 2010).

Récemment, dans une élégante étude menée par Izawa et Shadmehr (2008), ces derniers ont nuancé la visibilité de la cible au lieu de la faire disparaître. Dans des essais occasionnels, après le début du mouvement, le niveau de la visibilité de la cible changeait (devenait flou). Leurs résultats ont montré que plus le taux d'incertitude concernant la cible augmentait, plus le taux de variabilité du point final du mouvement augmentait aussi.

Donc, ceci démontre que l'information de la cible n'est pas utilisée d'une manière binaire selon son absence ou présence, mais plutôt utilisée tout au long du mouvement pour un contrôle en ligne optimal.

2- RÔLE DE LA POSITION DE LA MAIN OU DU BRAS :

Ce rôle a été longuement controversé avec des partisans de l'importance de l'information visuelle de la main pendant la planification (avant le déclenchement du mouvement) (Keele et Posner, 1968; Conti et Beaubaton, 1980; Prablanc et coll., 1979; Zelaznik et al, 1983; Rossetti et coll., 1994b; Berkinblit et coll., 1995; Berthier et coll., 1996; Desmurget et coll., 1998b; Connolly et Goodale, 1999), et ceux qui stipulaient que l'information visuelle de la main était plus importante pendant le mouvement (contrôle en ligne) (Prablanc et coll., 1986; Berkinblit

et coll., 1995; Ma-Wyatt et McKee, 2007; Sanders et Knill, 2003, 2004, 2005; Sarlegna et coll., 2003, 2004) ou alors ceux qui considéraient que la vision de la main n'était pas importante (Bard et coll., 1999; Medina et coll., 2010).

Avant le déclenchement du mouvement :

Plusieurs études ont conclu que les erreurs de pointage diminuent lorsque le sujet peut voir la position de sa main juste avant le début du mouvement, en comparaison à une condition où il ne peut pas la voir (Prablanc et coll., 1979b; Rossetti et al, 1994; Bédard et Proteau, 2001).

Voir la position de sa main juste avant le début du mouvement est considéré comme un préindice qui peut aider le sujet à mieux spécifier la direction, la distance et la localisation future de la main (Eversheim et Bock, 2002; Hansen et coll., 2006).

Dans l'expérience de Prablanc et ses collaborateurs (1979b), il a été démontré que la performance de pointage vers une cible visuelle quand les sujets peuvent voir leur main avant le début du mouvement augmentait, tout comme la précision du mouvement, comparé à la situation où la main n'était pas visible (dans la noirceur).

Dans une tâche de pointage, Desmurget et ses collaborateurs (1995) ont testé la précision du mouvement soit en l'absence totale de la vision de la main (T : cible seule, noirceur totale de la chambre) ou alors avec vision de la main seulement en position statique juste avant le début du mouvement (H+T : main et cible). Leurs résultats montrent que la variabilité finale du pointage diminuait beaucoup avec la vision de la main et de la cible avant le début du mouvement (H+T), comparé avec la vision de la cible uniquement (T). Aussi, ils ont observé que la vision de la main statique avant le début du mouvement entraînait une modification significative de la cinématique du mouvement qui se manifestait par une diminution significative de la durée de la phase d'accélération et d'une augmentation de la durée de la phase de décélération du mouvement. Ces résultats indiquent que la vision initiale de la main statique permet de réduire la variabilité finale du mouvement à travers un processus rétroactif. Cette hypothèse fut testée en éteignant la cible durant la phase de décélération (à la moitié du

pic de vitesse). Ils ont trouvé que l'extinction de la cible n'avait pas d'effet en l'absence totale de la vision de la main (condition T). Par contre, ils ont observé une augmentation significative de la précision quand la main était visible en position statique avant l'initiation du mouvement avec un rallongement de la période de décélération. Ce dernier point suggère la mise en place d'un processus de feedback à boucle fermée basé sur une comparaison des deux localisations, celle de main statique et celle de la cible. En 1997 (Desmurget et coll., 1997b), Desmurget et ses collègues ont montré aussi que le mouvement est plus précis quand la vision de la main est initialement perçue. Mais plus encore, ils ont pu démontrer que cette précision ne résulte pas de la vision simultanée de la main statique et de la cible. Dans cette expérience, la cible était représentée par l'index de la main gauche non visible (en position statique) et le sujet devait pointer vers cette cible (index gauche) par son index droit. De cette manière, la main et la cible n'étaient pas visibles simultanément. La vision du membre droit était soit totalement entravée (FOL : condition à boucle ouverte) ou bien retirée au début du mouvement (SCL : condition à boucle statique fermée). Ils ont trouvé que le fait de voir la main droite avant le début du mouvement engendrait une précision optimale comparée à la condition où le sujet ne pouvait voir sa main. Ces expériences montraient que voir sa main avant l'initiation du mouvement donnait une meilleure performance avec plus de précision. Cette observation suggère que la précision du mouvement requière non seulement la proprioception, mais également la vision de l'effecteur. .

Donc, même si la cible est représentée par un indice proprioceptif (toucher l'index), ceci ne permet pas de compenser la modalité visuelle.

L'expérience de Ghez et coll. (1995) chez les patients désafférentés a également conclu que la vision de la main avant l'amorce du mouvement donne plus de précision. L'expérience manipulait la nature du feedback visuel (voir la main seulement, curseur seulement, ou voir la main et le curseur) et le décours temporel de ce feedback visuel (vision durant ou précédant la tâche). Ils ont trouvé une meilleure précision et une diminution des erreurs de direction quand les sujets pouvaient voir leur main juste avant l'initiation du mouvement et non pendant le mouvement. Les auteurs ont conclu que la vision de la main est utilisée pour mettre à jour les représentations internes du mouvement (Ghez et coll., 1995).

Cette vision de la main avant l'amorce du mouvement d'atteinte semble être favorable même dans le processus d'adaptation à une perturbation externe, comme un champ de force. En effet,

Bourdin et ses collaborateurs (2006), ont montré que l'adaptation au champ de force était meilleure si les sujets voyaient leur main avant l'amorce du mouvement. Les sujets étaient placés sur une plateforme rotative qui engendrait une force centrifuge de Coriolis (proportionnelle à la vitesse du bras qui agit sans contact physique avec l'effecteur). Le mouvement d'atteinte était réalisé soit en noirceur totale, soit avec la vision de la main en pré-mouvement. Les chercheurs démontrent une grande adaptation aux forces centrifuges de Coriolis dans la condition où le sujet pouvait voir sa main juste avant le début de son mouvement.

Plusieurs recherches ont suggéré que les mouvements d'atteinte sont planifiés par rapport à un vecteur qui lie la localisation spatiale de la main avec celle de la cible (Prablanc et coll., 1979b; Vindras et Viviani, 1998), ou alors, que la vision de la main permet un meilleur encodage de la position initiale de l'effecteur et serait définie en combinant les afférences visuelles et proprioceptives (Prablanc et coll., 1997a,b; Desmurget et coll., 1995, 1997b; Rossetti et coll., 1995). D'autres ont proposé que le fait de voir initialement la localisation spatiale de la main et de la cible, ceci permet d'avoir un meilleur encodage de la trajectoire basée seulement sur un cadre de référence visuel (Rossetti et coll., 1994).

Après le déclenchement du mouvement :

La vision de la main pendant le mouvement a été considérée comme une information qui peut affecter la cinématique du mouvement (Carlton, 1981), la précision du mouvement (Zelaznick et coll., 1983; Elliott et Allard, 1985; Berkinblit et coll., 1995; Khan et Franks, 2000; Proteau et Isabelle, 2002; Bédard et Proteau, 2001; Proteau, 2005) la correction du mouvement en cours (Gordon et coll., 1994a; Desmurget et Grafton, 2000; Gritsenko et Kalaska, 2010) et qui permet de mieux planifier le mouvement subséquent (Zelaznik et coll., 1983; Bédard et Proteau, 2001, 2004; Cheng et coll., 2008).

Proteau et Isabelle (2002) ont trouvé que dans la condition où la main était visible pendant le mouvement, la variabilité entre les essais était réduite comparativement à la condition de non-

vision de la main. Les mêmes résultats ont été aussi confirmés par plusieurs autres études (Carlton, 1981; Gordon et coll., 1994a; Khan et coll., 2002; Proteau, 2005).

Les chercheurs ont voulu savoir quel est le temps nécessaire pour que l'information visuelle de la main affecte la cinématique du mouvement. L'estimation pour le délai de réponse aux signaux visuels a été de l'ordre de 200 à 250 ms (Keele et Posner, 1968). Plusieurs expériences par la suite ont suggéré un délai égal ou moindre à celui de Keele et Posner (Hay et Beaubaton, 1986; Zelaznik et coll., 1983; Khan et coll., 2004; Ootswood-Wejedenes et coll., 2011), ce qui renforce l'idée d'un contrôle en ligne à courte latence basé sur les informations visuelles localisant la main.

En effet, une idée récente soutient l'hypothèse que la localisation de la main mettrait à jour des représentations internes lors des mouvements rapides du bras (Gandevia et coll., 2006), pour anticiper les mouvements futurs (Sainburg et coll., 1995) et aussi pour coordonner les mouvements des yeux et ceux du bras (Gauthier et Mussa-Ivaldi, 1988). Ces observations renforcent l'idée des boucles de corrections visuelles qui permettent de corriger des éventuelles erreurs de trajectoire pendant le mouvement.

Aussi, d'autres études qui utilisaient les techniques de réalité virtuelle (dans lesquelles la position de la main était biaisée c.-à-d. modifiée sans que le sujet ait conscience de cela) ont montré que l'information visuelle de la main contribue à l'ajustement de la trajectoire des mouvements de pointage et à la correction en ligne (Saunders et Knill, 2005; Sarlegna et coll., 2004). Dans ces expériences, les chercheurs ont essayé d'introduire une discordance entre la proprioception et la vision de la position de la main en décalant le curseur et la position réelle de la main. Ainsi, la position du curseur est déplacée de quelques degrés soit avant l'initiation du mouvement comme dans le cas de l'expérience de Sarlegna et collaborateurs (2003, 2004) ou bien juste après le début du mouvement (Saunders et Knill, 2003, 2005; Bédard et Proteau, 2003; Proteau et coll., 2009; Veyrat-Masson et coll., 2010; Brière et Proteau, 2011). Ces chercheurs ont observé que les sujets corrigent leur mouvement (dans 45 à 80% des essais) même si la perturbation est inconsciemment perçue. Ceci souligne le rôle important de la vision de l'effecteur dans le contrôle en ligne du mouvement.

En conclusion, la vision procure les informations extrinsèques de l'environnement qui sont essentielles pour planifier les paramètres cinématiques du mouvement vers la cible désirée. La vision de la cible aide à mieux planifier la trajectoire et augmente la précision du mouvement en permettant un meilleur encodage de cette position. Il a même été suggéré que la comparaison entre ces deux paramètres (position de la main et de la cible) représente une variable importante pour la planification du mouvement (Prablanc et coll., 1979b). En général, les êtres humains ont tendance à exécuter un mouvement avec une trajectoire relativement linéaire même en présence de perturbations de vitesse ou après ajout de charge (Kalaska et coll., 1989; Morasso et Mussa Ivaldi, 1982; Lackner et Dizio, 1994). De façon similaire, après introduction d'un biais dans le feedback visuel concernant la position de la main, les sujets produisent des corrections pour maintenir le déplacement linéaire en planifiant la direction et l'amplitude du mouvement. Donc, certaines caractéristiques des mouvements pourraient être spécifiées avant leur initiation et être corrigées en ligne.

RÔLE DES INFORMATIONS PROPRIOCEPTIVES

Le 'sens du mouvement' avait été introduit par Bastian en 1880 alors que le terme de proprioception a été introduit par Sherrington en 1906, où il avait défini les récepteurs musculaires et vestibulaires comme source de la proprioception (Donaldson, 2000). En l'absence de la vision, la proprioception nous permet d'être conscients de la posture et des mouvements de notre propre corps. La vision peut partiellement compenser l'absence de la proprioception quand les voies afférentes neuronales sont compromises, comme dans le cas de neuropathies affectant les fibres à large diamètre (Ghez et coll., 1995; Sainburg et coll., 1995). Bien que les afférences proprioceptives comme le fuseau neuromusculaire, les récepteurs articulaires et les récepteurs de la peau sont suffisants pour guider l'exécution d'un mouvement droit et lisse, ceci peut se rencontrer même chez un non-voyant congénital (Dizio et Lackner, 2000; Gosselin-Kessiby et coll., 2008, 2009).

La proprioception s'est avérée plus importante que la vision dans l'apprentissage dynamique, la planification de la trajectoire de la main et de l'amplitude. Les patients désafférentés perdent le sens de la position des articulations, la vibration et la sensation tactile. Ils ne

peuvent pas rester droits les yeux fermés. Aussi, ils deviennent maladroits avec des mouvements non coordonnés et imprécis (Ghez et coll., 1995; Sainburg et coll., 1995).

La proprioception désigne l'ensemble des récepteurs et voies nerveuses qui renseignent le SNC sur la localisation respective des segments corporels. La force est notamment perçue par les organes tendineux de Golgi qui estiment la tension des tendons, alors que les fuseaux neuromusculaires déterminent la longueur des myofibrilles (Mathews, 1988). Les fuseaux neuromusculaires sont sensibles à la vibration, l'allongement musculaire et à la vitesse de cet allongement (Proske et Gandevia, 2012). Ils sont innervés par les fibres afférentes de type Ia connu sous le nom de terminaisons primaires et de type II qui sont des terminaisons secondaires (Gordon et Chez, 1991; Proske et Gandevia, 2012).

La kinesthésie ou le sens propre au corps est le sens de la position et du mouvement qui nous permettent de localiser un membre en état de mouvement (Gandevia et coll., 1992; Matthews, 1982).

Les récepteurs périphériques qui contribuent à la kinesthésie sont les fuseaux neuromusculaires et les récepteurs cutanés sensibles à l'étirement de la peau.

Il a été récemment proposé que les deux sens kinesthésiques : le sens de la position du bras et le sens du mouvement du bras, sont traités séparément (Gandevia et coll., 2006; pour revue voir Proske et Gandevia, 2009, 2012). L'une des raisons que ces deux sens étaient combinés auparavant est qu'ils partageaient le même récepteur sur les terminaisons primaires du fuseau neuromusculaire. De plus, la vibration du muscle donne une illusion à la fois de mouvement et de déplacement de position (Goodwin et coll., 1972). Les terminaisons primaires répondent à la fois aux changements de longueur et aux taux du changement de longueur du muscle (Proske et Gandevia, 2009; Proske and Gandevia, 2012). D'une part, le sens de mouvement est signalé par la composante de la décharge des terminaisons primaires qui code la vitesse de l'étirement musculaire. D'autre part, le sens de la position peut être signalé par le taux moyen de décharge tonique des terminaisons primaires et secondaires en réponse à l'étirement (Houk et al, 1981). Ce sens de la position n'est pas affecté après une désafférentation des articulations ou par une anesthésie de la peau (Proske et Gandevia, 2012).

Donc, il a été suggéré que les terminaisons primaires des fuseaux neuromusculaires sont considérées comme des récepteurs dynamiques qui réagissent à la vitesse du mouvement, alors que les terminaisons secondaires sont considérées comme des récepteurs statiques qui agissent à la longueur et la position réelle du muscle (Mathews , 1981, 1982; Burk et coll., 1988; Proske et Gandevia, 2012).

Quant aux afférences qui proviennent des organes tendineux de Golgi, elles véhiculent la proprioception liée aux forces contractiles (Houk et coll., 1971). Les organes tendineux de Golgi sont considérés comme des récepteurs de tensions pour l'étirement du muscle. Donc, ils déchargent quand on applique une force sur l'extrémité musculaire. Ils sont considérés comme les candidats les plus appropriés pour coder la force et ses variations musculaires suivant une contraction du muscle. Quand un bras est déplacé passivement et rapidement, ces organes augmentent leurs décharges, ce qui leur confère une sensibilité dynamique (Clark et Horch, 1986). Pour analyser le rôle de la proprioception dans le contrôle du mouvement, il existe plusieurs méthodes comme les expériences psychophysiques des variabilités du mouvement en absence des autres sens notamment l'information visuelle, auditive ou vestibulaire (Khan et coll., 2002; Proteau, 2005; Gosselin-Kessiby et coll., 2008, 2009), par perturbation mécanique (Coello et coll., 1996; Bourdin et coll., 2006), par les vibrations myotendineuses (Capaday et Cook, 1981; Roll et Vedel, 1982; Cordo et coll., 1995; Goodwin et coll., 1972; Sittig et coll., 1987; Calvin-Figuere et coll., 2000; Albert et coll., 2006), chez les désafférentés (Blouin et coll., 1996; Ghez et coll., 1995; Sainburg et coll., 1995; Sarlegna et coll., 2006) la polyneuropathie sensorielle (Ghez et coll., 1990a; Bard et coll., 1995) ou même chez les non-voyants (Sergio et Scott, 1998; Gaunet et Rossetti, 2006; Gosselin-Kessiby et coll., 2008, 2009) .

Il y a d'autres chercheurs qui ont évalué le rôle de la proprioception par des expériences psychophysiques ou on mobilise passivement le membre du sujet et on observe le changement de position. Les chercheurs demandent aux sujets d'estimer la position de son membre en absence de la vision (Paillard et Brouchon, 1974; Adamovich et coll., 1998; Proteau et Martwniul, 1993; Van Beers et coll., 2002; Gritsenko et coll., 2007).

Dans les expériences de désafférentation, Sherrington était parmi les premiers qui avaient montré que la proprioception est nécessaire dans le contrôle moteur du mouvement à partir des expériences faites sur des singes désafférentés (section des racines dorsales de la moelle) et qui ne pouvaient pas utiliser adéquatement leur bras. Récemment, plusieurs études faites sur des patients humains désafférentés montrent qu'ils sont moins précis dans leurs activités motrices sans feedback visuel (par exemple l'écriture ou le simple geste de boutonner sa chemise) (Rothwell et coll., 1982; Sainburg et coll., 1995; Ghez et coll., 1990, 1995; Gordon et coll., 1995; Cole et Paillard, 1995; Nougier et coll., 1996; Sarlegna et coll., 2006). Au fait, ils peuvent réussir un mouvement monoarticulaire s'ils savent d'avance leur trajet même en obscurité, mais ils affichent beaucoup de variabilité dans un mouvement multiarticulaire. Aussi, et contrairement au phénomène de codage de la position-seuil finale proposée pour les sujets sains par la théorie de point d'équilibre (voir page 33), ces sujets ne codent pas leur point final, mais plutôt l'amplitude du déplacement de leur membre (Nougier et coll., 1996). Dans l'expérience de Ghez et collaborateurs (1995), les patients désafférentés ne pouvaient pas emmêtrer une trajectoire précise quand la vision de leurs bras est entravée. Les erreurs du contrôle proactif du mouvement augmentent en quelques minutes et les patients ne savent plus où est l'emplacement de leur main (après 6 minutes, mémoire de travail). Donc, la proprioception est nécessaire pour mettre à jour le modèle inverse et le modèle forward qui estime la position actuelle du bras (Ghez et coll., 1995; Sainburg et coll., 1995).

Afin de pouvoir déterminer avec certitude son rôle dans le contrôle du mouvement, d'autres chercheurs ont biaisé cette sensation par la vibration myotendineuse chez des sujets sains. Dans cette technique on applique une vibration sur le muscle qui va donner une illusion de mouvement du bras, les yeux fermés et donc biaiser la perception de position du bras du sujet par augmentation (excitation) de l'activité des fuseaux neuromusculaires (Goodwin et coll., 1972; Mathews et Simmonds, 1974; Capaday et Cooke, 1981; Roll et Vedel, 1982; Inglis et Frank, 1990). En effet, Capaday et Cooke avaient stimulé le tendon du biceps ou du triceps lors d'un mouvement mono-articulaire du coude ou les sujets devaient déplacer un curseur vers une cible, les yeux fermés. Les sujets sous-estimaient la position de la cible après la vibration parce qu'ils sentent que les muscles sont plus étirés qu'en réalité (Capaday et Cooke, 1981). Cet effet a été confirmé et élargi même avec des mouvements multiarticulaires (Redon

et coll., 1991). Ceci suggère un rôle important de ses récepteurs proprioceptifs dans la localisation du bras dans l'espace avant et pendant les mouvements.

Il y a plusieurs modèles qui proposent que la position initiale de la main soit primordiale dans la planification appropriée du mouvement d'atteinte (Gordon et coll., 1994 a,b; Flanders et coll., 1992; Darling et Miller, 1993; Tillery et coll., 1994), la proprioception est considérée fournir des signaux qui aident à percevoir la configuration géométrique du bras et la position spatiale de la main.

Le rôle de la proprioception dans le contrôle du mouvement a été aussi confirmé par les études faites sur des sujets non-voyants (Sergio et Scott, 1998; Gaunet et Rossetti, 2006, Gaunet et coll., 2007; Gosselin-Kessiby et coll., 2008, 2009). Récemment, il a été montré que seule la rétroaction proprioceptive était suffisante pour l'initiation et le guidage des ajustements en ligne de l'orientation de la main durant les mouvements d'atteinte chez les non-voyants congénitaux (Gosselin-Kessiby et coll., 2009). Dans l'étude menée par Gosselin-Kessiby, Messier et Kalaska (2008, 2009), le but était de savoir à quel moment les informations sensorielles visuelles et proprioceptives influencent le mouvement d'atteinte et de saisie. Aussi, laquelle de ces informations sensorielles est le plus important dans le contrôle des mouvements du bras et l'orientation spatiale de la main ? Les sujets (voyants et non-voyants congénitaux) devaient exécuter deux tâches. L'une est l'orientation de la main (d'une manière passive ou bien active) avec un objet de forme rectangulaire vers une cible de forme identique, mais présenté selon 6 orientations différentes. L'autre tâche consistait en un mouvement d'atteinte manuelle (*letter posting*) en deux variantes : dans la première, le sujet fait en même temps le mouvement de l'atteinte et l'orientation alors que dans la deuxième variante, il doit aligner sa main et ensuite faire le mouvement d'atteinte. Ils ont trouvé plus d'erreurs d'estimation perceptive de l'orientation de la main dans la première tâche que pendant la phase finale du mouvement d'atteinte de la deuxième tâche. Ceci suggère que l'orientation spatiale de la main implique un contrôle en ligne qui exige une correction sur place. Aussi, le fait qu'il y avait moins d'erreurs dans les conditions de non-vision de la main et de la cible suggère que ce contrôle, en temps réel des mouvements, peut se faire aisément sur la seule base d'information proprioceptive (Gosselin-Kessiby et coll. 2008; 2009). Ces auteurs ont

conclu que la proprioception est importante pour définir l'orientation de la main dans l'environnement, ce qui a été confirmé par plusieurs autres études (Prablanc et coll., 1986; Van Beers et coll., 1998; Soechting, 1982).

En somme, la proprioception peut contribuer à la correction des trajectoires de mouvements sur la base d'une copie efférente afin de localiser le membre pendant le mouvement. L'avantage d'un tel mécanisme est de permettre au SNC de contrôler le mouvement en temps réel et ainsi d'anticiper le mouvement subséquent en évitant les délais sensorimoteurs (Desmugret et Grafton, 2000).

Le SNC doit être pourvu d'estimations précises de l'état initial du bras (position, angle des articulations, etc.) avant l'initiation du mouvement, afin de planifier le prochain mouvement. L'estimation du mouvement à partir des seules informations visuelles ou proprioceptives peut induire à une instabilité à cause du délai de transmission du signal. Donc, les chercheurs ont suggéré que pour avoir un mouvement plus précis il faut combiner les deux afin d'estimer précisément l'état actuel ou futur du bras (Wolpert et coll., 1995; Bhurshan et Shadmehr, 1999; Gritsenko et coll., 2007).

INTÉGRATION VISION/PROPRIOCEPTION

La question qui se pose maintenant, est comment le SNC intègre-t-il les deux informations visuelles et proprioceptives pour un contrôle optimal du mouvement, surtout que les latences de boucles de rétroaction des deux modalités ne sont pas égales? Plusieurs études ont suggéré que pour bien planifier un mouvement, le SNC doit avoir un plan moteur pour initier le mouvement, mais aussi avoir les informations afférentes et efférentes à chaque instant afin de corriger continuellement ce plan. Pour planifier un mouvement d'atteinte vers une cible, les sujets humains combinent les deux modalités pour former deux estimations de la

position de la main (Rossetti et coll., 1995; Sober et Sabes, 2005; Sarlegna et coll., 2004, Scheidt et coll., 2005).

Selon Boucher et collaborateurs (1992), les signaux proprioceptifs et visuels qui codent la direction et la distance de la cible mènent à patrons différents des erreurs de pointage. Quand la position de la cible est définie par des signaux proprioceptifs, les erreurs de direction sont plus grandes. Par contre, quand la cible est définie par des signaux visuels, les erreurs d'amplitudes sont les plus grandes.

En effet, Van Beers et coll. (1996; 1998; 1999; 2002b) ont supportés la notion d'intégration multisensorielle dans le contrôle précis du mouvement. Dans leur modèle d'intégration optimale, chaque modalité est utilisée selon sa précision.

Les expériences qui ont utilisé des réalités virtuelles ont aussi étudié cette intégration multisensorielle. Sarlegna et Sainburg (2007) ont utilisé une interface virtuelle où les sujets devaient faire un mouvement rapide d'extension du coude vers une cible lumineuse et sans la vision de leur bras. Ils ont introduit, aléatoirement, un écart virtuel dans la localisation du curseur et la localisation du doigt, donc un conflit entre proprioception et vision. Entre les essais, le feedback du curseur était fourni juste avant le commencement du mouvement et disparaît après. Deux conditions ont été introduites: le sujet exécute un mouvement rapide d'extension du coude vers soit une cible visuelle ou alors vers l'index de l'autre main non visible. Ils ont trouvé que le sujet utilise les informations proprioceptives de la position du doigt, et il va atteindre précisément la cible dans la condition de la cible index. Mais le sujet utilise les informations visuelles pour atteindre la cible visuelle (localisation du curseur). Donc, dépendamment de la modalité de représentation de la cible, le SNC va prioriser soit la vision ou la proprioception. D'autres études qui ont utilisé une réalité virtuelle ont trouvé que les mouvements d'atteintes sont généralement significativement biaisés dans la direction de l'information visuelle (Gentilucci et coll., 1994a; Lateiner et Sainburg, 2003, pour revue, voir Sarlegna et Sainburg, 2009). Alors que d'autres études trouvent que la proprioception est importante pour le contrôle réel des mouvements effectués sans vision (Bagesterio et coll., 2006).

L'intégration des informations visuelles et proprioceptives a été aussi investiguée par l'introduction du prisme. Cet instrument permet de créer une dissociation entre ces deux modalités, car le sujet va avoir une référence proprioceptive de la position de sa main qui est différente de celle rapportée par la vision. Dans l'étude de Rossetti et coll. (1995), le prisme déviait de 9 degrés la position réelle de leur index. Mais, la vision de la position de la cible était correctement perçue sans l'intermédiaire du prisme. Dans la première condition, la vue de leur index était déplacée par le prisme, mais la vue de la cible ne l'était pas. La deuxième condition consistait à ne pas déplacer la vision de l'index. La comparaison de ces deux conditions montrait que le déplacement de la position de l'index virtuel avant le mouvement produisait un biais dans le pointage.

En conclusion, malgré les délais de transmission sensorielle en relation avec la vision et la proprioception, le SNC est capable de produire un mouvement précis. Plusieurs études supportent l'idée d'une utilisation des informations visuelles et proprioceptives dans le contrôle du mouvement en temps réel, par l'entremise de la copie efférente et de la correction automatique de la trajectoire de la main (Desmurget et coll., 1999, 2001; Prablanc et coll. 2003; Messier et coll., 2003); ce contrôle prendrait en considération les deux modalités sensorielles, visuelles et proprioceptives, en fonction du contexte dans lequel le mouvement est exécuté (Sanders et Knill, 2004, 2005; Sarlegna et coll., 2004, 2006; Sarlegna et Sainburg, 2007).

Cette dépendance du contexte a été traduite statistiquement en un modèle qui combine les informations sensori-motrices d'une façon statistique (probabilité de chaque contexte) dont le choix de la modalité appropriée à la tâche se fait selon une probabilité du maximum de vraisemblance (maximum likelihood). Ce modèle prend en considération l'attention allouée à cette modalité et la nature de la tâche (Ernst et Banks, 2002; Ernst, 2007; Sabes et Sober, 2003, 2005).

En somme, le SNC doit traiter les différentes modalités sensorielles afin d'optimiser le mouvement en intégrant l'information pertinente pour un contexte donné. Plusieurs études ont appuyé l'intégration des deux modalités visuelles et proprioceptives selon le contexte de la tâche. Il y a une importante dominance de l'information visuelle de la position de la main, lors

de l'encodage du mouvement vers des cibles visuelles et une dominance des informations proprioceptives dans les mouvements d'atteintes vers les cibles proprioceptives (Sober et Sabes, 2003, 2005; Sarlegna et Sainburg, 2007).

LA CONTRIBUTION DES PROCESSUS DE RÉTROACTION ET DE FEEDFORWARD À LA PLANIFICATION ET L'EXECUTION DU MOUVEMENT :

En raison des circuits de rétroaction et du délai sensorimoteur, les mouvements volontaires ont été longtemps divisés en deux classes :

- 1) Les mouvements "balistiques" rapides qui sont performés tellement rapidement qu'une rétroaction ne peut être appliquée.
- 2) Les mouvements lents "non balistiques" qui peuvent bénéficier de l'ajustement de rétroaction et de la correction.

Cette dichotomie entre deux visions, une '*centraliste*' qui favorise le modèle à boucle ouverte et l'autre '*périphéraliste*' qui favorise plutôt un contrôle en boucle fermée, découle des travaux pionniers de Woodworth (1899) qui a lancé le débat et qui a duré plusieurs années concernant la contribution des processus de rétroaction et de feedforward à la planification et l'exécution du mouvement. À cette époque, il était admis que le modèle de l'activation des muscles devait être défini ou bien programmé à l'avance pendant le mouvement rapide, sans faire référence aux indices sensoriels. Dans son expérience, Woodworth (1899) avait demandé à ses sujets de faire des mouvements horizontaux avec un crayon sur du papier fixé sur un tambour rotatif à une vitesse constante. Donc, il pouvait mesurer non seulement la précision spatiale du point final du mouvement, mais aussi, la précision temporelle et spatiale de la trajectoire. Il observa que la première partie du mouvement était rapide et stéréotypé. Cependant, la dernière partie du mouvement (en s'approchant de la cible) a été lente et a été caractérisée par des discontinuités dans le profil du temps et du déplacement. De plus, il y avait beaucoup de variabilité dans cette dernière partie du mouvement. Woodworth proposa le modèle à deux composantes qui prédit que le mouvement à but dirigé se compose de deux phases distinctes :

la phase d'impulsion initiale et la phase de contrôle en ligne. La première phase est censée être déterminée par un contrôle central pour ramener le bras proche de la cible, lorsque l'information visuelle n'est pas importante, alors que la deuxième phase serait contrôlée par rétroaction, lorsque l'information visuelle est utilisée pour faire les ajustements nécessaires pour ramener le bras vers la cible. Donc, cet auteur distinguait déjà les deux principaux types de processus impliqués dans la réalisation du mouvement dirigé vers un but : le contrôle rétroactif et proactif. Le contrôle rétroactif ou alors en boucle fermée est ajusté plus tard par la rétroaction sensorimotrice en temps réel, ceci s'applique à des mouvements de durée plus que 100 ms. Quant à lui, le contrôle proactif s'applique à des mouvements très rapides, préalablement programmés et sans références aux indices sensoriels.

Après cette expérience pionnière, Woodworth venait de paver le chemin pour les travaux qui suivent et ouvrir un débat qui dure jusqu'à nos jours.

Dans les mouvements rapides :

Keele (1968) a aussi contribué à la compréhension du processus d'exécution du mouvement et proposa le concept de théorie de programmes moteurs dans une vision purement centraliste. Dans sa revue parue en 1968 (page 387), il proclama : *'The concept of a motor program may be viewed as a set of muscle commands that are structured before a movement sequence begins, and that allows the entire sequence to be carried out uninfluenced by peripheral feedback'*.

Vu que le feedback ne peut moduler les premiers 100-150 ms du mouvement, il a conceptualisé que le mouvement peut être préprogrammé, c.-à-d. que le déroulement temporel et la commande musculaire peuvent être déterminés avant que le mouvement commence. Par contre, un programme moteur incluant une boucle de rétroaction a été proposé par J. A. Adams (1971, 1977) qui considérait que le mouvement pouvait être régulé pendant l'exécution et que le SNC pouvait utiliser le feedback pour compenser les déviations.

Toutefois, la distinction entre le mouvement balistique et non balistique est moins claire qu'il apparaît quand il était originairement proposé. Ceci est parce qu'en dehors de cette

traditionnelle boucle de rétroaction périphérique, le système moteur est aussi doté de boucles internes et multiples comme entre le cortex cérébral et les ganglions de la base, le cortex cérébral et le cervelet et même les connexions réciproques entre les multiples aires corticales motrices. Ces boucles internes contribuent non seulement à la planification "*feedforward*" initiale du mouvement, mais pourraient aussi faire partie des circuits de rétroaction internes connus comme des "*modèles internes*".

Boucles de rétroaction internes et modèles internes :

Les modèles internes sont des réseaux neuronaux ou circuits qui pourraient apprendre les relations cause et effet entre des inputs sensoriels et des outputs moteurs. (Wolpert et coll., 1995, 1998; Imamizu et coll., 2000; Flanagan et Johansson, 2002). Ces représentations neuronales peuvent être adaptatives et s'actualisent par des phases d'apprentissage. Ces modèles internes sont catégorisés en deux variétés aux rôles différents: le modèle interne "*inverse*" et le modèle interne "*forward*" (Wolpert, 1995, 1997; Wolpert et Ghahramani, 2000; Wolpert et coll., 2001; Kawato et coll., 1987).

a) Le modèle interne "*inverse*"

Ce modèle interne est nommé "*inverse*" parce qu'il fonctionne dans la direction opposée à la deuxième loi de Newton : $\mathbf{F} = \mathbf{M} \cdot \mathbf{a}$, où \mathbf{F} est la force, \mathbf{M} est la masse de l'objet et \mathbf{a} est l'accélération. Cette loi stipule que si on connaît les forces causales et la masse de l'objet, on peut prédire son mouvement résultant. À l'opposé ce modèle inverse détermine plutôt la force selon le mouvement c.-à-d. calculer les causes en connaissant l'intention qui est l'état présent du système, de l'environnement, et l'action désirée. Ce modèle fournit la commande motrice désirée. En d'autres termes, il détermine la dynamique nécessaire pour atteindre une certaine posture (Desmugret et Grafton, 2000) (voir la figure 3). Le modèle inverse utilise comme signal d'entrée l'état actuel du corps et de l'environnement, par exemple la position du corps, pour estimer la commande motrice nécessaire de transformer la position actuelle en position désirée. Selon plusieurs auteurs, ces calculs de dynamique inverse se font dans le cervelet (Kawato, 1999; Imamizu et coll., 2007; Wolpert et coll., 1998) voir figure 3.



Fig. 3 : Le modèle inverse

b) Le modèle interne prédictif "*forward*"

Le mot forward signifie direct et doit son nom au domaine des mathématiques, où la solution du problème forward implique de trouver les effets basés sur une connaissance complète de leur cause. Similairement, le modèle interne forward est un circuit neuronal qui représente les propriétés physiques et dynamiques du corps. Donc, quand il reçoit la copie de la commande motrice descendante (copie efférente) comme un signal d'entrée, le modèle forward utilise cette copie pour prédire les conséquences sensorimotrices en sortie, donc, prédire les conséquences du mouvement toujours en prenant en compte l'état présent du système et de l'environnement (Desmurget et Grafton, 2000; Wolpert et Kawato, 1998; Kawato, et coll, 1987; Kawato, 1999). Cette prédiction de la relation causale entre les commandes motrices en termes de leurs conséquences sensorielles et les mouvements qui s'en suivent est bénéfique du moment que ces prédictions compensent les délais présents dans les processus de conductions et d'intégrations des signaux de rétroaction. Le modèle 'forward' est une boucle de rétroaction interne qui prend en charge les commandes motrices sortantes afin de prédire le mouvement futur. Ceci peut être utilisé comme un signal de rétroaction prédictive qui corrige les erreurs prédites sans avoir besoin d'attendre le feedback périphérique surtout dans les mouvements rapides (voir figure 4).

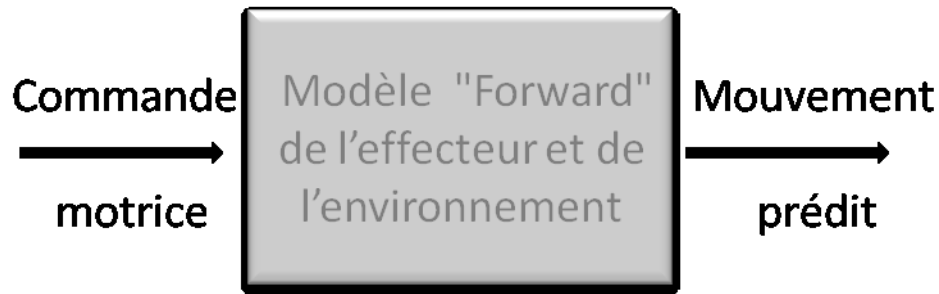


Fig. 4 : Le modèle Forward

Pour conclure, le SNC peut compléter les signaux de rétroaction de la périphérie par un modèle forward interne afin de déterminer les conséquences d'une commande motrice sur le corps. Ceci permettra au SNC de calculer presque en temps réel l'erreur qui pourrait être produite par la commande prévue diminuant significativement ainsi les délais de traitements correctifs.

c) Circuit de contrôle des mouvements volontaires selon les concepts des modèles internes :

On peut envisager un contrôle moteur qui combine un modèle inverse, un modèle forward et un contrôle feedback et ceci grâce à un estimateur interne de l'état de l'effecteur moteur qui n'est pas retardé comme le feedback sensoriel (voir la figure 5)

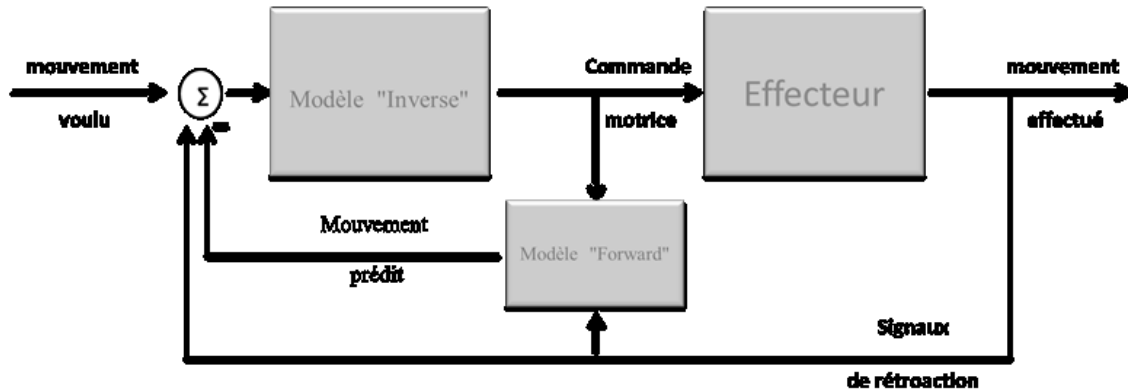


Fig. 5 : Contrôle du mouvement : le contrôleur présumé peut générer la commande motrice nécessaire à partir du mouvement souhaité du corps. Ce mouvement voulu est considéré comme l'entrée de référence au contrôleur. Par la suite, une copie efférente (efference copy) de la commande motrice est transmise à un modèle forward. La sortie du modèle forward (mouvement du corps prédit) est comparée au mouvement voulu. Un contrôleur de feedback est utilisé pour corriger les erreurs entre les états désirés et estimés. Par conséquent la différence entre le mouvement voulu et le mouvement prédit par le modèle forward est une mesure de l'erreur du modèle inverse et pourrait être utilisée comme un signal d'erreur pour l'apprentissage.

En combinant les modèles forward et inverse, on peut construire un nouveau circuit de contrôle pour les mouvements volontaires. Le modèle inverse reçoit un signal généré centralement concernant le mouvement désiré et convertit cela en une commande motrice qui est envoyée au système moteur périphérique. Ceci produit un mouvement. Les signaux de rétroaction de l'effecteur retournent au système moteur et peuvent être utilisés pour corriger les erreurs. En même temps, la copie efférente de la commande motrice sortante est envoyée au modèle interne forward, qui va la comparer aux signaux de rétroaction sensoriels de l'état de l'effecteur afin de prédire le mouvement désiré. Ce signal de prédiction d'action peut être aussi utilisé à corriger n'importe quelle erreur prédite avec des latences plus courtes que les rétroactions sensorielles traditionnelles de la périphérie. Ce modèle de circuit contrôlant les mouvements volontaires est la base conceptuelle de ce projet de thèse.

D'AUTRES PERSPECTIVES DU CONTRÔLE DU MOUVEMENT :

Théorie du point d'équilibre :

Cette théorie stipule que le système moteur utilise la position finale désirée pour déterminer une position-seuil, et que les boucles de réflexes (réflexe d'étirement des muscles appropriés) contribuent à la production du mouvement. Les réflexes représentent une composante essentielle dans cette théorie. Ces réflexes sont présumés actifs pendant le mouvement volontaire (Feldman, 2009). Une autre composante importante est la posture. Cette dernière aide à maintenir un équilibre et une stabilité des différents segments du corps (Ostry et Feldman, 2003; Feldman, 2010).

Deux versions de cette théorie ont été conçues : le modèle 'alpha' et le modèle 'lambda'. Selon le premier, la raideur du muscle est la variable la plus importante. Quant à lui, le deuxième modèle accorde plus d'importance aux voies réflexes et au contrôle de la position-seuil. La variable de la commande motrice est le seuil spatial et neuromusculaire du réflexe.

Selon cette perspective, le SNC contrôlerait le mouvement par la modification de la position - seuil afin de permettre une transition entre deux états d'équilibre ou états de référence (Feldman, 2009). Cette modification ne concerne pas la longueur musculaire ou bien la force, mais plutôt un contrôle de la position-seuil via le changement des références spatiales d'activation des motoneurones α (soit directement par les corticomotoneurones ou alors indirectement par les interneurones).

Cette théorie prédit que la transition entre deux postures stables est réalisée par un changement des positions-seuils des muscles agonistes et antagonistes (Feldman, 1986; Feldman et coll. 1998; Raptis et coll., 2010; Bizzi et coll, 1976, 1993; McIntyre et Bizzi, 1993; Polit et Bizzi, 1978).

Selon Feldman, le SNC produit les mouvements en contrôlant un paramètre fondamental : la position-seuil ou position de référence (Feldman, 2009). L'hypothèse suggère que le programme moteur est en fait une sélection feedforward d'un point d'équilibre neuromusculaire. Ce programme est déterminé indirectement à travers les patrons de changement des positions seuils et les interactions avec l'environnement.

Polit et Bizzi (1979) ont montré chez les singes que lorsque les sujets déplacent un manipulandum vers une cible, ils exercent des forces en direction de la position de la cible, même lorsque la trajectoire du mouvement est déviée brièvement par des forces extérieures.

Il a été constaté que l'introduction transitoire d'une perturbation assistive ou résistive et la modification de la position initiale de la main juste avant le mouvement peut ne pas affecter le point final du mouvement (équifinalité). Les mêmes résultats ont été trouvés chez l'humain (Hogan et coll., 1987). Ces expériences servaient comme une évidence pour appuyer la théorie du point d'équilibre. Vu que la perturbation de la trajectoire n'a pas changé la position finale, ces auteurs ont suggéré que la position finale du mouvement est préprogrammée et qu'elle n'est pas modifiée par les perturbations transitoires au cours du mouvement.

Cette équifinalité faisant partie du modèle alpha (mais non lambda) a été testée et rejetée par plusieurs études (Lackner et Dizio, 1992, 94; Dizio et Lackner, 2001; Gomi et Kawato, 1997; Popescu et Rymer, 2000; Hinder et Milner, 2003).

Lackner et Dizio (1992, 1994) ont testé l'hypothèse selon laquelle la préprogrammation de la position finale du mouvement et de la trajectoire elle-même n'a pas besoin d'être planifiée en détail tout le long du mouvement (Feldman, 1986; Feldman et coll. 1998). Lackner et Dizio (1994) ont demandé aux sujets humains de faire un mouvement d'atteinte du bras contre une force de Coriolis, et ils ont trouvé que la trajectoire était déviée dans la mauvaise direction et que le bras s'arrêtait dans la mauvaise position finale. Cette déviation s'estompait avec l'apprentissage et les sujets parvenaient à avoir un mouvement qui ressemblait aux mouvements précédant la perturbation, même en l'absence du feedback visuel. Ces erreurs de la position finale ne valident pas le modèle alpha de l'hypothèse du point d'équilibre (Lackner et Dizio, 1994). Ces erreurs ont été trouvées même chez les patients qui ont totalement perdu les fonctions vestibulaires, ce qui indique que les erreurs de la position finale étaient causées par les forces de Coriolis et non pas par une compensation vestibulaire (Dizio et Lackner, 2001).

Feldman et ses collaborateurs (1998) avaient soutenu que, dans l'expérience de Lackner et Dizio (1994), le principe d'équifinalité lié à une position physique ne pouvait s'appliquer étant donné que les commandes motrices devaient s'adapter à une force qui n'était pas naturelle.

Hinder et Milner (2003) voulaient contourner cette critique par l'utilisation d'une force qui dépendait de la vitesse et qui n'affectait pas la position. Ils ont utilisé 4 différentes amplitudes de cette force. Leurs résultats démontrent que la position finale n'était pas préservée quand l'amplitude de la force est réduite. Ceci a donc à nouveau mis en doute le principe d'équifinalité.

De plus, les propriétés passives des muscles ne sont pas suffisantes pour compenser la complexité physique du bras. En effet, la complexité liée à la production d'un mouvement aussi simple que la flexion du coude implique que le SNC doit activer non seulement les fléchisseurs du coude, mais aussi les fléchisseurs de l'épaule qui oppose l'extension de l'épaule qui se produit par l'accélération du coude. (Shadmehr, 2004).

ADAPTATION MOTRICE :

Jusqu'à cette section, cette thèse a présenté les entrées sensorielles et les modèles internes utilisés pour corriger les erreurs dans un mouvement donné. Cependant, il peut y avoir des changements dans le rapport (mapping) entre les entrées sensorielles et les commandes motrices ou alors entre les commandes motrices et les mouvements résultants.

Ces changements dans les rapports sensorimoteurs causent aussi des erreurs, mais ces derniers sont similaires d'un essai à l'autre s'il n'y a pas des changements dans d'autres conditions. Dans le cas des dissociations visuomotrices, le système moteur peut apprendre à réduire les erreurs de manière prédictive afin de changer ces transformations et compenser l'altération entre les entrées sensorielles et les sorties motrices. Cette réduction des erreurs peut revenir à un niveau de performance plus proche aux conditions initiales (sans perturbation).

Dans le cas de l'adaptation motrice dynamique, quand le sujet commence à adapter son mouvement contre une force, il commet des erreurs qui sont corrigées tardivement. Ce retard correspondrait au temps pris par les circuits de rétroaction qui génèrent des réponses motrices nécessaires à corriger les erreurs (Kawato et coll., 1987). Ces signaux compensatoires pourraient alors être utilisés pour adapter un modèle interne qui sera désormais responsable des commandes motrices subséquentes (Hwang et Shadmehr, 2005).

Plusieurs études fournissent des preuves de processus adaptatifs moteurs dans le contrôle des mouvements uni- ou multiarticulaires du bras (Brashers-Krug et coll., 1996; Gandolfo et coll., 1996 ; Shadmehr et Mussa-Ivaldi, 1994; Thoroughman et Shadmehr 1999; Lackner et DiZio 1994; Krouchev et Kalaska, 2003 ; pour revue voir Kitago et Krakauer, 2013). Pour les mouvements d'atteinte, les propriétés cinématiques et dynamiques du mouvement peuvent être élucidées. Les propriétés cinématiques décrivent la position, la vitesse et l'accélération du bras dans l'espace et les angles de toutes les articulations impliquées dans le mouvement. Les propriétés dynamiques comprennent les forces produites par les muscles recrutés pour le mouvement et des propriétés physiques et mécaniques du bras qui déterminent comment le bras répond à ces forces musculaires.

L'adaptation du mouvement du bras était communément étudiée avec une ou deux différents types de perturbation.

- 1) Perturbation visuomotrice : c'est un changement dans le rapport sensorimoteur entre les entrées sensorielles du mouvement désiré et la cinématique de la sortie motrice, par exemple la direction appropriée du mouvement du bras.

Dans certaines tâches, la perturbation visuomotrice résulte en une dissociation entre le feedback visuel versus proprioceptif du mouvement du bras. Après l'adaptation, les mêmes entrées sensorielles vont résulter en une performance de différents mouvements du bras, mais pas de changement dans les forces causales et l'activité des muscles requise à performer le nouveau mouvement comparé à la situation avant l'application de la perturbation visuomotrice.

- 2) La perturbation par un champ de force : c'est un changement dans le rapport sensorimoteur entre les entrées sensorielles du mouvement désiré et les forces causales et l'activité des muscles requise à produire un même mouvement. Par conséquent, afin d'effectuer un même mouvement avec des propriétés cinématiques inchangées il faut modifier les forces musculaires et la commande motrice sous-tendue. La perturbation par champ de force, normalement, ne résulte pas en une dissociation du feedback visuel versus proprioceptif du mouvement.

Après l'adaptation au champ de force, les mêmes entrées sensorielles vont générer des commandes motrices différentes qui vont produire des patrons d'activité musculaire différents et de sortie de force différente que celle requise à produire les mêmes mouvements avant l'application du champ de force. En d'autres mots, l'adaptation visuomotrice implique des changements dans le rapport entre les entrées sensorielles de l'action désirée et la cinématique des réponses adaptatives, c'est-à-dire la forme spatio-temporelle du mouvement voulu. Par contre, l'adaptation par champ de force implique des changements dans le rapport entre les entrées sensorielles de l'action désirée et les forces causales et l'activité des muscles qui produisent la sortie motrice désirée lorsque sa forme spatio-temporelle ne change pas.

Comme déjà mentionné, le système moteur est considéré comme adapté avec succès à une perturbation externe quand sa performance retourne à celle observée avant l'application de la perturbation. Cependant, puisque les perturbations visuomotrices ou par champ de force affectent différents aspects de la performance, alors les critères par lesquels l'adaptation est mesurée diffèrent aussi.

La perturbation visuomotrice altère typiquement le gain (amplitude) ou la direction de la sortie motrice désirée (Held, 1965; Ghahramani et Wolpert, 1997; Flanagan et coll., 1999). Comme résultat, l'adaptation est souvent évaluée par la mesure de ces paramètres de la sortie motrice comme la direction initiale, l'erreur d'accélération du mouvement et la précision et l'exactitude (les erreurs variables et constantes du point de terminaison du mouvement) avec qui la cible désirée est acquise.

Contrairement à cela, la perturbation par champ de force altère typiquement la trajectoire et le profil de la vitesse du mouvement. L'adaptation est par conséquent communément évaluée par la mesure du degré de déviation de la trajectoire spatiale et du profil de vitesse de la sortie motrice par rapport à celui avant la perturbation (Brashers-Krug et coll., 1996; Gandolfo et coll., 1996; Shadmehr et Mussa-Ivaldi, 1994; Thoroughman et Shadmehr 1999; Lackner et DiZio 1994). Ceci peut être évalué aussi par des mesures directes et indirectes des sorties motrices des forces et d'activité des muscles (Scheidt et coll., 2001). Les études d'adaptation aux champs de forces assument que le système moteur essaye d'annuler l'effet perturbateur du champ de force de manière à rétablir la cinématique initiale non perturbée de la sortie motrice. Cependant, une étude récente suggère que le but ultime de l'adaptation est de réoptimiser la

performance motrice dans le nouvel environnement au cours de laquelle la cinématique motrice de la sortie retourne à un état semblable, mais pas nécessairement identique à celui d'avant la perturbation (Izawa et coll., 2008).

Vu que notre projet implique l'adaptation aux champs de forces externes, la littérature très vaste sur l'adaptation visuomotrice ne sera pas examinée en détail ici. Des études spécifiques par contre seront citées le cas échéant.

Au cours des 20 dernières années, il y a eu un grand nombre d'études comportementales, théoriques et neurophysiologiques qui ont abouti à des avancées spectaculaires dans notre compréhension de l'adaptation aux champs de forces (Bock, 1990; Conditt et coll., 1997a; Lackner et Dizio, 1992, 94; Dizio et Lackner 1995; Goodbody et Wolpert 1998; Happee 1993; Scheidt et Rymer, 2000; Shadmehr et Mussa-Ivaldi 1994; Thoroughman and Shadmehr 1999; Evarts, 1968, 1969; Cheney et Fetz 1980; Cheney et coll., 1985, 1991; Fetz et Cheney 1980; McKiernan et coll. 1998; Park et coll. 2004; Georgopoulos et coll., 1982; 1988; Schwartz et coll. 1988; Kalaska et coll. 1989, 1990; Scott et Kalaska, 1997; Ashe et Georgopoulos 1994; Fu et coll. 1993, 1995; Koike et coll. 2006; Krouchev et Kalaska, 2003 ; Moran et Schwartz 1999a,b; Paninski et coll. 2004a,b; Schwartz, 1993, 1994).

Ces efforts de recherche ont été largement initiés par deux études clefs : Lackner et Dizio (1994) et Shadmehr et Mussa-Ivaldi (1994).

Dans l'étude pionnière de Lackner et Dizio (1994), ces chercheurs ont voulu tester une prédiction élaborée à partir de leur interprétation (erronée) de la théorie d'Anatol Feldman (Feldman 1966, 1986; Feldman et coll. 1998). Ils ont émis l'hypothèse que la position physique finale (contrairement à la position-seuil, tel que présenté dans le modèle de Feldman) d'un mouvement est prédéterminée et que la trajectoire elle-même n'a pas besoin d'être planifiée en détail, tout le long du mouvement.

Donc, pour cela, Lackner et Dizio ont demandé aux sujets humains de faire des mouvements de pointage dans une salle rotative. La rotation de la salle était dans le plan horizontal autour de l'axe vertical, où les sujets étaient assis, cette rotation était centrée sur leurs positions du corps (Figure 6).

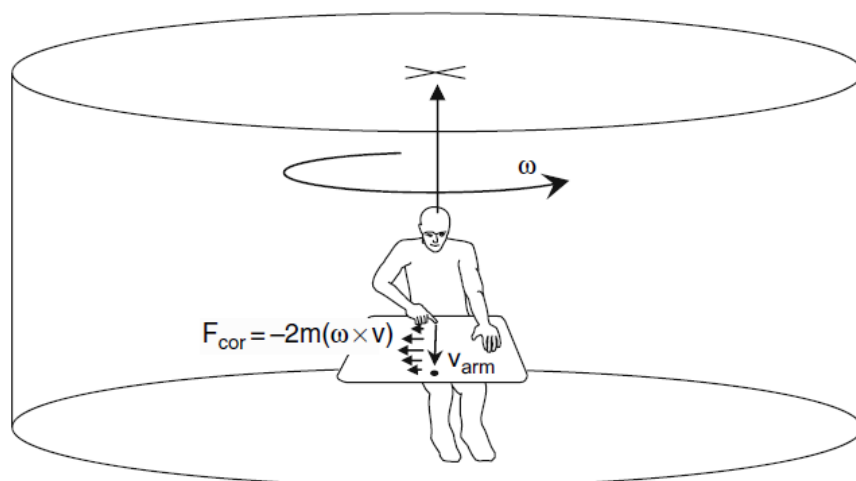


Fig. 6: Schéma représentatif du paradigme dans l'expérience de Lackner et Dizio (1994)

La rotation autour de l'axe crée une perturbation en forme de force inertielles c.-à-d. centrifuges et de Coriolis proportionnelles à la vitesse du mouvement qui disparaîtra quand le mouvement s'arrête. La vitesse de la rotation de la salle commence à augmenter doucement jusqu'à atteindre le maximum en quelques minutes. En même temps, les senseurs des organes vestibulaires s'habituent à cette constante vitesse de rotation et par conséquent la sensation de la rotation par les sujets disparaît. Pour que les sujets ne reçoivent pas de feedback visuel ou tactile concernant la position finale de leur main, les chercheurs ont fait l'expérience dans l'obscurité et ont interdit de toucher la surface du panneau. Il fallait compléter 40 mouvements sans rotation (mouvement prérotation), 40 mouvements en présence de la rotation (mouvement per-rotation) et enfin 40 mouvements sans rotation (mouvement post-rotation). Ils ont trouvé que les trajectoires des mouvements prérotation ont été assez droites et ont terminé autour de la cible. Cependant, quand les sujets font leurs mouvements d'atteinte durant la période de rotation, les trajectoires des premiers mouvements répétés ont été très courbées et s'arrêtent dans la mauvaise position finale. Mais, après la répétition de plusieurs mouvements, en présence de rotation, les sujets parviennent à avoir un mouvement qui ressemble le plus aux mouvements de prérotation et avec plus de précision, même en absence du feedback visuel. Après plusieurs essais, les sujets ont changé leurs commandes motrices afin de compenser les

forces Coriolis et l'obtention d'un mouvement plus droit. Les premiers mouvements, dans l'absence de rotation, ont été très courbés dans la direction opposée. Ceci est une autre preuve que les sujets ont modifié leur commande motrice afin de compenser l'effet anticipé des forces de Coriolis. Après plusieurs mouvements, leur courbe devient plus droite.

L'expérience de Lackner et Dizio (1994) n'a pas été reproduite par d'autres chercheurs vu qu'elle nécessite une grande salle rotative et surtout que ce dispositif, qui est très coûteux et non pratique à implémenter dans chaque laboratoire de contrôle moteur, ne génère qu'un seul type de force.

Dans la même année et afin de reproduire un effet similaire à la force de Coriolis, Shadmehr et Mussa-Ivaldi ont inventé un robot avec deux moteurs à couple qui génère des couples indépendants sur le manipulandum. Ceci leur permet de générer plusieurs types de forces externes en deux dimensions, incluant la force de "*viscous curl*", appelée force visqueuse courbée similaire à la force de Coriolis.

En règle générale, la force de Coriolis et la force visqueuse courbée sont considérées comme des forces dynamiques, mais ils diffèrent sur plusieurs points. Les forces de Coriolis d'un bras en mouvement d'atteinte agissent sur la masse de chaque segment du bras sans contact mécanique. Par contre, les forces visqueuses courbées générées par le robot sont appliquées physiquement à la main. Plusieurs variables déterminent l'amplitude et la direction de la force de Coriolis sur le bras, entre autres, la masse de chaque segment du bras, leur orientation dans l'espace par rapport à l'axe de rotation, et la vitesse angulaire du torse par rapport à l'espace. Par contre, une seule variable la vitesse du manipulandum par rapport à l'espace, détermine les forces visqueuses courbées (Lackner et Dizio, 2005).

Le contrôleur du couple moteur, de Shadmehr et Mussa-Ivaldi, peut être programmé pour générer un large éventail de forces (Figure 7 A, B) qui peut être proportionnelle à la position (x, y) de la poignée ou à la direction ou de la vitesse du mouvement, etc. d'où la grande utilisation de cet appareil par plusieurs laboratoires de contrôle moteur. Le champ de force utilisé dans la première étude de Shadmehr et Mussa-Ivaldi (1994) variait en fonction de la vitesse de la main est connue comme une force "*ensellée*" (saddle). Depuis cette étude, cependant, la majorité écrasante des études portant sur l'adaptation à des champs de force avaient utilisé le champ de force courbée visqueuse.

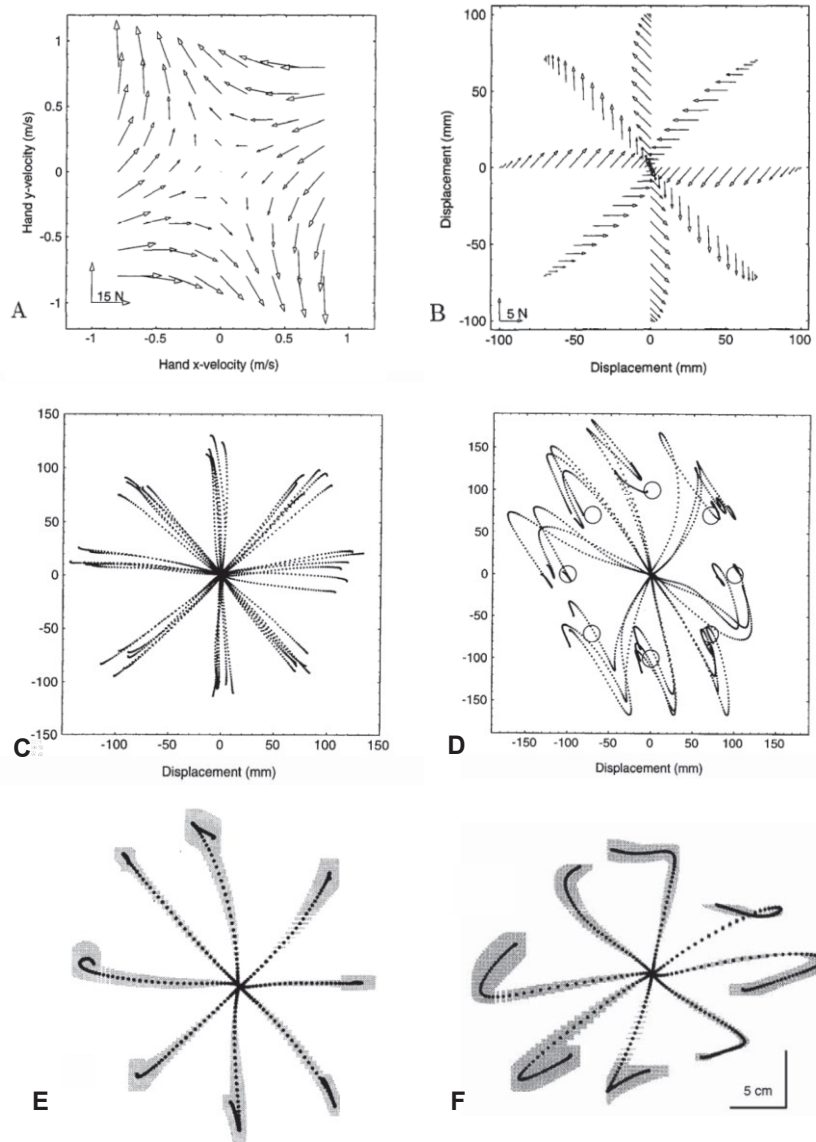


Fig. 7 : Adaptation motrice à un champ de forces perturbatrices (tiré de Shadmehr et Mussa-Ivaldi (1994)).

En A: Champ de forces et en (B) les forces qui agissent sur la main durant une simulation de mouvements d'atteintes.

En C : trajectoires de la main typique dans un champ nul ou zéro forces exercées.

En D : trajectoire de la main dans l'exposition initiale à un champ de force.

En E : Disparition de la perturbation du mouvement à la fin d'une période d'adaptation

En F: Après-effets résultant de l'adaptation au champ de forces lors des mouvements sans forces externe.

Tiré de Shadmehr et Mussa-Ivaldi (1994).

On appelle ce type de champ "visqueux", parce qu'il s'agit d'un champ de force qui est proportionnel à la vitesse de la main dans la direction du mouvement. Le champ courbé (*curlfield*), quant à lui, est appliqué dans la direction perpendiculaire à la direction du mouvement (x,y).

Dans l'étude de Shadmehr et Mussa-Ivaldi (1994), les sujets ont saisi la poignée du manipulandum robotique de deux degrés de liberté et ont exécuté des mouvements d'atteinte afin de déplacer un curseur visualisé sur un écran à partir d'une position de départ, située au centre de l'espace de travail (Figure 8) (Shadmehr et Mussa-Ivaldi, 1994).

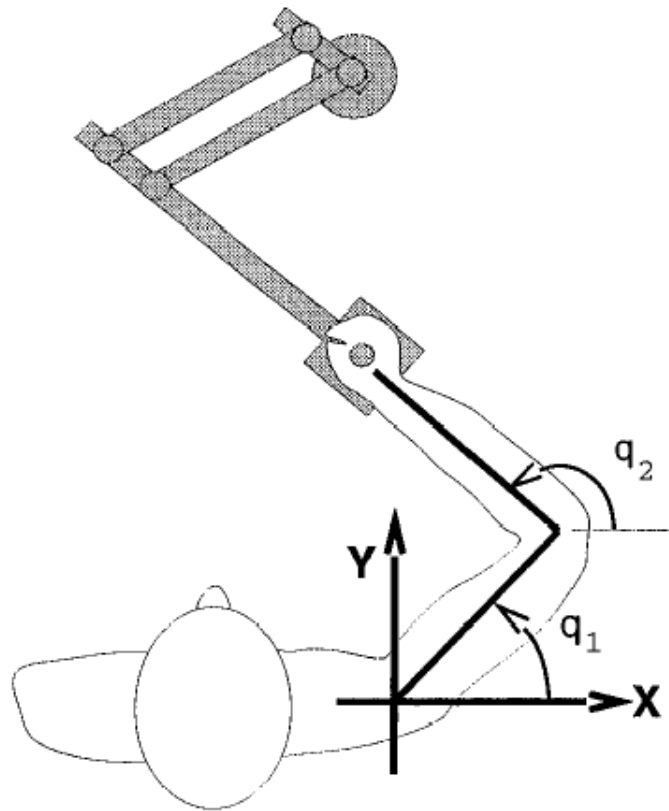


Fig. 8 : Le dispositif expérimental. Les mouvements ont été faits par les sujets qui saisissent la poignée du manipulandum. Le manipulandum a deux moteurs à couple pour produire des champs de force souhaités. Un moniteur en face des sujets affiche les cibles et l'emplacement de la poignée. Tiré de Shadmehr et Mussa-Ivaldi (1994).

Comme dans l'expérience de Lackner et Dizio (1994), les sujets réalisaient d'abord des mouvements sans que le manipulandum ne produise de force: dans cette condition, les trajectoires de la main entre la position de départ et la cible en question étaient rectilignes. Au fait, lors de mouvements sans force externe, les sujets humains ont tendance à faire des mouvements d'atteintes droites jusqu'à la cible et avec un profil de vitesse en forme de cloche (Figure7, C) (Morasso, 1981, Flash et Hogan, 1985). Ensuite, le champ de forces était introduit de manière imprévisible au cours de certains essais aléatoires: en présence du champ, les mouvements des sujets étaient perturbés, et la trajectoire de la main montre une déviation (Figure7, D) par rapport à une condition de champ nul où aucune force imposée n'est présente (Figure7, C). Ces déviations sont les erreurs dues à des forces imposées qui n'ont pas été

compensées. Les erreurs cinématiques du mouvement se produisent à cause des exigences dynamiques qui ont changé. Enfin, au bout d'un certain nombre d'essais (adaptation): les mouvements redeviennent identiques à ceux réalisés en l'absence du champ, mettant en évidence l'adaptation motrice des sujets à ce dernier.

Afin de conserver le profil cinématique non perturbé, un changement dans les forces dynamiques produit par les muscles impliqués dans le mouvement est nécessaire. Donc, après une période de pratique, les sujets génèrent des mouvements dont la cinématique est similaire à celle observée sans l'application du champ. Progressivement, la trajectoire spatiale devient plus lisse, plus droite et le profil de vitesse devient de plus en plus symétrique et ressemble plus au profil de vitesse sans perturbation (contrôle). Ce qui démontre la présence d'un processus adaptatif dans le contrôle des mouvements de bras multiarticulaires (figure 7, F) (Shadmehr et Mussa-Ivaldi, 1994).

Le processus de l'adaptation pourrait avoir modifié les circuits neuronaux impliqués dans la planification "*feedforward*" de la commande motrice avant le début du mouvement, ou bien les circuits neuronaux impliqués dans le feedback dédié à la correction des perturbations produites par les champs de force ou alors les deux. Pour déterminer si l'adaptation aux forces est principalement représentée par une compensation prédictive "*feedforward*" ou une correction de feedback renforcé, Shadmehr et Mussa-Ivaldi (1994) ont enregistré la trajectoire de la main quand la force a été désactivée de manière inattendue et après la période d'adaptation. En résultat, les trajectoires montraient des déviations de taille similaire, mais de direction opposée (Figure 7F) comparée à celle observée lors de la première exposition au champ de force (Figure 7D).

Le même type d'après-effet a été vu dans l'étude de Lackner et Dizio (1994). Shadmehr et Mussa-Ivaldi avaient interprété cet effet comme preuve de changement du "*feedforward*" prédictif de la commande motrice sortante afin de contrer les effets attendus du champ de force perturbateur.

Après ces deux expériences pionnières (Lackner et Dizio, 1994 ; Shadmehr et Mussa-Ivaldi, 1994), plusieurs études ont confirmé leurs résultats. Il est apparu que le SNC prédit les forces qui sont nécessaires pour réussir un mouvement et qu'il programme l'activation des muscles appropriés. Les erreurs expérimentées dans un seul mouvement influencent les mouvements subséquents. Selon le modèle de Thoroughman et Shadmehr (2000), où l'erreur détectée dans

un essai donné va altérer la performance des 3 essais qui suivent. Cette adaptation utilise les informations des perturbations et des erreurs du mouvement à partir d'un nombre limité d'essais (Thoroughman et Shadmehr, 2000 ; Scheidt et coll., 2001; Donchin et al, 2003 ; Scheidt et coll., 2001).

L'adaptation est considérée effective lorsque le taux d'erreur diminue d'une façon significative (à partir des premiers essais), appelée communément, le décours temporel de l'apprentissage (time course of learning). Cette diminution à travers les essais a été bien documentée par plusieurs études (Cunningham, 1989 ; Shadmehr et Mussa-Ivaldi, 1994; Krakauer et coll., 2000).

L'apprentissage peut être mené par deux processus d'adaptation motrice qui s'exécutent en parallèle en quelques minutes. L'un d'eux répond rapidement et fortement aux erreurs, mais la rétention est faible alors que l'autre répond faiblement aux erreurs, mais retient fortement les informations. La contribution de ces deux processus est nécessaire pour avoir une sortie motrice adéquate (Smith et coll., 2006). Ce modèle a été répliqué par plusieurs d'autres études (Sing et Smith, 2010 ; Joiner et Smith, 2008). Pour avoir plus de détail sur l'apprentissage voir section : *La contribution de M1 et d'autres aires motrices à l'apprentissage des habiletés motrices.*

L'ADAPTATION DES ACTIVITÉS MUSCULAIRES

Au début de l'apprentissage, la compensation du champ de force externe dépend principalement sur l'interaction des mécanismes de rétroaction de correction d'erreur et sur une co-contraction accrue des muscles pour réduire l'impact perturbateur du champ (Thoroughman et Shadmehr 1999; Milner, 2004; Milner et Franklin, 2005). Avec la pratique, la co-contraction diminue généralement et les profils d'activité musculaire sont ajustés pour générer une composante de sortie de force supplémentaire qui compense l'effet du champ externe afin de produire une cinématique adéquate (Brashers-Krug et al 1996; Gandolfo et coll., 1996; Shadmehr et Brashers-Krug, 1997; Shadmehr et Mussa-Ivaldi, 1994; Krouchev et Kalaska, 2003; Thoroughman et Shadmehr, 1999; Milner, 2004; Milner et Franklin, 2005).

L'activité électromyographique (EMG) a fourni les expérimentateurs avec plus de détails sur les changements qui se produisent au niveau des muscles lors de l'adaptation d'un mouvement du bras. Gottlieb (1994, 1996) a observé l'activité EMG alors que les sujets faisaient des mouvements du coude contre une perturbation inattendue. Lorsque le sujet est exposé pour la première fois à une perturbation, les premières 60 ms de l'activité musculaire étaient similaires celles des essais sans perturbation. Cependant, après plusieurs essais, l'activité EMG est devenue significativement différente des essais contrôle, preuve que l'adaptation a eu lieu. Donc, la disparition de ce délai est le reflet de la disparition au fil du temps des déviations dues à des perturbations imposées et l'installation graduelle d'un modèle interne (Gottlieb, 1994, 1996 ; Shapiro et coll., 2004).

Une expérience pionnière de Thoroughman et Shadmehr (1999) a montré la même évolution temporelle des changements d'activité de l'EMG lors de l'adaptation des mouvements multiarticulaires du bras aux forces visqueuses externes. Les sujets faisaient des mouvements d'atteinte, à deux degrés de liberté, vers des cibles avec ou sans la présence du champ de force visqueuse dont l'effet est exercé sur le bras d'une façon proportionnelle à la vitesse du mouvement. Dans un premier temps, les corrections étaient fondées uniquement sur le feedback proprioceptive, donc le pic EMG est survenu tard dans le mouvement après que la force visqueuse avait atteint sa valeur maximale. Avec l'entraînement, le pic EMG s'est décalé vers le début du mouvement et précédait la valeur maximale des forces perturbatrices (Figure 9). Ce décalage graduel dans le temps des réponses d'EMG au champ de force est en outre une évidence directe que l'adaptation aux champs de forces implique une transition graduelle depuis les réponses médiées par le feedback des perturbations détectées jusqu'à la compensation "*feedforward*" prédictive pour les perturbations prévues des champs de forces. Cette transition de la compensation depuis la rétroaction au "*feedforward*" a été confirmée par plusieurs subséquentes études à plusieurs variétés de champs de forces (Thoroughman et Shadmehr, 1999; Shadmehr et Brashers-Krug, 1997). Comme le changement était graduel, l'adaptation du modèle interne dépend probablement du signal d'erreur. Après l'entraînement, les sujets apprennent à prédire le champ de force et à générer des activations musculaires appropriées plus tôt dans le mouvement (Thoroughman et Shadmehr 1999) (figure9).

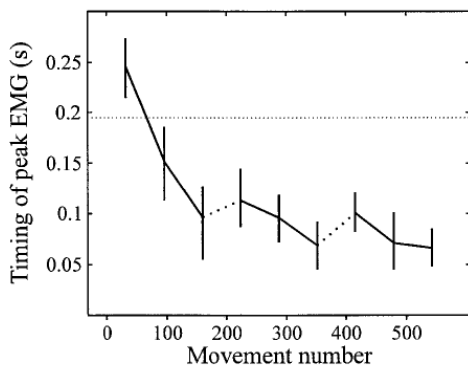
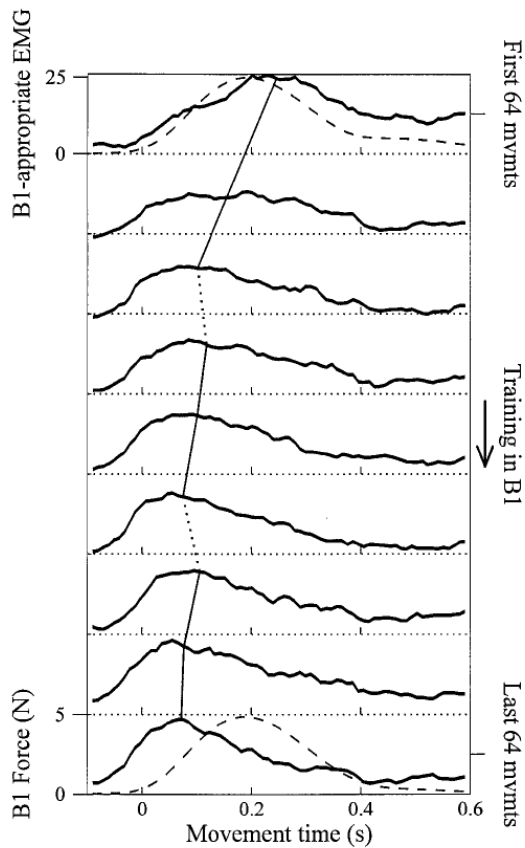


Fig. 9 : L'activité électromyographique (EMG) en réponse à un champ de force. En haut: La courbe noire montre l'EMG rectifié des muscles. Les lignes pointillées montrent l'amplitude de la force créée par le champ de force. Cette activité se décale pour survenir plus tôt à travers les essais. En bas: avec l'entraînement, diminution du moment du pic d'EMG après l'initiation du mouvement. Tiré de Thoroughman et Shadmehr (1999).

En décalant l'activité EMG des muscles, les modèles internes préviennent les déviations dues aux forces imposées et ramènent le profil cinématique du mouvement à son apparence non

perturbée d'origine. Par conséquent, dans ces expériences, le processus d'adaptation a changé le profil dynamique du mouvement afin de préserver le profil cinématique recherché du mouvement, c'est-à-dire un mouvement d'atteinte droit avec un profil de vitesse en forme de cloche (Morasso, 1981; Flash et Hogan, 1985).

Récemment, plusieurs avancées significatives ont été notées dans la compréhension des mécanismes à la base des adaptations des mouvements du bras aux changements de la dynamique du bras et de l'environnement. Cependant, nous ne savons toujours pas quels facteurs déclenchent et contrôlent le processus d'adaptation.

Il existe deux points de vue divergents sur cette question. Selon la première, l'adaptation du mouvement est guidée par la nécessité de maintenir un " plan invariant " des mouvements. Ce plan invariant ou maquette standardisée de mouvement dicte la forme désirée et le profil temporel du mouvement (c'est à dire, la cinématique du mouvement) (Hogan, 1984 ; Wolpert et coll. 1995). Selon l'opinion opposée, l'adaptation du mouvement est guidée par les exigences physiques du mouvement. C'est à dire, que l'adaptation a pour objectif d'optimiser les caractéristiques dynamiques du mouvement par exemple : l'effort, la force, le couple de l'articulation ou la force musculaire (Gordon et coll., 1994; Uno et coll., 1989; Izawa et Shadmehr, 2008). La cinématique observée serait une conséquence de cette optimisation dynamique.

GÉNÉRALISATION DE L'ADAPTATION

Cette adaptation peut se transférer d'une région limitée de l'espace de travail où l'habileté a été pratiquée par exemple une direction de mouvement donnée ou une posture donnée du bras ou bien une localisation spatiale à d'autres régions (différentes directions, postures, localisations spatiales) (Conditt et coll., 1997; Gandolfo et coll., 1996 ; Conditt et coll., 1997 ; Goobody et Wolpert, 1998 ; Shadmehr et Mussa-Ivaldi, 1994 ; Thoroughman et Shadmehr, 2000 ; Izawa et coll., 2008 ; Andrew et coll., 2009) . C'est ce qu'on appelle la généralisation.

Quand la généralisation est bénéfique, on l'appelle transfert et quand elle est négative on l'appelle interférence (Krakauer et coll., 2006).

Il y a au moins trois façons pour le système moteur à atteindre l'adaptation. La première consiste à représenter les forces perturbatrices comme un "look-up table" c'est-à-dire comme une carte qui associe ces forces à des états (positions et vitesses) où les perturbations ont été expérimentées. Une alternative est que l'adaptation n'est pas strictement limitée aux états visités, mais à une petite région autour d'eux. Dans ce cas, nous pourrions dire que l'adaptation est locale aux états visités. Une troisième hypothèse est que le modèle de forces subies peut être généralisé localement sur l'espace de travail du bras tout entier.

Pour savoir quelle solution est la plus susceptible d'être mise en œuvre par le système de contrôle moteur, Gandolfo et coll. (1996) ont étudié la façon dont les sujets changent leurs performances après une exposition prolongée à une perturbation mécanique nouvelle (alterner entre deux forces opposées à chacun des blocs de 48 essais et spécifier une posture du bras pour chaque type de force). En utilisant le même protocole que Shadmehr et Mussa-Ivaldi (1994), et pour estimer la généralisation de l'apprentissage moteur, ils ont entraîné des sujets dans une région limitée de l'espace de travail et ont testé l'évidence de l'adaptation en observant les après-effets à l'intérieur et à l'extérieur de cette région. Ils ont observé que les après-effets sont spécifiques aux champs auxquels les sujets ont été exposés dans chaque posture. Par exemple, s'ils ont adopté la posture A dans l'absence de forces, les après-effets observés étaient cohérents avec le champ expérimenté dans A. De plus, une fois que les après-effets disparaissent dans la posture A, les sujets affichent un grand après-effet spécifique comme conséquence de la transition à la posture B, même en l'absence de forces à la suite de l'exposition. Ces résultats appuient le troisième postulat qui prédit que le modèle des forces subies généralise localement sur l'espace de travail du bras tout entier. Ce postulat a été confirmé par les travaux de Shadmehr et Mussavi (2000).

Dans l'expérience de Conditt et collaborateurs (1997), les auteurs investiguaient la généralisation de l'adaptation motrice d'un mouvement à un autre en demandant aux sujets de réaliser plusieurs types de mouvements avec leur bras. La première expérience montrait que l'adaptation motrice à un champ de forces perturbateur avait également lieu pour des mouvements plus complexes que les mouvements d'atteintes. Ils avaient demandé aux sujets de faire des mouvements de dessin de quatre figures géométriques : un cercle, le signe "infini",

un triangle et un losange. Dans la deuxième expérience, les sujets s'adaptent à un champ en réalisant des mouvements d'atteinte. Après, ils réalisaient, dans un deuxième temps, des mouvements de dessin d'un cercle avec ou sans force. Quand les mouvements de dessin étaient réalisés en absence du champ, les après-effets, résultant de l'adaptation des mouvements d'approche, étaient identiques aux après-effets résultant de l'adaptation des mouvements de dessin observés dans la première partie de l'expérience. Quand les mouvements de dessin étaient réalisés en présence du champ, l'adaptation des mouvements d'atteinte permettait aux sujets de réaliser des mouvements de dessin non perturbés, comme le permettait l'adaptation des mouvements de dessin dans la première partie de l'expérience. La généralisation de l'adaptation motrice de mouvements d'atteinte à des mouvements de dessin d'un cercle n'est pas compatible avec une hypothèse alternative, selon laquelle l'adaptation motrice à un champ de forces perturbatrices est le résultat d'un "apprentissage par cœur" ("rote learning") de la séquence temporelle des forces de l'environnement perçues au cours de la réalisation du mouvement. Le transfert de l'adaptation motrice d'un mouvement à l'autre suggère que l'apprentissage et le développement du modèle de la dynamique de l'environnement ne dépendent pas de la cinématique du mouvement, notamment de la séquence temporelle dans laquelle les états du système contrôlé et les forces correspondantes de l'environnement sont explorés activement, pourvu que le système nerveux central puisse établir l'association entre les états et les forces.

Thoroughman et Shadmehr (2000) ont développé un modèle de généralisation selon lequel les erreurs expérimentées affectent la direction du mouvement localement, ce qui était confirmé par d'autres études (Thoroughman et Shadmehr, 2000 ; Donchin et coll., 2003; Hwang et Shadmehr, 2005). L'adaptation généralise aussi localement pour une localisation spatiale ou la posture de la main (Hwang et Shadmehr, 2003 ; 2005), ou alors, entre la main droite et la gauche (Sainburg et Wang, 2002, 2004; 2009). Dans les études de transformation visuomotrices, il y a aussi généralisation en dehors de l'espace de travail (Ghilardi et coll., 1995 ; Ghahramani et coll., 1996; Neva et coll., 2013), ou en présence de plusieurs localisations de la cible (Mattar et Ostry, 2007 ; Andrew et coll., 2009).

INTERFÉRENCE ET ADAPTATION MOTRICE À PLUSIEURS FORCES DANS LE PARADIGME ABA

En absence d'une généralisation, il y aura interférence. On parle d'interférence motrice quand par exemple l'apprentissage d'une tâche « B » vient entraver celui d'une tâche « A » déjà apprise auparavant.

Le paradigme ABA classique se réfère en règle générale, à l'apprentissage initial d'une force ou patron temporal de force 'A' pendant un bloc d'essais. Après acquisition et adaptation dans cette première force, le sujet va être exposé à une autre force 'B' (en générale la force opposée à la force A) pour le même nombre d'essais que le précédent. Enfin, le sujet re-expérimente la force initiale 'A'. La transition de la première force à la deuxième génère une interférence. L'apprentissage de cette deuxième force est entravé par l'habileté acquise lors de l'exposition de la première force c'est ce qu'on appelle l'interférence antérograde ou proactive. Aussi, l'acquisition éventuelle de la performance dans la seconde force conduit à un 'désapprentissage' de la performance acquise dans le premier champ appelé communément l'interférence rétrograde ou rétroactive (Karniel et Mussa Ivaldi, 2002; Shadmehr et Brashers-Krug, 1997; Shadmehr et Mussa-Ivaldi, 1994). Certaines données suggèrent que l'interférence proactive et rétroactive peuvent être minimisée si une période suffisante de consolidation est permise entre l'exposition à ces deux champs (minimum de 4 heures) (Brashers-Krug et coll., 1996; Shadmehr et Brashers-Krug, 1997). Cependant, la nature et même l'existence d'un processus de consolidation ont été contestées (Caithness et al 2004; Robertson et coll., 2004; mais voir Krakauer et Shadmehr, 2006). Néanmoins, il est évident que le système moteur peut apprendre, retenir et se rappeler de nombreuses compétences motrices différentes.

Plusieurs études ont révélé l'inhabileté des humains d'apprendre deux différentes habiletés motrices en même temps, comme apprendre à compenser deux forces opposées si elles sont présentées en succession rapide, même après 4 jours d'apprentissage (Karniel and Mussa Ivaldi 2002, Brashers-Krug et al, 1996; Shadmehr and Brashers- Krug, 1997). Ces études ont révélé une interférence qui s'établit entre l'apprentissage de la deuxième force et la sortie motrice adaptée déjà à la première force. Cette interférence peut s'estomper avec des stimuli

contextuels adéquats, qui, chacun d'eux, peut identifier la sortie motrice appropriée à chaque force externe.

Un des stimuli contextuels qui a été rapporté par la littérature est la posture initiale ou position de départ du bras. Il peut être un signal contextuel très efficace permettant l'apprentissage simultané de différents champs de force et des habiletés motrices (Gandolfo et coll., 1996; Shadmehr et Mussa-Ivaldi, 1994; Hwang et al, 2003, 2005; Richter et al 2004; Shadmehr, 2004; Shadmehr et Moussavi, 2000 ; Yeo et coll., 2015) soit en fournissant des connaissances fiables préalables sur la nature de l'environnement qui sera rencontré pendant le mouvement, avant le mouvement, ou en associant des environnements différents avec différents ensembles des schémas d'activités musculaires après le début du mouvement (Conditt et coll., 1997; Hwang et coll., 2003, 2006; Mussa-Ivaldi et Shadmehr 1994; Richter et coll., 2004; Shadmehr 2004; Woolley et coll., 2007).

Il y a d'autres types de signaux de contexte comme les directives verbales qui précisent la nature des perturbations et la façon de les compenser (Imamizu et al 2004, 2007, 2008) et des représentations graphiques concernant les perturbations imminentes (Osu et coll., 2004) ou des indices plus arbitraires ou indirects tels que l'ordre en série de chaque mouvement dans une séquence (Karniel et Mussa-Ivaldi, 2002; Wainscott et coll., 2005) et la forme des objets saisis (Cothros et coll., 2008). L'efficacité de ces différents types d'indices contextuels s'est avérée tout aussi diversifiée.

Dans une étude réalisée par Wada et ses collègues (2003), il a été montré que le cerveau peut s'adapter à différentes transformations dynamiques (champs de force dans ce cas), même lorsque les paramètres cinématiques des mouvements sont identiques. Ils ont demandé à des sujets de déplacer l'articulation du coude à des cibles spécifiques, et de contrer deux forces, une résistante et l'autre assistante, de façon aléatoire. La nature de la force a été, cependant, révélée par l'intermédiaire d'un indice de couleur. La seule présence de cet indice était suffisante pour permettre l'adaptation aux deux forces opposées. Ceci suggère que des indices visuels abstraits peuvent permettre la transition entre les deux modèles internes opposés. Des résultats similaires ont été trouvés en 2004 par Osu et ses collègues dans une tâche impliquant des mouvements d'atteintes du bras et des forces visqueuses courbées. Ils ont rapporté que les

indices de couleur permettent une formation simultanée de deux modèles internes représentant deux forces opposées (quand le champ opposé était présenté d'une façon randomisée et non en séquence alternée). Ces résultats suggèrent que les indices contextuels deviennent associés avec différents modèles internes si la dynamique change d'une manière randomisée.

Cette hypothèse a été testée dans une étude réalisée par Imamizu et ses collègues (2007), où les sujets devaient pointer vers une cible ; tout en perturbant leur feedback par des rotations visuomotrices dans le sens horaire ou antihoraire. Ces deux types de cinématique altérés étaient présentés en blocs ; la moitié des sujets ont été mis au courant de cette rotation (c'est-à-dire qu'ils ont reçu l'instruction verbale), tandis que l'autre moitié ne l'était pas. Même si la vitesse d'adaptation elle-même n'a pas changé, l'erreur de pointage dans les mouvements initiaux était significativement plus faible lorsque les sujets ont reçu l'instruction. Ceci suggère que les sujets ont pu distinguer entre les deux manipulations, ce qui a amélioré leur capacité de faire la transition entre les deux modèles internes. Ainsi, la conscience cognitive de l'indice contextuel a eu un effet positif sur la transition prédictive. Dans le groupe non informé, les sujets n'étaient pas au courant de la rotation, par conséquent, ils devaient se fier à des indices postdictifs (c.-à-d. la dissociation entre le feedback proprioceptif et visuel) pour faire la transition correcte.

En résumé, ces expériences, mentionnées ci-haut, ont montré que le cerveau construit de multiples modèles internes de son propre corps et de l'environnement selon le contexte ou le mouvement qui a été exécuté. Le processus est facilité par la présence des indices contextuels. Le choix d'un modèle dans une situation particulière dépend des indices prédictifs (contexte) ainsi que des indices postdictifs (feedback). Le rôle ultime de ces indices est de diminuer l'interférence (Cothros et coll., 2009).

MODÈLES INTERNES MULTIPLES

L'être humain peut apprendre plusieurs habiletés motrices dans différents environnements. Le SNC peut soit utiliser un seul contrôleur qui doit être hautement complexe afin de s'adapter à tous les contextes possibles. Cependant, le système moteur doit aussi apprendre à reconnaître

le contexte de l'habileté actuelle, et doit apprendre à faire la transition entre les différentes habiletés motrices lorsque le contexte change, pour minimiser les interférences rétrogrades et antérogrades. Les études théoriques suggèrent que tous ces aspects d'apprentissage d'habiletés multiples seraient facilités si le système moteur avait une structure interne modulaire selon laquelle les différents modules sont préférentiellement responsables de différentes habiletés motrices. Une approche modulaire peut être utilisée où plusieurs contrôleurs qui sont experts pour chacun des contextes coexistent (Haruno et coll., 2001). Le modèle MOSAIC (Modular Selection and Identification for Control) a été suggéré comme solution optimale à diminuer l'interférence et faciliter l'identification et la sélection des modules appropriés à différents contextes dynamiques (Kawato et Wolpert, 1998 ; Wolpert et Kawato, 1998 ; Haruno et coll., 2001 ; Doya et coll., 2002 ; Imamizu et coll., 2007b). Ce modèle comprend trois composantes qui sont en continuelle interaction : le modèle forward, le modèle inverse et le prédicteur de responsabilité (responsability predictor) (Haruno et coll., 2001). Il y a un nombre limité de modules (n) où chacun est expert pour une condition donnée (voir les carrés qui représentent chaque module dans la figure 10). Selon le contexte, seuls les modules appropriés sont actifs pour générer la commande motrice. Le prédicteur calcule la probabilité de chaque contexte selon la tâche et l'utilise pour pondérer les sorties. Il estime la prédiction avant le début du mouvement à l'aide des indices contextuels sensoriels. Ces indices sensoriels comme les stimuli de couleur aident à la sélection du bon module. Alors que le modèle inverse calculera la commande motrice adéquate selon l'état actuel du corps et selon le feedback. Quand un mouvement d'atteinte est exécuté où une copie de cette commande motrice est envoyée au modèle forward qui va l'utiliser pour prédire les conséquences sensori-motrices et les erreurs en sortie. Le prédicteur de responsabilité et le modèle forward sont responsables de choisir le module approprié pour le contexte actuel. Avant l'adaptation des sujets, il y aura une certaine interférence antérograde et rétrograde. Cependant, plus les sujets deviennent habiles, plus le prédicteur de responsabilité s'améliore à activer la bonne combinaison de module basée sur des indices contextuels, de sorte que le SNC peut se souvenir d'une habileté rapidement et ne pas interférer avec les autres compétences déjà apprises. Cette anticipation de la tâche qu'on appelle la composante proactive (feedforward) vient du cervelet. Sans le cervelet M1 n'est qu'un contrôleur de feedback (Imamizu et Kawato, 2009). Un module de sommation

(comme un « gating » pour choisir les modules appropriés.) est aussi impliqué et le tout converge vers un estimateur interne pour produire la commande motrice désirée.

(Shadmehr et Brashers-Krug, 1997; Shadmehr et Mussa-Ivaldi, 1994, Wolpert et Kawato, 1998; Thoroughman et Shadmehr 1999; Flanagan et coll., 1999 ; Imamizu et coll., 2004; Wada et coll., 2003; Wolpert et Kawato, 1998).

Plusieurs évidences ont appuyé ce modèle, dont certaines études d'enregistrement neuronal avec poursuite oculomotrice (Shidara et coll., 1993) et les études d'imageries durant l'utilisation des outils (Imamizu, et coll., 1998, 2000, 2003, 2004, 2007a), les enregistrements neuronaux unitaires avec le mouvement du coude (Yamamoto et coll., 2007) et l'apprentissage visuomoteur (Ghahramani et Wolpert, 1997).

Dans la littérature, le cortex cérébelleux est la structure suggérée pour acquérir ces modèles internes (Imamizu et coll., 2007 ; Schweighofer et coll., 1998). Selon cette architecture, M1 fonctionne principalement comme un contrôleur de feedback dans une tâche dynamique, donc l'activité de M1 fait la compensation prédictive des forces externes qui reflète la sortie à partir des modules cérébelleux de la dynamique inverse.

Ce modèle Mosaic propose une solution pour minimiser l'interférence entre l'apprentissage de plusieurs champs de forces opposées en associant chaque contexte à un module qui va minimiser les interférences rétrogrades et antérogrades. L'intégration de ces modules est facilitée si associée à des stimuli contextuels comme la couleur (Wada et coll., 2003; Cothros et coll., 2009).

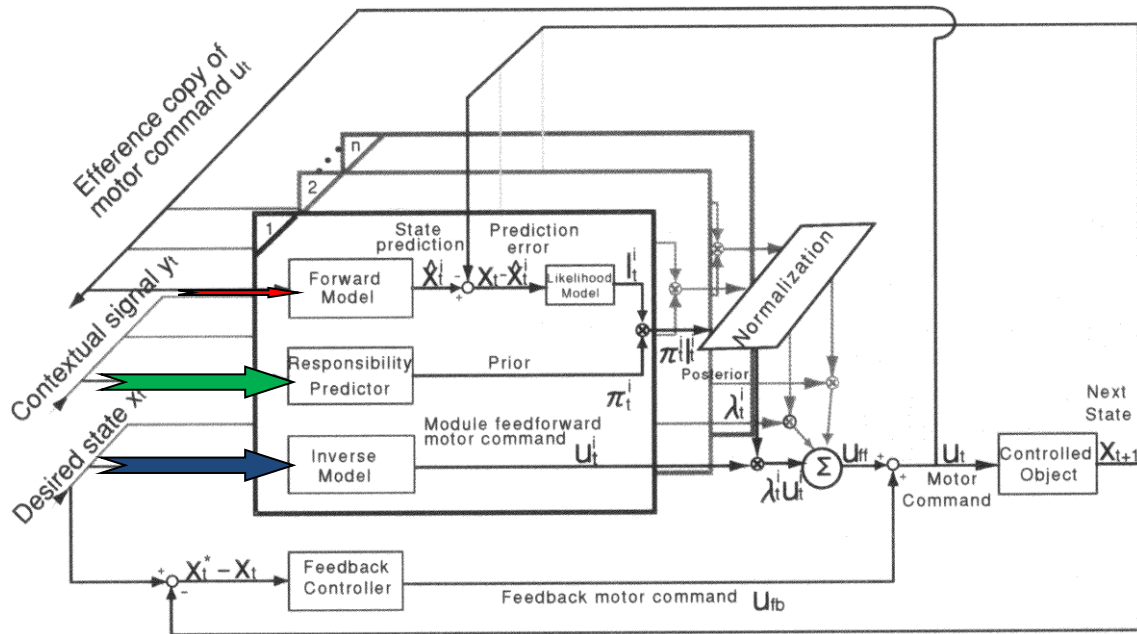


Fig. 10 Le modèle MOSAIC (Modular Selection and Identification for Control) adapté par Haruno et coll. 2001

STIMULI DE COULEUR

Parmi les indices contextuels, l'indice de couleur est très controversé dans la littérature. Cet indice a été choisi afin de minimiser l'interférence entre les deux forces anti-corrélées qui ont été procurées dans nos deux études (voir Chapitre II, III). Plusieurs études ont rapporté que la couleur est très efficace en tant qu'indice contextuel qui peut permettre un apprentissage simultané de plusieurs environnements dynamiques ou des rotations visuomotrices (Wada et coll., 2003 ; Krouchev et Kalaska, 2003 ; Cothros et coll., 2009coll. ; Hirashima et Nozaki, 2012; Azadi et Harwood, 2014) contrairement à d'autres études qui n'ont pas trouvé une

réduction d'interférence liée aux couleurs (Gandolfo et coll., 1996; Miall et coll., 2004; Gupta et Ashe, 2007 ; Krakauer, 2009 ; Howard et coll., 2013).

Wada et ses collaborateurs (2003) ont montré que les sujets pouvaient apprendre à compenser d'une manière prédictive les champs visqueux assistants et résistants appliqués dans un ordre aléatoire lors des mouvements de flexion/extension du coude. Pendant plusieurs jours d'adaptation, les champs ont été signalés par la couleur de l'écran. Leur indice de performance cinématique était la distance au carré entre la cible et le pointage final du sujet en plus de la variance de la vitesse angulaire du mouvement par rapport au profil de vitesse moyen. Ces erreurs diminuaient significativement à travers les jours d'entraînement. Les sujets étaient capables d'apprendre les modèles internes des deux forces opposées et de faire la transition entre ces deux contextes indiqués par les stimuli de couleur (Wada et coll., 2003).

Osu et ses collègues (2004) ont également rapporté que les indices de couleur simples étaient suffisants pour permettre l'apprentissage moteur visant à s'opposer à des champs de force dynamiques au cours du mouvement du bras. Apprendre des rotations visuomotrices opposées ont été aussi facilitées par les stimuli de couleur (Hinder et coll., 2008 a,b ; Wang et Müsseler 2014).

Wang et Müsseler (2014), ont comparé l'adaptation visuomotrice à une rotation constante (adaptation à une seule rotation) ou à deux rotations opposées (adaptation double) signalées soit par un indice visuel ou alors un indice de posture de la main. Il y avait nettement moins d'erreurs et une meilleure adaptation avec les stimuli de couleur que les stimuli de posture. Grâce aux stimuli de couleur, il y avait moins d'interférence antérograde causée par l'adaptation de la première transformation visuelle.

Krouchev et Kalaska (2003) ont formé un singe qui devait effectuer un mouvement de flexion-extension du coude dans différents champs de force associés avec différentes couleurs du moniteur. Le singe avait atteint un niveau d'adaptation adéquat aux champs de forces. Grâce aux stimuli de couleur, il anticipait les forces et faisait des changements appropriés aux commandes motrices chaque fois que la couleur du moniteur changeait, avant qu'il ait rencontré physiquement le champ de force.

L'incapacité apparente des sujets, dans certaines études (Gandolfo et coll., 1996; Miall et coll., 2004; Gupta et Ashe, 2007 ; Krakauer, 2009 ; Howard et coll., 2013), à utiliser des indices de couleur arbitraires visuels pour anticiper et s'adapter à des champs de forces externes est un peu surprenante, étant donné que les sujets humains ont une capacité remarquable à apprendre un large éventail d'habiletés basées sur des indices de couleur.

Donc, l'indice de couleur peut faciliter la transition entre les modèles internes qui peuvent être généralisés de diverses manières. Les modèles internes vraisemblablement sont générés par les erreurs des signaux fournis par les fuseaux neuromusculaires et d'autres récepteurs sensoriels qui sont combinés avec les commandes descendantes à, éventuellement, prédire les forces qui seront rencontrées pendant un mouvement dans l'espace extérieur.

L'un des principaux buts de notre projet de recherche a été de tester la capacité des sujets humains et non humains à utiliser des indices contextuels de couleur dans une tâche d'adaptation motrice très simple avec un seul degré de liberté et d'analyser la capacité de ces indices à rappeler le modèle interne associé et de constater son rôle dans la diminution de l'interférence.

L'organisation du mouvement volontaire au niveau neuronal

Au XVIII^e siècle, une époque marquée par plusieurs découvertes fondamentales dans le domaine de l'électricité, Galvani (1737-1798) avait stimulé le nerf sciatique de la cuisse d'une grenouille, parvenant ainsi à activer le muscle. Il avait émis l'hypothèse que l'électricité venait de l'intérieur de l'animal, contrairement à l'idée dominante à l'époque (et depuis plus que 1500 ans) selon laquelle le cerveau était censé agir comme une pompe qui faisait circuler le « pneuma psychique » par les sens (pour une revue, voir Taylor et Gross, 2003).

Fritsch et Hitzig (1870) ont plus tard montré que la stimulation de la surface corticale par un courant électrique pouvait évoquer un mouvement chez des chiens anesthésiés. C'est par cette première tentative qu'un lien s'est établi entre la stimulation électrique du cerveau et l'évocation d'un mouvement. David Ferrier avait répliqué la même expérience sur des primates et avait commencé à différencier les fonctions de plusieurs aires corticales. En fait, Fritsch et Hitzig avaient utilisé une stimulation brève et faible pour produire un mouvement d'un ou de quelques muscles, alors que Ferrier avait utilisé une stimulation de longue durée, ce qui a donné un mouvement multi-articulaire plus complexe (pour revue voir : Taylor et Gross 2003; Kalaska, 2009). Fritsch et Hitzig ont observé aussi que des lésions expérimentales dans le cortex moteur aboutissaient à des déficits moteurs, incluant des paralysies (Fritsch et Hitzig, 1870, dans Kandel, 2013). Les études classiques de Sherrington ont par la suite permis d'établir une cartographie détaillée du cortex moteur (Sherrington, 1952). Après ces études pionnières, on a assisté à une amélioration et à un raffinement dans les stimuli ainsi que dans la conception des électrodes, ce qui a donné lieu à d'importantes études qui ont présenté des cartographies du cortex moteur plus précises (Penfield et Boldrey, 1937; Woolsey et coll., 1952).

Techniques d'enregistrement et de stimulations neuronales

La technique de l'enregistrement neuronal intra-cortical que nous avons utilisée dans notre étude (voir chapitre III) capte l'activité neuronale par des microélectrodes en platine-iridium verré qui pénètrent le cortex d'un animal éveillé. L'enregistrement se déroule pendant que l'animal éveillé est en train d'exécuter une tâche motrice. Cette technique peut également être utilisée pour injecter de faibles courants électriques autour du bout de l'électrode, ce qui excite des neurones dans une zone corticale très limitée. Cette méthode est appelée *la microstimulation intracorticale MSIC* (Asanuma et Sakata, 1967; Asanuma et Rosen, 1972, Kalaska et coll., 1989).

Asanuma et ses collaborateurs furent parmi les premiers à avoir développé la microstimulation intracorticale, d'abord sur le chat (Asanuma et Sakata, 1967), puis sur le singe (Asanuma et Rosen, 1972). Contrairement à la technique utilisée par Penfield, où une large électrode ne touchait que la couche piaie du cortex, l'équipe d'Asanuma a utilisé une microélectrode pénétrant jusqu'à la couche V du cortex, ainsi que de faibles courants électriques, ce qui a permis d'évoquer des mouvements unitaires (impliquant une seule articulation). Afin de minimiser les mouvements du cerveau causés par la respiration et les pulsations vasculaires, ils ont posé une chambre fermée vis-à-vis du cortex primaire du chat. Par cette technique, ils ont trouvé que l'intensité minimale du courant nécessaire pour provoquer une facilitation était beaucoup plus basse que celle utilisée dans la stimulation de surface. Ceci minimisait la propagation de courant et, du coup, augmentait la précision de localisation des fonctions motrices (Asanuma et Rosen, 1972).

Plus tard, Cheney et Fetz ont introduit une nouvelle technique neurophysiologique, appelée communément en anglais le '*spike-triggered averaging*' (SpTA; Fetz et Cheney 1980; Lemon, 2008; Park et coll., 2001). Le 'SpTA' combine l'enregistrement extracellulaire d'une cellule corticale avec l'enregistrement en périphérie de plusieurs muscles (EMG). Cette technique consiste à moyenniser l'activité contractile des muscles en synchronie avec des potentiels d'action d'un neurone cortical. Fetz et Cheney (1980) ont démontré que la probabilité de contraction moyenne de divers muscles suivait le potentiel d'action du neurone unitaire. Ceci suggère que l'intensité de l'activité de ce neurone cortical module l'activité

contractile d'un groupe musculaire représentant un mouvement et non pas l'activité musculaire unitaire. Ce groupe musculaire, lié à un seul neurone cortical, est appelé le « champ musculaire » de ce neurone. Cette relation – qui lie un neurone cortical avec plusieurs motoneurones alpha – propose une connectivité divergente des arborisations terminales de ce neurone dans la corne ventrale de la moelle épinière. Ces neurones qui aboutissent directement sur les motoneurones alpha spinaux sont appelés « les cellules corticomotoneuronales » (en anglais « corticomotoneuronal cells » ou « cellules CM »).

Cependant, il s'avère que les cellules CM sont assez rares. Cheney et Fetz ont introduit par la suite une nouvelle technique, « stimulus-triggered averaging », qui combinait l'ICMS avec l'enregistrement d'activité musculaire (Cheney et Fetz 1985; Cheney, Fetz et Palmer 1985). Dans cette technique, on applique une série (train) de stimuli ICMS à 5-15 Hz et on moyenne l'activité musculaire obtenue après chaque stimulus de cette série. Ces stimuli activent une petite population de neurones située autour du bout de l'électrode, qui génèrent une petite bouffée synchrone d'activités neuronales menant à une bouffée de potentiels d'action d'une petite population de cellules corticospinales qui, à leur tour, évoquent de l'activité contractile dans quelques muscles. Cette technique permet une étude plus directe à inférer l'activité musculaire à celle d'un neurone en moyennant plusieurs essais (Cheney et Fetz 1985; Cheney, Fetz et Palmer 1985).

Toutes ces méthodes d'enregistrement et de stimulation ont contribué à un développement des connaissances liées à la topographie générale de la cartographie motrice de M1 et d'autres aires corticales.

Un survol anatomique du cortex moteur et la connectivité cortico-corticale

Les récentes études anatomiques et fonctionnelles sur le cortex moteur ont radicalement changé l'ancienne perception de l'organisation fonctionnelle du cortex précentral. Après la

découverte du cortex moteur, on a assisté au développement de l'anatomie microscopique du cortex cérébral et des méthodes de coloration, qui ont contribué à l'identification de différents types de cellules nerveuses. Grâce à ses découvertes, Brodmann (1909) a ensuite développé la subdivision des régions cyto-architectoniques que nous connaissons aujourd'hui. Il a divisé le cortex cérébral en 52 aires. Dans cette classification, l'aire 4 correspond à l'aire motrice primaire et l'aire 6 à l'aire prémotrice.

De récentes recherches (Parc et coll., 2001; Rathelot et Strick, 2002; Rathelot et Strick, 2006) ont montré que la région 6 de Brodmann n'est pas homogène sur le plan architectonique, mais plutôt divisée en plusieurs aires corticales qui ont des projections réciproques avec l'aire 4 et des projections vers la moelle épinière (Chouinard et Paus, 2006).

En fonction de ces travaux, la région 6 de Brodmann a été subdivisée en aire prémotrice dorsale (PMd, r,v), aire prémotrice pré-dorsale (pre-PMd), aire prémotrice ventrale (PMv), aire motrice supplémentaire propre (AMS) et aire pré-supplémentaire (AMP), en plus de 3 aires cingulaires (Penfield et Boldrey, 1937; Rasmussen et Penfield, 1947; Woolsey et coll., 1952; Asanuma et Rosen, 1972; Kakei et coll., 2001; Dum et Strick, 2002; Padoa-Schioppa et Bizzi, 2004; Rathelot et Strick, 2002; Rathelot et Strick, 2006; Voir figure 11).

Aussi, d'autres travaux ont distingué deux régions dans le cortex moteur primaire : M1 caudal et rostral.

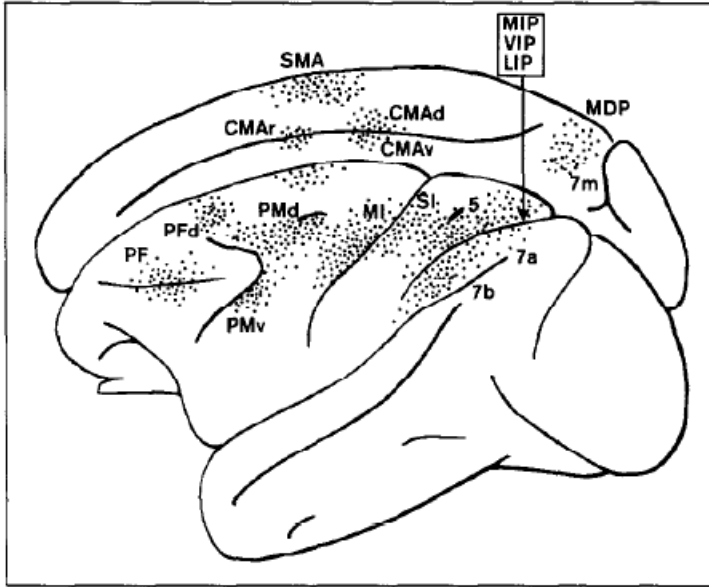


Fig. 11 Emplacement de différentes aires motrices à travers différents lobes du SNC. Tiré de Kalaska et coll., 1997.

Ces aires possèdent des connexions réciproques, convergentes et divergentes entre elles et avec le cortex moteur primaire et pariétal. Ces aires prémotrices projettent aussi directement à la moelle épinière, par les axones corticospinaux qui terminent dans sa zone intermédiaire (voir la revue de littérature publiée par Dum et Strick, 2002; voir aussi figure 12).

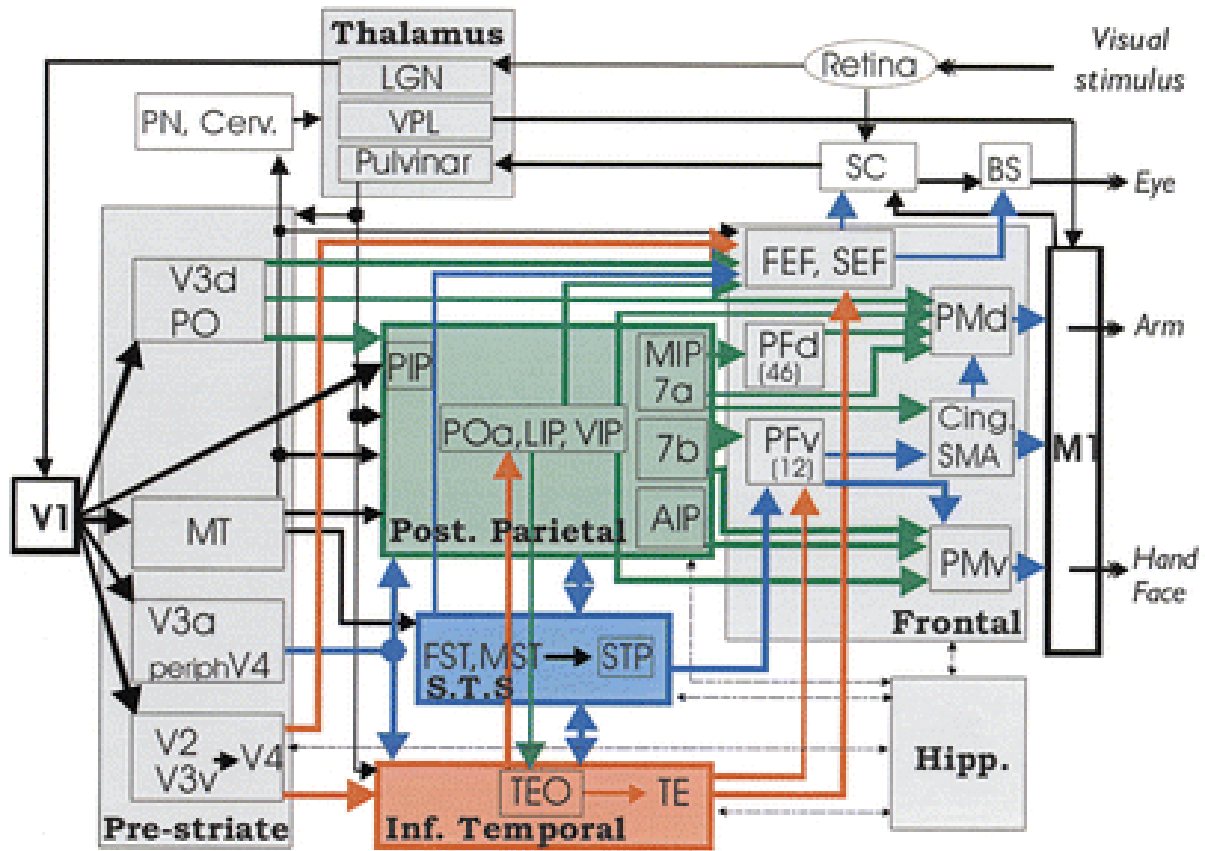


Fig. 12 Les connexions réciproques, divergentes et convergentes entre les différentes régions du SNC, en lien avec le traitement de l'information en parallèle et en série. (Yves Rossetti et coll., 2003).

Le cortex moteur reçoit des inputs principalement de 4 sources : noyau moteur ventral du thalamus – qui lui-même reçoit des informations des ganglions de la base et du cervelet – cortex somato-sensoriel primaire, cortex pariétal associatif, cortex préfrontal associatif.

Les aires prémotrices

Depuis la première caractérisation du cortex prémoteur, les chercheurs ont présumé que cette région effectuait une programmation motrice de haut niveau, puisque ses connexions montrent une intégration d'informations provenant de plusieurs aires (citées dans la section précédente) et des projections visant non seulement le cortex moteur primaire, mais aussi la moelle épinière. La lésion du cortex primaire engendre une paralysie controlatérale, alors que chez les patients qui ont une lésion frontale affectant le cortex prémoteur, on ne retrouve pas de

paralysie comme telle, mais plutôt une difficulté à apprendre les associations arbitraires. Par exemple, Chouinard et Paus (2006) ont montré chez le singe que les lésions du cortex prémoteur diminuent la capacité d'apprentissage d'habiletés motrices liées à des consignes de couleur (Chouinard et Paus, 2006).

Une lésion focale des aires prémotrices cause aussi plusieurs déficits liés au choix des actions à accomplir. En particulier, une lésion de l'aire prémotrice ventrale perturbe l'habileté à utiliser les informations visuelles liée à un objet afin de changer la configuration de la main pour l'adapter à la taille et à l'orientation de l'objet à saisir; la transformation visuomotrice nécessaire aux mouvements de la main qui impliquent un guidage visuel ou une manipulation d'objets est ainsi hypothéquée (Fogassi et coll., 2001).

La stimulation de l'aire SMA peut évoquer un mouvement bilatéral coordonné impliquant les deux hémisphères. L'aire prémotrice et SMA ont des connexions massives avec M1 et sont principalement recrutées lors de la sélection de l'action motrice (Dum et Strick, 2002). On trouve aussi une carte somatotopique dans les aires prémotrices; ces cartes sont principalement liées à des activations de muscles proximaux et distaux du bras.

Lors de l'apprentissage d'un mouvement du bras ou d'une observation passive d'une action, l'aire prémotrice joue un rôle important dans l'organisation et la planification de ce mouvement, surtout en présence d'indices visuels spatiaux (Chouinard et Paus, 2006). Quant à elle, l'aire SMA semble être davantage impliquée dans la coordination et la planification de gestes complexes impliquant une séquence de mouvements, la coordination de plusieurs membres (Dum and Strick, 2002; Lu et Ashe, 2005) ou l'anticipation de mouvements (Fried et coll., 1991). Alors que, l'aire pré-SMA est plus impliquée dans l'intention de faire un mouvement, vu qu'elle s'active avant l'aire SMA (Lau et coll., 2004).

L'aire PMv a une connexion réciproque avec M1 (Muakkassa et Strick, 1979; Matelli et coll., 1986) et est impliquée dans le mouvement de saisie de la main (Kurata et Tanji, 1986; Rizzolatti et coll., 1988; Hepp-Reymond et coll., 1994). Le PMv contribue significativement au contrôle de mouvement de la main et la manipulation d'objets (Chouinard et Paus, 2006), et ses neurones déchargent lors d'un mouvement de saisie qui requiert une force chez le singe (Hepp-Reymond et coll., 1994) et chez l'humain (Ehresson et coll., 2001). Plusieurs études ont montré que le PMv contient une représentation hybride centrée sur le corps et l'espace

péri-personnel, c'est-à-dire qu'il comprend des cellules qui possèdent à la fois un champ réceptif somatique et une sensibilité aux indices visuels. Ces réponses ont des caractéristiques en commun avec l'aire intrapariétale ventrale (VIP) et 7b, qui projettent vers le PMd. Les cellules de PMv pourraient contribuer à la transformation des coordonnées, d'un référentiel extrinsèque (lié à l'environnement) à un référentiel intrinsèque (centré sur le corps et l'activation musculaire) afin de guider le mouvement vers les objets qui sont dans l'espace péri-personnel (Kalaska et coll., 1997; Fogassi et coll., 1996).

Par ailleurs, une lésion de l'aire prémotrice dorsale (PMd) ou de l'aire motrice supplémentaire altère la capacité à apprendre et à se rappeler de séquences temporelles de mouvements et de couplages (mapping) sensorimoteurs arbitraires tels que les rotations visuomotrices et les associations conditionnelles indices-réponses (Petrides et coll., 1997). Aussi, cette aire a été impliquée dans les mouvements d'atteinte, dans les décisions liées à la sélection d'actions ainsi que dans la planification (Cisek et Kalaska, 2005, 2002; Crammond et Kalaska, 1994; 1996). L'aire PMd reçoit beaucoup d'afférences liées à des signaux visuospatiaux provenant du cortex pariétal, en particulier de l'aire 7a, 7m, du cortex intra-pariétal MIP et du cortex pariétal médial dorsal MDP (Kalaska et coll., 1997).

Ces signaux lui permettraient de contribuer à la sélection et à l'exécution de mouvements à partir de signaux sensoriels; les décharges de ses neurones reflèteraient aussi l'orientation du bras (Scott et coll., 1997). Le PMd caudal a de fortes connexions avec M1 et il est bien placé pour contribuer à l'élaboration de la dynamique liée au mouvement, alors que le PMd rostral a de fortes connexions avec le cortex préfrontal et contribuerait à la sélection du mouvement en fonction d'informations spatiales (Wise et coll., 1997).

Pour le cortex prémoteur, la transformation sensorimotrice serait ainsi partagée en fonction de deux composantes : l'atteinte et la saisie. La direction et la trajectoire du mouvement d'atteinte dépendent de la localisation de la cible par rapport au corps, tandis que les mouvements de saisie requièrent des informations sur la taille, les dimensions et l'orientation spatiale de l'objet à saisir. Les enregistrements des cellules neuronales et les études anatomiques ont révélé que les signaux liés à l'atteinte et à la saisie sont traités de manière indépendante par

deux voies pariéto-motrices. Durant le mouvement d'atteinte, les neurones de l'aire pariétale 5 codent la direction et envoient leurs projections à l'aire PMd, alors que durant le mouvement de saisie, l'aire pariétale 7 et l'aire intra-pariétale AIP envoient l'information sur l'objet à saisir à l'aire PMv latérale, qui organiserait l'ouverture des doigts en fonction de la taille encodée de l'objet pendant le mouvement d'atteinte (Andersen et Buneo, 2003; Rizzolatti et coll., 1998; Luppino et Matelli, 1998; Rizzolatti et Luppino, 2001; Rizzolatti et Matelli 2003). Voir figure 13.

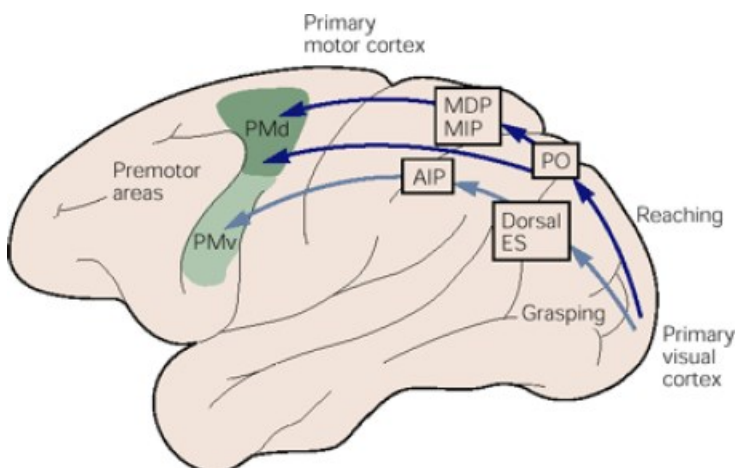


Fig. 13 Différentes voies impliquées dans le mouvement d'atteinte et de saisie, d'après Kandel, 2013.

En général, les études citées plus haut placent les aires prémotrices dans la phase de planification du mouvement, tout en lui accordant un rôle majeur dans l'apprentissage de mouvement de préhension.

Aussi, le cortex pariétal postérieur, CPP (aire 5 et 7 de Brodmann) vient jouer un rôle important dans le contrôle du mouvement volontaire par ses connexions multiples avec plusieurs aires comme le cortex sensoriel primaire S1, le cortex visuel, le cortex recevant des inputs vestibulaires, le thalamus, l'aire pariétale 7 et de l'hippocampe (Andersen et Buneo, 2003; Burnodet coll., 1999; Battaglia-Mayer et coll., 2000; Battaglia-Mayer et coll., 2003). Il n'est ni purement sensoriel ni purement moteur, mais plutôt associatif: la plupart des chercheurs le placent donc dans la phase de l'intégration de l'information visuomotrice.

Il y a de fortes évidences qui lui suggèrent un rôle de relais entre la perception et l'action : il mettrait ainsi les informations visuelles au service du système moteur (Mountcastle et coll., 1975; Buneo et Andersen, 2006; Kalaska, 1996). Qui dit relais dit transformation des coordonnées visuelles et proprioceptives en coordonnées motrices (Kalaska et Crammond, 1992 a,b; Caminiti et coll.,1990).

L'AIRE MOTRICE PRIMAIRE, M1

Comme déjà mentionné, le cervelet, le cortex pré-moteur, les ganglions de la base et le cortex pariétal sont essentiels à la production d'un mouvement optimal. Toutefois, M1 occupe une place prépondérante dans la formation de la commande motrice et figure au centre de ces interactions. M1 est localisé sur la surface latérale et sur le mur antérieur et médial du sillon central.

En observant les différentes couches cellulaires composant M1, Brodmann avait remarqué que cette aire était presque dépourvue de couche IV; par contre, une de ses particularités était la présence de grandes cellules pyramidales (cellules de Betz chez l'homme) dans la couche V. Cette aire motrice est appelée « primaire » car elle est la première aire motrice à avoir été découverte et aussi parce que l'intensité de stimulation électrique nécessaire (seuil) pour évoquer des mouvements est la plus faible (Dum et Strick, 2005). Ceci peut être attribuable au fait que M1 est l'aire qui envoie le plus grand nombre d'axones corticospinaux à la moelle épinière; elle a des connexions directes sur les motoneurones alpha de la corne ventrale de la moelle épinière, via un petit nombre de neurones qu'on appelle les corticomotoneurones (CM). Les corps cellulaires des CM se trouvent dans M1 et elles font synapse sur les motoneurones spinaux. Ces CM font partie de la voie corticospinale (Porter, 1987; Rathelot et Strick, 2006, 2009).

La voie corticospinale (CS)

Parmi les diverses voies descendantes des structures supraspinales, la voie corticospinale est la voie la plus étudiée, non seulement chez l'homme mais aussi chez plusieurs espèces animales. Cette voie projette directement vers la moelle épinière à partir du cortex moteur primaire et prémoteur (Dum et Strick, 2002). La majorité des axones CS chez les primates et les autres mammifères ont des synapses sur les interneurons des lamelles intermédiaires de la moelle épinière et sur les motoneurons (Dum et Strick, 2002; Lemon et Griffiths, 2008). Chez le singe, cette voie semble être plus impliquée dans l'activation des muscles distaux, particulièrement ceux de la main et des doigts (Dum et Strick, 2002).

Les neurones de plusieurs aires corticales motrices envoient leurs axones vers cette voie corticospinale, dont M1 et le cortex prémoteur, qui ont l'accès le plus direct sur les neurones spinaux incluant les motoneurons. Ces voies influencent le mouvement à travers les terminaisons monosynaptiques sur les interneurons spinaux et les neurones moteurs spinaux (Rathelot et Strick, 2006) voir figure 14.

B

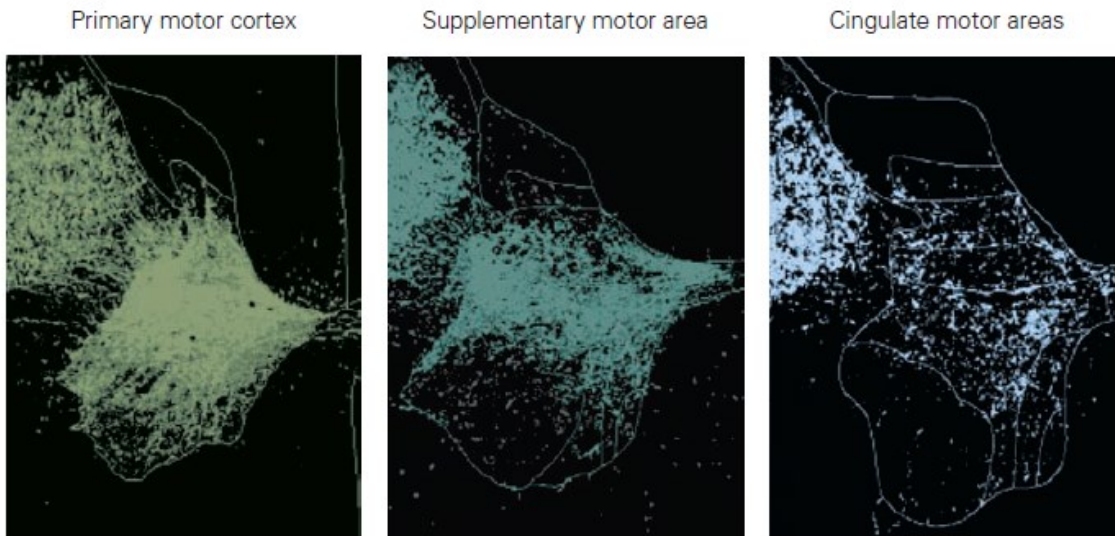


Fig. 14 : Les axones des fibres corticospinales des trois régions M1 (cortex moteur primaire), SMA (aire motrice supplémentaire) et CMA (aire motrice cingulaire) (gauche, centre et droite respectivement) font synapse avec les interneurons de la lamina intermédiaire de la moelle épinière. M1 est cependant la seule aire qui a des neurones qui se terminent sur la corne ventrale de la moelle épinière. D'après Dum et Strick, (2002).

Fetz et Cheney (1980), ont enregistré l'activité des cellules du cortex moteur d'un singe qui exécutait une tâche de maintien d'une rampe et qui subissait une perturbation mécanique du mouvement de son poignet. Par la technique de l'enregistrement intra-cortical couplé à SpTA, ils ont enregistré l'activité de 6 extenseurs et de 6 fléchisseurs de l'avant-bras qui déchargeaient pendant le mouvement du poignet. Ils ont trouvé qu'une grande portion de la décharge EMG démontrait une facilitation de l'activité des muscles qui était corrélée à la décharge d'un seul neurone. La latence et la durée des facilitations étaient très courtes, suggérant qu'elles étaient médiées par des connexions monosynaptiques. Les projections monosynaptiques qui relient le cortex cérébral aux motoneurons spinaux sont bien développées chez les primates habiles (Bortoff et Strick, 1993; Rathelot et Strick, 2006). Cependant, ces connexions ne peuvent être compensées en cas de lésion; après une section bilatérale du tractus pyramidal, le singe perd la dextérité de ses doigts et saisi sa nourriture

avec sa main en entier au lieu d'utiliser une prise plus précise, à 2-3 doigts (Lawrence et Kuypers, 1968; figure 15).

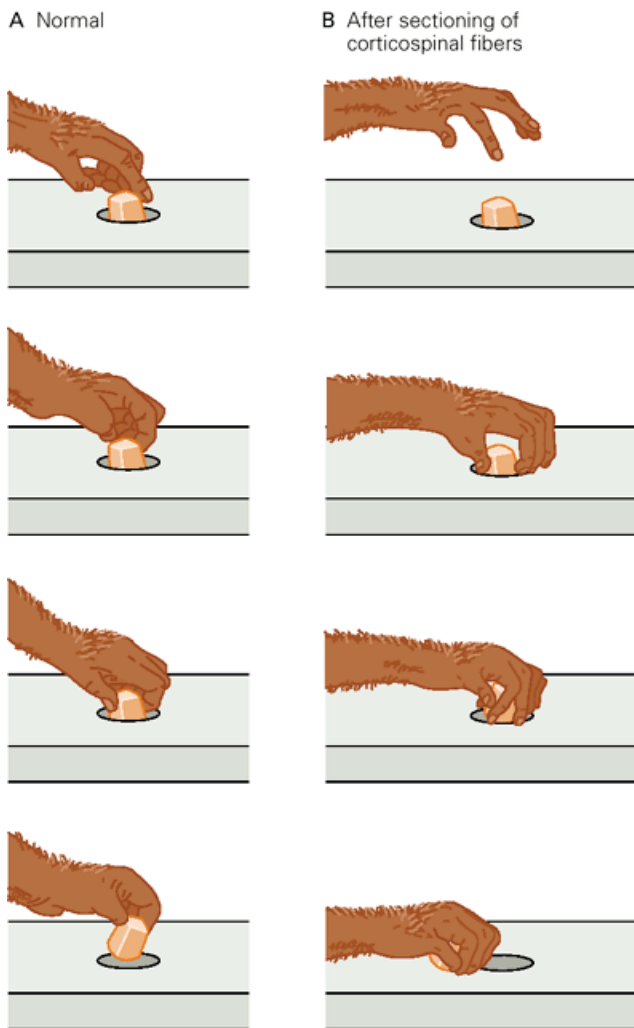


Fig. 15 À gauche : le mouvement de saisie de manger normal chez le singe. À droite : le mouvement de saisie après une section bilatérale du tractus pyramidal (d'après Lawrence et Kuypers, 1968).

Plusieurs expériences physiologiques ont permis d'explorer comment les neurones corticaux contrôlant un seul muscle sont organisés dans M1. D'après Asanuma et Rosen (1972), ces neurones corticaux sont concentrés dans une région étroite qui ne dépasse pas 1 mm de diamètre, appelée 'zone des efférences corticales' (colonne). Chaque zone présenterait un chevauchement limité. Cependant, Andersen et ses collaborateurs (1975), ont proposé que ces neurones soient plutôt dispersés à travers tout M1 en 'colonie' (voir la figure 16). Ces colonies occuperaient une large région du cortex moteur, dont le diamètre mesurerait 4-7 mm. Les

neurones corticaux qui projettent aux motoneurones innervent différents représentations corticales des muscles extrêmement chevauchés. Ce chevauchement a été confirmé par l'expérience de Rathelot et Strick (2006) qui ont trouvé que ces neurones corticaux ayant un lien monosynaptique avec un motoneurone sont particulièrement concentrés dans la région proche du sillon central de M1 (M1 caudale), et le chevauchement des représentations corticales est très marqué.

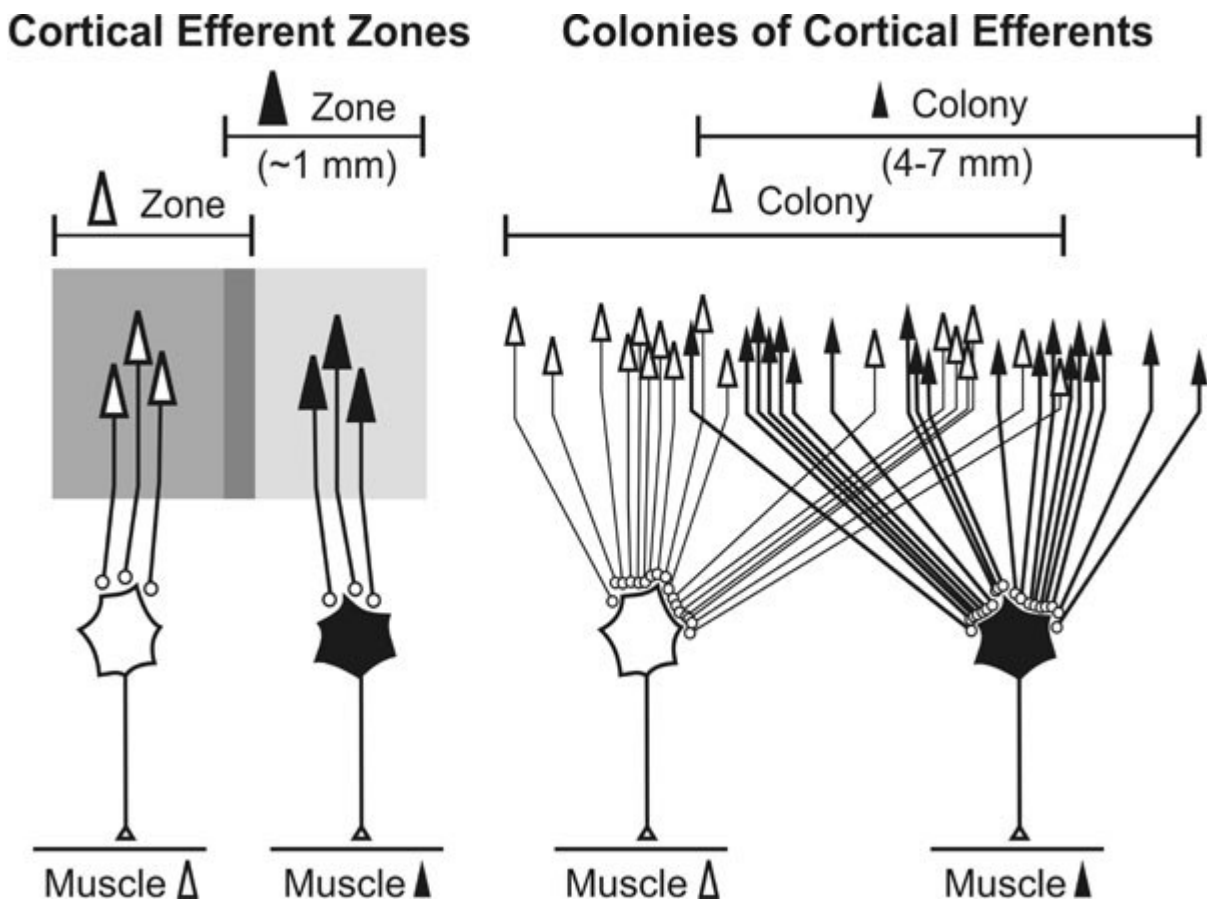


Fig.16 Arrangements de la sortie motrice des neurones qui contrôlent un muscle. Gauche : **la zone des efférences corticales** d'après Asanuma et Rosen (1972). Les neurones qui innervent un seul motoneurone occupent une petite région du cortex moteur qui mesure ~1 mm de diamètre. Chaque zone présente un chevauchement limité. Droite : **Colonies d'efférences corticales** d'après Andersen et coll. (1975). Les neurones qui innervent un seul

motoneurone occupent une large région du cortex moteur qui mesure 4-7 mm de diamètre. Les neurones corticaux qui projettent aux motoneurones innervent différents muscles forment des représentations corticales extrêmement chevauchées. Dans Rathelot et Strick, 2006.

Les régions rostrale et caudale de M1, reçoivent des entrées des noyaux gris centraux et du cervelet, via le thalamus. Cependant, la projection des noyaux gris centraux est plus forte dans la région caudale de M1, alors que la projection du cervelet est concentrée dans la partie rostrale (Kalaska, 2009; Rathelot et Strick, 2006; Picard et Strick, 2001).

Récemment, Rathelot et Strick (2009) ont trouvé que M1 a deux sections : une région rostrale dépourvue de cellules CM qui représenterait « l'ancien M1 » et qui est similaire chez plusieurs mammifères. La section caudale, pour sa part, contient les cellules CM de l'épaule, du coude et des doigts (figure 16).

Cette région représente « le nouveau » M1 qui est présent seulement chez quelques primates supérieurs et chez l'humain. L'accès direct aux motoneurones des cellules CM permet au nouveau M1 (caudal) de contourner en partie les circuits (ou la modulation via les interneurones) de la moelle épinière et d'engendrer un modèle de sortie motrice essentiel pour les habiletés supérieures et la grande dextérité (Rathelot et Strick, 2009). Le développement de cette connectivité directe du M1 caudal se fait après la naissance chez le singe, en parallèle au développement postnatal des habiletés motrices, et vise surtout les mouvements indépendants des doigts. Donc, le contrôle fin et indépendant des doigts se développe quand plusieurs projections synaptiques de CM commencent à se former dans la corne ventrale de la moelle épinière (Lawrence et Hopkins, 1976).

Sergio et ses collaborateurs (2005) avaient proposé que l'activité des neurones dans la région rostrale de M1 serait plus corrélée à la direction et à la cinématique du mouvement de la main, alors que l'activité des neurones de la région caudale de M1 serait plus corrélée avec le patron temporel de la production de la force et avec la dynamique de la sortie motrice (Sergio et coll., 2005). En parallèle avec ces résultats, Kakei et coll. (1999) ont trouvé que M1 contiendrait deux sortes de cellules : une qui a été considérée 'extrinsic-like' dont l'activité est reliée à un paramètre abstrait comme la direction, et l'autre a été appelée 'muscle-like', parce que l'activité de ce type de neurones semble reliée à un patron spécifique d'activité musculaire.

Selon Rathelot et Strick (2009), les neurones ‘muscle like’ pourraient être des cellules CM du nouveau M1 (caudale). Si c’est le cas, les cellules CM transmettraient les commandes descendantes concernant les patrons musculaires dans le même cadre de référence que celui des motoneurones. (Figure 17).

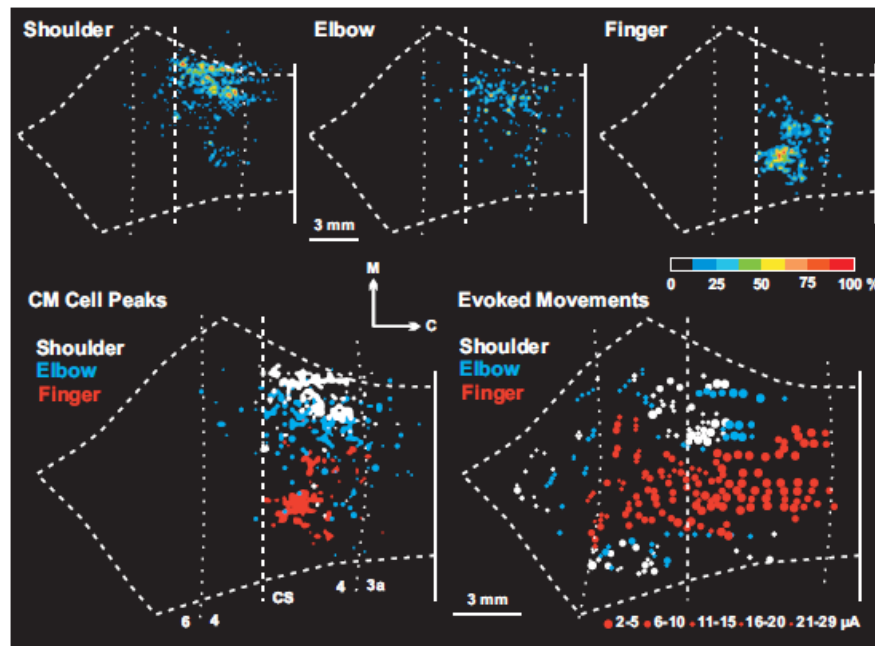


Fig. 17. Organisation topographique des cellules CM dans M1. En haut : les cellules CM qui innervent l’épaule (gauche), le coude (centre) et les doigts (droite). En bas à gauche : pic de densité des cellules CM des muscles de l’épaule, du coude et des doigts. En bas à droite : résultats de stimulations intracorticales de Kwan et coll. , 1987). La taille du symbole reflète le seuil de stimulation dans chaque région. D’après Rathelot et Strick, 2009.

Dans notre expérience neurophysiologique (voir chapitre III), la plupart de nos cellules ont été échantillonnées dans le M1 caudal. Cette région est considérée comme fortement modulée par les charges externes (Kalaska et coll., 1989). Plusieurs neurones du M1 caudal sont influencés par des paramètres dynamiques du mouvement (Sergio et coll., 2005; Gribble et Scott, 2002; Sergio et Kalaska, 1997, 2003).

La topographie des outputs de M1 vers les muscles (carte fonctionnelle de M1)

Après la découverte des effets moteurs des stimulations électriques sur le cortex cérébral, d'abord effectuées chez les animaux anesthésiés (Fritsch et Hitzig, 1870; Ferrier, 1875; Sherrington, 1913), Penfield stimula électriquement des parties spécifiques du cortex précentral de patients humains, révélant ainsi les premières cartes motrices fonctionnelles humaines (Penfield et Boldrey, 1937; Rasmussen et Penfield, 1947). Une cartographie fonctionnelle semblable a aussi été décrite par Woolsey chez le singe (Woolsey et coll., 1952). En établissant la cartographie des fameux homunculus et simiusculus moteurs et somesthésiques, ces chercheurs ont ainsi mis en évidence l'arrangement topographique des neurones contrôlant la musculature de tout le corps.

Des études récentes ont nuancé cette organisation corticale somatotopique; elle ont plutôt suggéré une organisation chevauchée des différentes représentations musculaires et une interconnectivité très importante entre les représentations corticales des différents muscles (Andersen et coll., 1975; Kwan et coll., 1978a,b; Rathelot et Strick, 2006, 2009 ; Lemon, 2008).

La connectivité entre les représentations musculaires spécialisées dans M1 et leur périphérie peut être organisée de plusieurs façons. La première est la convergence corticospinale : les axones sortent de plusieurs territoires de M1 et convergent vers les motoneurones spinaux d'un muscle donné. Ce type de connectivité a été démontré dans plusieurs études (Cheney et Fetz, 1985; Andersen et coll., 1975; Park et coll., 2001; pour une revue, voir Scheiber, 2001; Harisson et Murphy, 2013; 2014). On peut aussi retrouver des patrons de connectivité plus divergent, dans lesquels la connexion d'un neurone M1 s'établit avec plusieurs muscles; ceci a été largement démontré par plusieurs études, comme dans celles de Fetz et Cheney (1978, 1980 a,b; 1985), où la décharge d'un seul neurone M1 active plusieurs muscles de l'avant-bras. Ceci a également été rapporté dans plusieurs autres études (McKiernan et coll., 1998; Lemon et coll., 1986; Park et coll., 2001; Park, et coll.,2004).

Pour leur part, Kwan et collaborateurs (1978a,b) ont étudié la représentation du bras dans M1 chez les singes et ont découvert que cette représentation comportait des « anneaux » : une zone du cortex où la stimulation engendrait des mouvements des doigts et du poignet était entourée par une zone périphérique où la stimulation évoquait des mouvements du coude et de l'épaule. Ces organisations de neurones en anneaux représentent ainsi les muscles du membre supérieur impliqués dans les mouvements des doigts, de la main et du bras, qui tendent à se concentrer dans une zone centrale par rapport aux muscles proximaux, qui eux seraient représentés au pourtour de cette zone centrale (Kwan et coll., 1978 a, b). Cette organisation a été confirmée par d'autres études (Murphy et coll., 1979, 1980; Cheney et coll., 1985; Park et coll., 2001; Park et coll., 2004).

Park et ses collaborateurs (2001) ont aussi utilisé la même technique de microstimulation intracorticale et ont noté les représentations de 24 muscles du membre supérieur du singe dans M1. Leurs résultats démontraient une organisation en anneau, mais comportaient aussi des chevauchements entre les muscles distaux et proximaux. Ainsi, un anneau de neurones connectés aux muscles distaux de la main était entouré par une zone intermédiaire représentant la musculature distale et proximale de la main et du bras, lui-même entouré par une grande zone représentant la musculature du bras. Ce chevauchement avait aussi été documenté par Humphrey et Tanji (1991), (figure 18).

Cette représentation a été nuancée par des études récentes montrant plutôt des patches éparpillés et chevauchés dans la zone du membre supérieur (Dancause et coll., 2006).

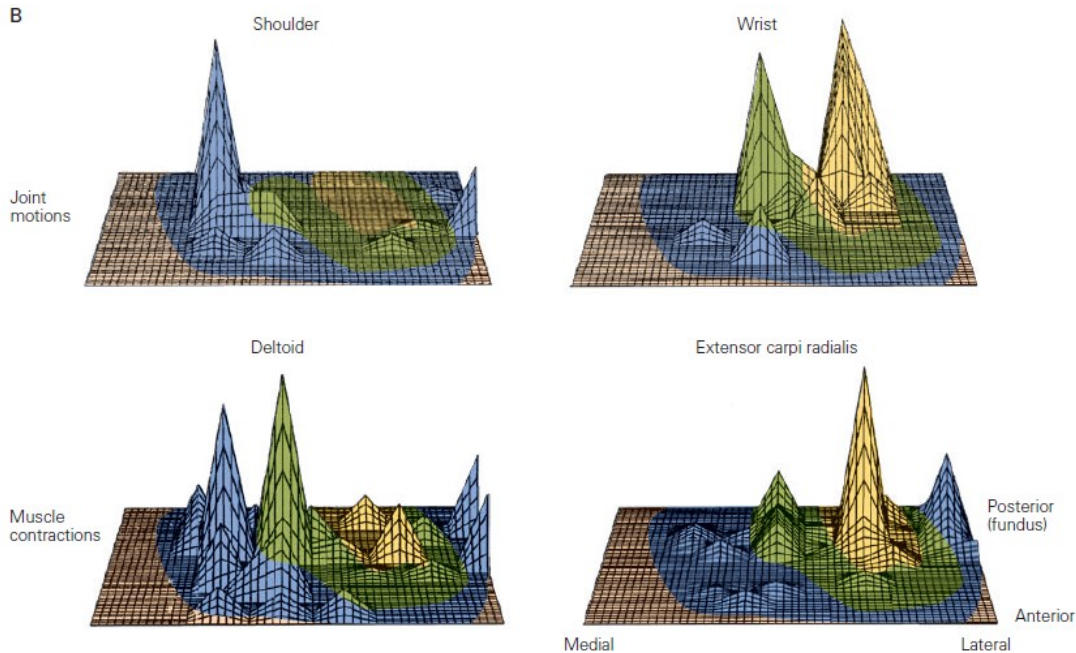


Fig. 18 : Organisation en anneaux des neurones : les effets des microstimulations de neurones qui contrôlent le poignet ou l'épaule représentés sous forme de carte; le mouvement du poignet est au centre avec des stimulations de moindre intensité, et la représentation de l'épaule l'entoure. (Humphrey et Tanji, 1991)

Ainsi, les représentations corticales de la main et du bras semblent plus chevauchées que celles des autres muscles; ceci refléterait une intégration et une coordination plus importante pour ces muscles plus distaux que pour les muscles plus proximaux.

Par des trains de stimulations, Graziano et ses collaborateurs (2005) avaient aussi trouvé une configuration en anneau. Dans la zone centrale de l'anneau, la stimulation prolongée provoquait des mouvements des doigts et du poignet qui ressemblaient à un mouvement de saisie. La stimulation dans la zone qui entourait l'anneau central provoquait des mouvements complexes du bras, incluant des mouvements d'atteinte vers plusieurs points de l'espace. Ces évidences ont été récemment confirmées par Harrison et Murphy (2012, 2014).

Ce chevauchement n'est pas rigide et peut changer en fonction de l'apprentissage ou des expériences antérieures. En effet, Nudo et ses collaborateurs (1996) ont trouvé que lorsque le singe combine la pratique de mouvements coordonnés des articulations de la main (p.ex. lors de l'extraction de petits morceaux de nourriture du fond d'un puits étroit), il développe un plus grand chevauchement dans la région de représentation de ces articulations. Récemment, Martin et ses collaborateur (2005) ont aussi démontré que la somatotopie de M1 du chaton est

moins chevauchée que sa somatotopie à l'état adulte (Martin et coll., 2005). Ainsi, un plus grand répertoire de comportements, lié à plusieurs apprentissages, ne se traduit pas seulement en une meilleure coordination des articulations de différents mouvements, mais aussi en des chevauchements des différents territoires corticaux.

En somme, tous ces aspects de l'organisation topographique des neurones au sein du cortex moteur (divergence et convergence, connexions horizontales) confèrent à M1 un rôle important dans l'élaboration des mouvements complexes qui exigent une coordination et une synergie entre plusieurs muscles.

CODAGE DES PARAMETRES MOTEURS

Modulation de M1 par les paramètres cinématiques et cinétiques :

Le contrôle cortical du mouvement volontaire pourrait être conçu comme une série d'opérations : perception, cognition et action. La perception génère une image neuronale interne du monde externe, la cognition analyse et prend la décision de passer à l'action et, finalement, il y a mise en œuvre de l'action choisie. Même l'étape d'exécution du mouvement volontaire choisi pourrait être conçue comme une série de transformations du plan moteur; par exemple, le calcul de la cinématique extrinsèque (position de la cible, trajectoire de l'effecteur) serait suivie par le calcul des paramètres cinématiques intrinsèques (rotation des articulations) et, enfin, par le calcul de la cinétique du mouvement (force, moments de force, activités musculaires; figure 19).

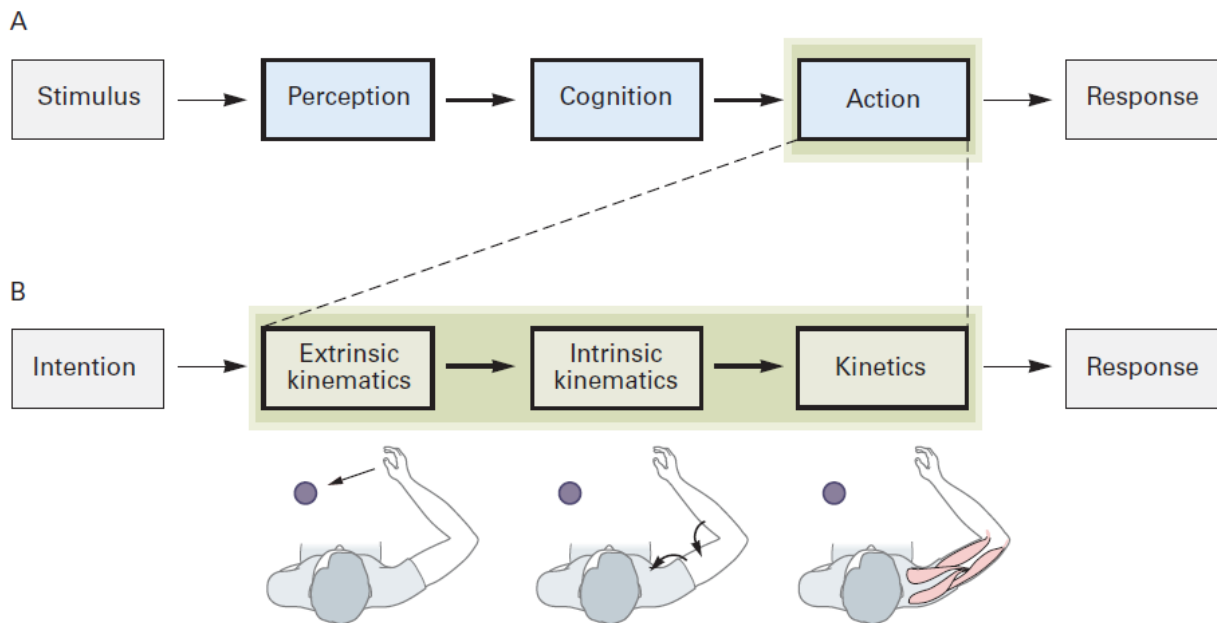


Fig. 19 Le contrôle cortical du mouvement volontaire comporterait une série d'opérations. A : le contrôle du mouvement volontaire serait divisé en 3 étapes dans lesquelles la perception génère une image neuronale interne du monde externe, la conscience analyse et prend la décision de passer à l'action. B : L'exécution passe par la transformation du plan moteur en mouvement par le calcul de la cinématique extrinsèque (position de la cible, trajectoire de l'effecteur), le calcul des paramètres cinématiques intrinsèques (rotation des articulations) et enfin la cinétique du mouvement (force, torque, activité musculaire). D'après Kandel, 2013.

Dans la littérature, il existe deux distinctions à faire entre les différents paramètres moteurs : la première distinction concerne les systèmes de coordonnées et points de repère des paramètres ; en particulier, ces paramètres peuvent être extrinsèques ou intrinsèques au corps. Les paramètres extrinsèques comprennent, par exemple, la direction, l'amplitude, la trajectoire, la vitesse du mouvement de la main dans l'espace pour un mouvement d'atteinte du bras et la direction spatiale de la force appliquée à la main. Par contre, les paramètres intrinsèques regroupent ceux qui sont centrés sur le corps, en particulier sur les articulations ou bien sur les muscles. La deuxième distinction concerne la nature physique des paramètres, la cinématique ou la cinétique. La cinématique se réfère à l'aspect spatiotemporel du mouvement, c'est-à-dire à sa direction, vitesse et trajectoire dans l'espace, tandis que la cinétique concerne les forces et l'activité musculaire qui causent les mouvements. (Figure 20).

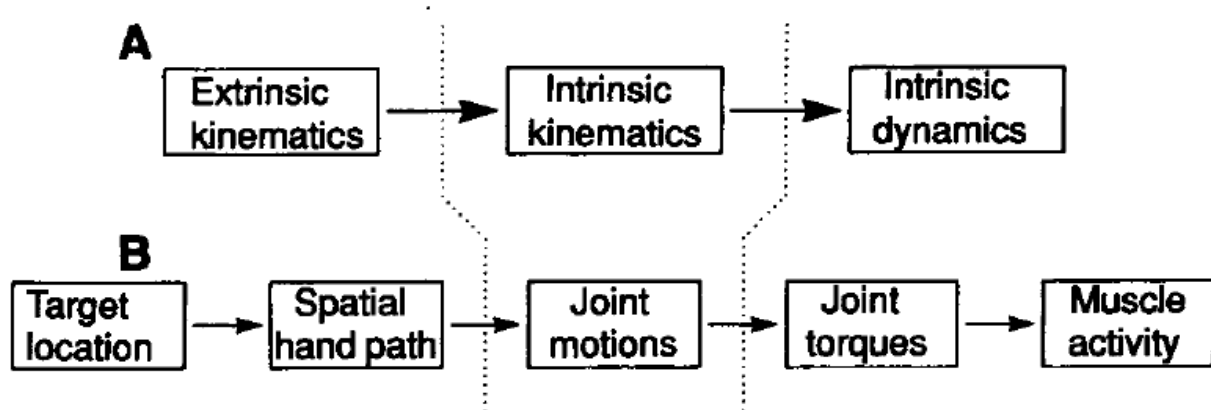


Fig. 20 : Étapes de l'exécution d'un mouvement. D'après Kalaska et Crammond, 1992.

Dans le cadre de ces modèles de transformations sensorimotrices sous-jacentes à la planification et à l'exécution des mouvements volontaires du bras, une question fondamentale se pose concernant le rôle de M1 dans le contrôle des mouvements : Quels paramètres du mouvement sont encodés dans M1 ? Cette question fait encore en ce jour l'objet de nombreux débats.

Edward Evarts fut le premier à investiguer le rôle de M1 dans le contrôle du mouvement chez les singes éveillés, lorsqu'ils faisaient des mouvements volontaires. Il a corrélié les mouvements du bras du singe avec l'activité de neurones du tractus pyramidal (TP) dont l'activité était enregistrée dans le M1 controlatéral (Evarts, 1965, 68, 69). Afin de savoir si les neurones codaient des paramètres cinétiques (force, moment de force, activité musculaire), ou bien des paramètres cinématiques (direction, vitesse, position), Evarts a enregistré l'activité des neurones M1 chez le singe au cours des mouvements réciproques (flexion-extension) du poignet, lorsque ces mouvements étaient contrôlés ou non par une charge. Il a ainsi montré que l'augmentation de la fréquence de décharge de plusieurs neurones TP de M1 compensait l'augmentation de charge imposée plutôt que de corrélérer avec le changement du déplacement des articulations (Evarts, 1969). La décharge de la majorité des neurones du TP de M1 était ainsi corrélée avec la force ou la variation de la force, et ceci précédait la décharge musculaire de 50 à 150 ms. Un nombre minime de cellules pyramidales codaient le déplacement (Evarts, 1968).

Plusieurs études ont, par après, confirmé ces résultats (Cheney et Fetz, 1980; Lemon et coll.,1986; Ashe, 1997; Kalaska et coll.,1989; Thach, 1978; Gribble et Scott, 2002; Griffin et coll.,2008; Herter et coll.,2007; McKiernan et coll.,1998; Oby et coll.,2013; Schieber et Rivlis, 2007; Sergio et Kalaska, 1998, 2003; Sergio et coll.,2005, Cherian et al, 2011, 2013; pour revue voir Kalaska, 2009).

Par contre, d'autres ont suggéré que c'est plutôt les paramètres cinématiques qui sont représentés dans l'activité de M1 lors de l'exécution du mouvement. Ces variables incluent la direction, la posture du membre (Georgopoulos et coll., 1982; Georgopoulos et coll.,1986; Moran and Schwartz, 1999; Ajemian et al, 2001) ou bien la position de la cible ou la trajectoire spatiale du mouvement (Morasso. 1981; Abend et coll.,1982; Hatsopoulos et al, 2007a,b, 2010, 2012).

Les mouvements multi-articulaires en 2D

Les études pionnières d'Evarts, Thach, Cheney et Fetz, Lemon et d'autres étaient limitées à un mouvement d'un seul degré de liberté, typiquement, les rotations réciproques d'une seule articulation, alors que les mouvements naturels impliquent plusieurs articulations et degrés de liberté. L'étude pionnière de Georgopoulos, Kalaska, Caminiti et Massey (1982) chez le singe éveillé exécutant un mouvement en 2 dimensions a montré qu'il existe, dans M1, des neurones dont l'activité varie avec la direction du mouvement, confirmant des résultats obtenus par Evarts, Cheney, Fetz, etc.

Dans cette élégante étude, le singe faisait un mouvement d'atteinte de tout le bras vers 8 cibles dans un plan 2D, disposées en cercle autour d'une cible centrale. L'activité de chacun des neurones de M1 liés au mouvement du bras proximal était maximale si le mouvement était réalisé dans une direction particulière (Georgopoulos et coll., 1982). Cette activité variait systématiquement en fonction des différentes directions d'atteinte testées, entraînant une courbe de décharge relativement large centrée sur une direction préférée pour chaque neurone. Ainsi, différents neurones avaient différentes directions préférées et les différentes directions étaient représentées dans la population de neurones échantillonnée (Kalaska, 2009). Ces

résultats ont montré que, pour une direction donnée, de nombreux neurones avec un large éventail de différentes directions préférées étaient actifs à divers degrés.

La question qui se pose est donc comment le système moteur pourrait-il extraire un signal non-ambigu de la direction voulue du mouvement à partir de ce patron complexe multi-neuronal?

L'hypothèse qui a été proposée est que la direction d'un mouvement est encodée par l'activité d'une population de cellules plutôt que par l'activité d'un neurone simple. Pour tester cette hypothèse, Georgopoulos et coll. (1982, 1983) ont représenté l'activité de chaque neurone par un vecteur dont la direction était toujours alignée sur la direction préférée du neurone; la longueur du vecteur variait en fonction du niveau moyen de décharge du neurone au cours de chaque mouvement (Figure 21). Lorsque tous les vecteurs des neurones simples pour une direction donnée ont été additionnés, le vecteur résultant était orienté vers la direction actuelle du mouvement.

Georgopoulos et coll. (Georgopoulos et coll. 1986; Schwartz et coll. 1988; Georgopoulos et coll. 1988; Kettner et coll. 1988) ont démontré dans une deuxième étude que des neurones de M1 peuvent présenter des courbes de sensibilité directionnelle semblables lors des mouvements d'atteinte du bras vers les coins d'un cube en trois dimensions. De plus, en utilisant la représentation vectorielle de l'activité des neurones à tous les 20 ms, ils ont montré qu'une population de neurones M1 génère un signal qui précède et prédit assez fidèlement la voie spatiale de ces mouvements d'atteinte, allant du point de départ vers les cibles situées sur les coins du cube.

Cette propriété de l'activité neuronale de M1 et, surtout, celle des populations neuronales ont été confirmées à plusieurs reprises dans de nombreuses études ultérieures impliquant des mouvements de bras. Ces études ont aussi révélé des corrélations entre l'activité neuronale et les paramètres extrinsèques spatiaux des mouvements du bras (Ashe et Georgopoulos 1994; Fu et coll. 1993, 1995; Moran et Schwartz 1999 a,b; Schwartz, 1993, 1994; ; Paninski et coll. 2004 a,b).

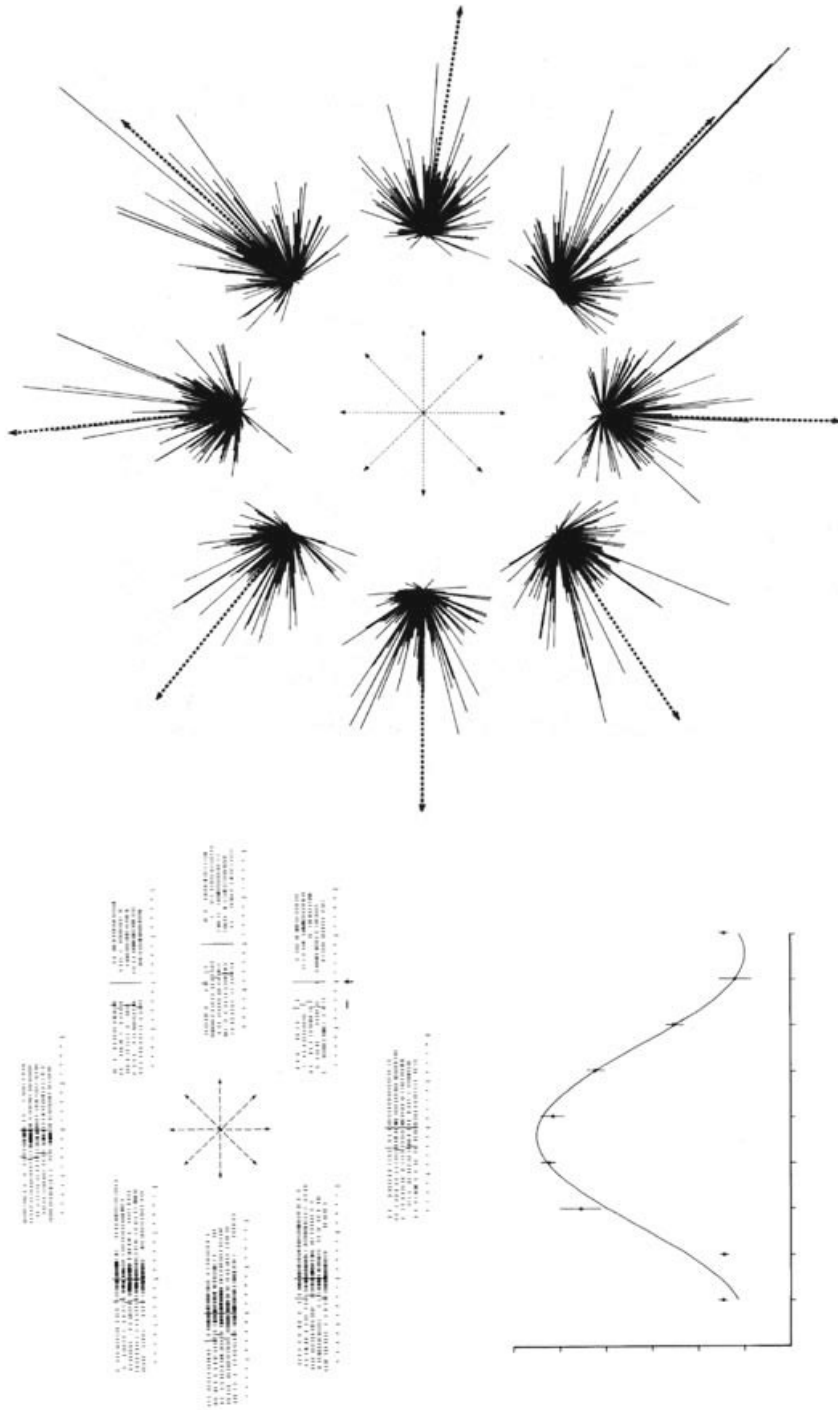


Fig. 21 : en haut: décharge neuronale de M1 durant le mouvement en 2D dans les 5 différentes directions alignées au début du mouvement. **En bas (à droite) :** la courbe de sensibilité directionnelle pour le même neurone centré sur sa direction préférée. **En bas (à gauche) :** représentation des vecteurs de la distribution des activités de la population de M1. Georgopoulos et coll., (1982, 1983).

Par exemple, Moran et Schwartz (1999a,b) ont élaboré une tâche où un singe effectue des dessins sur un écran. Ils ont observé que les paramètres qui sont représentés dans le patron de décharge des cellules de M1 au niveau de la population sont plutôt la direction instantanée et la vitesse instantanée du mouvement de la main dans l'espace. La même conclusion a été rapportée dans l'étude de Reina et collaborateurs (2001).

Cette corrélation entre la décharge neuronale de M1 et des paramètres cinématiques des mouvements du bras indiquerait que M1 agit à un niveau supérieur de contrôle comparativement à celui suggéré dans les études d'Evarts, Thach, Fetz, Cheney et d'autres. Cependant, cette corrélation neuronale avec les paramètres cinématiques n'explique pas toute la variance qu'on trouve dans la décharge neuronale de M1.

Par exemple, il y a des études qui ont nuancé les résultats de Georgopoulos et coll. (1982), en suggérant que les neurones de M1 ne représentent pas la direction du mouvement dans un système de coordonnées extrinsèque cartésien, mais plutôt dans un système de coordonnées intrinsèque centré sur l'épaule (Caminiti et coll., 1990, Wu et Hatsopoulos, 2006). Ainsi, Caminiti et coll. (1990) ont observé, chez le singe qui exécutait des mouvements de pointage du bras vers les 8 coins d'un cube virtuel en 3D, que chaque neurone M1 avait une direction préférée et une courbe de tuning directionnelle en 3D, comme l'avait déjà démontré Georgopoulos et coll (1986, 1988). Cependant, quand le singe faisait des mouvements de pointage dans 3 cubes adjacents au premier, c'est-à-dire avec des positions de départ différentes et des trajectoires spatiales parallèles, la direction préférée des cellules simples de M1 changeait pour ces 3 autres cubes. Peu de cellules avaient conservé, dans les différents cubes testés, la même direction préférée. Ces résultats ne concordent pas avec une représentation des mouvements d'atteinte basée uniquement sur un système de coordonnées extrinsèque de déplacement de la main dans l'espace.

Afin de clarifier les raisons menant à cette contradiction, Scott, Kalaska et coll., 1995, 1997a,b ont dissocié les paramètres extrinsèques et intrinsèques du mouvement d'atteinte pour voir comment cette dissociation modulait l'activité des neurones M1. Ils ont enregistré des neurones de M1, mais aussi des neurones situés dans la partie dorsale du cortex pré-moteur et dans l'aire 5 du cortex pariétal chez des singes qui exécutaient des mouvements d'atteintes avec une trajectoire spatiale identique, mais en partant de deux orientations différentes du

bras. De cette façon les paramètres extrinsèques des mouvements d'atteinte demeuraient constants, mais les paramètres intrinsèques variaient. Ils ont observé que l'activité des populations de neurones de M1 était influencée par la géométrie du bras, par les changements d'angles et les moments de force aux articulations. Ils ont ainsi montré que l'orientation du bras était liée à la décharge des cellules de M1, de la partie dorsale de l'aire pré-motrice ainsi qu'à celle de l'aire 5 du cortex pariétal (Scott and Kalaska, 1997; Scott et coll., 1997). Cependant, l'activité des neurones du cortex pré-moteur était moins sensible à cette dissociation que les cellules de M1 ou de l'aire 5, indiquant que l'activité des neurones pré-moteurs était moins corrélée aux paramètres intrinsèques du mouvement.

Plusieurs études avec les mouvements mono-articulaires ont souligné un rapport entre la décharge des neurones de M1, les paramètres cinétiques et l'activité musculaire. Afin de pousser plus loin ces conclusions au niveau des mouvements multi-articulaire d'atteinte du bras, Kalaska et ses collaborateurs (1989) ont répliqué l'expérience d'Evarts (1968, 1969), dans laquelle le singe devait déplacer un pendule vers des cibles visuelles dans 8 différentes directions à partir d'une position de départ centrale avec son bras (mouvement en deux dimensions) contre une charge externe qui tirait le pendule dans l'une ou l'autre des 8 directions. Afin de compenser pour ces charges externes, le singe devait moduler son activité musculaire pour générer les forces pour contrebalancer la charge externe et déplacer le pendule le long des mêmes trajectoires spatiales. De cette façon, Kalaska et coll. ont pu dissocier deux paramètres spatiaux : la direction du mouvement et la direction de la force chez le singe lors d'une tâche d'atteinte en 2D. Ils ont mesuré l'activité cellulaire associée au mouvement du bras sans force externe et les changements de la décharge neuronale avec l'implication de forces avant et pendant le mouvement. Ils ont trouvé que l'activité des neurones de M1 était fortement modulée par la direction du mouvement exécutés sans la perturbation des forces externes, comme dans l'étude de Georgopoulos et al (1982 ; Figure 21). L'activité de plusieurs neurones de M1 a aussi été fortement modulée par les charges externes qui tiraient le pendule dans différentes directions, comme l'avait démontré Evarts lors des tâches de mouvements mono-articulaires. Cette étude a donc confirmé que l'activité de plusieurs neurones de M1 varie en fonction des paramètres cinétiques des mouvements d'atteinte.

Sergio et Kalaska (1998, 2003 ; Sergio et coll. 2005) ont ensuite montré les liens entre des paramètres cinétiques intrinsèques et la décharge de neurones M1 de deux différentes façons. Dans une première tâche, Sergio et Kalaska (1997, 2003) ont entraîné des singes à exercer une rampe de force isométrique sur une manette fixe dans 8 directions différentes dans un plan horizontal afin de déplacer le curseur sur l'écran vers les cibles sans faire de mouvement ni déplacer le bras (Figure 21). Dans cette tâche isométrique, ils ont éliminé la composante cinématique du mouvement en éliminant tout mouvement du bras. Ceci a permis de voir la contribution de M1 au contrôle des sorties motrices cinétiques sans être confondu par des paramètres cinématiques. De plus, ils ont entraîné les singes à effectuer la même tâche, mais avec la manette fixée à 9 positions spatiales différentes dans le plan horizontal situé devant eux. De cette façon, les singes ont généré des forces isométriques dans les mêmes directions spatiales, mais leur bras était placé dans 9 différentes postures. Afin de générer des forces présentant une direction constante dans l'espace extrinsèque, les singes devaient modifier les patrons d'activité musculaire en fonction des changements de la posture du bras. De cette façon, la tâche permettait de dissocier la direction des forces dans les espaces extrinsèque et intrinsèque, par rapport à la posture du bras.

Dans deux études, Sergio et Kalaska (1997,2003) ont montré que plusieurs cellules de M1 liées aux activités des muscles du bras montraient une variation en fonction de la direction des rampes de force isométrique quand la manette a été fixée dans une position spatiale donnée. Ceci démontrait que l'activité des neurones M1 est fortement modulée par la direction des forces, c-à-d, par un paramètre cinétique, en l'absence d'un mouvement. De plus, ils ont démontré que la directionnalité de la décharge neuronale a changé systématiquement en fonction des différentes postures du bras dans la tâche isométrique, en suivant les changements de l'activité musculaire. Ces résultats corroborent ceux de Caminiti et collaborateurs (1990) et de Scott et Kalaska (1997a) qui suggèrent que l'activité de M1 est influencée par les paramètres intrinsèques.

Dans la deuxième tâche, Sergio et Kalaska (1998; Sergio et coll. 2005) ont entraîné les mêmes singes à faire des mouvements d'atteinte du bras dans les mêmes 8 directions que dans la tâche isométrique afin de déplacer un pendule lourd vers 8 cibles spatiales (Figure 22). Pour initier les mouvements du pendule vers les cibles, les singes ont généré une force à la main dans la direction de la cible. Cependant, afin de freiner le mouvement du pendule lourd à son arrivée à

la cible, les singes devaient générer une force dans la direction opposée à la direction du mouvement du pendule pour ralentir et arrêter son déplacement vers la cible. Finalement, pour tenir le pendule à la cible, les singes généraient une deuxième force dans la direction de la cible. Cette tâche de mouvement d'atteinte nécessitait donc un renversement transitoire de la direction des forces dans le milieu où s'effectuait le mouvement, ce qui permettait de dissocier la direction des forces de la direction de déplacement du bras et de la main vers la cible. Cette tâche différait aussi de la tâche isométrique où les rampes de force ont augmenté de manière monotone et ont toujours été orientées vers les cibles en tout temps dans chaque essai.

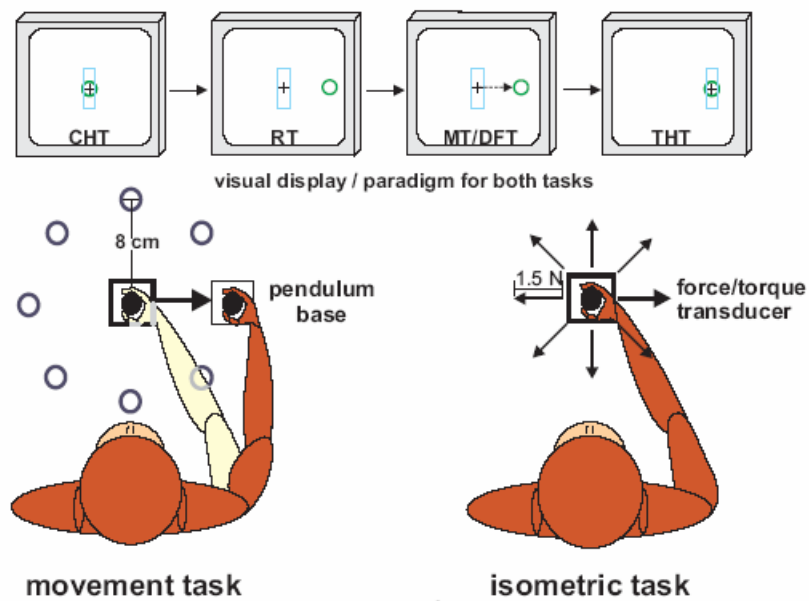


Figure 1

Fig. 22 Tâche du mouvement d'atteinte (gauche), le singe doit soit déplacer un pendule (gauche) ou appliquer une force contre une manette rigide vers 8 directions disposées dans un cercle autour de la position centrale. Les cercles dans l'écran indiquent la position des cibles. Seulement une seule cible est visible à chaque essai. D'après Sergio et coll., 2005.

Avec cette approche expérimentale, Sergio et Kalaska (1998; Sergio et coll. 2005) ont trouvé que les patrons temporeux de décharge de plusieurs neurones simples de M1 et de l'ensemble de la population des neurones M1 enregistrés étaient modulés selon les changements du décours temporel des forces dans les deux tâches (Figure 23). Plus spécifiquement, la

directionnalité de l'activité neuronale a été relativement constante du début à la fin de la rampe mono-tonique des forces isométriques. Par contre, dans la tâche de mouvement, la directionnalité de la décharge des neurones M1 simples et de la population a été renversé au cours du mouvement qui représente donc le renversement des forces nécessaire pour freiner le mouvement du pendule vers la cible. Cette expérience a fourni encore plus de preuves que l'activité des neurones M1 varie systématiquement avec les paramètres cinétiques des sorties motrices et poussent cette conclusion de la dimension de l'espace à la dimension de temps.

Ailleurs, les mêmes auteurs (Sergio et coll. 2006) ont montré, que par contre aux neurones M1, plusieurs neurones de l'aire pariétale 5 étaient fortement directionnels durant la tâche de mouvement d'atteinte mais n'ont pas montré un renversement transitoire de leur activité lors des mouvements. Leur activité a signalé la direction de déplacement du bras vers la cible en tout temps avant et pendant les mouvements. De plus, plusieurs neurones de l'aire 5 qui ont été très actifs et directionnels dans la tâche de mouvement ont été par contre beaucoup moins actifs ou complètement inactifs durant la tâche isométrique. Ces résultats dans leur ensemble sont d'accord avec ceux de l'expérience de Kalaska et coll. (1990), et confirment que l'aire 5 génère en premier temps une représentation cinématique du mouvement du bras.

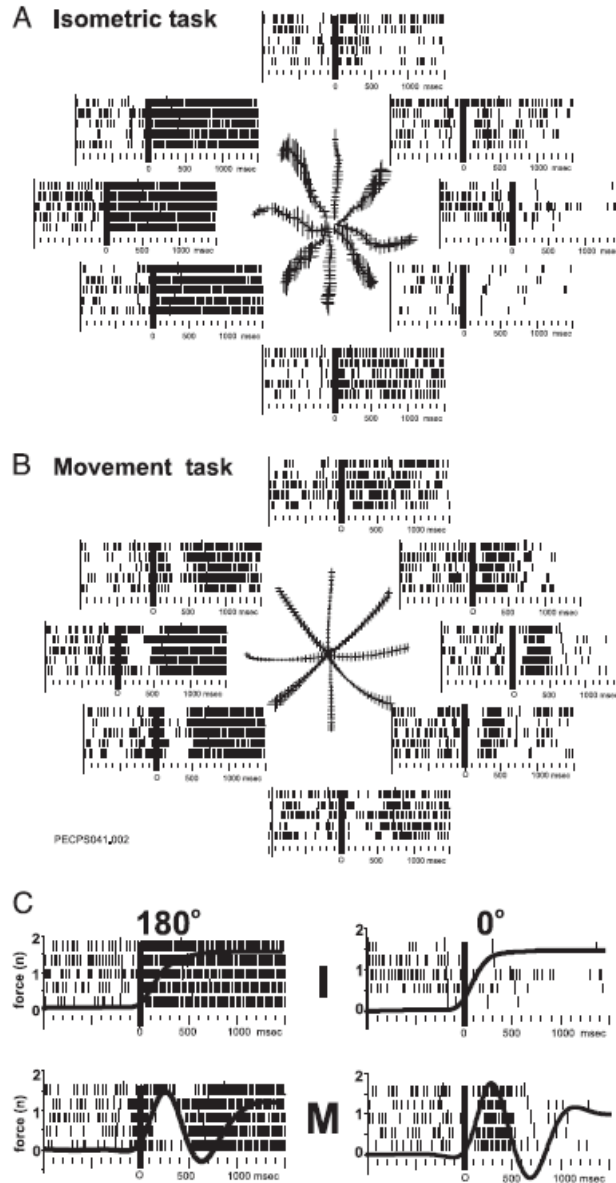


Fig. 23 Patron de décharge de la cellule M1 durant A : force isométrique et B : mouvement de la main. Les 8 décharges (rasters) de chaque panneau indiquent l'activité cellulaire durant 5 essais pour une force ou direction du mouvement. Plus il y a d'activité cellulaire plus il y a une densité élevée de rasters. En C : l'activité d'une même cellule M1 en force isométrique (haut, I) et en mouvement de la main (bas, M) superposé avec la moyenne du profil temporel de la force, Sergio et Kalaska (1998).

Dans les études de Kalaska et ses collaborateurs, cités dans cette section, la grande majorité des neurones ont été enregistrées dans la région caudale de M1 située sur le mur rostral du

sillon central. Cette région semble être le candidat des enregistrements des études antérieures faites par Evarts, Cheney, Fetz, Thach, Lemon et d'autres chercheurs qui ont abouti à la même conclusion citée ici et qui postule que l'activité de ces neurones est modulée par la sortie dynamique du mouvement et par la charge imposée. Cependant, plusieurs des études dont le mouvement du bras est libre comme le mouvement de traçage ou de dessin (par exemple dans Moran et Schwartz (1999), et qui ont conclu que les neurones sont modulés plutôt par les paramètres cinématiques ont aussi fait des enregistrements dans la partie de M1 proche du gyrus précentral, mais aussi dans la partie un peu plus rostrale de M1.

Donc, peut-être la réponse à quel paramètre le neurone M1 encode est tout simplement à tous ces paramètres. Car l'activité de ce neurone (ou même différents neurones ou populations) peut tout simplement être modulée par les deux classes de paramètres, extrinsèques et intrinsèques, en même temps. Par exemple, le vrai rôle de M1 pourrait être d'intégrer ces deux classes de paramètres et les transformer des paramètres plus extrinsèques aux paramètres plus intrinsèques, ou des paramètres cinématiques aux paramètres plus cinétiques, ou les deux. Nous avons vu comment M1 reçoit l'information de plusieurs régions corticales multimodales comme le CPP par exemple et les aires frontales. Ceci peut suggérer que les neurones de M1c et M1r peuvent être impliqués dans les transformations entre les paramètres extrinsèques et intrinsèques, ou des cinématiques aux cinétiques (Shen et Alexander, 1997a; Sergio et Kalaska, 2003; Sergio et coll. 2005). De plus, il est très important à admettre que l'existence simultanée des corrélées des différentes classes de paramètres des mouvements dans la décharge des neurones de M1 pourrait être un artefact du fait que ces différentes classes de paramètres n'ont pas été adéquatement contrôlés et dissociés dans la conception de la tâche.

La question qui reste à définir est à quel moment le neurone M1 encode l'un ou l'autre des paramètres cinématiques intrinsèques et extrinsèques. Plusieurs hypothèses suggèrent que le mouvement volontaire soit en premier planifié sous les paramètres cinématiques extrinsèques par exemple la position de la cible, la direction du mouvement ou alors la trajectoire (Morasso, 1981; Soechting et Flanders, 1989 a,b; Krakauer et coll.,2000). Ces paramètres vont être convertis en cinématiques intrinsèques (angle des articulations) puis en dynamique intrinsèque (force, activité musculaire) (Kalaska et coll.coll.coll., 1989; Sergio et coll.,2005). D'autres études suggèrent que la représentation des paramètres extrinsèques est plus forte dans le cortex

prémoteur et que la représentation des paramètres intrinsèques est plus forte dans M1 (Shen et Alexandre 1997a,b; Scott, Sergio & Kalaska 1997; Schwartz et al 2004 (Science); Cisek, Crammond and Kalaska 2003). Un autre candidat à cette transformation a été découvert récemment est le SMA (Padoa-Schioppa, 2002; voir la section d'après).

Cette transformation cinématique à dynamique a été longtemps considérée comme une étape cruciale dans le contrôle moteur, mais aussi dans l'apprentissage. Cependant, est-ce que cette transformation se passe pendant la planification ou bien en ligne? Et dans quelle aire corticale cette transformation est traitée?

LA CONTRIBUTION DE M1 ET D'AUTRES AIRES MOTRICES À L'APPRENTISSAGE DES HABILITÉS MOTRICES

Les études de TMS impliquant M1 dans l'apprentissage moteur

La stimulation magnétique transcranienne (SMT) peut perturber les fonctions corticales locales et induire une dépolarisation de neurones qui peuvent à leur tour stimuler des voies descendantes comme par exemple les motoneurons alpha de M1 qui font partie de la voie corticospinale (Keizer et Kuypers, 1989). Cette stimulation peut évoquer une bouffée de décharge des neurones corticospinaux qui peut descendre à la moelle épinière et y activer les motoneurons alpha qui innervent des muscles, pour induire ce qu'on appelle 'le potentiel moteur évoqué' (MEP). Ce potentiel évoqué est le résultat de sommation de l'activité corticale et celle des faisceaux descendants activés par SMT. Cette stimulation active d'abord les interneurons et selon la nature de ses derniers (excitateurs ou inhibiteurs) le seuil d'activation change. Les inter-neurons inhibiteurs peuvent être stimulés à une intensité plus faible que celui des inter-neurons excitateurs (Burke et coll., 1993; Terao et coll., 2000). Plusieurs études ont utilisé la SMT afin d'étudier l'implication de M1 dans l'apprentissage moteur, et dans la rétention, la consolidation et le rappel des habilités motrices.

Le processus d'apprentissage moteur impliqué dans les mouvements volontaires répétés évolue en deux étapes (Smith et coll., 2006): une phase précoce qui consiste à l'amélioration de la performance motrice retenue pour des heures en mémoire (rétention) (Brashers-Krug et coll., 1996; Richardson et coll., 2006). La phase motrice tardive implique une performance progressive qui prend plus de temps et qui est retenue pour des mois (consolidation) (Karni et coll., 1998). Plusieurs études sur le singe impliquent M1 dans l'apprentissage précoce (Nudo et coll., 1996; Plautz et coll., 2000) et chez l'humain par les études de SMT (Muellbacher et coll., 2001, 2002; Butefisch et coll., 2004; Boyd et Linsdell, 2009; Iezzi et coll., 2008, 2010). Muellbacher et ses collaborateurs (2002) ont montré que la SMT répétitive à des basses fréquences sur la région M1 perturbe la rétention du comportement. Les sujets pratiquaient un mouvement balistique de pincement de l'index et du pouce jusqu'à obtention d'un niveau de pratique et de rétention satisfaisant (augmentation dans le pic d'accélération du mouvement de pincement). Immédiatement après cette première période de pratique, les chercheurs appliquaient la SMT répétitive sur le M1 contralatéral dans le but de perturber la consolidation motrice précoce. Ils ont remarqué qu'après cette stimulation il y a eu absence de signe de rétention (l'absence de l'augmentation significative dans le pic d'accélération) comparé au sujet contrôle qui n'avait pas reçu de stimulation. Il faut noter que le nombre de mouvements réussis et le taux d'erreur n'étaient pas différents entre le sujet qui a subi la SMT et le sujet contrôle. Ceci suggère que la SMT de M1 annule le gain de comportement (consolidation) mais pas la performance motrice (Muellbacher et coll., 2001, 2002).

Butefisch et ses collaborateurs (2004) ont trouvé que la SMT de M1 active la synchronisation entre les neurones afin de mieux coder la mémoire dans une tâche motrice, ce qui suggère que M1 est impliqué dans le renforcement Hebbien synchronisé des neurones et qui favorise la formation de mémoire motrice. Récemment, il y a eu utilisation d'un nouveau protocole d'application de SMT connu sous le nom de stimulation « thêta-burst » (STB) qui produit un effet meilleur que la SMT à simple pulses ou des paires de pulses agissent sur l'activité du cerveau en diminuant la durée de la stimulation avec des intensités moindres. La STB utilise des stimulations thêta de hautes fréquences (50 Hz) avec un intervalle entre les rafales de 200 ms pour mimer les stimulations de l'hippocampe qui déclenche une potentialisation à long terme (LTP) ou une dépression à long terme (LTD). Il y a deux différents patrons de STB, la stimulation continue (STB c) qui provoque une dépression de l'activité neuronale et la

stimulation intermittente (STB i) qui provoque une facilitation (Huang et coll., 2007; Suppa et coll., 2008; Gardenas-Morales et Kammer, 2010; Gamba et coll., 2011; pour une revue voir Chung et coll., 2015).

La STBc est présentement utilisée pour induire un changement de longue durée sur l'excitabilité de M1. Iezzi et ses collaborateurs (2010) ont investigué l'effet de la STBc sur la phase précoce de l'apprentissage moteur. Onze sujets ont pratiqué 160 mouvements simples de doigts (tâche courte) et ont testé la consolidation motrice dans une longue tâche (600 mouvements). Ils recevaient la STBc d'une façon randomisée vis-à-vis de M1 gauche. Ils ont testé le MEP 7 minutes après la stimulation. Pour assister la rétention dans la tâche courte, ils ont répété 20 mouvements 30 minutes après la fin de la tâche. Dans la tâche longue, ils ont répété 20 mouvements 30 minutes après la fin de la pratique pour assister la rétention et enfin, ils ont testé la consolidation, en donnant 20 mouvements de plus, 24 heures après. Ils ont trouvé que la STBc réduit significativement l'amélioration de la performance motrice du mouvement dans la tâche courte et dans la première partie de la tâche longue. Le pic de vitesse et de l'accélération des 20 mouvements testés 30 minutes après la pratique ont baissé alors que ceux des 20 mouvements testés 24 heures après la pratique n'ont pas changé. Les auteurs ont conclu que la STBc dégrade l'amélioration de la pratique de la performance motrice du mouvement du doigt et la rétention mais pas celle de la consolidation motrice de M1. Par ailleurs, la consolidation a été attribuée à l'aire PMd chez des sujets humains qui pratiquaient des mouvements de poursuite et qui ont été perturbé par la SMT répétée excitatrice et inhibitrice de 5 Hz (Boyd et Linsdell, 2009).

Les études neurophysiologiques de l'activité neuronale unitaire de M1 et PMd durant l'apprentissage de champ de force

L'implication de M1 dans l'apprentissage moteur a été étudié de près chez le singe par plusieurs chercheurs qui ont trouvé des résultats cohérents avec les résultats de SMT chez l'humain.

Dans l'une des études pionnières des mécanismes neuronaux d'adaptation aux forces dynamiques (Gandolfo et coll., 2000), les chercheurs ont proposés qu'il y ait un changement dans la structure interne du réseau cortical et sous-cortical induit par les signaux sensoriels et récurrents. Ce processus sensori-moteur itératif mène à la formation d'un nouveau modèle interne. Le modèle interne est intégré dans une connexion nouvellement formée d'un groupe de neurones qui vont être impliqué dans l'exécution de la tâche nouvellement apprise (Gandolfo et coll., 2000).

Dans leur article, Gandolfo et ses collaborateurs (2000) ont entraîné deux singes à faire des mouvements d'atteinte de deux degré de liberté vers des cibles localisées radialement. La session commence par 200 mouvements sans application de force suivie de 200 mouvements contre une force visqueuse et enfin le singe termine sa session par 200 mouvements sans force. Après avoir finalisé 30 sessions avec la même force dont la direction est dans le sens horaire, le singe rencontre le champ de force antihoraire. La trajectoire de la main est droite et lisse en absence de force et déformé en sa présence. Avec la pratique, le singe a réussi à compenser la force imposée et générer une trajectoire semblable à celle produite en absence de force. Alors que dans le début de la phase de réadaptation aux conditions originales (« washout ») la trajectoire est initialement déformée dans la direction opposée à celle induite par la force (« aftereffect »). Cet après-effet transitoire indique que le singe avait anticipé la présence continue de la force rencontré dans la phase précédente et a modifié la commande motrice afin de compenser de manière prédictive des effets de la force externe sur mes mouvements du bras. Ces résultats neurophysiologiques sont très similaires aux résultats humains dans les tâches d'apprentissage mentionné plus haut.

L'enregistrement neuronal a été fait au niveau de la région de l'épaule de M1. Comme dans la plupart des études neurophysiologiques, les résultats démontrent une panoplie de patrons de décharge qui indiquent la présence de plusieurs types de cellules. Il y'avait un groupe de cellules relié à la direction du mouvement de la main où son activité et le tuning directionnel reste le même à la fin des trois phases (sans force –force -'washout'). Ces cellules étaient baptisé 'cinématique' car la cinématique du mouvement ne change pas à la fin des trois phases. Un autre groupe de cellules changeait son activité seulement dans la phase de la force, ces cellules étaient nommées 'dynamique' en raison de la corrélation entre leur activité et celle de la dynamique du mouvement comme celle des muscles. La particularité de leurs résultats

résidait dans leur découverte des cellules dite 'mémoire' qui changent leur activité durant la phase du champ de force et retient le patron de sa décharge durant les premiers essais dans la phase de lavage contrairement à la cellule 'dynamique' qui reprend son activité de base une fois la force est absente. Aussi, les changements d'activité de ces cellules mémoire ne sont pas corrélés avec l'activité des EMG qui retournent à leur activité de base en absence de la force. Les chercheurs ont conclu que l'activité de ces cellules mémoire qui ne sont pas relié à l'activité des muscles reflète plutôt la formation du modèle interne afin de gérer les changements dynamiques induits par le champ de force et le garder en mémoire pour une meilleure adaptation (Gandolfo et coll., 2000).

D'autres études ont confirmé et poussé plus loin les résultats de Gandolfo et coll. (2000) (Xiao et coll., 2006; Li et coll., 2001; Padoa-Schioppa et coll., 2002, 2004). Durant une tâche similaire à celui de Gandolfo et coll. (2000), mais avec un délai (pas de force, force, washout), Li et collègues (2001) ont montré que les cellules de M1 possèdent des cellules « cinématiques », « dynamiques » et deux catégories de cellules mémoires qui peuvent refléter la présence des modèles internes. La cellule « Mémoire I » : est impliquée dans l'apprentissage moteur quand un nouveau modèle interne (face à un nouveau champ de force) est développé. Elle est modulée dans la phase de force et au début de la phase de washout. La cellule « Mémoire II » : est invariante ou silencieuse dans la phase de force, mais change sa courbe de sensibilité dans la direction opposée du champ de force dans la phase de washout.

Ces deux types de cellules sont similaires à celles décrites antérieurement par Gandolfo et coll. (2000). Il a été suggéré que la population des cellules nouvellement adaptées peut refléter la formation d'un modèle interne. Aussi, Arce et collaborateurs (2010) ont trouvé que le PD d'une sous-population de neurone de M1 : « FF modulated cells » était dévié dans la direction de la force juste comme la cellule « mémoire I » de Li et collaborateurs (2001) (Arce et coll., 2010 a,b). Ce changement a été trouvé non seulement dans la phase de l'exécution, mais aussi dans la phase de la planification (Mandelblat-Cerf et coll., 2011).

Aussi dans le groupe de Bizzi, Padoa-Schioppa et ses collègues (2002, 2004) ont investigué le rôle de SMA dans le contrôle moteur et surtout sa place dans la hiérarchie du traitement du mouvement. Cette aire est densément interconnectée avec M1 et avec d'autres aires

prémotrices et envoi des projections directes vers la moelle épinière. Les auteurs ont trouvé des neurones de SMA qui s'activent pendant le délai, donc un rôle dans la planification des mouvements. Dans la condition de force, la direction préférée (PD) de plusieurs cellules simples et de la population SMA a dévié dans la direction de la force externe. Fait intéressant, la déviation du PD des cellules SMA est observée pendant le délai, ce qui peut lui donner une place de planification juste avant M1, mais aussi pendant l'exécution et dans l'adaptation de nouveau modèle dynamique. Plus tard, Xiao et coll. (2006) ont investigué le rôle de l'aire prémoteur dorsal et ventral dans le contrôle moteur du mouvement dans le même paradigme : sans force, force et « washout ». Ils ont trouvé que le PMd est relié à l'adaptation dynamique, mais pas le PMv. En général, leurs découvertes viennent placer les aires frontales dans un niveau autre que la classique vision sérielle ou les aires prémotrices se placent dans une étape précoce du processus sensorimoteur et M1 dans l'étape tardive du processus dynamique. Ils ont trouvé plutôt que toutes ces aires (à part le PMv) peuvent participer dans le processus dynamique tardif et dans la transformation cinématique à dynamique dans le processus parallèle.

Ce groupe (Gandolfo et coll., 2000; Li et coll., 2001; Pado-Schiopa et coll., 2002, 2004) ont conclu que l'adaptation à une force courbée durant le mouvement d'atteinte à 8 directions se fait à travers plusieurs aires motrices et que la direction préférée des cellules enregistrées font une déviation vers la direction de la force pendant la phase tardive de l'apprentissage (quand le trajectoire est droite). Quand la force avait été enlevée et l'après-effet avait diminué, certaines cellules appelées « mémoire I et II » ont maintenu leur changement relié à l'apprentissage. Ces deux cellules refléter les deux étapes de l'apprentissage, rapide et lent (Smith et Coll., 2006).

Ce changement observé dans la direction préférée de l'activité neuronale de M1 à l'adaptation d'une nouvelle force dynamique a été confirmé par plusieurs études récentes utilisant la SMT (Classen et coll., 1998; Orben de Xivery et coll., 2013; Kadota et coll., 2014).

Dans l'étude de Kadota et ses collègues (2014), les sujets humains devaient faire un mouvement de poignet vers 8 cibles disposées en cercle avec ou sans force appliquée. Des MEP ont été élucidés en stimulant les muscles du poignet par une SMT appliquée avant et après l'adaptation dynamique. Ils ont trouvé que même pendant la période de préparation du mouvement, les MEP ont dévié leur direction préférées après adaptation dynamique. Ce qui

vient appuyer la théorie de l'implication de M1 dans le modèle interne et la formation de la mémoire après adaptation.

L'acquisition d'une nouvelle habileté motrice implique un processus de codage initial de nouvelles sorties motrices suite à une nouvelle association sensorimotrice (Arce et coll., 2010b; Gandolfo et coll., 2000; Li et coll., 2001). Ce processus doit être suivi d'une phase de consolidation où la mémoire fragile peut évoluer vers une forme plus stable. Un des rôles de M1 qui a été attribué par des études récentes est la formation de la forme initiale de la mémoire motrice de l'habileté nouvellement apprise (Arce et coll., 2010a,b; Gandolfo et coll., 2000; Li et coll., 2001; Mandelblat-Cerf et coll., 2011; Zach et coll., 2012).

Le groupe de Vaadia, a fait une série d'études pour but d'examiner l'activité neuronale en relation avec l'apprentissage moteur et dans un paradigme utilisant l'adaptation à un champ de force unique parmi 8 directions à atteindre (Arce et coll., 2010a,b; Mandelblat-Cerf et coll., 2011a,b; Zach et coll., 2012).

Pendant l'adaptation motrice dynamique, l'acquisition des habiletés motrices implique un processus de codage initial de nouvelles sorties motrices en réponse à une nouvelle coll. association sensorimotrice (Li et coll. 2001; Arce et coll., 2010). Ce changement dans l'activité neuronale suite à l'adaptation motrice dynamique a été décrit comme une amélioration de l'information directionnelle (Paaz et Vaadia, 2004) et un changement dans la direction préférée au niveau des neurones unitaires (Li et coll. 2001) ou au niveau d'un ensemble de neurones qui génère un signal de direction désirée qui est calculé par rapport à la direction du mouvement déjà apprise. L'activité nouvellement acquise suit une fonction 'cosine-like' qui augmente avec la direction qui oppose la force externe et diminue dans la direction opposée.

Mandelblat-Cerf et collègues (2011) ont examiné de près la rotation de la direction des cellules et à quoi cette rotation est reliée.

Aussi, ils ont assisté l'adaptation à long terme (5 jours) et l'interférence en enregistrant des cellules de M1 quand le singe fait une tâche de mouvement d'atteinte vers 8 cibles. Une perturbation a été appliquée pour une même unique cible, mais pas les autres 7 cibles restantes. Ils ont choisi un paradigme où le singe doit s'adapter pendant 5 jours afin de vérifier le modèle d'apprentissage de Smith et coll. (2006) et qui prédit deux étapes d'apprentissage.

Ils ont trouvé une généralisation des activités neuronales vers les 7 directions sans perturbations, mais qui avaient affiché un après-effet qui ressemble à celui vers la cible perturbée. Le shift de PD vers la direction de la force a été trouvée aussi dans l'étude d'Arce et collègues (2010a,b) où ils ont changé la direction de la force soit au sens horaire ou anti horaire et ils ont appliqué la force juste à un seul emplacement parmi 8 d'autres. Cet emplacement changeait aussi (0, 45, 90, 135, ou 180 degrés). Le singe commençait d'abord par une session de préapprentissage (zéro force) suivi par bloc d'adaptation (une force appliquée à une seule cible) ensuite un bloc de post-apprentissage (zéro force), un bloc de ré-test (avec une force, mais sans essais pièges) et un dernier bloc sans force (post-ré-test). Ils ont trouvé que la population de cellules qui s'adapte à la force dans le préapprentissage garde en mémoire ce modèle interne (durant l'exposition initiale) et dans le post-apprentissage il y aura déviation de son PD vers la force apprise. Le processus de l'apprentissage rapide s'est trouvé au niveau des cellules « non FF modulated cells » (des cellules non modulées par la force) et un apprentissage long au niveau des cellules « FF modulated cells » afin de construire le modèle interne qui reflétera les changements de force.

Cette adaptation des neurones de M1 et la formation du modèle interne vis-à-vis de la force imposée, que ce soit pendant le délai de 100 ms avant le début du mouvement (planification) ou pendant l'exécution n'est pas surprenant vu la grande corrélation entre les deux activités : neuronales de M1 et celle des EMG d'une part et la liaison anatomique qui relie directement M1 et muscle par les CM. Aussi, ces études confirment que les neurones de M1 affichent une plasticité au niveau unitaire comme au niveau de la population de M1. Ce changement a été décrit comme une maintenance d'une nouvelle sensibilité acquise (Zach et coll., 2008), et comme un changement dans le PD de la cellule M1 à l'échelle unitaire (Li et coll., 2001;

Gandolfo et al, 2000) ainsi qu'au niveau de la population (Arce et coll.,2010 a,b) qui parallèle le changement de force. Cette modification de la décharge de la cellule se maintient pendant plusieurs sessions et même plusieurs jours. À l'échelle de la population, les neurones s'activent fortement en même temps en changeant la direction de leur PD vers la direction de la force. Cette intensité de la décharge peut refléter la force de connectivité entre les cellules à la nouvelle adaptation aux champs de force externe (comme le préapprentissage dans Arce et coll., 2010) et la facilité de les activer ultérieurement (comme le post-apprentissage dans Arce et coll.,2010).

En effet, il y a de plus en plus des évidences qui laisse croire que M1 garde en mémoire le changement ou le modèle interne pour un champ de force donné et peut le rappeler ultérieurement (Arce et coll., 2010 a,b; Zach et coll.,2012; Li et coll.,2001). Cette adaptation peut se généraliser à d'autre emplacement de cible (Arce et coll., 2010 a,b).

LE DÉCOURS TEMPOREL DE L'APPRENTISSAGE MOTEUR DANS M1 ET SA PLASTICITÉ

Comme déjà vu dans la section précédente, quand un sujet rencontre une perturbation externe, son mouvement est dévié latéralement de son trajet qui était droit et symétrique sans perturbation. Après plusieurs essais, le trajet dévié et asymétrique redevient progressivement droit jusqu'à atteindre une forme de trajet indiscernable de celui sans perturbation. Si on enlève la force d'une manière inattendue, le trajet du mouvement est dévié du côté opposé et c'est ce qu'on appelle après-effet. Cet après effet est la preuve que le sujet à former un modèle interne de la perturbation et à changer sa sortie motrice afin de la compenser. Avec la progression de l'adaptation, le contrôle moteur passe d'une correction basée sur la rétroaction des erreurs à une compensation proactive de feed-forward. Ce qui donne naissance à deux étapes d'apprentissage : un apprentissage par rétroaction d'erreur et un apprentissage supervisé. Le premier compte sur les erreurs pour corriger le mouvement alors que le deuxième apprentissage adapte un modèle interne graduellement en changeant les circuits neuronales qui apprennent la relation entre le mouvement désiré et la commande motrice requise pour compenser la perturbation (Smith et coll., 2006).

Le modèle à taux variable de Smith et collaborateurs (2006) ont proposé que la cellule « memory I » est une réflexion de l'apprentissage à taux lent montrant une grande réponse d'adaptation à la fin de l'entraînement initiale et qui se maintient durant l'extinction. Aussi, leur modèle prédit que la cellule « memory II » est le reflet du système rapide, qui montre peu d'adaptation à la fin de l'entraînement initial, mais une grande réponse durant l'extinction (afin de compenser le système lent).

Alors que M1 peut être plus impliqué dans l'apprentissage lent associé avec une rétention à long terme (memory II) c.-à-d. l'acquisition d'une habileté nouvelle qui n'avait pas été disponible dans le répertoire du contrôleur de M1 avant l'entraînement (Shmuelof et Krakauer, 2014) ainsi qu'au rappel de différentes habileté déjà répertoriées dans le contrôleur de M1.

Aussi en absence d'interférence, la cellule M1 consolidera la représentation du dernier modèle interne dynamique appris (Arce et al, 2010b).

Un mécanisme est proposé pour expliquer l'adaptation de M1 à l'acquisition de nouvelles habiletés motrices dans le premier stade de l'apprentissage moteur est le contrôle feedback (Scott et coll., 2001; Wagner et Smith, 2008; Cluff et Scott, 2013; Dimitriou et coll., 2013; Franklin et coll., 2012). Le groupe de Scott et collaborateurs ont dissocié la réponse adaptée de feedback de la raideur musculaire (co-activation) et ils ont mesuré le décours temporel de l'adaptation de feedback. Ils ont trouvé que les sujets qui se sont plus adaptés à la force imposée montrent une grande modulation de leur étirement musculaire suggérant un grand lien entre la réponse feedback et la performance dans le contrôle moteur. De plus, ces réponses d'étirement adapté sont sensibles à la taille et la direction de la force visqueuse. Aussi, les réponses de longues latences musculaires contribuent au contrôle flexible lors de l'acquisition des habiletés motrices (Cluff et Scott, 2013). Cette réponse à longues latences est modulable par l'instruction et par l'intention des sujets et par les besoins de la tâche contrairement aux réflexes de petites latences (Evarts et Granit, 1976; Dimitriou et coll., 2013; pour revue voir Pruszynski et Scott, 2012 et Matthews, 1991). Le SNC résiste aux perturbations mécaniques par des séquences d'activité musculaire qui commencent par le réflexe d'étirement de petites latences (20-50 ms) et fini par une réponse volontaire (> 100 ms). Entre ces deux événements,

il y a les réflexes de longues latences (50-100 ms) (Pruszynski et Scott, 2012). Une théorie récente du contrôle moteur, basée sur le contrôle optimal du feedback et qui considère que les réponses de longues latences et la réponse volontaire sont intimement liées, car ils partagent des circuits neuronaux similaires incluant M1 et ils forment une partie du même contrôle feedback (Scott, 2004; Todorov, 2004; Dimitriou et coll., 2013). Son modèle se base sur le MIMO (Multiple input multiple output) entrée multiple et sortie multiple qui donne plus de flexibilité au mouvement et sur un estimé précis de l'état du système qui utilise le feedback afférent et le modèle interne (propriété dynamique sur le corps) (Scott, 2004). Voir figure 24.

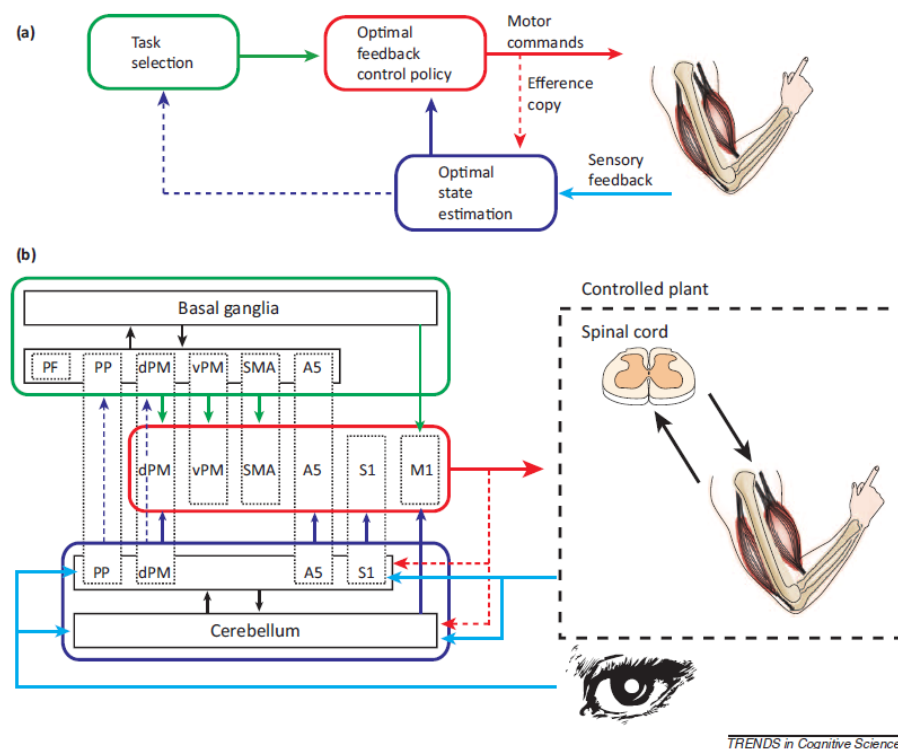


Fig. 24 Le modèle de contrôle optimal de feedback adapté par Scott, 2004.

Un contrôleur de rétroaction optimal ne contrôle pas un paramètre spécifique du mouvement, mais plutôt il minimise la variabilité et les erreurs dans les paramètres de sortie qui sont les plus critiques pour accomplir le but de la tâche (Scott, 2000; Scott et coll., 2001; Todorov et Jordan, 2002; Kalaska, 2009). La nature de ce contrôle varie avec les demandes de la tâche par

exemple, le contrôle précis de la trajectoire ou le point final, l'anticipation dynamique prévisible, ou alors la stabilité contre les forces imprévisibles. Le programme est une rétroaction optimale qui définit comment intégrer le bruit et la rétroaction différés avec les connaissances préalables des propriétés dynamiques de la main ainsi que la copie efférente de la commande motrice préalable afin de générer un estimé de l'état actuel du système et la commande motrice appropriée qui bouge la main vers son état désiré (Kalaska, 2009). Ce contrôle est un processus à boucle fermée où la rétroaction est utilisée en ligne afin de mettre à jour l'estimée de l'état actuel et contrôler de près le mouvement avant et pendant son exécution au lieu d'une planification et un contrôle préalable par le SNC. Cependant, ce contrôle ne fournit pas un aperçu en profondeur des mécanismes de calcul sous-jacent d'un circuit optimal de la commande de rétroaction (Kalaska, 2009).

En somme les études neurophysiologiques ont rapporté une panoplie de paramètres que M1 peut encoder soit avant ou pendant le mouvement, toutefois, il n'y a toujours pas de consensus concernant le rôle de M1 dans le contrôle volontaire du mouvement. D'où l'intérêt d'investiguer son rôle dans l'apprentissage de plusieurs habiletés dynamiques et voir de près son implication dans le rappel et la mémorisation de différents modèles associés.

Objectifs du projet de doctorat :

Dans cette thèse nous avons investigué et dans une première étude, l'adaptation des mouvements du coude d'un seul degré de liberté, lorsque le sujet humain fait un mouvement de flexion ou d'extension réalisé avec ou sans perturbation dynamique afin d'étudier de manière quantitative le mouvement des sujets de leur membre supérieur. Identifier les stratégies motrices compensatrices qu'ils utilisent et déterminer l'efficacité des stimuli contextuels à l'adaptation motrice à deux forces externes opposées.

Les résultats obtenus dans cette première étude nous ont encouragés à regarder en deuxième lieu au niveau neuronal et plus précisément au niveau du cortex moteur primaire (M1) chez le macaque comment le système nerveux compense ces différentes perturbations dynamiques. En effet, une des questions fondamentales dans le contrôle moteur est comment le système

nerveux apprend et retient différentes habiletés motrices, comme par exemple générer une commande motrice qui compense pro-activement l'effet perturbateur de différents champs de force externes. Notre objectif central dans cette deuxième étude, est d'élucider à quel degré les neurones de M1 changent leurs activités en fonction de la tâche dynamique lorsque le singe fait un mouvement de coude à un seul degré de liberté contre différentes forces. Plusieurs études ont trouvé une corrélation entre l'activité des neurones moteurs (M1) et les paramètres extrinsèques du mouvement incluant la position de la main et la vitesse (Georgopoulos et coll.,1982; Scott et Kalaska, 1997; Scott, 1997; Morran and Schwartz, 1999) et aussi avec des paramètres intrinsèques comme l'activité des muscles (Evarts, 1968; Cheney et Fetz, 1980; Lemon et coll.,1986; Thach, 1978; Taira et coll.,1996; Li et coll.,2001). Aussi, tester l'effet des stimuli de couleurs sur l'interférence générée par les champs de forces anti-corrélés. Une des hypothèses actuelles suggère le modèle MOSAIC (Haruno et coll., 2001), qui propose qu'un nombre limité de modules dans le cervelet deviennent localement experts dans différentes gammes de tâches dynamiques. La sortie motrice de ces modules convergent vers un neurone du cortex moteur (M1). Le modèle MOSAIC prédit que les neurones de M1 doivent montrer des modifications appropriées dans leur décharge neuronale en fonction d'un nombre plus large de tâches dynamiques que pour le cervelet.

Donc, dans cette deuxième étude, notre objectif est d'élucider à quel degré les neurones du cortex moteur primaire (M1) changent leur activité en fonction de la tâche dynamique lorsque le singe fait un mouvement de coude à un seul degré de liberté contre différentes forces. L'objectif est de tester l'hypothèse selon laquelle l'habileté de reconnaître et d'utiliser les stimuli visuels (couleur de l'écran dans notre cas) facilite l'apprentissage moteur en diminuant l'interférence et en facilitant la sélection du module approprié au contexte. Enfin, de vérifier l'aspect modulaire de la décharge neuronale de M1. L'enregistrement de cellules a montré que le profil temporel des changements dans l'activité des cellules, au niveau unitaire et en particulier au niveau de la population, parallèle les changements dans le couple (Torque). Il est à noter que les cellules individuelles et surtout la somme des activités de la population ont été également plus sensibles aux champs de force et ont montré une forte corrélation avec la dynamique temporelle des champs dans leur direction préférée (PD). Ils ont montré beaucoup moins de modulation en fonction des champs dans la direction opposée (oPD), sauf dans le V-, où il y a eu une grande activité retardée. Ceci est analogue à la bouffée de freinage des

muscles afin de stabiliser le bras dans la cible. Ce qui indique que les cellules de M1 ne génèrent pas un signal qui va mimer les forces dans une référence abstraite, mais plutôt dans une référence qui reflète l'anisotropie directionnelle des forces générées par l'activité contractile des muscles. Une autre preuve de non-linéarité des cellules de M1 est visible dans le champ sans perturbation (N). Dans ce champ, les mouvements dans les deux sens évoquent de grands changements dans l'activité des cellules. Aussi, on n'a pas trouvé d'évidence que les cellules de M1 sont modulaires, vu qu'un seul neurone affiche une activité neuronale polyvalente qui change à chaque transition de champ.

Cette thèse est articulée en quatre grandes parties. La première partie est une revue bibliographique des données psychophysiques, anatomiques et neurophysiologiques décrivant le mouvement du coude et l'adaptation motrice à différents champs de forces.

La deuxième partie de la thèse est un exposé des travaux psychophysiques réalisés dans le cadre du doctorat. Cette étude visant à identifier les stratégies motrices compensatrices que les sujets humains utilisent afin de compenser plusieurs champs de force dynamiques. Aussi, d'étudier l'effet du stimulus de couleur sur la performance et la transition entre les perturbations dynamiques.

La troisième partie est un exposé qui repose sur l'élucidation, sur le plan neuronal de l'adaptation à plusieurs champs de forces dynamiques, des références sous lesquelles le mouvement est généré.

Ces différentes expériences visent à mieux comprendre le codage du mouvement par l'aire motrice primaire sous différent type de perturbations. Elle a aussi permis d'éclaircir le rôle des stimuli de couleur dans la facilitation de l'anticipation des champs de forces dynamiques.

La partie finale de cette thèse fait la synthèse de ces résultats et permet de les discuter en regard des données préexistantes.

Chapitre II: Article 1

**Touria Addou, Nediako Krouchev, John F. Kalaska
(2011)**

Colored context cues can facilitate the ability to learn and to switch between multiple dynamical force fields.

**Colored context cues can facilitate the ability to learn and to switch between
multiple dynamical force fields**

Touria Addou, Nediako Krouchev, John F. Kalaska

Groupe de recherche sur le système nerveux central (FRSQ),

Département de physiologie,

Faculté de Médecine,

Université de Montréal,

C.P. 6128, Succursale centre-ville,

Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

Corresponding Author: John Kalaska

Running Title: Explicit and implicit color cues about force fields

ABSTRACT

We tested the efficacy of color context cues during adaptation to dynamic force fields. Four groups of human subjects performed elbow flexion/extension movements to move a cursor between targets on a monitor while encountering a resistive (V_r) or assistive (V_a) viscous force field. They performed two training sets of 256 trials daily, for 10 days. The monitor background color changed (red, green) every four successful trials, but provided different degrees of force-field context information to each group. Irrelevant-cue groups: the color changed every four trials, but one group encountered only the V_a field and the other only the V_r field. Reliable-cue group: the force field alternated between V_a and V_r each time the monitor changed color (V_r : red; V_a : green). Unreliable-cue group: the force field changed between V_a and V_r pseudo-randomly at each color change. All subjects made increasingly stereotyped movements over 10 training days. Reliable-cue subjects typically learned the association between color cues and fields and began to make predictive changes in motor output at each color change during the first day. Their performance continued to improve over the remaining days. Unreliable-cue subjects also improved their performance across training days, but developed a strategy of probing the nature of the field at each color change by emitting a default motor response and then adjusting their motor output in subsequent trials. These findings show that subjects can extract explicit and implicit information from color context cues during force-field adaptation.

INTRODUCTION

As subjects learn to compensate for an external force field that deviates their arm movements from their intended path, the kinematics (e.g. spatial path, velocity profile) of their original unperturbed movements are gradually restored (Brashers-Krug et al. 1996; Gandolfo et al. 1996; Shadmehr & Brashers-Krug, 1997; Shadmehr & Mussa-Ivaldi, 1994; Thoroughman & Shadmehr, 1999). As adaptation progresses, compensation gradually shifts from a dependence on feedback-mediated error-correction mechanisms and increased co-contraction of muscles to reduce the perturbing impact of the field (Thoroughman & Shadmehr 1999; Milner, 2004; Milner & Franklin, 2005) to predictive changes in muscle activity that generate extra force components to counteract the effect of the field (Brashers-Krug et al. 1996; Gandolfo et al. 1996; Shadmehr & Brashers-Krug, 1997; Shadmehr & Mussa-Ivaldi, 1994; Krouchev & Kalaska, 2003; Thoroughman & Shadmehr, 1999; Milner, 2004; Milner & Franklin, 2005).

However, many studies have shown that subjects have difficulty adapting to two different force fields that are presented in sequential blocks of trials in the classic A-B-A learning paradigm. Typically, the learning of field B is initially impeded by the skill acquired during exposure to field A (anterograde interference), and the eventual adaptation to field B leads to an “unlearning” of skilled performance in field A (retrograde interference) (Karniel and Mussa Ivaldi, 2002; Shadmehr and Brashers-Krug, 1997; Shadmehr & Mussa-Ivaldi, 1994). Some evidence suggests that both types of interference can be minimized if a period of consolidation is permitted between exposures to the two fields (Brashers-Krug et al. 1996; Shadmehr and Brashers-Krug, 1997). However, the nature and even the existence of a consolidation process have been challenged (Caithness et al. 2004; Robertson, Pascual-Leone & Miall, 2004; but see Krakauer & Shadmehr, 2006). The rate of learning and degree of interference may also be altered by the nature of the different motor skills being learned (Fukushi and Ashe 2003; Krakauer et al. 1999; Tong and Flanagan, 2003; Davidson et al. 2005; Imamizu et al. 2005).

Nevertheless, it is obvious that the motor system can learn, retain and recall many different motor skills. Moreover, many studies have demonstrated the slower acquisition but eventual benefits of learning multiple motor skills in interleaved practice schedules, the so-called

“context interference effect” (Cunningham and Welch 1994; Del Rey, 1989; Hall and Magill, 1995; Roller et al. 2001; Shea and Kohl, 1990).

To learn multiple skills simultaneously during interleaved schedules, the motor system must in fact learn several different but associated skills. First, it must adapt neural circuits to acquire and retain each of the separate motor skills. It must also learn to recognize the current task context, that is, which skill is currently required, and it must learn how to switch between the different skills when the context changes. Theoretical studies suggest that these aspects of multi-skill learning would be facilitated if the motor system had an internal modular structure whereby different modules or “internal models” are preferentially assigned responsibility for different skills (Shadmehr and Brashers-Krug, 1997; Shadmehr & Mussa-Ivaldi, 1994, Wolpert and Kawato, 1998; Thoroughman & Shadmehr 1999; Imamizu et al. 2004; Wada et al. 2003; Wolpert and Kawato, 1998).

In this perspective, a critical step is to identify the current task conditions to determine which internal models should be modified to learn new skills or activated to recall previously acquired skills. According to the MOSAIC model (Wolpert and Kawato, 1998), this can be done in two ways. Sensory feedback during a movement could be used to identify the properties of the environment and to determine responsibility based on the error between the predicted and sensed outcome of the outgoing motor command (“postdictive switching”; Milner & Franklin 2005; Imamizu et al. 2007). Alternatively, prior knowledge provided by other sources of information (“context cues”) could be used to identify the current task conditions and to switch responsibility between different modules even before moving (“predictive switching”; Imamizu et al. 2007).

Context cues can influence the ability of subjects to learn multiple motor skills. For example, different starting postures or positions of the arm can permit simultaneous learning of different skills (Gandolfo et al 1996; Shadmehr & Mussa-Ivaldi, 1994; Hwang et al. 2003, 2005; Richter et al. 2004; Shadmehr, 2004; Shadmehr & Moussavi, 2000), by providing prior knowledge about the environment that will be encountered during a movement, or by associating different environments with different sets of muscle activity patterns (Conditt et al.

1997; Hwang et al. 2003, 2005, 2006; Mussa-Ivaldi and Shadmehr 1994; Richter et al. 2004; Shadmehr 2004; Woolley et al. 2007).

Other context cues have ranged from verbal instructions about the nature of the perturbations and how to compensate for them (Imamizu et al. 2004, 2007) and graphic representations of the impending perturbations (Osu et al. 2004) to more indirect cues such as the serial order of movements in a sequence (Karniel and Mussa-Ivaldi, 2002; Wainwright et al. 2005) and the shape of grasped objects (Cothros et al. 2008). The effectiveness of these different context cues has proven equally diverse.

Another potential context cue is color. Several studies have reported that color cues do not facilitate learning of multiple dynamical environments or visuomotor rotations (Gandolfo et al. 1996; Gupta and Ashe 2007; Miall et al. 2004; Rao and Shadmehr 2001). In contrast, Wada et al (2003) showed that subjects could learn over several days to make predictive compensations for assistive and resistive viscous fields applied in random order to elbow movements, when the fields were signaled by different monitor colors before each movement started. Osu et al (2004) found that color cues permit learning of opposing dynamical force fields during whole-arm movements. Krouchev and Kalaska (2003) reported that a monkey that was extensively trained to perform elbow movements in several different force fields associated with different monitor colors could immediately change its motor output each time the monitor changed color, in anticipation of the expected perturbation before it physically encountered the field. Finally, Ganguly and Carmena (2009) showed that monkeys can use color cues to learn to exert covert “brain” control over cursor motions via two different neuroprosthetic decoder algorithms, and to switch readily between them after learning.

The inability of subjects in some studies to use color cues to learn multiple skills is somewhat surprising, given that humans can readily learn many tasks based on color cues. We tested the ability of human subjects to use color cues in a simple motor adaptation task. We found that subjects can rapidly learn a reliable arbitrary association between different colors and force fields and make predictive adjustments to their motor output (predictive switching). Even when the association between colors and fields is unreliable, subjects can still extract useful implicit context information about the task from color changes, and develop a behavioral strategy that permits learning and postdictive switching between different motor skills. The

results emphasize that the ability to switch between motor skills is also a skill that improves with practice. A preliminary report of this study has been presented (Addou et al. 2005).

METHODS

We tested 24 healthy right-handed subjects (16 males, 8 females; 15-43 years old). The subjects were naïve to the objectives of the task and participated in this study after they read and signed a consent form approved by the Institutional Research Ethics Committee.

Experimental Setup

The subjects sat in a chair and placed their right arm on a horizontal manipulandum (Fig. 1), with their upper arm abducted into the horizontal plane at shoulder height ($\sim 90^\circ$ with respect to the trunk). The subjects made elbow flexion or extension movements from a central start position to move a cursor between targets displayed on a computer monitor positioned at eye level 0.75 m in front of them. The movements were sometimes perturbed by force fields generated by a single-axis torque motor (ShinMaywa, BB-51, Japan). Subjects received verbal instructions about how to perform the task, but no instructions about the nature of the force fields or the contextual relevance of the monitor colors. All procedures were developed during pilot studies with different subjects.

Behavioral trials

At the start of each trial, a horizontal 150° arc of 17cm radius, a cursor and a start window appeared on the monitor. The cursor swept along the arc as a function of the subjects' elbow angle. The start window was a white circle of 0.425 cm radius positioned centrally at the top of the arc. This corresponded to a starting elbow angle of $90^\circ \pm 5.74^\circ$ with respect to the humerus. The subjects had to hold the cursor in the start window for a 500ms Center hold time (CHT). At the end of CHT, the start window disappeared and a circular white movement target circle (1.7cm radius) appeared to the left (-45° , flexion) or right ($+45^\circ$, extension) of the start window. The subjects had to rotate their elbow to move the cursor into the target circle and hold it for a 200ms Target hold time (THT).

This task design placed priority on the predictive control of the initial phase of the movements and less importance on endpoint stability. Control of the late phase of movement, especially while in the target circle, will likely be strongly influenced by feedback. While feedback processes are intimately involved in the acquisition of a motor skill (Shadmehr et al. 2010; Todorov & Jordan 2002; Wagner and Smith 2008), we focused on the parts of the task that are the most likely to be under the control of predictive processes - the initial output forces and timing of the movement.

Movement duration was controlled to ensure that all subjects encountered velocity-dependent force fields of similar magnitude. Movement duration was calculated as the time interval between exit of the start window and entry of the target window. Subjects were given knowledge of results about performance at the end of each trial: 1) Success: If movement duration was 300-400ms and the cursor remained in the target for the THT, the target circle appeared to “explode”, accompanied by a chime sound. 2) Slow: If duration was >400ms, the color of the target changed from white to blue, accompanied by a 0.5 sec low tone (150 Hz). 3) Fast: If duration was <300ms, the color of the target changed from white to yellow, accompanied by a 0.5 sec high tone (1000 Hz).

The relationship between final target color, auditory tone and movement duration was explained to the subjects before the experiment, and repeated when requested by the subjects. They received no other verbal instructions about the task.

Trial sequence

All task sets involved multiple blocks of 4 successful trials, comprised of pairs of successive flexions and extensions. The orders of the pairs (FF/EE or EE/FF) varied pseudo-randomly between blocks and counterbalanced to ensure equal numbers of blocks of each order. If a trial was not a success, it was immediately repeated until the subject was successful. As a result, the total number of trials attempted in each block could exceed four, especially early in training.

Force fields

Subjects performed sets of trials in three force-field conditions. In the Null-field (N) condition, no external force field was encountered. In the Resistive-Viscous (Vr) condition, the torque motor applied a torque in the direction opposite to the direction of motion and proportional to the instantaneous velocity of elbow rotation ($V_r = 5.0 \text{ Nms/rad}$). In the Assistive-Viscous (Va) condition, a velocity-dependent torque was applied in the direction of motion. Because the Va field is inherently unstable, the gain of the field was smaller than the Vr field ($V_a = 1.2 \text{ Nms/rad}$). This Va-field gain required the subjects to apply a large transient active braking force in the direction opposite to the direction of movement to stop the elbow movement in the target window. It was challenging but learnable with practice, while avoiding undesirable long-term strategies such as extensive co-contraction of muscles to stiffen the elbow joint.

During Va- or Vr-fielded trials, the torque motor was not activated until the subjects entered the start window. The gain of the field gradually increased to full strength over 500ms while the subjects held their elbow stationary in the start window. This minimized abrupt perturbations of the elbow caused by instantaneous activation of the torque motor that could provide the subjects with proprioceptive cues about the nature of the impending force field before the target window appeared. At the end of the THT of each fielded trial, the gain of the force field gradually decreased to zero over 400ms. Because viscous force fields are velocity-dependent, the potential perturbations prior to and after movement were relatively minor but pilot studies showed that these extra precautions effectively eliminated them. The subjects then actively returned their elbow to the central start position in the N field during a 1s inter-trial interval. Typically, the cursor was already stationary at the start position before the start window appeared to begin the next trial. As a result, Va or Vr fields were only encountered during the flexion or extension movements from the start window to the target windows.

Context cues

The subjects received context cues in the form of the background color of the monitor during each block of trials. Blocks of N-field trials were always signaled by a black monitor. Blocks of Vr- and Va-field trials were signaled by a red or green color. The color appeared at the start of each 4-trial block and changed at the end of the 4th successful trial in that block. The color

remained unchanged during the return movements to the start window at the end of each trial in a 4-trial block even though they were made in an N-field. All subjects experienced the same visual cues. However, the utility of the red and green colors as context cues varied systematically in different groups of subjects.

Experimental Protocol

Subjects performed three sets of trials each day for ten non-consecutive daily sessions. Each daily session began with a set of 16 blocks (64 successful trials) of N-field trials signaled by a black monitor background. This baseline set allowed the subjects to re-establish the desired timing of elbow movements across daily sessions. The subjects then performed two training sets of 64 blocks (256 successful trials each) during which the elbow movements were perturbed by either the Va or Vr fields.

Subjects were allowed to rest for several minutes after the N-field set and between the two Vr/Va-field sets. Subjects could also ask for a rest at any time during any trial set, but this happened very rarely. Subjects were divided into four groups of six subjects:

Irrelevant context cues (IRC): For these subjects, the color of the monitor alternated between red and green every 4 successful trials during the training set, but the field never changed. IRC-Va subjects encountered only the Va field and IRC-Vr subjects experienced only the Vr field in each training set. The red and green colors were irrelevant to these subjects, except as a cue that they were performing a training set.

Reliable context cues (RC): RC subjects encountered both the Va and Vr fields in their training sets. The monitor was always red during a 4-trial block of Vr-field trials and green during a block of Va-field trials. Monitor color and fields alternated in synchrony every 4 successful trials, yielding 32 blocks of trials in each field per training set.

Unreliable context cues (URC): During their training sets, URC subjects also encountered the Va and Vr fields and the monitor color changed every 4 successful trials. However, unlike RC subjects, there was only a 50% chance on average that a change in monitor color was accompanied by a change in applied field. As a result, the monitor color at the start of each 4-trial block provided unreliable information about the impending field. The block sequence was counterbalanced so that all four possible color/field combinations were presented with

equal frequency in each trial set, as well as all possible combinations of field change/no change at each block transition. This ensured that URC subjects also experienced 32 4-trial blocks in each of the Va and Vr fields.

“Catch” trials: In intermittent trials during the training sets, the monitor remained red or green but the torque motor was not activated, and the subjects unexpectedly encountered an N field during the movement (“catch” trials; 16/256 trials per training set). Catch trials occurred during only the first or the last trial of a 4-trial block, but never at both the first and last trials in the same block. Catch trial sequence was fully counterbalanced for position in a block (first, last), and direction of movement (flexion, extension) for all subjects, as well as for field (Vr, Va) in RC and URC subjects. The first catch trial in each training set was always presented after the subjects had performed several 4-trial blocks of fielded trials. A catch trial could be completed successfully according to the usual criteria, but if not, it was never repeated. Instead, it was replaced by a normally-fielded trial that was repeated if necessary until performed successfully.

Explicit and implicit information provided by the context cues

The significance of the color cues was never explained to the subjects. However, because of the very simple structure of the task, the color cues provided the subjects with explicit and implicit context information that could be learned through repetition. A black monitor color explicitly signaled the N-field. The red and green colors explicitly divided each training set into blocks of 4 successful trials that were always presented in pairs of flexions or extensions. For IRC subjects, this information was largely irrelevant because they only encountered one field. In RC and URC subjects, Va and Vr fields only changed at the start of a block of trials signaled by a change in monitor color. RC subjects only experienced the red/Vr and green/Va pairings so they could learn that the colors provided explicit predictive information about the field that would be encountered in each block. In contrast, in URC subjects, a change in monitor color only signaled the possibility of a change in field. Moreover, RC and URC subjects could learn that, with the exception of catch trials, the field encountered in the first trial after a color change would always be followed by a short sequence of trials in the same field until the monitor color changed. Finally, although catch trials were rare, all subjects could have learned that there was a low but finite probability of a catch trial in the first trial

after the monitor color changed, and failing that, a possible catch trial a few successful trials later.

We did not use the opposite strategy in URC subjects of alternating Vr and Va fields every 4-trial block while randomly changing the monitor color. This would have provided a different visual environment than the other groups. More importantly, URC subjects could have acquired implicit knowledge of the block structure of the task to predict a change in the field every 4 successful trials, independent of the color cues.

Data analysis

Elbow joint angle was measured by a rotary position encoder in the manipulandum. Angular position was sampled at 1 kHz for real-time torque control and stored at 200Hz for off-line analysis. Position signals were low-pass filtered (25Hz; 3rd order Butterworth filter). The velocity and acceleration signals were then estimated by differentiating the filtered position signals. The forces and torques applied by the subjects' hand onto the handle of the manipulandum were measured by a 6-axis force/torque transducer (ATI Industrial Automation Inc Gamma series; Apex, NC), and stored at 200Hz.

Reaction time (RT): The time interval from the appearance of the target window on the monitor (**GO**) to the moment of movement onset (movement start, **MS**), estimated as the first of three consecutive 5-ms time intervals after the GO signal in which the velocity was significantly higher than the mean velocity during the 500ms prior to the GO signal.

Statistical significance of different factors on task performance was tested using ANOVA (Systat 9, Systat Software Inc, San Jose CA). The acceptable significance level was 5%. When sphericity was violated, the Greenhouse-Geisser correction was used.

RESULTS

Performance of representative single subjects

Specific examples of movement kinematics will be shown for extension movements. The results for flexion movements were similar and were included in all quantitative analyses.

Single-trial velocity curves and force profiles

IRC-Va and IRC-Vr subjects showed the usual progress of motor adaptation across the 10-day training period, with increasingly stereotyped velocity profiles in the Va and Vr fields respectively and in the N-field (Fig 2a,b,e,f). In the N-field, both representative subjects produced an initial accelerative force on the robot handle followed by a slightly smaller decelerative force in the opposite direction to halt the movement in the target window (Fig 2c, g). In their last training set in the Va field, the IRC-Va subject produced force output profiles with a smaller initial accelerative force in the direction of movement and a much larger decelerative force in the opposite direction (Fig 2d). In contrast, the IRC-Vr subject applied a large continuously-varying output force only in the direction of movement in the Vr field, without a decelerative reversal of forces (Fig 2h). In summary, skilled performance in the N, Va and Vr fields required strikingly different output forces to produce movements with similar kinematics.

RC subjects encountered both the Va and Vr fields during their training sets, coupled predictably to green and red color cues. There was a high degree of inter-trial variability in the velocity curves during the first training set in the representative RC subject (Fig 3a,e). Note in particular the frequent high-velocity movements, endpoint overshoots and terminal oscillations in the Va field (Fig 3a) compared to the Vr field (Fig 3e). By the last training set, inter-trial variability was much smaller in both fields (Fig 3b,f), and the shape of the velocity curves was nearly identical in both fields and also to that in the N field (not shown). The inter-trial variability of the output forces also decreased considerably from the first training set (Fig 3c,g) to the last (Fig 3d,h). Unlike the velocity curves, however, the output forces clearly diverged towards two different patterns (Fig 3d,h). By the end of training, the RC subject could compensate for the two fields by generating two distinct patterns of output forces that resembled the behavior of the IRC-Va and IRC-Vr subjects in the corresponding force fields.

Comparable trends were seen in the representative URC subject. The inter-trial variability in velocity and force profiles decreased substantially from the first (Fig 4a,c,e,g) to the last training set (Fig 4b,d,f,h). The URC subject learned to generate different force output patterns that resulted in increasingly stereotypical elbow movements in the two fields, even though the color cues had no fixed relationship with the force fields.

Time course of improvements in performance across training sets

A trial was scored as an error if a subject did not move between the start and target circles within a 300-400ms movement-time interval or stay in the target for 200ms. Error rates pooled across extension and flexion movements were high during the first training set in the RC subject (Fig 5a,b) and especially the URC subject (Fig.5e,f). However, they declined sharply in the second training set of the first daily session in the RC subject, and continued to decline at a slower rate across the remaining training sets (Fig. 5a,b). Error rates were greater at all times for the URC subject (Fig.5e,f). Error rates were modestly but systematically higher in the Va field than the Vr field for both subjects.

We quantified the velocity variability (Fig 5c,d,g,h) by calculating their norm, defined as the summed squared deviation of the velocity curve for each fielded trial at each 5ms interval, from the mean velocity curve of all baseline N-field trials collected across all 10 days for that subject. Mean velocity variability was calculated from all trials in each 4-trial block (solid squares) and training set (open squares), including successes and errors.

For the RC subject, single-trial velocity variability decreased abruptly from the first to the second training set, especially in the Vr field, and continued to decrease gradually across training sets (Fig. 5c,d). Variability was somewhat higher in the Va field than in the Vr field throughout all training sets. Similar trends were also seen for the URC subject, although the decrease in velocity variability (Fig 5g,h) was more gradual and less extensive across sets and sessions than the RC subject.

Mean velocity curves: use of explicit and implicit information provided by context cues

Figures 6-8 show the mean velocity curves, averaged across all trials including successes and errors, for the representative subjects during extension movements in fielded and catch trials in the first training set (thick solid lines), the last training set (thin solid lines), and all baseline N-field trials (dashed lines)..

Despite a considerable decrease in inter-trial velocity variability from the first to the last training set, the mean velocity curve of the IRC-Va subject in Va-field trials was similar to that of N-field trials throughout training (Fig 6a). The velocity curve of catch trials in the first or last trial of a 4-trial block during the first training set showed a truncated initial component

followed by a second, delayed peak (Fig 6b,c, thick line). The initial truncated response showed that the subject was already adjusting their motor output to compensate for the Va field after only a few trials. The delayed peak likely represented a rapid feedback-mediated correction for the unexpected absence of the Va field. Similar catch-trial responses persisted during the last training session (Fig 6b,c, thin lines).

Corresponding results were seen in the IRC-Vr subject (Fig. 6d-f). Mean velocity curves during Vr-field trials were similar to those of N-field trials (Fig. 6d). When the subject encountered a catch trial, the movements were of high velocity during both the first and last training sets (Fig. 6e,f).

These results showed that the IRC subjects quickly began to anticipate and compensate for the Va and Vr fields after only a few trials in the first training set, and continued to improve with further training. The kinematics of fielded and catch trials did not change between monitor colors (data not shown). In contrast, the behavior of the representative RC and URC subjects was more complex.

During the first training set, movements of the RC subject showed slightly higher initial velocities and more asymmetric velocity curves on average in the Va- and Vr-field trials (Fig 7a,d, thick lines; c.f. Fig 3a,e) than in N-field trials (Fig 7a,d, dashed lines). By the last training set, mean velocity curves in the fielded trials (Fig 7a,d, thin lines) were essentially identical to that in N-field trials.

In the first training set, the RC subject made a high-velocity movement when a catch trial occurred in the first trial of a block after the monitor changed from green to red (Fig 7e, thick line). This showed that after experiencing only a few block transitions, the subject had already begun to associate a red monitor color with the Vr field. The peak velocity was even larger in catch trials in the last trial of a 4-trial block in the first training set (Fig 7f, thick line), indicating further short-term adaptation after performing three or more prior trials in the Vr field. In the last training set, the difference in the high-velocity movements between catch trials in the first and last trial of a red color-cued block were smaller (Fig 7e,f, thin lines), suggesting more consistent performance and less short-term adaptation during a block.

Catch-trial movements of the RC subject in the first trial of a block after the monitor changed from red to green during the first training set were slightly faster than in normal N-field trials and required a delayed corrective response (Fig 7b, thick line). This may have reflected an effect carried over from the preceding block of Vr-field trials. However, if the subject had not adjusted their motor output from the preceding Vr-field trials when the monitor color changed, they would have produced a very high-velocity movement (c.f. Fig 7f, thick line). Instead, the velocity profile showed that the subject was already learning the association between the green context cue and the Va field in the first training set, but their motor output was still not fully appropriate for the Va field.

Catch-trial movements in the last trial of a 4-trial block cued by a green monitor in the first training set (Fig.7c, thick line) were significantly slower than in catch trials in the first trial of the block (Fig 7b, thick line). This indicated considerable short-term adaptation after only three or more prior trials in the Va field. By the last training set, catch-trial kinematics in the first and last trial of a 4-trial Va block were much more similar. This indicated that the subject had learned to associate the green context cue with the Va field and that their behavior had become more stereotyped.

All other RC subjects showed similar trends. Catch-trial results suggest that they learned the reliable association between color cues and force fields during the first training set and quickly began to use the cues to modify their motor output in anticipation of the expected force field at the start of each 4-trial block. In later training sets, the subjects generated increasingly stereotyped motor outputs to compensate for each field.

In the representative URC subject, the mean velocity profiles for Va- and Vr-field trials differed from each other in the first training set (Fig. 8a,d, thick lines). By the last training set, however, they were nearly identical (Fig. 8a,d, thin lines), showing that the subject had learned to make movements with stereotypical kinematics in the two fields after 10 days of training despite the unreliable context cues.

When the URC subject encountered a catch trial at the start of a Vr-field block in the first training set, the movements were too slow and required a delayed correction (Fig. 8e, thick line). This indicated that the URC subject had not begun to anticipate the onset of a Vr field

block, unlike the RC subject (c.f. Fig. 7e). In contrast, when the catch trial occurred at the end of a Vr-field block in the first training set, the response was a high-velocity movement (Fig 8f, thick line), indicating a striking short-term learning effect of three or more prior Vr trials irrespective of the color of the context cue.

When the URC subject encountered a catch trial at the start of a Va block in the first training set, the mean movement velocity was slightly slower and of longer duration than during N-field trials (Fig. 8b, thick line). Catch trials at the end of a Va-field block in the first training set showed an appropriate adjustment of motor output following 3 or more Va trials (Fig 8c, thick line).

In the last training set, the catch-trial movements of the URC subject at the start of Va and Vr blocks were nearly identical (Fig 8b,e, thin lines). This was strikingly different from the RC subject (Fig 7b,e, thin lines). Like the RC subject however, catch trials at the end of the blocks in the last training set resulted in very different movement kinematics between the Va- and Vr-field blocks for the URC subject (Fig. 8c,f, thin lines).

The data in Fig. 8 were pooled across all blocks with either monitor color. When the data are subdivided according to monitor color in each block, the results are similar (data not shown). This indicated that the subject did not alter their motor output in any systematic way as a function of the color of the unreliable context cue.

In URC subjects, the change in monitor color at the start of a trial block may or may not be accompanied by a change in field. As a result, the subjects might have continued to anticipate the same field encountered in the previous block. This raises the possibility that the mean catch-trial velocity curves of the URC subject at the start of a block may be an artifact of averaging motor responses appropriate for the two opposite fields.

To test this possibility, we separated the first trials of each 4-trial block according to the field in the previous block, pooled across monitor colors (Fig 9). In the first training set, there were clear differences in the movements depending on the combination of force fields encountered at the transition between blocks that were usually consistent with a carry-over of the motor response appropriate to the previous block of trials to the first trial of the next block (Fig 9). This was particularly clear in the URC subject after they had just completed a block of Va-

field trials (Fig 9a-c, thick lines). If the next block started with a catch trial, the movement was slower than in normal N-field trials (Fig 9a). If the first trial was another Va-field trial, the movement was slightly faster than in N-field trials (Fig 9b). Finally, if the first trial was a Vr-field trial, the movement was initially much slower than in N-field trials (Fig 9c) and even slower than in a catch trial (Fig 9a). This likely reflected the combined effect of a carry-over of the motor output response appropriate to a Va field and the presence of the Vr field.

The trends were similar in the first training set after completing a Vr block (Fig 9d-f, thick lines). If the first trial at the start of the next block was another Vr-field trial, the movement was only slightly slower than in normal N-field trials (Fig 9f), suggesting that their motor output was approximately appropriate for the Vr field. In contrast, when they encountered a Va-field trial, the movement had a very high peak velocity, presumably because a forceful Vr-appropriate motor output summed with the effect of the Va field (Fig 9e). The only exception were the few catch trials encountered right after the completion of a Vr-field block, whose mean velocity was similar to N-field trials in that particular training set in that subject (Fig 9d).

Overall, the behavior of the URC subject at the transition between blocks in the first training set suggested that they produced a motor output in the first trial after a monitor color change that was often similar to that in the immediately preceding block of trials.

In contrast, the movement velocities of the URC subject were relatively constant across all the same combinations of transitions between blocks in the last training set (Fig 9a-f, thin lines). This suggests that by the end of training, this URC subject had developed a behavioral strategy to deal with their inability to predict the impending field at each block transition. Whenever the monitor changed color, they generated a default motor output to probe the field. That default response resulted in movements that had fairly similar kinematics in catch trials and were relatively resistant to the perturbing effects of Va- and Vr fields (Fig 9a-f, thin lines). In subsequent trials, they adjusted their motor output appropriately to compensate for the field in that block (Fig 8c,f). The large differences in the kinematics of catch trials presented at the end of Va- and Vr-field blocks in the first and last training set, that were similar to that seen in the RC subject, provided further evidence that the URC subject did not compensate for the lack of

reliable context cues solely by stiffening the elbow joint to minimize the effects of the external fields.

Strikingly, every URC subject developed a similar strategy of probing the fields with a default motor response whenever the monitor changed color, and then making the appropriate adjustment in motor output for the remainder of the 4-trial block. The default response emitted by most subjects was similar to that of the representative subject in Fig 8, 9. No subject adopted a strategy of generating a default response appropriate for the Vr field. This is not surprising, since the resulting movement would have been extremely vigorous should the subject have encountered a Va field.

As a result, in their last training set, the mean velocity profile of all URC subjects during catch trials at the start of a block of Va- or Vr-field trials were fairly similar, and also similar to their N-field velocity profiles (Fig 10c,f). In contrast, the mean catch-trial velocities at the end of Va- and Vr-field blocks were quite different and showed that all subjects had made the appropriate adjustment to the fields during the blocks (Fig 10c,f). This was in striking contrast to the other groups, whose mean catch-trial velocity curves were very different in the first trial of Va- and Vr-field blocks, very different from N-field trials, and showed little change in last-trial catch trials (Fig 10). The only exception was the RC subjects, who showed a somewhat incomplete recall of the Vr-appropriate response in catch trials at the start of Vr-field blocks, and further adjustment during the rest of the block (Fig 10e). The probability of successful completion of catch trials also varied across fields and groups, and provided further evidence for a default strategy by URC subjects in the first trial of a block (see Supplemental Material).

The velocity profiles in normally-fielded trials in the last training set are also informative. They were very similar in the first trial and remaining trials of each block in each field for all four groups (Fig 11). In particular, the movements of URC subjects were only modestly perturbed whether they encountered a Va or Vr field in the first trial of a block, even though they could not predict what field they would encounter (Fig 11c,f).

The forces exerted by the subjects on the handle of the manipulandum provide more insight. The initial force output of the IRC-Va and IRC-Vr subjects in catch trials was appropriate to the Va and Vr field respectively, was followed by delayed corrective adjustments, and was

identical for catch trials in the first and last trial of a block (Fig 12a,d). The initial force outputs of RC subjects were also field-appropriate (Fig 12b,e) and similar for catch trials in the first and last trials of Va-field blocks (Fig 12b). In Vr-field blocks, the forces in catch trials at the start of the block were not as large as at the end of the block, indicating further output adjustments still occurred during a Vr-field block in the last training set (Fig 12e; c.f. Fig 10e). In contrast, the output forces generated by URC subjects during catch trials at the start of Va- and Vr-field blocks were very similar, and nearly identical to those recorded during baseline N-field trials (Fig 12c,f), but showed field-appropriate adjustments at the end of a block (Fig 12c,f).

In normally-fielded trials, all groups generated force outputs that were field-appropriate, very similar in the first trial and the remaining trials of each block, and very different from baseline N-field trials (Fig 13). The only exception is that the initial part of the force profiles of URC subjects in the first trials of a block showed a small delay compared to later trials in the block. This is further evidence that URC subjects could not make a complete field-appropriate predictive adjustment to their initial motor output in the first trial of each block, but that they could make rapid adjustments to their output during the first trial, and then made appropriate predictive adjustments in later trials of each block.

Measures of performance across training sets: Group data

We used ANOVA to assess the effect of the main task factors (context cue color, force fields) on the error rates and velocity variability of all subjects in each group, across all trials (extension, flexion, successes, errors). RC and URC subjects did 32 4-trial blocks of both Va and Vr fields in each training set, whereas IRC-Va and IRC-Vr subjects did 64 blocks of only Va or Vr fields in each set. For these analyses, we used only the 32 blocks in each training set during which the monitor was green for IRC-Va subjects and red for IRC-Vr subjects, to compare equal numbers of trials with the same combination of field and context cue as in RC subjects. Comparison of the performance of IRC subjects in blocks with green and red monitor colors showed that there was no significant difference ($p > 0.05$) for the main effect of color on both error rates (IRC-Va, $F_{1,5} = 0.104$; IRC-Vr, $F_{1,5} = 0.008$) and velocity variability (IRC-Va, $F_{1,5} = 0.031$; IRC-Vr, $F_{1,5} = 0.221$).

Similarly, monitor color had no significant effect on the velocity variability of URC subjects in either force field (V_a , $F_{1,5} = 4.141$; V_r , $F_{1,5} = 3.478$), or on error rates in the V_r field ($F_{1,5} = 2.518$). The only significant effect of color was on the error rate in V_a -field blocks in URC subjects ($F_{1,5} = 10.706$, $p=0.022$). Overall, these results suggest that the monitor color had little systematic effect on the performance of URC subjects, allowing us to pool the URC data recorded in a given field when the monitor was either color. In contrast, there was a highly significant color effect ($p<0.05$) on both error rates (color, $F_{1,10} = 15.234$; color-group interaction, $F_{1,10} = 17.807$) and velocity variability (color, $F_{1,10} = 10.960$; color-group interaction, $F_{1,10} = 7.945$) between RC and URC groups. This presumably reflected the difference in reliability of the color-field association between the two groups. To confirm this, further analyses were done with respect to force fields.

Most performance errors were due to failure to acquire the target within the 300-400ms movement time window. We calculated the mean error rate for consecutive sequences of 16 successful trials (i.e. four consecutive 4-trial blocks) in each field (Fig 14). Mean error rates (number of error trials per successful trial) decreased rapidly in the two training sets of the first daily session for all groups and declined more slowly across later training sets. Error rates were higher and decreased more slowly in the V_a field (Fig 14a-c) than in the V_r field (Fig 14d-f). RC subjects showed slightly higher error rates in V_a - and V_r -field blocks (Fig 14b,e) in early training sets compared to IRC- V_a and IRC- V_r subjects (Fig 14a,d), but showed similar error rates in each field in later sets. In contrast, URC subjects showed systematically higher error rates than all other groups at all times in both fields (Fig 14c,f).

Similar trends were seen for velocity variability (Fig 15). IRC- V_a , IRC- V_r and RC subjects showed similar levels and time courses in reduction of variability across training sets. In contrast, URC subjects showed systematically higher velocity variability than the other groups in both fields (Fig 15,c,f).

We fit the learning curves to a double-exponential function of the form

$$f(t) = c_1 \cdot e^{t/\tau_1} + c_2 \cdot e^{t/\tau_2} \quad (1)$$

This analysis confirmed that the performance of RC subjects improved more rapidly than URC subjects during the first 1-2 training days (Fig 14, 15). Note that URC subjects showed

almost no improvement in velocity variability in the Vr field after the first half of the first training set (Fig 15f). IRC-Va subjects adapted to the Va field somewhat more quickly than RC subjects (Fig 14ab; 15a,b) but the velocity variability of IRC-Vr subjects appeared to decline more slowly than RC subjects (Fig 15d,e). However, this was entirely due to one IRC-Vr subject who showed very high variability during the first two training days. The learning curve of the other 5 IRC-Vr subjects was significantly more rapid than the RC subjects (data not shown). Finally, examination of the learning curves at even higher block-by-block resolution showed that intra-day learning and inter-day forgetting was much more prominent in the first 2-3 training days than later days, and varied between subject groups and fields (see Supplemental Material).

All groups, including URC subjects, converged on the same low error rate during the N-field baseline sets of each training day, and showed a gradual decline in velocity variability, whose slope after the first 2-3 training days was similar to that in the Vr field (data not shown). This suggests that after the initial rapid adaptation of the subjects to the Va and Vr fields, they continued to show a general improvement in their ability to make stereotyped movements across all external field conditions in later training days.

The reductions in error rates and velocity variability were closely associated in all groups. The ‘learning curves’ of the velocity variability of only the successful trials across training sets formed nearly horizontal lines (data not shown). This showed that the movement duration constraint imposed to define a successful trial required a movement with a stereotyped velocity profile, and that all subjects became more skilled at producing movements with the required kinematics across different field conditions with practice.

These qualitative differences were supported by statistical analysis of the mean error rate and velocity variability in each training set. There was a significant main effect ($p < 0.05$) of Group on error rates when comparing RC and URC groups with IRC-Va in the Va field ($F_{2,15} = 6.573$) and with IRC-Vr in the Vr field ($F_{2,15} = 12.509$), as well as a significant effect of training set (Va, $F_{19,285} = 73.845$; Vr, $F_{19,285} = 50.133$) and Group-set interactions (Va, $F_{38,285} = 6.457$; Vr, $F_{38,285} = 4.173$). In contrast, there was no significant effect of Group on error rates between RC and IRC-Va alone in the Va field ($F_{1,10} = 1.931$) and between RC and IRC-Vr in the Vr field ($F_{1,10} = 1.313$). There were still significant effects of training set ($F_{19,190} = 25.140$;

$F_{19,190} = 23.918$, respectively) but no significant Group-set interactions ($F_{19,190} = 2.482$; $F_{19,190} = 2.192$, respectively).

Similarly, there was a highly significant main effect of Group on velocity variability between IRC-Vr, RC and URC groups in the Vr field ($F_{2,15} = 10.024$) as well as a significant effect of training set ($F_{19,285} = 21.293$), but no significant Group-set interaction ($F_{38,285} = 0.523$), and no main effect of Group between IRC-Vr and RC alone ($F_{1,10} = 0.428$) (Fig 14e). Finally, although there was a highly significant effect of training set for IRC-Va, RC and URC groups in the Va field ($F_{19,285} = 39.281$) and a highly significant interaction between Group and set ($F_{38,285} = 2.352$), there was no significant main effect of Group ($F_{2,15} = 1.980$), despite the systematically higher velocity variability observed in the Va field in URC subjects (Fig 15).

Error rates decreased significantly in N-field baseline sets across daily sessions ($F_{9,180} = 16.937$), but with no significant main effect of Group ($F_{3,20} = 1.284$) or significant Group-set interaction ($F_{27,180} = 0.998$). Velocity variability also decreased significantly during baseline sets across sessions ($F_{9,180} = 19.227$), with no significant difference between Groups ($F_{3,20} = 0.890$), and no significant Group-set interaction ($F_{27,180} = 1.228$). This indicates that any differences in performance among groups in the training sets cannot be due to inherently different levels of motor skill or motor learning per se.

Use of explicit and implicit information provided by context cues: Group data

The catch trial responses of RC subjects (Fig 7, 10) indicated that they quickly learned to use the explicit field-related information from the reliable context cues to make predictive adjustments to their motor output when the monitor color changed. However, this does not provide a precise measure of how well they switched between the two motor skills in the first trial of a 4-trial block, or whether their performance improved during the remaining trials in each block even in later training stages (e.g., Fig 10d). Furthermore, the systematically poorer performance of URC subjects was based on performance measures averaged over each 4-trial block. Was this poorer performance evident for all trials in each block, or was it primarily due to the inability of URC subjects to predict the nature of the impending field in the first trial after the monitor changed color? Was their poorer performance largely due to their strategy to

emit a default response in the first trial after a color change, while their performance in the remaining trials of a block was more comparable to that of the other groups?

To assess these questions, we compared the data from the first trial position in each block with the remaining trials in each block (Fig 16, 17). Data for the first trial position included the first successful trial in the block as well as all error trials preceding the first successful trial. These data were compared to the data from all subsequent trials needed to complete a 4-trial block, including successful and error trials. Only Va- and Vr-fielded trials were used; catch trials were not included.

IRC-Va and IRC-Vr subjects showed no difference in error rates (Fig 16a,d) or velocity variability (Fig 17a,d) between the first trial position and the remaining trials of each block at any stage in their training. This is to be expected since the distinction between those trials is arbitrary for those subjects.

In contrast, RC subjects showed slightly higher error rates in the first trial position of a block compared to the remaining trials when switching from Vr to Va (Fig 16b) and from Va to Vr (Fig 16e), but only during the first 5-10 training sets. They also showed modestly higher velocity variability in the first trial position of a block, especially Va blocks (Fig 17b,e). These trends show that even though RC subjects quickly recognized the field-predictive information provided by the color cues, their ability to minimize anterograde interference to switch from one procedural skill to the other at each field transition improved more gradually with practice over many training sets.

URC subjects showed the highest error rates (Fig 16c,f) and velocity variability (Fig 17c,f) in the first trial position of a block across all training sets. However, they also showed the largest improvement in performance from the first trial position to all subsequent trials for both field transitions throughout the entire training period. After paying a penalty for the lack of reliable context cues at the start of each 4-trial block, the performance of URC subjects during the remainder of each block was much closer to that of the other groups.

These qualitative differences were supported by statistical analysis. ANOVA was performed on error rates and velocity variability between the first trial position and the remainder of the

block in the Va field for IRC-Va, RC and URC groups and in the Vr field for IRC-Vr, RC and URC groups respectively.

For error rates in both the Va and Vr fields, there was a highly significant main effect of Group (Va, $F_{2,15} = 11.545$; Vr, $F_{2,15} = 28.050$), training set (Va, $F_{19,285} = 67.349$; Vr, $F_{19,285} = 58.439$) and trial position (Va, $F_{1,15} = 204.405$; Vr, $F_{1,15} = 470.629$). Importantly, there were also highly significant interactions between Group and set (Va, $F_{38,285} = 6.736$; Vr, $F_{38,285} = 5.631$) and between Group and trial position (Va, $F_{2,15} = 50.445$; Vr, $F_{2,15} = 84.397$). When the Va-field performance of only IRC-Va and RC was compared, there was no main effect of Group ($F_{1,10} = 2.820$) but there were significant main effects of training set ($F_{19,190} = 23.071$) and trial position ($F_{1,10} = 123.506$) and significant interactions between Group and trial position ($F_{1,10} = 22.874$) but not between Group and training set ($F_{19,190} = 2.891$). Comparing the performance of IRC-Vr and RC in the Vr field, there was no significant main effect of Group ($F_{1,10} = 2.380$), but there were significant main effects of training set ($F_{19,190} = 29.103$) and trial position ($F_{1,10} = 131.703$), and significant interactions between Group and training set ($F_{19,190} = 3.520$) and between Group and trial position ($F_{1,10} = 6.210$).

With respect to velocity variability, there were significant main effects of Group (Va, $F_{2,15} = 4.436$; Vr, $F_{2,15} = 14.007$), training set (Va, $F_{19,285} = 39.339$; Vr, $F_{19,285} = 24.371$) and trial position (Va, $F_{1,15} = 105.351$; Vr, $F_{1,15} = 17.466$), significant Group-training set ($F_{38,285} = 3.077$) and Group-trial position interactions ($F_{2,15} = 49.710$) in the Va field, and significant interactions for Group-trial position ($F_{2,15} = 11.419$) but not for Group-training set ($F_{38,285} = 0.560$) in the Vr field. When URC was removed, there was no significant main effect of Group ($F_{1,10} = 0.007$) but still a significant main effect of training set ($F_{19,190} = 19.488$) and trial position ($F_{1,10} = 24.749$) between IRC-Va and RC in the Va field, as well as a significant interaction for Group-trial position ($F_{1,10} = 17.161$) but not for Group-training set ($F_{19,190} = 2.098$). There was no main effect of Group between IRC-Vr and RC ($F_{1,10} = 0.658$) in the Vr field, a significant main effect of training set ($F_{19,190} = 17.136$), but no main effect of trial position ($F_{1,10} = 1.668$) and no significant interactions for either Group-training set ($F_{19,190} = 0.447$) or Group-trial position ($F_{1,10} = 3.095$).

In summary, the ANOVA results confirm that the URC subjects had higher error rates and velocity variability than the other Groups in the first trial position of each block. In contrast,

the performance of RC subjects was much more similar overall to IRC-Va subjects in the Va field and to IRC-Vr subjects in the Vr field.

DISCUSSION

The task required several kinds of motor skill acquisition

This study involved several different kinds of motor skill acquisition. The first was the skill of performing elbow movements within the time constraints imposed by the task. This was evident even in the N-field baseline sets, in which all subjects showed increasingly stereotyped form and timing of their velocity profiles across the 10 daily sessions. All groups also had to learn the procedural skill of making movements with the same kinematics in one or both of the assistive Va field or resistive Vr field. All groups, including URC subjects, showed predictive changes in motor output consistent with the acquisition of “internal models” of the different dynamical environments (Shadmehr & Brashers-Krug, 1997; Shadmehr & Mussa-Ivaldi, 1994; Wolpert & Kawato, 1998; Haruno et al. 2001).

RC and URC subjects faced the further challenge of learning to perform the precisely timed movements in the two anti-correlated dynamic force-field conditions in an interleaved practice schedule of short 4-trial blocks. This required them to recall and switch rapidly between the two skills with little anterograde and retrograde interference.

Finally, all groups had to learn to recognize the force-field environment in which they would perform movements in each trial block. This was trivial for IRC-Va and IRC-Vr subjects, for whom a black monitor signaled a baseline set in the N-field while a red/green monitor signaled a training set in only the Va or Vr field respectively. This was much more critical for RC and URC subjects for whom the force-field environment changed frequently during the training sets. Those subjects had to learn the contextual information provided by the red and green monitor colors on their own.

This last facet of the task, awareness and recognition of the behavioral relevance of the color context cues, may also involve more cognitive or declarative processes that are known to facilitate motor skill acquisition and performance (Krouchev & Kalaska 2003; Miall et al

2004; Osu et al 2004; Hwang et al 2006; Imamizu et al 2007, 2008; Hinder et al 2008; Werner & Bock 2007). This may involve neural circuits that are at least partially separate from those implicated in more procedural aspects of motor learning and performance (Willingham et al. 2002; Imamizu et al. 2008).

Human subjects can use color context cues to learn two opposite motor skills simultaneously

For RC subjects, the red and green monitor colors provided reliable cues about the nature of the field to be presented in each block of the training set before they made a movement. They used this predictive context information effectively to learn, recall and switch predictively between the two motor skills required to compensate for the opposing viscous force fields, so that their performance in normally-fielded and catch trials in each field converged on those of IRC subjects after the first few training sets. To achieve that performance, the RC subjects had to learn simultaneously the same two opposing motor skills that were learned separately by the IRC-Va and IRC-Vr subjects, while switching between them in short blocks of trials and while performing only half as many successful trials in each field as the IRC subjects.

Furthermore, these different skills were learned at different rates. The acquisition of the procedural motor skills to compensate for the opposing force fields occurred over an extended period of time. This involved learning processes that occurred rapidly during a single 4-trial block in a given field and that dominated task performance during the initial training sets, as well as slower processes that spanned training sets and days (Smith et al. 2006). They recognized and began to use the explicit information about the force fields provided by the monitor colors to make predictive adjustments to their motor output after only a few presentations of the reliable color-field conjunctions in the first training set. Their ability to minimize anterograde and retrograde interference to recall and switch between skills in response to each color change continued to improve with practice over multiple training sets. Even after extensive practice in field switching at the end of the training period, the velocity variability of RC subjects was modestly higher in the first trial of a block than in subsequent trials. This is also evident in the small difference in catch-trial velocities between the first and last trial of a 4-trial block in the Vr field in the last training set. Of the three aspects of force-field compensation in this study, the ability to switch between the appropriate motor skills in

response to a change in context cue color appeared to be learned more slowly than the recognition of the behavioral significance of the context cues and the ability to compensate for the fields themselves.

URC subjects also displayed a substantial degree of adaptation to the two fields despite the unreliable relation between context cues and force fields. To accomplish this multi-skill learning, they appeared to use the implicit context information provided by the color cues about the structure of the task. Specifically, the color cues divided the training set into short 4-trial blocks during which only one field would be encountered. Moreover, a change in monitor color signaled the possibility of a force field change in the upcoming trial. However, the definitive sensory information that identified the nature of the field could only be acquired by performing the first movement of the block, with the exception of infrequent catch trials at the start of a block.

The behavior of the URC subjects suggested that they gradually recognized this implicit information provided by the context cues and used it to develop a behavioral strategy over several training sets. In early training sets, they often showed a carry-over of the motor output from the previous block of trials into the first trial of the next block. By the end of training, however, whenever the monitor changed color, all URC subjects probed the nature of the field by emitting a default motor output in the first trial in a block. These probing responses produced movements with fairly similar kinematics despite the large differences in external forces the subjects encountered in Va- or Vr-field trials or N-field catch trials. This may indicate a strategy of muscle co-contraction to stiffen the elbow joint during the first trial after the monitor color change to minimize the perturbing effect of the unknown field. Alternatively, adaptive changes in reflex gains may have allowed more efficient use of feedback signals from the perturbation experienced early in the movement in the first trial after the color change to make rapid on-line changes in their motor output to compensate for the force field (Akazawa et al 1983; Doemges & Rack 1992; Nicols et al 1999; Franklin et al 2007; Perrault et al 2008; Pruszynski et al 2009; Krutky et al 2010; Shemmel et al 2010). Whatever mechanism(s) they used is not critical to the objectives of this study, but it is clear that the kinematics of their movements in the first trial of a block at the end of training were perturbed much less than one would expect given the magnitude of the force fields.

Nonetheless, the inability of the URC subjects to predict the nature of the field after a context cue color change resulted in significantly higher error rates and velocity variability in Va- and Vr-field trials in the first trials of each block compared to the other subject groups, which persisted across all 10 training days.

The initial default responses clearly allowed the URC subjects to identify the nature of the field in the current 4-trial block, since they all made appropriate changes in their motor output for the remaining trials in the block, resulting in lower error rates and velocity variability. Late in training, the performance of URC subjects in the last three trials of each block approached that of the other three groups, except for higher velocity variability in the Vr field. This is somewhat surprising, since the Vr field is inherently stable and generally easier to learn than the Va field.

The behavioral strategy used by URC subjects appears to be a striking example of “postdictive switching” between motor skills based on the difference between the intended and sensed movement evoked by a motor output command (Milner & Franklin 2005; Imamizu et al. 2007a,b; Imamizu and Kawato, 2008).

Imamizu et al (2007) trained subjects to adapt to two opposite visuomotor rotations of cursor motions during a wrist-finger pointing task in 8 directions. The opposing rotations were applied in 10 alternating blocks of 120 trials in one training session. One group of subjects received explicit verbal instructions about the rotations and how to correct for them at the start of the training session, and at the start of each block of trials. A second group received no explicit instructions and had to discover the nature of the perturbation by performing hand movements and observing the resulting cursor motions. All subjects showed large cursor motion errors at the start of each block and gradual improvement during each block, as well as anterograde interference at the start of each block after each transition between rotation conditions. However, like our RC subjects, their verbally-instructed subjects showed evidence of predictive switching between motor skills in response to the explicit verbal context cues and improved ability to reduce anterograde interference and recall the appropriate motor skill with practice at each block transition. Like our URC subjects, their uninstructed subjects were still able to learn the opposing visuomotor rotations and to switch increasingly effectively between

skills with practice based on sensed errors in the first trials after a transition (“postdictive switching”).

Previous studies of color as a context cue for motor skill acquisition

The present findings are consistent with a study by Wada et al (2003). Although details of the paradigms are quite different, Wada et al (2003) showed that subjects can learn to compensate for rapidly alternating assistive and resistive force fields signaled by color context cues across multiple training days. Also like the present study, they found that subjects appeared to learn how to compensate for each field more quickly than to switch between the two motor skills at each color cue change. However, there were several notable differences in the two studies. First, Wada et al (2003) gave the subjects explicit verbal instructions about the meaning of the colors and the nature of the two opposing fields at the start of training. In contrast, our subjects received no explicit instructions about the color cues or force fields. Explicit knowledge and awareness of the nature of perturbations can facilitate learning (Osu et al. 2004; Hwang et al. 2006; Imamizu et al. 2007; Werner & Bock 2007). Second, the strengths of the Va and Vr fields in their study were substantially weaker (0.16 Nms/rad for both) than in the present study (Va: 1.2 Nms/rad; Vr: 5.0 Nms/rad). As a result, whereas Va fields are inherently unstable, the combined dynamics of the Va-field/arm/manipulandum system was stable in the Wada et al (2003) study and did not require the strong braking forces to slow down the movement that were produced by our subjects. The field strengths were sufficiently modest that Wada et al. (2003) could apply the opposite force field in their catch trials rather than a Null field, as was done here. Nevertheless, this still only produced a 10% difference in peak velocity between Vr- and Va-field catch trials. It is also not clear to what degree this small difference reflected the anticipatory motor adjustments of the subjects for each field, or the physical effects of the unexpectedly-applied opposite force fields themselves since the effect of the two factors will sum to enhance the difference in kinematics between the two sets of catch trials. These various factors suggest that the subjects in the Wada et al (2003) only had to make small adjustments in the magnitude of their net motor output force in the direction of movement in the two fields rather than having to master two opposing dynamical environments, as was the case in the present study.

Osu et al (2004) also reported that subjects could learn to compensate for viscous curl fields that switched between opposite directions in short blocks of trials during whole-arm reaching movements when provided with complex visual cues that included the color of a border displayed on the monitor. Further tests showed that the color cue alone permitted the subjects to adapt to and switch between the two skills.

Imamizu and Kawato (2008) trained subjects in the same visuomotor rotation task with verbal instructions as Imamizu et al (2007). The subjects then performed the task during fMRI recordings. While being scanned, some subjects received only color cues (the color of a central start window) that reliably signaled the direction of the visuomotor rotation (similar to our RC group) or color cues with no reliable relation to the direction of rotation (like our URC group). Consistent with our findings, the subjects that received reliable color cues progressively improved their ability to make predictive switches between the previously learned visuomotor rotations, while the subjects that received unreliable cues nevertheless showed progressive improvements in postdictive switching using sensed errors after a change in visuomotor rotation. Differences in the BOLD activation patterns between the two subject groups implicated separate brain circuits in the predictive versus postdictive switches (Imamizu and Kawato 2008).

Finally, Hinder et al. (2008) found that subjects could use color cues to distinguish between trials that required either a 30° CW or 60° CCW visuomotor dissociation between the direction of isometric forces and resultant cursor motions, presented in random order. Subjects that received reliable color cues reduced the magnitude of errors in the 60° CCW condition but not the 30° CW condition. This suggests that they could discriminate between the two task conditions using the color cues, but could not learn both rotations during a single training period. In contrast, subjects that did not receive color cues showed a reduction of errors in the 60° CCW condition but an increase in directional errors in the 30° CW condition, suggesting a default strategy that migrated toward the mean of the amplitudes of the two different rotations.

In contrast, several other studies have reported that colored context cues are largely ineffective in facilitating multi-skill learning of dynamic force fields or visuomotor dissociations (Gandolfo et al. 1996; Rao and Shadmehr, 2001; Miall et al. 2004; Gupta and Ashe 2007).

This raises the question why color context cues are effective in some studies, such as the present, but ineffective in others.

One likely important factor is that our task comprised many short blocks of trials. This gave the subjects many examples of color-field pairings to learn the nature of the association and the different types of information provided by the context cues. It also gave the RC and URC subjects many opportunities to practice switching between the two skills over many days. This would not be the case in studies that used longer blocks of trials or few exposures to context switches in a classic A-B-A task design during a single training session (Gandolfo et al. 1996; Miall et al. 2004). Even within each block, our subjects had to switch between the current field during movements to the targets and the N-field during the return movements to the start position at the end of each trial.

Furthermore, our task design gave RC and URC subjects a few trials to practice each skill within a block and required them to perform four successful trials before switching fields. This allowed them to use errors from unsuccessful trials to adapt their motor output in subsequent trials in the same field. As a result, both RC and URC subjects showed substantial short-term learning during each trial block in early training sets. Other studies did not appear to require successful performance before switching (Gandolfo et al. 1996; Miall et al. 2004; Rao & Shadmehr, 2001; Gupta and Ashe 2007).

Wada et al (2003) also found that subjects learned to switch between two motor skills more effectively when they switched between them frequently in short blocks of trials rather than infrequently after longer blocks of continuous training in each field. At the other extreme, Osu et al (2004) reported that subjects could not adapt to opposite viscous curl fields that alternated between trials (c.f., Rao & Shadmehr, 2001; Gupta and Ashe 2007), even though they received explicit context cues. In contrast, subjects that performed short blocks of trials in each field adapted to both fields (Osu et al 2004).

However, short trial blocks are not obligatory to learn how to switch predictively between different dynamic motor skills, provided that the subjects are given sufficient practice. Krouchev and Kalaska (2003) trained a monkey to perform elbow flexion-extension movements in 5 successive blocks of 48 trials, during each of which it was exposed to one of 5

different force fields that were reliably associated with a specific monitor color. After performing this task hundreds of times over many months, the monkey was then presented with a modified task in which they had to switch rapidly between Va- and Vr-perturbed movements in blocks of 8 trials, much like the present task. The monkey immediately showed a striking ability to switch predictively between the two anti-correlated motor skills, even though it had never been presented with that particular challenge in its prior training history (Krouchev and Kalaska 2003).

Osu et al (2004) concluded that variable numbers of trials in each block of exposure to the opposing fields was critical for successful simultaneous adaptation. Wada et al (2003) likewise used variable-length blocks of trials. In contrast, our task required a fixed number of four successful trials in each block. Nevertheless, a degree of variability was introduced by the fact that subjects in all groups performed variable numbers of unsuccessful trials in each trial block before completing four successful trials. However, the resulting degree of variability in the number of trials per block was greatest for URC subjects but their overall learning was the slowest of all four Groups.

Wada et al (2003) concluded that simultaneous learning of multiple dynamic skills can be facilitated if the color context cues are sufficiently clear and distinct and the force fields are readily distinguishable. In theory, those conditions would make it easier to acquire the putative “internal models” for each motor skill and to switch between them when given the appropriate contextual information (Wada et al. 2003; Wolpert and Kawato, 1998; Haruno et al. 2001; Imamizu et al. 2007a,b; Imamizu and Kawato, 2008, 2009).

Our findings support those conclusions. In our task, the color cues were easily detectable and prominent - the monitor background color on which the cursor and targets were presented. Furthermore, with the exception of catch trials, the subjects only experienced the black color associated with a Null field and green and red colors associated with the Va or Vr fields. In contrast, in studies in which color cues were ineffective, the color cues were more subtle changes in the color of the cursor or targets (Rao and Shadmehr, 2001) or less obviously associated with the task, such as the color of the ambient light in the room (Gandolfo et al 1996). Furthermore, in the Rao & Shadmehr (2001) study, the subjects experienced the different color cues during an initial familiarization session in a Null field before being

exposed to the two opposing force fields. This might have further reduced their task relevance during the subsequent training period.

The relatively strong assistive and resistive viscous force fields applied in the direction of single-joint elbow movements in our study were also simple and easily discriminable. The same may not be the case for viscous curl fields applied perpendicular to the direction of reaching movements (Rao & Shadmehr, 2001; Gupta and Ashe 2007), especially if applied during movements in many different reaching directions (Gandolfo et al. 1996). The associated changes in motor output during the single-joint elbow movements in our study may also be simpler to learn than motor skills required to compensate for viscous curl fields during multi-joint reaching movements. Nevertheless, color context cues can facilitate the simultaneous adaptation to opposing viscous curl fields during whole-arm reaching movements in multiple directions in the appropriate task conditions (Osu et al. 2004).

Summary

This study showed that arbitrary colors can be very effective context cues to facilitate the simultaneous learning of two anti-correlated procedural motor skills. These findings also emphasize that switching between different motor skills is itself a motor skill that must be learned and has its own sets of conditions to facilitate that learning. The classic A-B-A task paradigm in which subjects perform lengthy blocks trials in each condition may optimize the learning of each skill within a block, but is sub-optimal for retention, recall and switching between each skill.

ACKNOWLEDGEMENTS:

Support: This study was supported by a Canadian Institutes for Health Research operating grant and a Human Frontiers Science Program team grant (JK), and by a postdoctoral fellowship (NK), a graduate studentship (TA) and an infrastructure grant to the Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central from the Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ).

Contributions: TA, NK and JK contributed equally to the conception and design of this study and to all data analyses. TA recruited subjects, coordinated training sessions and collected all the data. NK was responsible for programming. TA and JK wrote the manuscript.

BIBLIOGRAPHY

Addou T, Krouchev N, Kalaska JF. Can visual cues facilitate simultaneous learning of multiple force fields? *Soc Neurosci Abstr* 31, 2005.

Akazawa K, Milner TE, Stein RB. Modulation of reflex EMG and stiffness in response to stretch of human finger muscle. *J Neurophysiol* 49-16-27, 1983.

Brashers-Krug T, Shadmehr R, Bizzi E. Consolidation in human motor memory. *Nature* 382: 252-255, 1996.

Caithness G, Osu R, Bays P, Chase H, Klassen J, Kawato M, Wolpert DM, Flanagan JR. Failure to consolidate the consolidation theory of learning for sensorimotor adaptation tasks. *J Neurosci* 24: 8662-8671, 2004.

Conditt MA, Gandolfo F, Mussa-Ivaldi FA. The motor system does not learn the dynamics of the arm by rote memorization of past experience. *J Neurophysiol* 78: 554-560, 1997.

Cothros N, Wong J, Gribble PL. Distinct haptic cues do not reduce interference when learning to reach in multiple force fields. *PLoS ONE* 3: e1990, 2008.

Cunningham HA, Welch RB. Multiple concurrent visual-motor mappings: implications for models of adaptation. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 20: 987-999, 1994.

Davidson PR, Wolpert DM. Motor learning and prediction in a variable environment. *Curr Opin Neurobiol* 13: 232-237, 2003.

Davidson PR, Wolpert DM, Scott SH, Flanagan JR. Common encoding of novel dynamic loads applied to the hand and arm. *J. Neurosci* 25: 5425-5429, 2005.

Del Rey P. Training and contextual interference effects on memory and transfer. *Res Q Exerc Sport* 60: 342-347, 1989.

Doemges F, Rack PM. Task-dependent changes in the response of human wrist joints to mechanical disturbance. *J Physiol* 447: 575-585, 1992.

Flanagan JR, Nakano E, Imamizu H, Osu R, Yoshioka T, Kawato M. Composition and decomposition of internal models in motor learning under altered kinematic and dynamic environments. *J. Neurosci* 19: RC34, 1999.

Franklin DW, Liaw G, Milner TE, Osu R, Burdet E, Kawato M. Endpoint stiffness of the arm is directionally tuned to instability in the environment. *J Neurosci* 27: 7705-7716, 2007.

Fukushi T, Ashe J. Adaptation of arm trajectory during continuous drawing movements in different dynamic environments. *Exp Brain Res* 148: 95-104, 2003.

Gandolfo F, Mussa-Ivaldi FA, Bizzi E. Motor learning by field approximation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 93: 3843-3846, 1996.

Ganguly K, Carmena JM. Emergence of a Stable Cortical Map for Neuroprosthetic Control. *PLoS Biol* 7, 2009.

Gassert R, Dovat L, Ganesh G, Burdet E, Imamizu H, Milner T, Bleuler H. Multi-joint arm movements to investigate motor control with fMRI. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 5: 4488-4491, 2005.

Gribble PL, Mullin LI, Cothros N, Mattar A. Role of cocontraction in arm movement accuracy. *J. Neurophysiol* 89: 2396-2405, 2003.

Gupta R, Ashe J. Lack of adaptation to random conflicting force fields of variable magnitude. *J Neurophysiol* 97: 738-745, 2007

Hall KG, Magill RA. Variability of Practice and Contextual Interference in Motor Skill Learning. *J Mot Behav* 27: 299-309, 1995.

Haruno M, Wolpert DM, Kawato M. Mosaic model for sensorimotor learning and control. *Neural Comput* 13: 2201-2220, 2001.

Hinder MR, Woolley DG, Tresilian JR, Riek S, Carson RG. The efficacy of colour cues in facilitating adaptation to opposing visuomotor rotations. *Exp Brain Res* 191: 143-155, 2008.

Hwang EJ, Donchin O, Smith MA, Shadmehr R. A gain-field encoding of limb position and velocity in the internal model of arm dynamics. *PLoS Biol* 1: E25, 2003.

Hwang EJ, Shadmehr R. Internal models of limb dynamics and the encoding of limb state. *J Neural Eng* 2: S266-278, 2005.

Hwang EJ, Smith MA, Shadmehr R. Adaptation and generalization in acceleration-dependent force fields. *Exp Brain Res* 169: 496-506, 2006.

Imamizu H, Higuchi S, Toda A, Kawato M. Reorganization of brain activity for multiple internal models after short but intensive training. *Cortex* 43: 338-349, 2007.

Imamizu H, Kawato M. Neural correlates of predictive and postdictive switching mechanisms for internal models. *J. Neurosci* 28: 10751-10765, 2008.

Imamizu H, Kawato M. Brain mechanisms for predictive control by switching internal models: implications for higher-order cognitive functions. *Psychol Res* 73: 527-544, 2009.

Imamizu H, Kuroda T, Yoshioka T, Kawato M. Functional magnetic resonance imaging examination of two modular architectures for switching multiple internal models. *J. Neurosci* 24: 1173-1181, 2004.

Imamizu H, Sugimoto N, Osu R, Tsutsui K, Sugiyama K, Wada Y, Kawato M. Explicit contextual information selectively contributes to predictive switching of internal models. *Exp Brain Res* 181: 395-408, 2007.

Karniel A, Mussa-Ivaldi FA. Does the motor control system use multiple models and context switching to cope with a variable environment? *Exp Brain Res* 143: 520-524, 2002.

Krakauer JW. Motor learning and consolidation: the case of visuomotor rotation. *Adv. Exp. Med. Biol* 629: 405-421, 2009.

Krakauer JW, Shadmehr R. Consolidation of motor memory. *Trends Neurosci* 29: 58-64, 2006.

Krouchev NI, Kalaska JF. Context-dependent anticipation of different task dynamics: rapid recall of appropriate motor skills using visual cues. *J. Neurophysiol* 89: 1165-1175, 2003.

Krutky MA, Ravichandran VJ, Trumbower RD, Perreault EJ. Interactions between limb and environmental mechanics influence stretch reflex sensitivity in the human arm. *J Neurophysiol* 103: 429-440, 2010.

Lee J, Schweighofer N. Dual adaptation supports a parallel architecture of motor memory. *J. Neurosci* 29: 10396-10404, 2009.

Miall RC, Jenkinson N, Kulkarni K. Adaptation to rotated visual feedback: a re-examination of motor interference. *Exp Brain Res* 154: 201-210, 2004

Milner TE. Accuracy of internal dynamics models in limb movements depends on stability.

Exp Brain Res 159: 172-184, 2004.

Milner TE, Franklin DW. Impedance control and internal model use during the initial stage of adaptation to novel dynamics in humans. *J. Physiol. (Lond.)* 567: 651-664, 2005.

Mussa-Ivaldi FA. Modular features of motor control and learning. *Curr. Opin. Neurobiol* 9: 713-717, 1999.

Nichols TR, Cope TC, Abelew TA. Rapid spinal mechanisms of motor coordination. *Exerc Sport Sci Rev* 27: 255-284, 1999.

Osu R, Hirai S, Yoshioka T, Kawato M. Random presentation enables subjects to adapt to two opposing forces on the hand. *Nat. Neurosci* 7: 111-112, 2004.

Perrault EJ, Chen K, Trumbower RD, Lewis G. Interactions with compliant loads alter stretch reflex gains but not intermuscular coordination. *J Neurophysiol* 99: 2101-2113, 2008.

Pruszynski JA, Kurtzer I, Lillicrap TP, Scott SH. Temporal evolution of “automatic gain-scaling”. *J Neurophysiol* 102: 992-1003, 2009.

Richter S, Jansen-Osmann P, Konczak J, Kalveram K. Motor adaptation to different dynamic environments is facilitated by indicative context stimuli. *Psychol Res* 68: 245-251, 2004.

Rao AK, Shadmehr R. Contextual cues facilitate learning of multiple models of arm dynamics. *Soc Neurosci. Abstr.* 27[302.4]. 2001.

Robertson EM, Pascual-Leone A, Miall RC. Current concepts in procedural consolidation. *Nat. Rev. Neurosci* 5: 576-582, 2004.

Roller CA, Cohen HS, Kimball KT, Bloomberg JJ. Variable practice with lenses improves

visuo-motor plasticity. *Brain Res Cogn Brain Res* 12: 341-352, 2001.

Scheidt RA, Conditt MA, Secco EL, Mussa-Ivaldi FA. Interaction of visual and proprioceptive feedback during adaptation of human reaching movements. *J. Neurophysiol* 93: 3200-3213, 2005.

Scott SH. Optimal strategies for movement: success with variability. *Nat. Neurosci* 5: 1110-1111, 2002.

Shadmehr R, Brashers-Krug T. Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *J. Neurosci* 17: 409-419, 1997.

Shadmehr R, Moussavi ZM. Spatial generalization from learning dynamics of reaching movements. *J. Neurosci* 20: 7807-7815, 2000.

Shadmehr R, Mussa-Ivaldi FA. Adaptive representation of dynamics during learning of a motor task. *J. Neurosci* 14: 3208-3224, 1994.

Shadmehr R. Generalization as a behavioral window to the neural mechanisms of learning internal models. *Hum Mov Sci* 23: 543-568, 2004.

Shadmehr R, Smith MA, Krakauer JW. Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control. *Annu. Rev. Neurosci* 33: 89-108, 2010.

Shea CH, Kohl RM. Specificity and variability of practice. *Res Q Exerc Sport* 61: 169-177, 1990.

Shemmel J, Krutky MA, Pearreault EJ. Stretch sensitive reflexes as an adaptive mechanism for maintaining limb stability. *Clin Neurophysiol* 121: 1680-1689, 2011.

Smith MA, Ghazizadeh A, Shadmehr R. Interacting adaptive processes with different

timescales underlie short-term motor learning. *PLoS Biol* 4: e179, 2006.

Thoroughman KA, Shadmehr R. Electromyographic correlates of learning an internal model of reaching movements. *J. Neurosci* 19: 8573-8588, 1999.

Thoroughman KA, Taylor JA. Rapid reshaping of human motor generalization. *J. Neurosci* 25: 8948-8953, 2005.

Todorov E, Jordan MI. Optimal feedback control as a theory of motor coordination. *Nat Neurosci* 5: 1226-1235, 2002.

Tong C, Flanagan JR. Task-specific internal models for kinematic transformations. *J. Neurophysiol* 90: 578-585, 2003.

Wada Y, Kawabata Y, Kotosaka S, Yamamoto K, Kitazawa S, Kawato M. Acquisition and contextual switching of multiple internal models for different viscous force fields. *Neurosci. Res* 46: 319-331, 2003.

Wagner MJ, Smith MA. Shared Internal Models for Feedforward and Feedback Control. *J. Neurosci.* 28: 10663-10673, 2008.

Werner S, Bock O. Effects of variable practice and declarative knowledge on sensorimotor adaptation to rotated visual feedback. *Exp Brain Res* 178: 554-559, 2007.

Wainscott SK, Donchin O, Shadmehr R. Internal models and contextual cues: encoding serial order and direction of movement. *J. Neurophysiol* 93: 786-800, 2005.

Wigmore V, Tong C, Flanagan JR. Visuomotor rotations of varying size and direction compete for a single internal model in motor working memory. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 28: 447-457, 2002.

Willingham DB, Salidis J, Gabrieli JDE. Direct comparison of neural systems mediating conscious and unconscious skill learning. *J. Neurophysiol* 88: 1451-1460, 2002.

Wolpert DM, Kawato M. Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural Netw* 11: 1317-1329, 1998.

Woolley DG, Tresilian JR, Carson RG, Riek S. Dual adaptation to two opposing visuomotor rotations when each is associated with different regions of workspace. *Exp Brain Res* 179: 155-165, 2007.

FIGURE LEGENDS

Figure 1

Task apparatus. Subjects sat with their right arm abducted in the horizontal plane at shoulder level to rest their forearm on the handle of a torquable robotic manipulandum. They made flexion or extension movements of their elbow to displace a cursor on a monitor screen between a central starting target window and a target at either 45° to the left (flexion) or right (extension) of the central starting position. The background color of the monitor changed in different task conditions. During null (N)-field baseline trial sets, the monitor background color was black. During training sets, subjects made elbow movements against either a velocity-dependent resistive viscous (Vr) force field or an assistive viscous (Va) force field. The monitor background color alternated between red and green every block of four successful trials in the training sets. The utility of the monitor color as a context cue about the nature of the force field presented during each block of 4 trials differed for different groups of subjects. See text for details.

Figure 2

Single-trial velocity profiles (A, B, E, F) and force profiles (C, D, G, H) from a representative IRC-Va subject (A-D) and a representative IRC-Vr subject (E-H) during the final N-field baseline set (A, C, E, G) and the last training set (B, D, F, H). During the training sets, the IRC-Va subject encountered only the Va field, while the IRC-Vr subject encountered only the

V_r field. Data are shown only for elbow extension movements, and are aligned to the detected onset of movement within the start window (Reaction Time; time 0) after the appearance of the target window. All elbow-extension trials are shown, including successful trials and errors. Note the different force scales (C, D, G, H).

Figure 3

Single-trial velocity profiles (A, B, E, F) and force profiles (C, D, G, H) from a representative RC subject during the first training set (A, C, E, G) and the last training set (B, D, F, H). Trials were separated into blocks performed in the V_a field (A-D) and V_r field (E-H). All elbow-extension trials are shown, including successful trials and errors. Note that the velocity and force traces are flat during the center-hold period prior to the onset of movements (time 0) after the appearance of the target windows. This indicates that the RC subject did not attempt to probe the nature of the impending force field by making small movements during the center-hold period.

Figure 4

Single-trial velocity profiles (A, B, E, F) and force profiles (C, D, G, H) from a representative URC subject during the first training set (A, C, E, G) and the last training set (B, D, F, H). Same format as Figure 3. Note that the velocity and force traces are flat during the center-hold period prior to the onset of movements (time 0) after the appearance of the target windows. This indicates that the URC subject did not attempt to probe the nature of the impending force field by making small movements during the center-hold period, either early in training or at the end of training.

Figure 5

Time course of improvement in performance of the representative RC subject (A-D) and URC subject (E-H) in the V_a field (A, C, E, G) and V_r field (B, D, F, H), averaged for both extension and flexion movements, across all 20 training sets. The RC subject showed a progressive decrease in the error rate, calculated as the number of error trials per successful trial, across sets (A, B), and in the variability of the velocity profiles, including both successful and error trials (C, D). Velocity variability was calculated for each 4-trial block (small

squares) as well as for each training set (open squares; thin lines show s.d.). Both error rates and velocity variability of the URC subject were systematically higher and showed greater within- and across-set variability in both fields compared to the representative RC subject.

Figure 6

Mean velocity profiles for elbow extension movements made by the representative IRC-Va subject in Va-field trials (A-C) and the representative IRC-Vr subject in Vr-field trials (D-F), in the first training set (thick solid lines), the last training set (thin solid lines) and all baseline N-field sets (dashed lines). Mean velocity profiles were generated using all trials, including both successful and error trials. Separate mean velocity profiles were calculated for normally-fielded trials (A, D), and for catch trials presented in the first trial of a 4-trial block immediately after the change in the color of the context cue (B, E), or the last trial of a 4-trial block (C, F).

Figure 7

Mean velocity profiles of the representative RC subject in Va-field trial blocks (A-C) and Vr-field trial blocks (D-F), in the first training set (thick solid lines), the last training set (thin solid lines) and all baseline N-field sets (dashed lines). Same format as Figure 6.

Figure 8

Mean velocity profiles of the representative URC subject in Va-field trial blocks (A-C) and Vr-field trial blocks (D-F), in the first training set (thick solid lines), the last training set (thin solid lines) and in all baseline N-field sets (dashed lines). Same format as Figure 6.

Figure 9

Mean velocity profiles of the representative URC subject during the first trial after a change in color context cue in the first training set (thick solid lines), the last training set (thin solid lines), as well as the mean velocity curve averaged across all baseline N-field sets (dashed lines). Trials are sorted according to the nature of the field encountered in the first trial of a 4-trial block after completing a block of Va-field (A-C) or Vr-field (D-F) trials, including catch trials (A, D), Va-field trials (B, E) and Vr-field trials (C, F). In some cases, the field changed

when the context cue color changed at the start of a 4-trial block (C, E) and in other cases the field did not change (B, F).

Figure 10

Mean velocity profiles in catch trials encountered in the first trial (thick solid lines) and the last trial (thin solid lines) of a 4-trial block of Va-field (A-C) and Vr-field (D-F) trials during the last training set, as well as the mean velocity curve averaged across all baseline N-field sets (dashed lines), for all subject groups.

Figure 11

Mean velocity profiles in normally-fielded trials in the first trial (thick solid lines) and the remaining trials (thin solid lines) of a 4-trial block of Va-field (A-C) and Vr-field (D-F) trials during the last training set, as well as the mean velocity curve averaged across all baseline N-field sets (dashed lines), for all subject groups.

Figure 12

Mean force profiles in the same catch trials in the last training set and in all baseline N-field sets shown in Figure 10. Same format as Figure 10.

Figure 13

Mean force profiles in the same normally-fielded trials in the last training set and in all baseline N-field sets shown in Figure 11. Same format as Figure 11.

Figure 14

The time course of changes in the error rate across training sets in Va-field trials (A-C) and Vr-field trials (D-F), for IRC-Va (A), IRC-Vr (D), RC (B, E) and URC (C, F) subjects. Each solid circle is the mean error rate for consecutive sequences of 16 successful trials (e.g. four consecutive 4-trial blocks) in the corresponding field. Solid line – the best-fit two-exponent function for each distribution of data. The equation in each figure provides the parameters of the best-fit function.

Figure 15

The time course of changes in the velocity variability across training sets in Va-field trials (A-C) and Vr-field trials (D-F), for IRC-Va (A), IRC-Vr (D), RC (B, E) and URC (C, F) subjects. Each solid circle is the mean velocity variability for consecutive sequences of 16 successful trials and interspersed error trials (e.g. four consecutive 4-trial blocks) in the corresponding field. Solid line – the best-fit two-exponent function for each distribution of data. The equation in each figure provides the parameters of the best-fit function.

Figure 16

Mean error rates (number of error trials per successful trial) during the first trial of each 4-trial block (dashed lines) and during the remaining trials of each 4-trial block (solid lines), calculated for each training set in Va-field trials (A-C) and in Vr-field trials (D-F), for IRC-Va (A), IRC-Vr (D), RC (B, E) and URC (C, F) subjects.

Figure 17

Mean variability of velocity profiles during the first trial of each 4-trial block (dashed lines) and during the remaining trials of each 4-trial block (solid lines) calculated for each training set in Va-field trials (A-C) and in Vr-field trials (D-F), for IRC-Va (A), IRC-Vr (D), RC (B, E) and URC (C, F), subjects.

Figures:

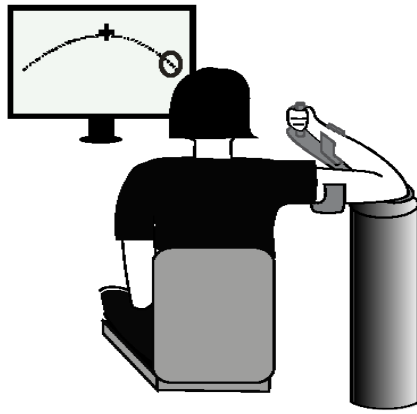


Figure1.Setup

Figure 1

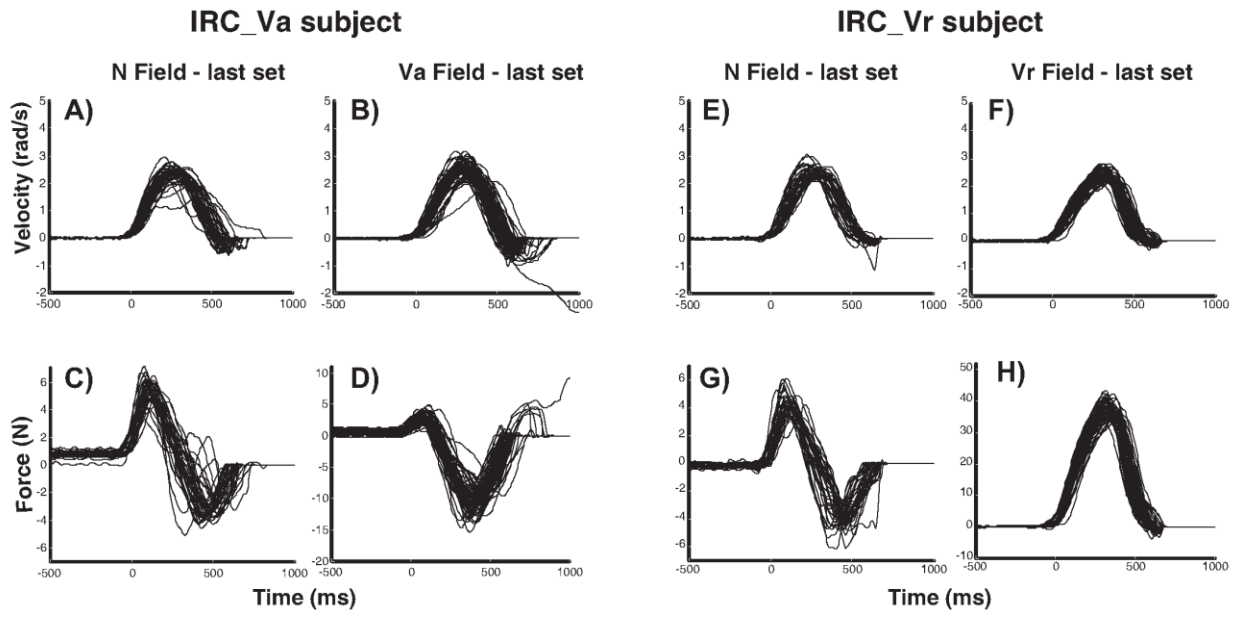


Figure 2

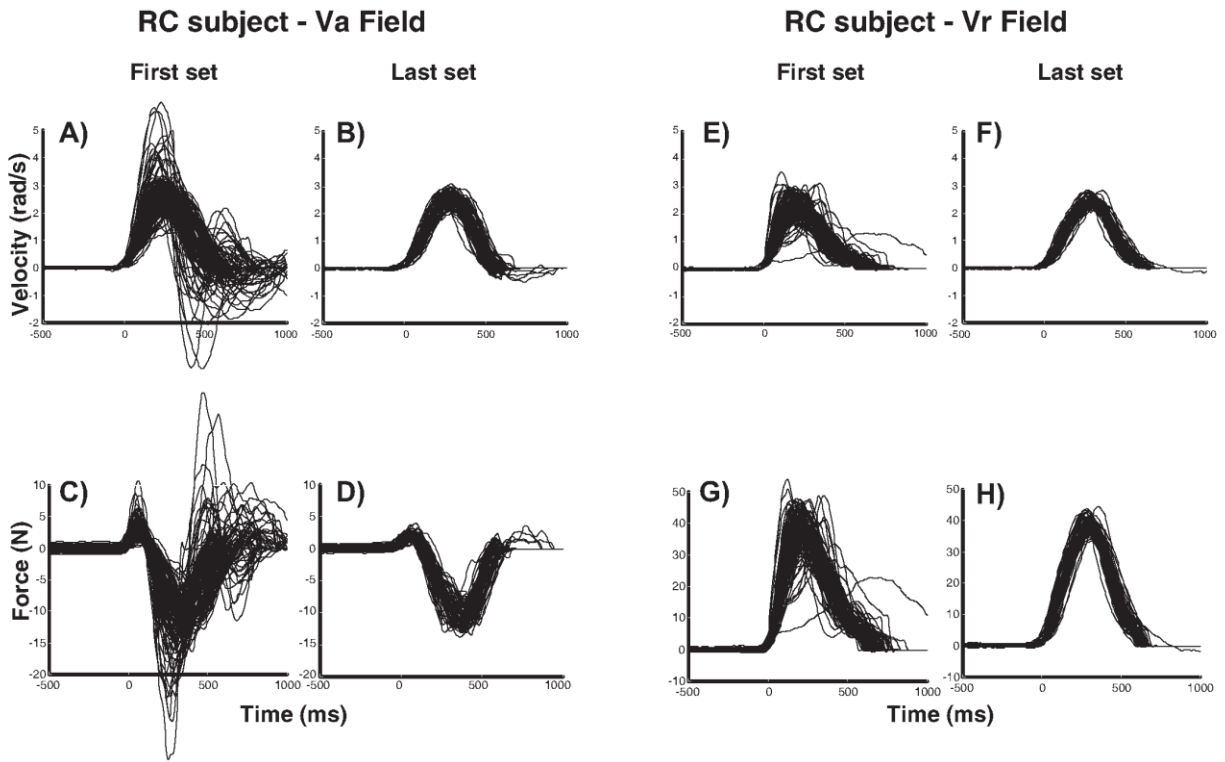


Figure 3

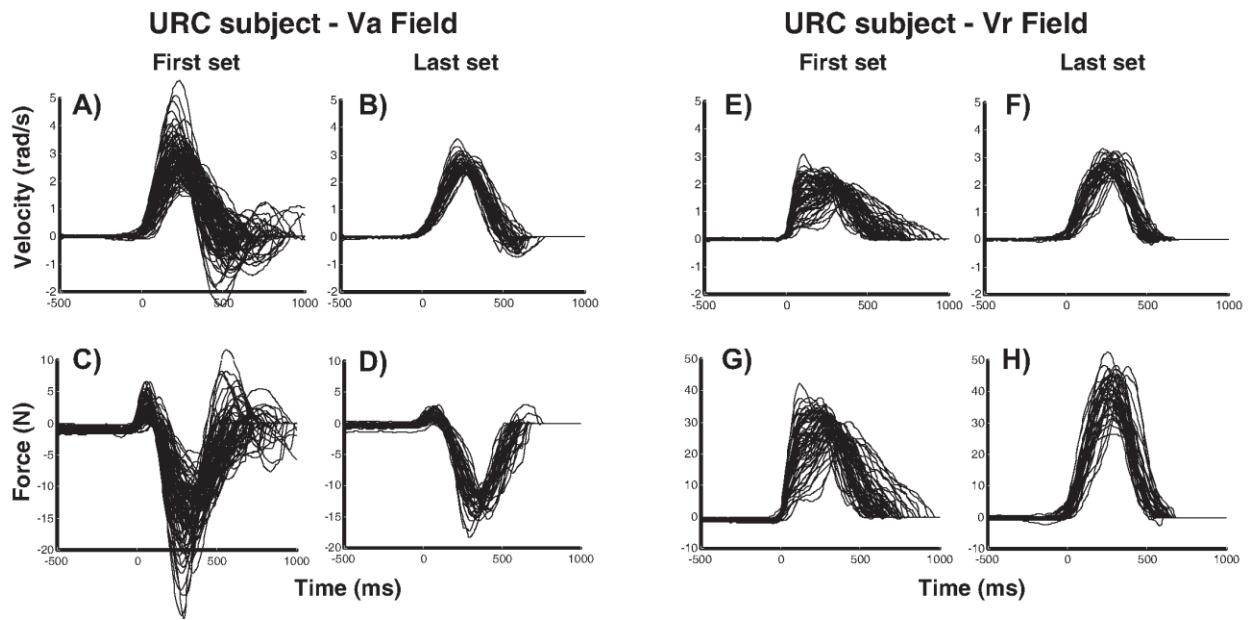


Figure 4

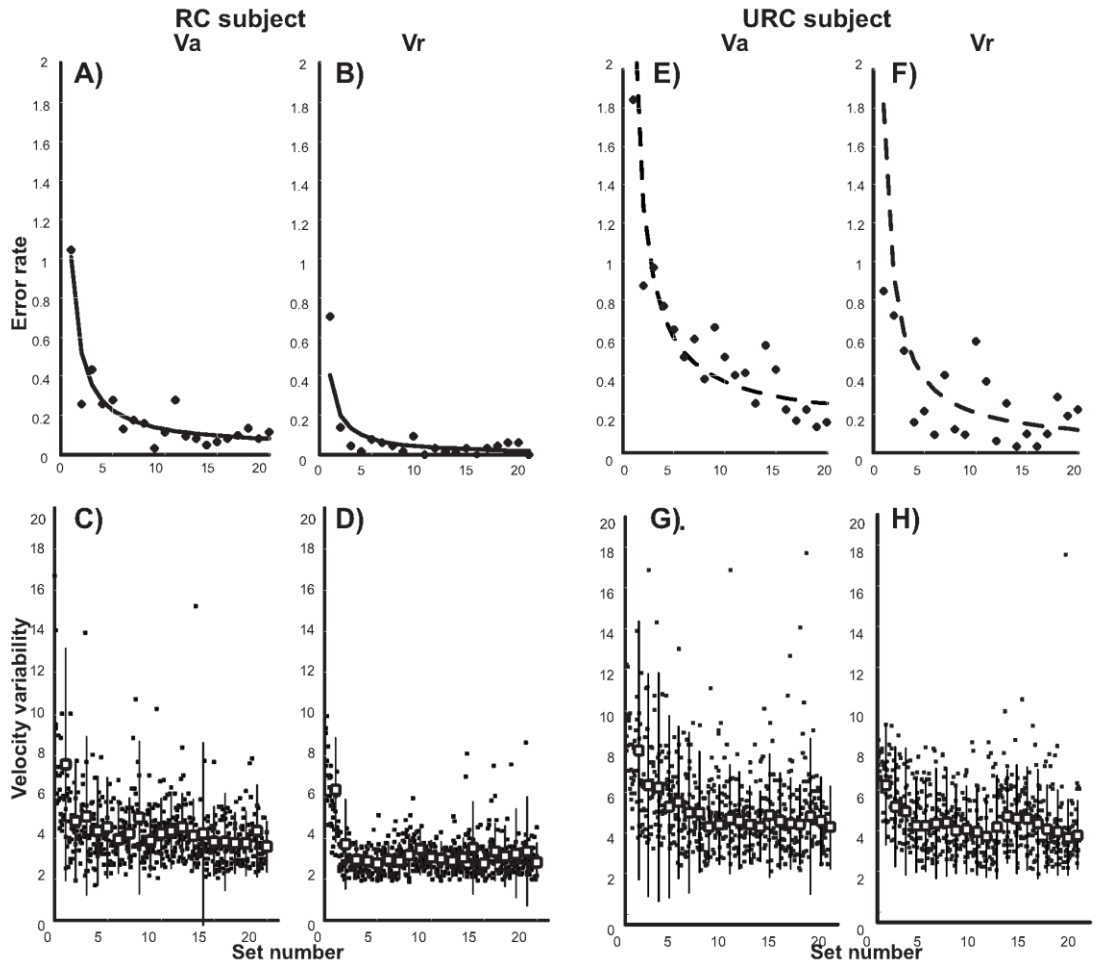


Figure 5

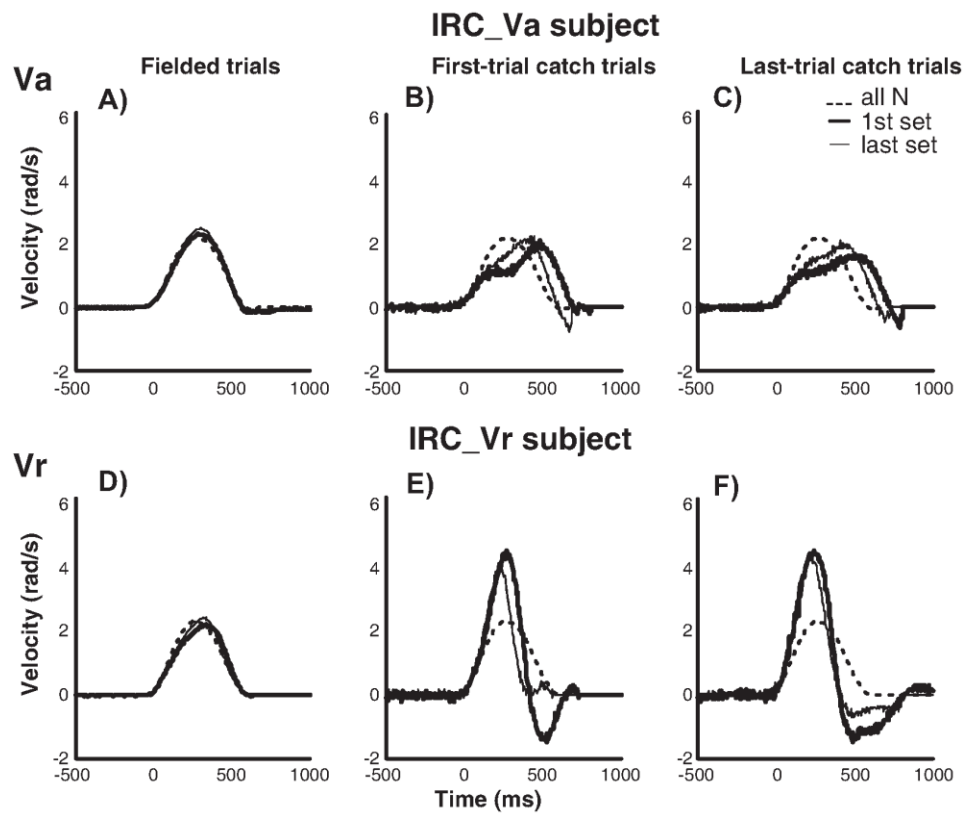


Figure 6

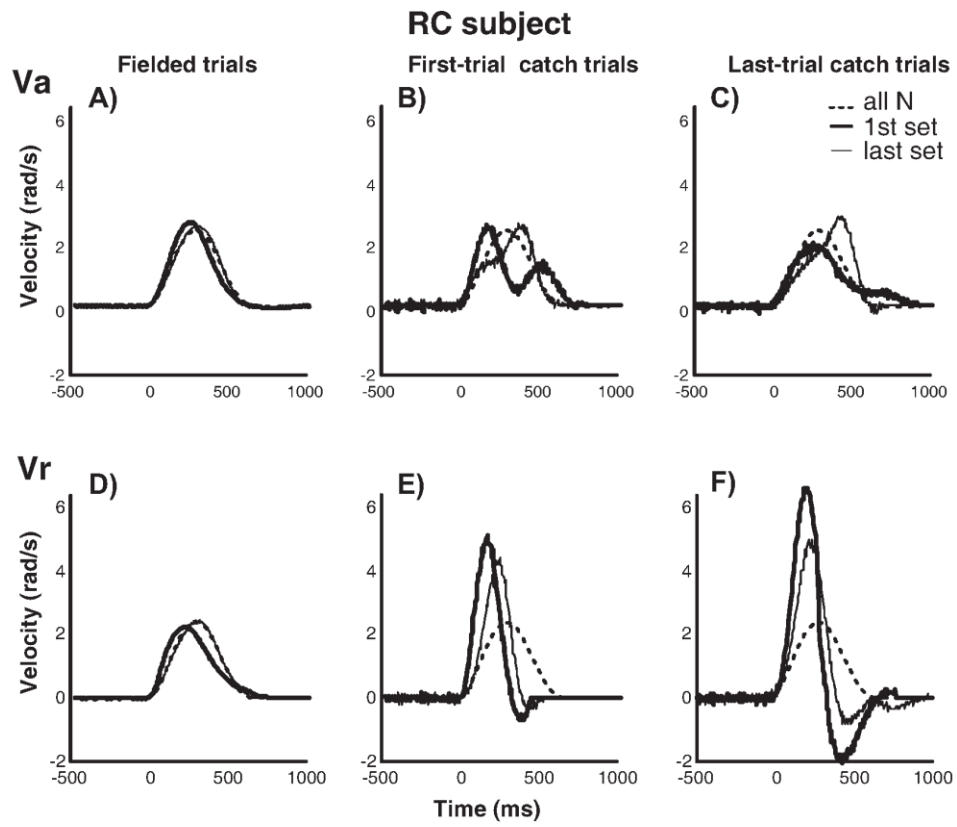


Figure 7

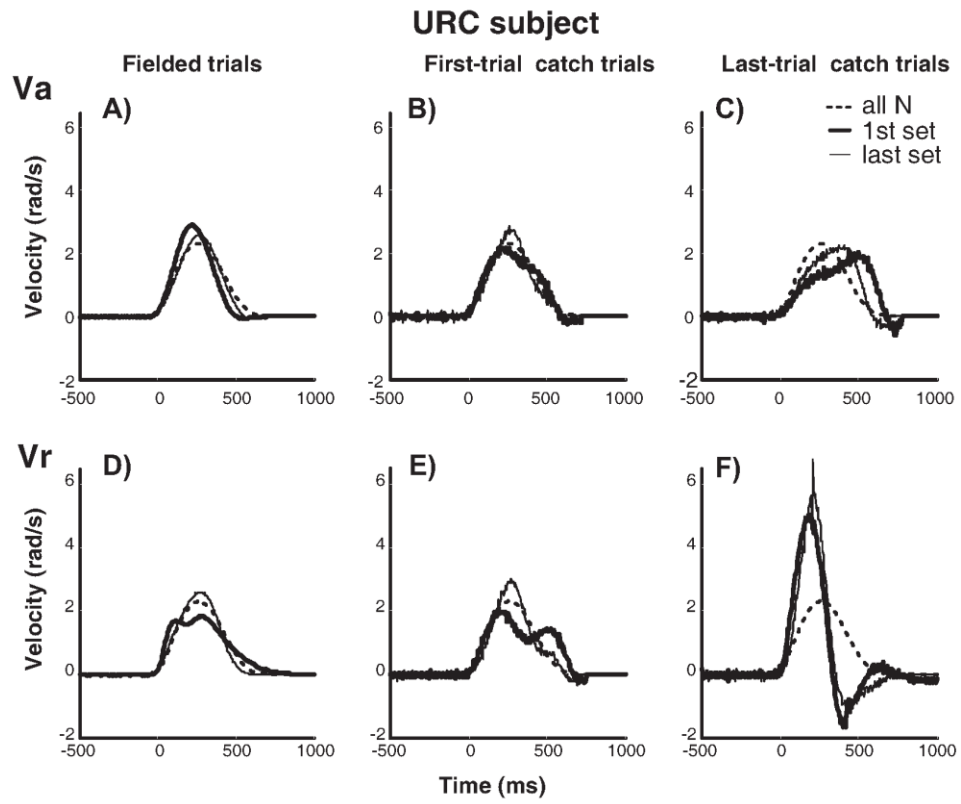


Figure 8

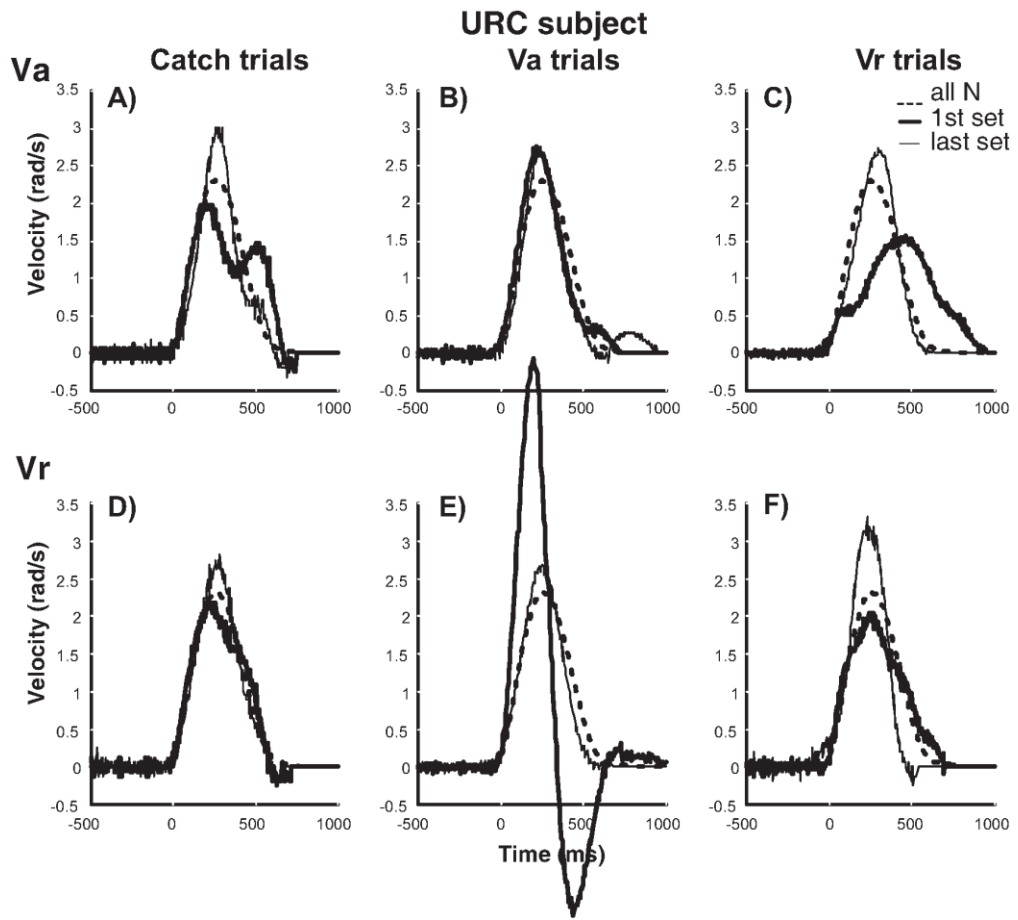


Figure 9

Catch trials - Last training set

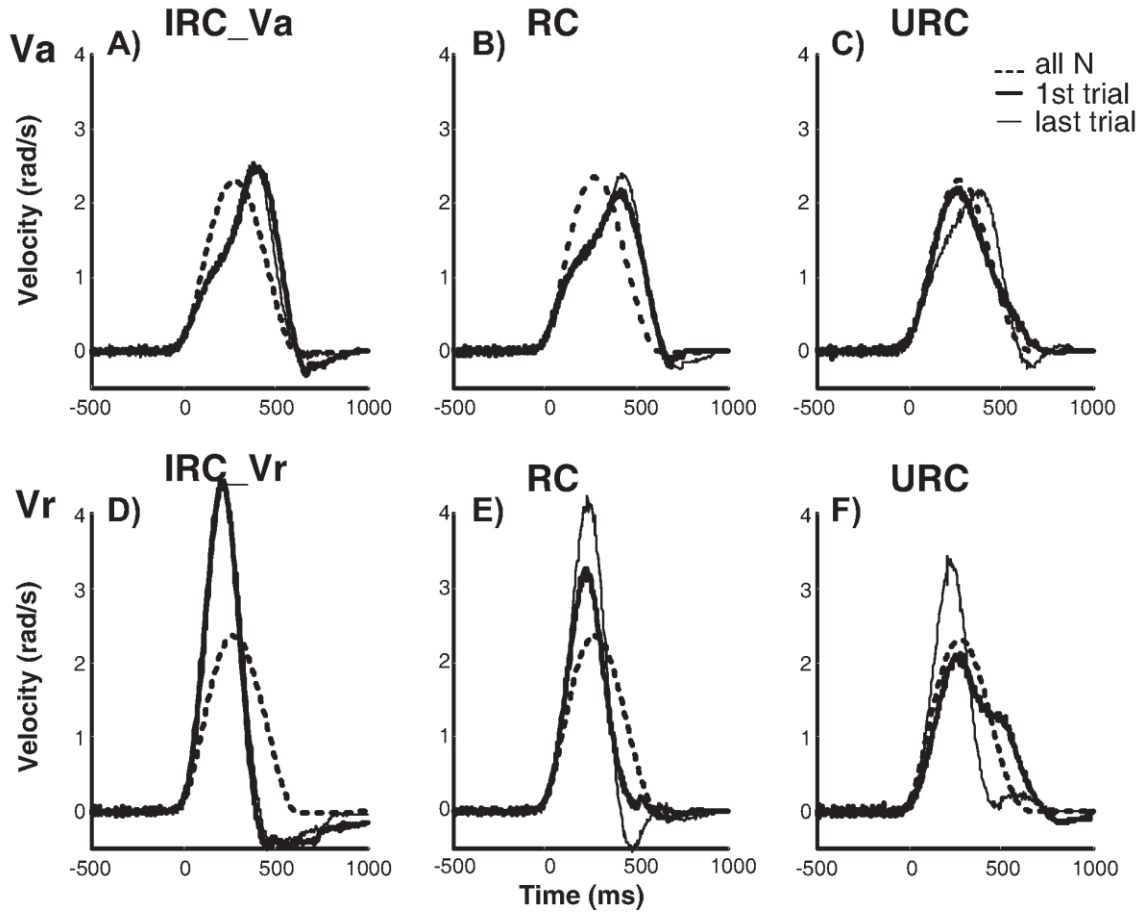


Figure 10

Fielded trials - Last training set

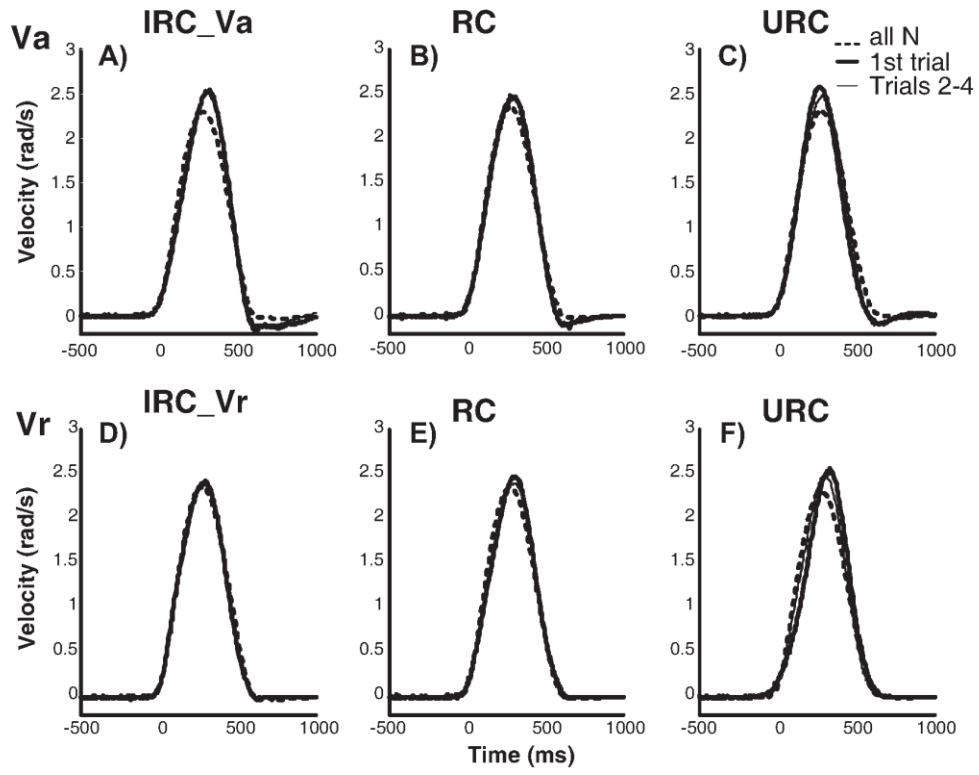


Figure 11

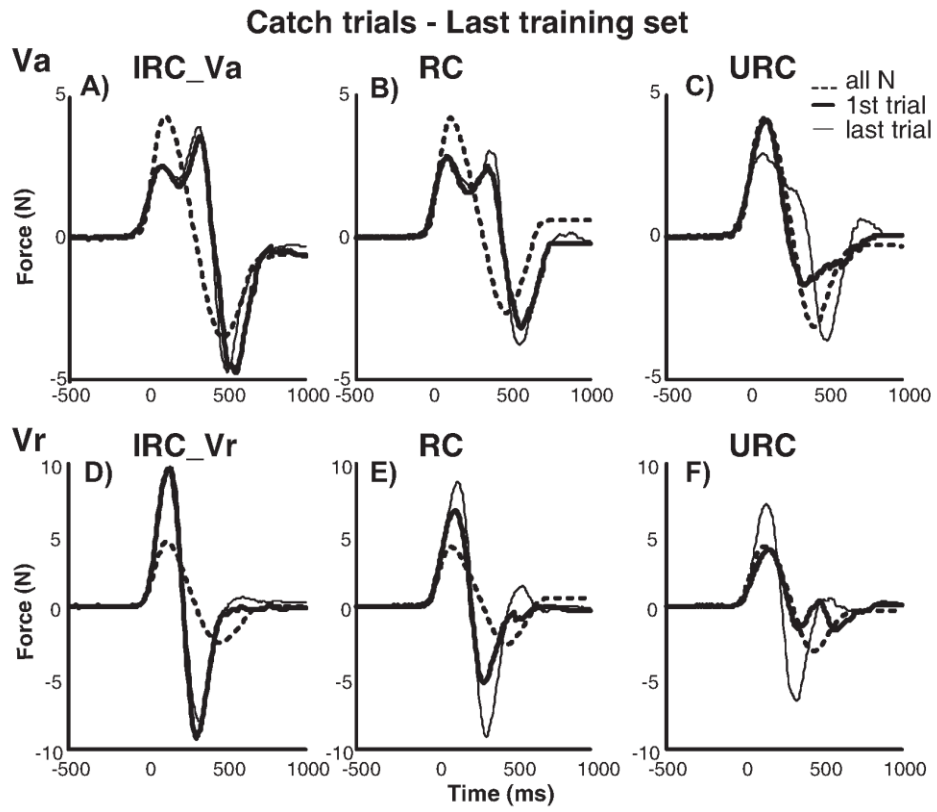


Figure 12

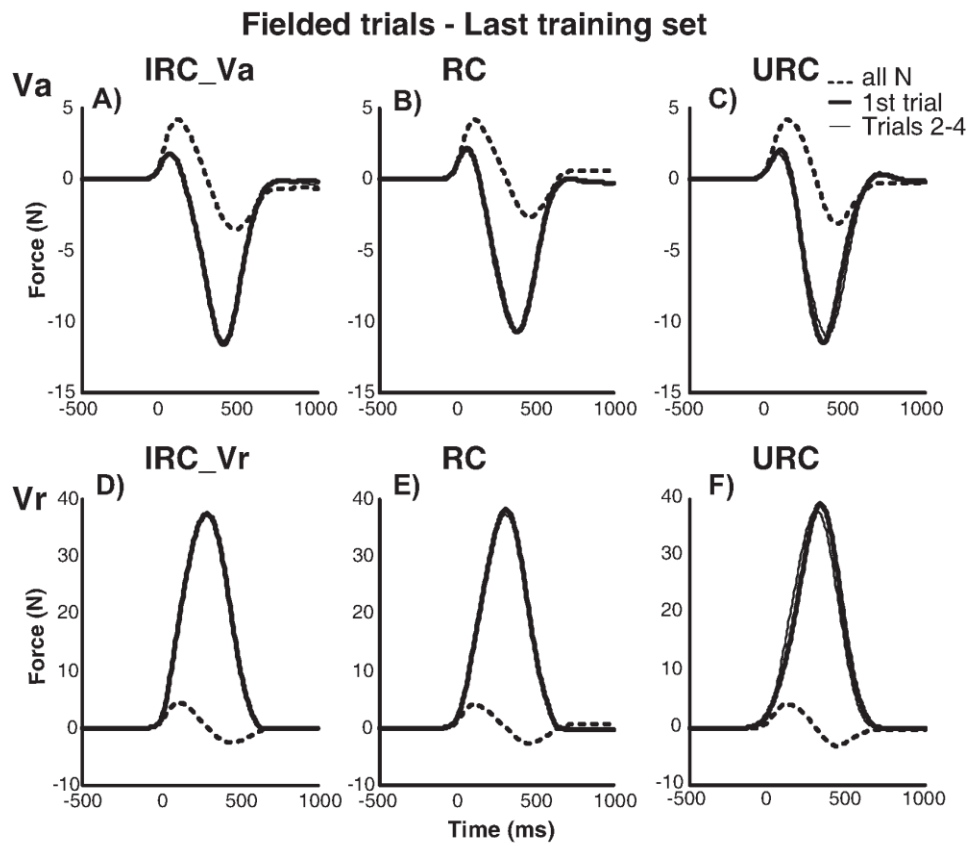


Figure 13

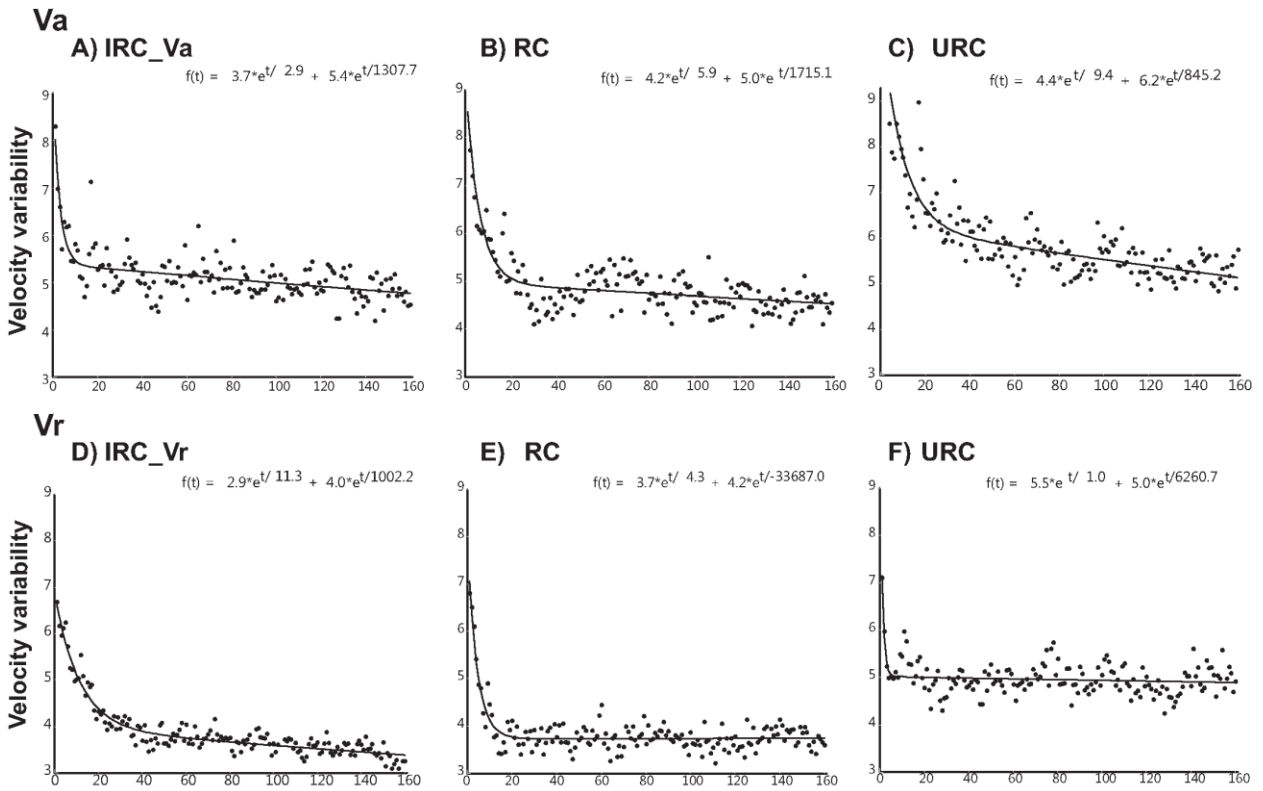
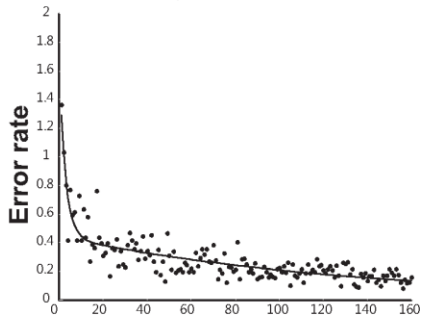


Figure 14

Va

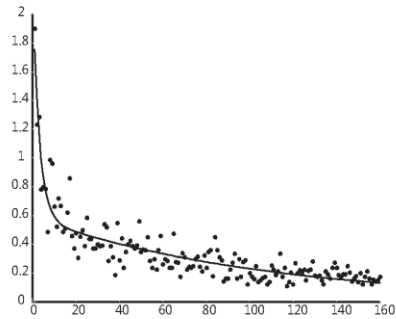
A) IRC_Va

$$f(t) = 1.2 \cdot e^{t/2.8} + 0.4 \cdot e^{t/133.2}$$



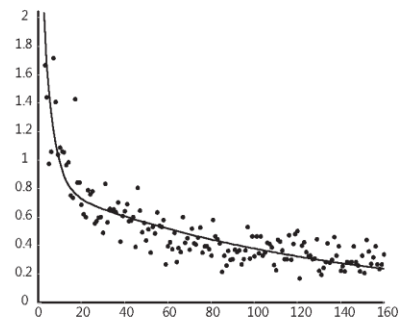
B) RC

$$f(t) = 1.6 \cdot e^{t/3.1} + 0.6 \cdot e^{t/107.1}$$



C) URC

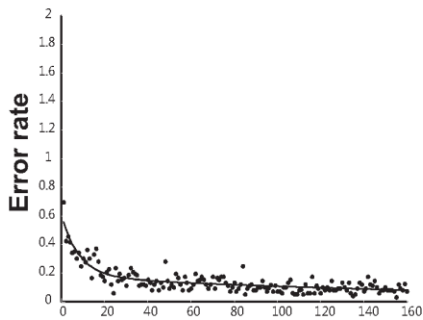
$$f(t) = 2.3 \cdot e^{t/4.3} + 0.8 \cdot e^{t/128.4}$$



Vr

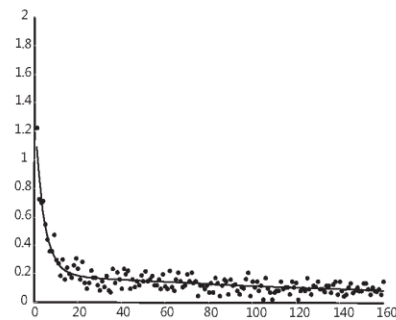
D) IRC_Vr

$$f(t) = 0.4 \cdot e^{t/8.3} + 0.2 \cdot e^{t/206.7}$$



E) RC

$$f(t) = 1.1 \cdot e^{t/4.3} + 0.2 \cdot e^{t/197.1}$$



F) URC

$$f(t) = 1.2 \cdot e^{t/7.1} + 0.3 \cdot e^{t/227.5}$$

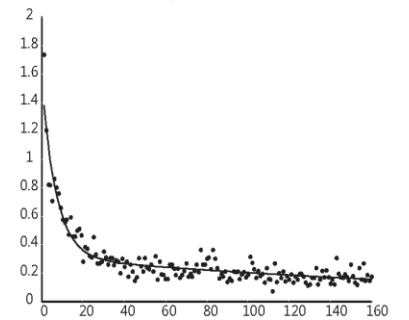


Figure 15

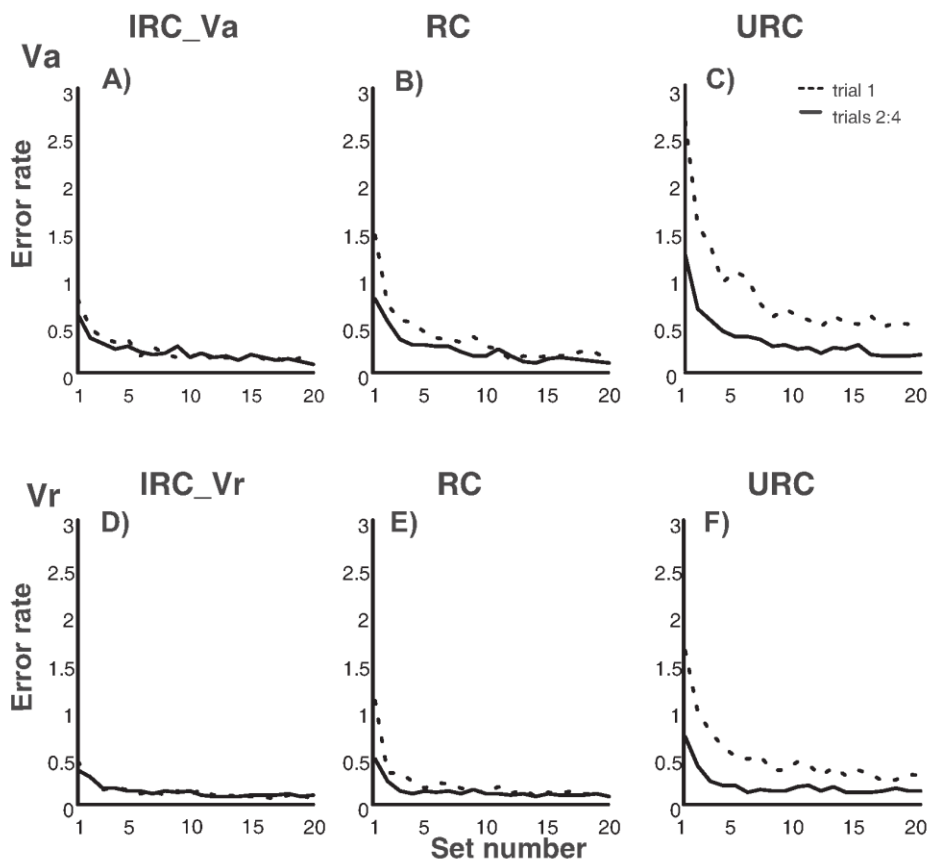


Figure 16

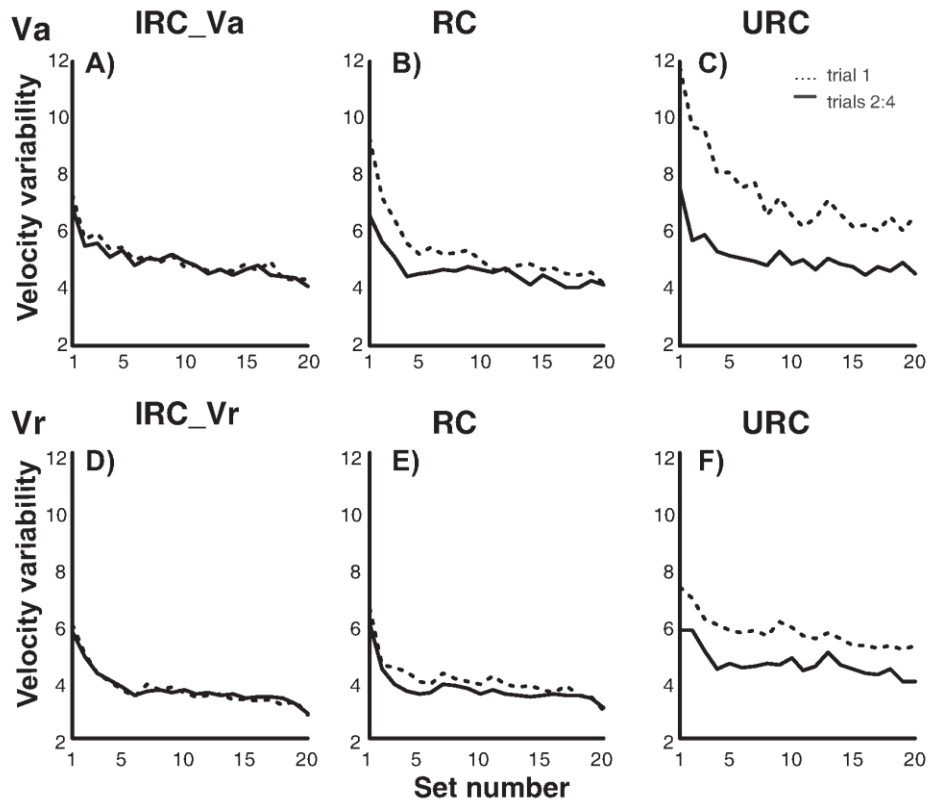


Figure 17

SUPPLEMENTAL MATERIAL:

**Colored context cues can facilitate the ability to learn and to switch between
multiple dynamical force fields**

Touria Addou, Nedialko Krouchev, John F. Kalaska

Groupe de recherche sur le système nerveux central (FRSQ),

Département de physiologie,

Faculté de Médecine,

Université de Montréal,

C.P. 6128, Succursale centre-ville,

Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

Successful performance of catch trials

Each subject experienced 320 catch trials out of the 5120 total successful trials in their 20 training sets. Half of the catch trials (160) occurred at the first trial of a 4-trial block and 160 at the end of a block. In RC and URC subjects, half of the catch trials occurred in Va-field blocks and the other half in Vr-field blocks. For IRC subjects, half occurred when the monitor was the same color as for the corresponding field in RC and URC subjects, and half with the opposite color-field pairing. Although the subjects unexpectedly encountered the N-field during catch trials, they could still complete catch trials successfully if they were able to respect the time constraints required to attain and hold the target (movement duration 300-400ms; target hold time 200ms). The probability of a successful catch trial was strongly dependent on the nature of the force field, the subject group and the position of the catch trial in the block (Table S1). These trends provide further evidence of how subjects adapted to the force fields, in particular the default-response strategy of URC subjects in the first trial after the monitor changed color.

The six IRC-Va subjects successfully completed 303/960 catch trials (31.6%) encountered in blocks in which the Va field was paired with a green monitor screen. The success rate was equal for catch trials in the first trial position (154/480; 32.1%) and the last trial position (149/480; 31.0%). In contrast, IRC-Vr subjects completed only 59/960 (6.1%) of their catch trials, again with similar low success rates in the first-trial (30/480; 6.3%) and last-trial (29/480; 6.0%) positions. The performance of the two IRC subject groups was qualitatively and quantitatively similar in the trial blocks with the opposite color-field pairings (data not shown).

The similarity of catch-trial successes in the first trial and last trial of a block is not surprising since that distinction is completely arbitrary for IRC subjects, who only experienced one field and the monitor color changes were otherwise irrelevant. It is noteworthy, however, that IRC-Va subjects were 5 times more likely to complete an N-field catch trial successfully than IRC-Vr subjects, even though both groups adapted quickly to their respective fields. Despite the fact that the initial catch-trial movement component of IRC-Va subjects was slower than normal due to the absence of the expected assistive Va field, the movement duration window may have still allowed them to enter the target before the end of the maximum 400ms

movement time and hold the target long enough to complete the trial successfully. The biphasic response of the velocity and force profiles of the catch-trial responses of IRC-Va subjects (Fig 6,10,12 of the main article) also suggested that they intervened voluntarily after a brief delay to compensate for the absence of the Va field, increasing the possibility of success. In contrast, the very rapid movement that IRC-Vr subjects made in catch trials without the resistive Vr field (Fig 6,10,12 of the main article) may not have given them enough time to slow down the movement before attaining the target in less than the minimum 300ms movement duration allowed, or to hold the target for at least 200ms, or both. In summary, the performance constraints imposed by the task may have favored a greater likelihood of a successful catch trial in the Va field environment compared to the Vr field. Another potential factor is the inherent instability of the Va field, in contrast to the stable Vr field. Subjects can alter the stiffness and impedance of their limb in response to unstable force fields (Franklin et al 2007) and can make adaptive changes to the gain of long-latency reflex circuits (Akazawa et al 1983; Nichols et al 1999; Perrault et al 2008; Pruszynski et al 2009; Krutky et al 2010; Shemmell et al 2010). As a result, IRC-Va subjects may have acquired an enhanced ability to use peripheral feedback to make rapid adjustments to their movements in the unstable Va field compared to IRC-Vr subjects, further increasing their ability to complete catch trials successfully.

RC subjects showed similar qualitative trends as the IRC subjects, with some small quantitative differences. RC subjects successfully performed 240/960 catch trials in the Va field (25.0%), with nearly equal success rates in the first-trial (130/480; 27.1%) and last-trial (110/480; 22.9%) positions. Although the RC subjects eventually performed the Va-fielded trials almost as well as IRC-Va subjects, they still showed a somewhat lower probability of successful Va-block catch-trial performance. Like IRC-Vr subjects, the RC subjects showed a low catch-trial success rate in Vr-field blocks (101/960; 10.5%), including 77/480 (16.0%) first-trial successes and only 24/480 (5.0%) last-trial successes. Although they were more than twice as likely to make a successful first-trial catch trial as IRC-Vr subjects, their success rate was just as low as IRC-Vr subjects in last-trial catch trials, suggesting some adjustment of their motor output during the Vr block. This is consistent with the small changes in their velocity and force profiles observed between first-trial and last-trial catch trials of a Vr block (Fig 10e, 12e of the main article).

The catch-trial behavior of URC subjects was the most complex. Like IRC-Va subjects, they showed a high success rate in Va-block catch trials (288/960; 30.0%), with slightly more successes in first-trial catch trials (161/480; 33.5%) than in last-trial catch trials (127/480; 26.6%). They showed a lower success rate (187/960; 19.5%) in Vr-block catch trials, but this was still substantially higher than IRC-Vr or RC subjects in Vr-field blocks. Furthermore, the large majority of the successful Vr-block catch trials of URC subjects occurred in first-trial catch trials (142/187 successful catch trials; 75.9%). The much higher success rate in the first-trial catch trials of Vr-field blocks compared to the last-trial catch trials, as well as in the first-trial catch trials of the Va-field blocks, are most likely the result of the default-response strategy of the URC subjects whenever the monitor changed color. As a result, the kinematics of their movements were not as perturbed by the unexpected presence of the N-field in the first trial of a block after the monitor changed color compared to all the other subjects and they were more likely to complete the first-trial catch trials successfully in either the Va-field or Vr-field blocks than RC subjects. The much lower catch-trial success rate in the last trial of a block, similar to that of IRC-Vr and RC subjects, indicates that the URC subjects made Vr field-specific changes only after the first trial in each Vr-field block.

Akazawa K, Milner TE, Stein RB. Modulation of reflex EMG and stiffness in response to stretch of human finger muscle. *J Neurophysiol* 49: 16-27, 1983.

Franklin DW, Liaw G, Milner TE, Osu R, Burdet E, Kawato M. Endpoint stiffness of the arm is directionally tuned to instability in the environment. *J Neurosci* 27: 7705-7716, 2007.

Krutky MA, Ravichandran VJ, Trumbower RD, Perreault EJ. Interactions between limb and environmental mechanics influence stretch reflex sensitivity in the human arm. *J Neurophysiol* 103: 429-440, 2010.

Nichols TR, Cope TC, Abelew TA. Rapid spinal mechanisms of motor coordination. *Exerc Sport Sci Rev* 27: 255-284, 1999.

Perreault EJ, Chen K, Trumbower RD, Lewis G. Interactions with compliant loads alter stretch reflex gains but not intermuscular coordination. *J Neurophysiol* 99: 2101-2113, 2008.

Pruszynski JA, Kurtzer I, Lillicrap TP, Scott SH. Temporal evolution of “automatic gain-scaling”. *J Neurophysiol* 102: 992-103, 2009.

Shemmel J, Krutky MA, Pearreault EJ. Stretch sensitive reflexes as an adaptive mechanism for maintaining limb stability. *Clin Neurophysiol* 121: 1680-1689, 2011.

Table S1

Data sets, including only the 480 catch trials in each trial position in the same-color trials for IRC groups:

Field	Trial	IRC-Va	IRC-Vr	RC	URC
Va	1st	154	-	130	161
	last	149	-	110	127
Vr	1st	-	30	77	142
	last	-	29	24	45

Block-wise learning curves

To examine the time course of adaptation in greater temporal resolution, we calculated the mean error rate and velocity variability for each subject in each successive 4-trial block in each field and then averaged across the six subjects in each group (Supplemental Figures S1 and S2). With the sole exception of URC subjects in the Vr field (see below), all subject groups showed progressive block-wise improvements in task performance in the two training runs of the first day, further intra-day improvements in the second day, and then progressively less or little intra-day improvements in later training days, despite a gradual improvement across later training.

Va field:

IRC-Va subjects showed clear intra-day learning and inter-day forgetting of the Va adaptation for the first three training days, especially for the velocity variability (Figure S2a). Intra-day improvements in performance were much less evident in the remaining training days. Nevertheless, the IRC-Va subjects continued to start each day with 1-2 blocks of trials with notably higher error rates and velocity variability across all 10 training days. This indicated that the IRC-Va subjects always required a few trials of practice (“warm-up”) in the unstable Va field each training day to recall the Va field-appropriate motor skill, after completing the baseline N-field set.

A Va-field warm-up effect was also evident in the RC subjects but was less pronounced than in the IRC-Va subjects. This suggests that they were better able to recall the Va field-appropriate motor skill at the start of the first training set in each training day, even though they were performing those blocks in alternation with Vr-field blocks. Intra-day improvement was evident only in the first two training days, while the only trend over the remaining training days was a gradual overall decrease in mean error rates and velocity variability across training days.

The Va-field warm-up effect in URC subjects was intermediate between that in IRC-Va and RC subjects, and was most evident in the velocity variability. As was the case for the other two subject groups, the URC subjects showed the largest intra-day improvement in the Va

field in the first training days, but continued to show intra-day improvement for the first 5 days and even later. This was partly masked by greater inter-block variability in URC subjects in any given day compared to RC and especially IRC-Va subjects.

Vr field:

Warm-up effects were far less pronounced in the Vr field for all subject groups (IRC-Vr, RC, URC), indicating that they were better able to recall the Vr-appropriate motor skill at the beginning of the first training set in each training day, than the Va-appropriate skill. IRC-Vr subjects showed clear intra-day improvement in error rates in the first training day and much more gradual improvements in later training days. They showed intra-day improvement in the velocity variability during the first two training days and only very gradual decreases over the remaining training days. However, this was largely due to one subject who showed very high velocity variability during the first 2 days. The other 5 IRC-Vr subjects showed very rapid adaptation during the first few blocks of the first training session and then continual gradual improvement over subsequent training sets (data not shown). In contrast, RC and URC subjects showed intra-day improvements in error rates for the first two training days but showed improvements in velocity variability primarily only in the first day. In particular, URC subjects showed progressive improvement in velocity variability primarily during the first half of the first training session, but relatively little systematic reduction of velocity variability for the remainder of the training.

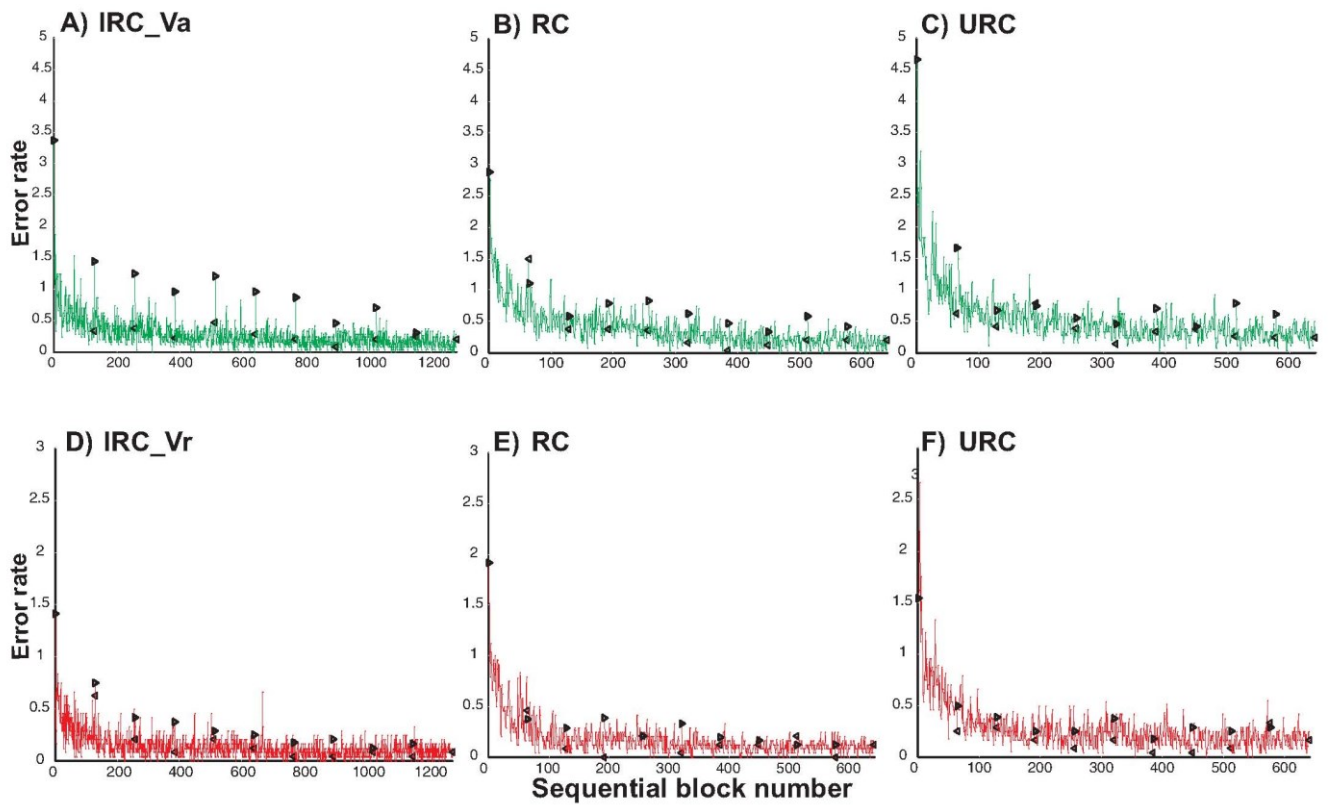
Figure S1

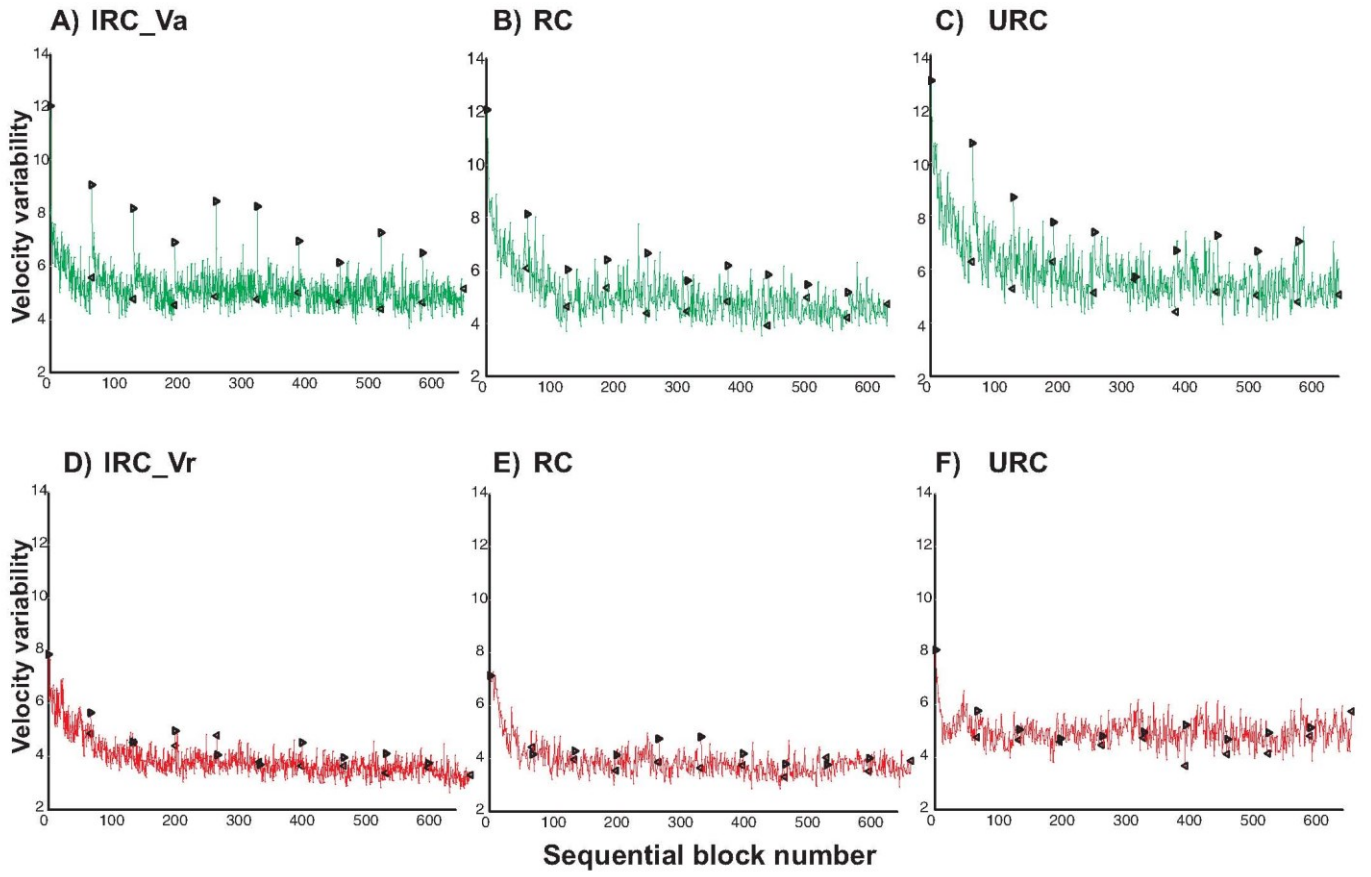
Mean error rate for all successive 4-trial blocks in the Va field (a-c) and Vr field (d-f) for IRC-Va (a), IRC-Vr (d), RC (b,e) and URC (c,f) subjects. Leftward triangles: first 4-trial block in a daily training session. Rightward triangles: last 4-trial block in a daily training session.

Figure S2

Mean velocity variability for all successive 4-trial blocks in the Va field (a-c) and Vr field (d-f) for IRC-Va (a), IRC-Vr (d), RC (b,e) and URC (c,f) subjects. Leftward triangles: first 4-trial

block in a daily training session. Rightward triangles: last 4-trial block in a daily training session.





Chapitre III : Article 2

TOURIA ADDOU, NEDIALKO KROUCHEV, JOHN KALASKA (2015)

Motor cortex single-neuron and population contributions to compensation for multiple dynamic force fields.

Motor cortex single-neuron and population contributions to compensation for multiple dynamic force fields

Touria Addou*, Nedialko I. Krouchev* and John F. Kalaska ¹

Groupe de recherche sur le système nerveux central (FRQS),

Département de Neurosciences,

Université de Montréal,

Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

* Co-first authors, who contributed equally to all phases of this study

¹ Corresponding author:

John F. Kalaska,

Département de Neurosciences,

Université de Montréal,

C.P. 6128, Succursale Centre-ville,

Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

Phone: (514) 343-6349

Fax: (514) 343-7972

running title: M1 activity in multiple dynamic force fields

Key Words: Motor cortex, elbow movements, force fields, neural activity, monkey

ABSTRACT

To elucidate how primary motor cortex (M1) neurons contribute to the performance of a broad range of different and even incompatible motor skills, we trained 2 monkeys to perform single-degree-of-freedom elbow flexion/extension movements that could be perturbed by a variety of externally-generated force fields. Fields were presented in a pseudo-random sequence of trial blocks. Different computer monitor background colors signalled the nature of the force field throughout each block. There were five different force fields: null field without perturbing torque (N), assistive (V-) and resistive (V+) viscous fields proportional to velocity, a resistive elastic force field (E+) proportional to position and a resistive visco-elastic field (VE) that was the linear combination of V+ and E+. After the monkeys were extensively trained in the 5 field conditions, neural recordings were subsequently made in M1 contralateral to the trained arm. Many caudal M1 neurons altered their activity systematically across most or all of the force fields in a manner that was appropriate to contribute to the compensation for each of the fields. The net activity of the entire sample population likewise provided a predictive signal about the differences in the time course of the external forces encountered during the movements across all force conditions. The neurons showed a broad range of sensitivities to the different fields and there was little evidence of a modular structure by which subsets of M1 neurons were preferentially activated during movements in specific fields or combinations of fields.

INTRODUCTION

The discharge patterns of single primary motor cortex (M1) neurons and neural populations involved in the control of arm movements vary systematically with different properties of reaching movements, such as the desired direction (Georgopoulos et al., 1982, 1988; Kalaska et al. 1989; Fu et al. 1991; Schwartz et al. 1988) and spatial trajectories of movement (Georgopoulos et al., 1988; Moran and Schwartz 1999a,b; Paninski et al., 2004a,b; Hatsopoulos et al., 2004, 2007; Schwartz et al. 1988; Schwartz and Moran 1999) as well as with the causal output forces and muscle activity patterns (Ashe, 1997; Bennett and Lemon 1994, 1996; Cheney and Fetz, 1980; Cherian et al., 2011, 2013; Evars, 1968, 1969; Evars et al., 1983; Fetz and Cheney 1980; Fromm 1983; Gribble et al 2002; Griffin et al 2008; Hamel-Pâquet et al., 2006; Herter et al 2007; Kalaska et al., 1989; McKiernan et al., 1998; Oby et al., 2013; Schieber and Rivlis, 2007; Sergio and Kalaska 1998, 2003; Sergio et al., 2005).

Despite all of this experimental evidence, what specific attributes of movement are encoded in the discharge of M1 neurons remains controversial (Graziano and Aflalo 2007; Kalaska 2009; Reimer and Hatsopoulos 2009; Scott 2008). Resolution of this issue has been made all the more imperative with the advent of chronic multi-electrode implants and brain-machine interface (BMI) technology that holds the promise of greatly enhancing the quality of life of many neurological patients by allowing them to covertly control the actions of computer cursors, remote robotic tools and other devices via their own brain activity (Collinger et al., 2013; Green and Kalaska 2010; Hatsopoulos and Donoghue 2009; Hochberg et al., 2006; Velliste et al., 2008). BMI studies have likewise demonstrated that signals can be extracted from M1 activity about multiple movement attributes ranging from spatiotemporal trajectories to specific muscle activity patterns (Bansal AK et al., 2011, 2012; Carmena JM et al., 2003; Cherian A et al. 2011; Fagg et al., 2009; Lebedev et al., 2005; Rivera-Alvidrez et al., 2010; Saleh et al., 2012; Santucci et al., 2005; Suminski et al., 2011; Taylor et al., 2002; Truccolo et al., 2008; Vargas-Irwin et al., 2010; Yu et al., 2007).

M1 is also implicated in the acquisition, retention and recall of motor skills. M1 neuron discharge patterns appear to change during and after learning new movement sequences and

skills (Kargo & Nitz 2003, 2004; Karni et al. 1998), arbitrary visuomotor associations that alter the mapping between visual input and the direction of motor output (Paz et al. 2003; Paz and Vaadia 2004; Zach et al., 2008, 2012), and while adapting to novel mechanical environments that alter the mapping between the direction of causal output forces and resulting movements (Arce et al. 2010 a,b; Gandolfo et al. 2000; Li et al. 2001; Mandelblat-Cerf et al., 2011; Padoa-Schioppa et al. 2002, 2004; Xiao et al. 2006). In particular, during adaptation to a viscous-curl force field applied perpendicular to the direction of arm movements and subsequent re-adaptation to the baseline conditions (“washout”), some M1 neurons showed apparent rotations in the directionality of their motor output tuning curves that resembled the corresponding rotations in the activation patterns of muscles required to compensate for the force fields (Arce et al. 2010 a,b; Cherian et al., 2013; Gandolfo et al. 2000; Li et al. 2001; Mandelblat-Cerf et al., 2011; Padoa-Schioppa et al. 2002, 2004; Thoroughman and Shadmehr 1999; Xiao et al. 2006).

Changes in M1 neural activity have also been reported as subjects acquire covert control of remote effectors such as computer cursors and robotic devices, using neuroprosthetic BMI systems (Carmena et al 2003; Chase et al., 2011; Ganguly and Carmena 2009; Ganguly et al. 2011; Green and Kalaska 2010; Lebedev et al 2005; Jarosiewicz et al., 2008; Taylor et al 2002; Zacksenhouse et al., 2007).

Most of the studies of adaptation to external force fields only looked at changes in the mean activity level averaged over extended behavioural epochs such as an instructed-delay period or from the appearance of the target to the end of the movement (Arce et al. 2010 a,b; Gandolfo et al. 2000; Li et al. 2001; Xiao et al. 2006). In contrast, Sergio et al. (2005) recorded neurons in the caudal primary motor cortex of two monkeys while they either generated isometric forces against a rigid handle or made arm movements with a heavy movable handle, in the same eight directions in a horizontal plane. This was not a learning study per se because the animals were extensively trained before neural recordings and performed both tasks skillfully during the recordings. The time-varying activity of many single neurons and the net population signal in the caudal part of M1 provided signals that clearly reflected the differences in the time course of motor output dynamics between the two tasks (Sergio et al.

2005). In contrast, the activity of posterior parietal area 5 neurons was strongly related to the direction of arm movements, but provided far less information about motor output forces and EMG activity in the same tasks (Hamel-Pâquet et al. 2006).

All these experiments demonstrated a significant diversity of response changes in single M1 neurons that could reflect different aspects of skilled performance in the different dynamical environments. However, it is unclear whether this diversity indicates the existence of separate neural subpopulations with distinct functional roles in the control of motor output kinematics versus kinetics or simply reflects local ranges of empirically-shaped response changes at the single-neuron level within a larger continuum of activation patterns distributed across the entire M1 neural population (Li et al. 2001; Rokni et al. 2007; Green and Kalaska, 2010).

Furthermore, human subjects are capable of learning, retaining and recalling a wide range of motor skills. However, all of the studies of force field adaptation have been limited to one or two different external force fields. It is not clear how M1 contributes to skilled motor performance over a wide range of task conditions, nor how it ultimately minimizes the problems of anterograde and retrograde interference that arise during attempts to acquire different motor skills in rapid succession in the classic A-B-A task design (Addou et al 2011; Brashers-Krug et al., 1996; Caithness et al., 2004; Davidson et al., 2005; Miall et al 2004; Overduin et al., 2006; Shadmehr and Brashers-Krug 1997; Shadmehr and Mussa-Ivaldi 1994).

One hypothesis proposes a system architecture that can adapt to multiple dynamic environmental contexts - the Modular Selection and Identification for Control (MOSAIC) model (Haruno et al. 2001; Imamizu et al 2007b). This model proposes the existence of multiple pairs of predictor-controller modules. The predictors provide the probability of each task context, and these probabilities are used to weight the outputs of a set of corresponding controllers tuned to each context. This system can simultaneously train the multiple predictors and controllers and learn how to select the appropriate controller(s) for a given context. Evidence from neural recording studies of oculomotor pursuit tracking (Shidara et al., 1993) and more recently from imaging studies during tool use (Imamizu et al. 2000; 2003; 2004; 2007a) and a single-neuron study with elbow movements (Yamamoto et al. 2007) support the prediction of the MOSAIC model that the neural structure that acquires and houses the

multiple dynamic models is the cerebellar cortex. According to this architecture, M1 functions primarily as a feedback controller for task dynamics, while any M1 feedforward activity mainly reflects the output from the adaptive inverse-dynamics modules in the cerebellum (Schweighofer et al. 1998). The MOSIAC model does not make strong explicit predictions about the responses of single M1 neurons. However, in its usual configuration, the outputs of the multiple inverse-dynamics modules converge on M1 (Haruno et al. 2001; Imamizu et al. 2007b), allowing for single M1 neurons to show appropriate dynamics-related response changes over a much larger range of task conditions than expected of cerebellar neurons.

The principal goal of this study was to elucidate to what degree M1 cells change their activity as a function of task dynamics while monkeys make single-joint elbow movements against a range of velocity-dependent and position-dependent force fields. The second goal was to assess how closely any task-related changes in M1 activity paralleled the time-course of the changes in output forces required to compensate for the different external force fields (Sergio et al., 2005). A third goal was to elucidate whether M1 has a modular structure or not, that is, whether single M1 neurons tended to vary their activity across most or all field conditions, or alternatively whether subsets of M1 neurons tended to show changes in activity preferentially associated with a more limited range of task conditions.

We trained two monkeys to perform elbow flexion-extension movements in 5 different external force field conditions. In behavioural studies, we reported that monkeys (Krouchev and Kalaska, 2003) and human subjects (Addou et al. 2011) are able to use an arbitrary cue (the color of a computer monitor background) to recall the motor skill necessary to compensate for different external force fields associated with each cue, even before encountering the field physically in that trial. Here we show that single M1 cells and the pooled activity of the sampled neural populations alter their activity in a manner appropriate to contribute to the compensation of several different fields and show changes in activity prior to movement onset and during movement that anticipate the changes in motor output necessary to compensate for the different force conditions. Data collection focussed on neurons in the caudal part of M1 located in the rostral bank of the central sulcus, where the neurons most

sensitive to external loads and motor output dynamics are concentrated (Kalaska et al 1989; Sergio & Kalaska 1998, 2003; Sergio et al 2005).

METHODS

Task apparatus

Two young adult male rhesus monkeys (A and B) were trained to perform single-degree-of-freedom elbow flexion and extension movements that could be perturbed by externally-generated force fields (**Fig. 1**). The monkeys' arm was placed in a single-joint torquable manipulandum positioned beside a primate chair. The height of the primate chair was adjusted so that the upper arm of the monkey was abducted into the horizontal plane at shoulder height (~90 deg with respect to the trunk). The animals performed elbow flexion/extension movements in the horizontal plane at shoulder level to move a cursor between targets presented on a computer monitor positioned at eye level 0.5 m in front of the monkeys. All the data presented here were collected while the monkeys made behaviorally-controlled elbow movements from a common central starting position to targets in the flexion and extension directions.

The primate chair could be placed on either side of the manipulandum so that the monkey could perform the task with either arm. However, during the recording periods, the monkeys performed the task with only the arm contralateral to the recording site. The other, non-performing arm was placed on an arm rest and loosely constrained.

The manipulandum and its associated control hardware and software were developed by the Kawato Dynamic Brain Project (ERATO, JST). The same manipulandum was used by Krouchev and Kalaska (2003) and Addou et al. (2011) for behavioral studies in monkeys and humans, respectively, and a similar manipulandum was used by Wada et al. (2003) and by Yamamoto et al. (2007) for human behavioral and monkey cerebellar neural recording studies respectively.

Behavioral task

The behavioral task required the monkeys to perform the elbow movements in five different external force-field environments. Each field was associated with a different monitor background color. The five different force fields were: baseline null field without perturbing torque (N; black screen color), assistive (V-; monkey A: pink; monkey B: green) and resistive (V+; red) fields proportional to velocity, elastic force field (E+; blue) proportional to position and a visco-elastic field (VE; magenta) which was the linear combination of V+ and E+. The color associations were kept constant for the whole period of training and neural data collection. At the start of each force-field block, the task monitor changed color to signal the nature of the field for the impending block and remained that color until the trials were successfully completed. The color of the computer monitor and the blocked structure of the task gave the monkeys contextual knowledge of the current field while performing trials in a given block, as well as when a field would change and the nature of the impending field at the start of the next block in the force-field sequence (Addou et al., 2011; Krouchev and Kalaska, 2003). Monkey A was used in a behavioral study which showed that it could use the context cues provided by the monitor background color to switch its motor output predictively to anticipate the effects of the V+ and V- fields before they were physically encountered, when they were presented in short alternating 8-trial blocks (Krouchev and Kalaska, 2003).

Force field gains were: V+: -1N.m.s/rad , V-: $+ 0.35\text{N.m.s/rad}$ (monkey A), or $+ 0.75\text{N.m.s/rad}$ (monkey B), and E+: -1.5N.m/rad . Note that the sign of the gains of each field indicate that the direction of applied force was in the direction opposite to the directions of movement for resistive viscous and elastic fields and in the same direction as the movement for the assistive viscous field. However, we adopted the opposite signing convention for the abbreviations for the fields in the text of this article (e.g., V- versus V+, E+) to signify the intuitive idea that the resistive fields required an increase in output motor force in the direction of desired movement whereas the assistive field required a reduction in output forces.

For safety purposes, especially when applying the unstable V- forces, the following measures were taken. Rigid mechanical stops prevented the robotic handle from moving more than $\pm 70^\circ$ from the central starting position. Furthermore, software code built into the real-time robotic

controller algorithm turned off the torque motor if either the measured instantaneous velocity exceeded 10.0 rad/s ($\sim 573^\circ/\text{s}$) or instantaneous acceleration exceeded 200 rad/s².

Behavioral contrôle

During each trial, the monkey viewed a horizontal 150-degree arc of 17cm radius presented on the computer monitor, and a cursor that swept along the arc as a function of the angular position of the monkey's elbow. This plotting scale permitted a 1:1 representation of the displacement of the monkeys' forearm. At the beginning of each trial, the arc and cursor appeared superimposed on the field-dependent monitor background color, and a circle of 1.7cm radius (corresponding to an angular precision range of $\pm 5.74^\circ$) was displayed centrally at the top of the arc (designated arbitrarily as 0E) as a start center-hold window. This corresponded to a starting elbow angle of 90E of the forearm with respect to the humerus, so that at the start position, the forearm was pointing forward toward the monitor (**Fig. 1**). Within an allowed period of 3000ms the monkey had to position the cursor in this target and remain in it for a 600ms center-hold period. After the latter period ended, the start target disappeared and a circular movement target (1.7cm radius) appeared at either the +45E (counter-clockwise arc from center-hold to the left, CL) or -45E (clockwise arc from center-hold to the right, CR) positions. A minimum reaction time (RT) of 150ms was imposed to prevent anticipatory movements initiated before the peripheral targets appeared. An upper-bound restriction on RT of 1000ms was imposed to ensure that the monkey attended to the task and made the movements promptly. Finally, the monkeys had to hold the cursor within the peripheral target window for 200ms at the end of the movement (target hold time, THT).

Movement duration was controlled to ensure that monkeys encountered velocity-dependent "viscous" force fields of similar magnitude, and to avoid a strategy whereby the monkeys could "compensate" for the viscous fields by making slower movements to reduce their magnitude. To that end, movement duration was calculated at the end of each trial as the time interval between the exit of the start target window and entrance into the movement target

window. At the end of each trial, monkeys were given knowledge of results about movement duration, as follows:

- 1) If the cursor entered the target window within 300-400ms after exiting the start target and monkeys successfully held the cursor in the target window until the end of the THT, the target circle appeared to “explode” on the monitor, accompanied by a chime sound to signal a successful trial.
- 2) If the cursor entered the target more than 400ms after exiting the start target, the color of the target changed from white to blue and a 0.5 sec low tone (150 Hz) was played to signal that the movement was too slow.
- 3) If the cursor entered the target in less than 300ms, the color of the target changed from white to yellow and a 0.5 sec high tone (1000 Hz) was played to signal that their movement was too fast.

If the monkeys failed to perform a movement within these behavioral constraints, the trial was repeated until completed successfully.

There were some differences between the task performed by monkeys A and B. Monkey A performed behaviorally-controlled trials from the central start target to the peripheral targets (i.e., CR and CL movements) as just described. It then performed controlled return movements from the peripheral targets back to the central target under the same task conditions, including the force fields (i.e., RC and LC movements). Furthermore, the gains of the force fields remained constant throughout all phases of each trial, including the CHT and THT epochs. It performed the task in 5 successive blocks of 48 successful trials (12 successful trials each of the CR, CL, RC and LC movements) during which it encountered one of the 5 different fields. The data from trials in which the monkey moved only from the center to the peripheral targets (CR, CL) will be presented here.

In contrast, monkey B performed behaviorally-controlled task trials only during the movements to the peripheral targets (CR, CL). The return movements to the central target (RC, LC) were uncontrolled, self-paced and made in the N-field. Furthermore, the gain of the

force field gradually increased from zero to reach its nominal value (full gain) over the last 500ms of the center-hold period preceding the appearance of the peripheral target, while monkey B held its arm in the central start target. As a result, monkey B could not use proprioceptive cues during the center-hold period to determine the nature of the field and appropriate forward control strategies. At the end of each fielded trial, the gain of the field was gradually reduced over the 500ms time period after the monkey entered the target window, and Monkey B then returned its arm to the start position in the N-field condition. The field gain was then gradually restored to its full value at the beginning of the following trial. These gradual changes in the gain of field strength at the beginning and end of each trial were intended to eliminate abrupt, uncomfortable perturbations of the monkey's arm that could result from instantaneous field application and inactivation, especially of the position-dependent E+ and VE fields.

Moreover, monkey B encountered the 5 different fields in a pseudo-random sequence of short 8-trial blocks during which only one of the fields was presented. A complete data file of the task for monkey B included 4 pseudo-randomly ordered sequences of the 8-trial blocks in the five force fields, plus one final replication of the first force-field block presented at the start of the file, for a total of 168 successfully-performed trials. The sequence of force-field blocks was designed to assure that each of the 20 possible transitions between the 5 force field environments occurred once in each file.

As will be documented, these differences in task design had little impact on the effect of force fields on the recorded discharge patterns of M1 neurons in the two monkeys.

The monkeys learned all field conditions in parallel through extensive practice for several months. The animals were trained to $\geq 60\text{-}80\%$ success rates in the task. **Fig. 2** presents the average velocity and external force-field profiles for one complete 168-trial run of the task, performed by monkey B. The mean velocity profiles were very similar across all field conditions and both directions of movement. The similarity of the velocity profiles indicated that the monkey had learned to compensate well for the different force-field environments.

The velocity profiles were calculated from the successful trials, but their similarity was not just a result of selecting only those trials that met the narrow window of movement durations required by the task. By the end of the training period, the monkeys failed to meet these criteria in less than 20% of the trials, and in most of the failed trials against the external force fields, the kinematics of the performed movements were usually just outside of the required performance criteria. Furthermore, the error rate in the N-field was almost as high as in the other force fields, indicating that control of the timing of the movements in the N field was nearly as demanding as the control of the causal dynamics across the other force fields. Therefore, even the “unsuccessful” trials demonstrated a high degree of adaptation to the different force-field conditions.

One force field effect that is not evident in the mean velocity profiles is that the inherently unstable V- field often resulted in small oscillations of the arm within the peripheral targets at the end of movements, which was not observed for any of the other force-field conditions. This was more prominent in Monkey A than Monkey B because the V- field strength was maintained during the target-hold periods of the task for Monkey A whereas it was reduced to zero over the 500ms after Monkey B entered the target window. However, the main focus of this study was on how the monkeys initiated and executed movements with relatively constant kinematics across the wide range of force fields, whereas identical end-point stability across all conditions was less of a priority.

Once the monkeys’ performance suggested adequate compensation for the different fields (**Fig. 2**), they were then prepared for neural recording in M1 using standard aseptic surgical techniques (Kalaska et al. 1989). During each recording session, a microelectrode was advanced through the cortex while the animal performed the task. When a neuron was isolated, its task-related responses were tested initially by performing a few trials in the two movement directions. Its passive responses were tested by manipulating the arm joints, touching the skin, and palpating muscles. A neuron was selected for further study if this evidence indicated that it was related to movements of the contralateral elbow and/or shoulder but not to more distal joints, and it displayed directional tuning.

The monkeys learned the task first using the right arm. After neural data were collected from the left motor cortex, the monkeys were retrained with the left arm and recordings were then made in the right hemisphere.

While recording neural data in the left hemisphere of each monkey, we also simultaneously recorded the EMG activity of 8 muscles of the right arm: 6 elbow muscles (three heads of triceps, two heads of biceps, brachoradialis), and two shoulder muscles (pectoralis and posterior deltoid). Prior to the surgery, pairs of Teflon-insulated multi-stranded stainless steel wires (Cooner #AS633) were soldered to a multi-pin connector and the solder joints were insulated with epoxy. During the implantation surgery, pairs of the wire electrodes were threaded sub-cutaneously to each muscle and then inserted into and secured to the belly of each muscle using standard procedures. The multi-pin connector was secured to the skull with titanium neurosurgical screws and neurosurgical acrylic.

Acute EMG recordings were also made in the left arm of Monkey B. Pairs of hooked wire electrodes were made from Teflon-insulated single-stranded stainless steel wire (Cooner #AS765-40) and were inserted percutaneously into the target muscles using fine 30-gauge syringe needles. The implantations were verified by electrical stimulation through the wires with short trains of stimuli (0.2ms pulses, 20 Hz, 0.1-15 mA) to evoke muscles contractions. For both chronic and acute recordings, EMG activity was amplified, filtered (100 – 3000Hz), rectified and integrated in 5ms bins to retain a record of the area under the EMG signal envelope in each trial.

Data analyses

Manipulandum angle was measured by a rotary position encoder. Position data were sampled at 1kHz for manipulandum control and at 200Hz for behavioral performance analysis. Typical movement velocity profiles peaked well below 3rad/s and had frequency contents well below the 1Hz range. Hence the position signals were low-pass filtered at 25Hz (3rd order Butterworth filter) to increase the signal-to-noise ratio. The velocity and acceleration signals were then estimated by finite approximations.

For analysis of the neural data, we defined four trial epochs based on the timing of task events and the kinematics of the monkeys' movements. Center-hold time (CHT) started from the moment the monkey entered the center-hold target to the moment of movement target presentation on the computer screen (GO). Reaction time (RT) was the interval from the moment of movement target presentation (GO) to the moment of movement initiation by the monkey (estimated movement start, MS). Movement time (MT) was the time interval from the estimated movement start, MS, to the moment of movement completion and attainment of a static posture by the monkey (estimated movement end, ME). Target-hold time (THT) started from the estimated movement end, ME, to the end of the peripheral target hold time (HE).

Estimated movement onset (MS): The mean velocity and s.d. were calculated during the last 500ms of the CHT, before the GO signal appeared. The area under the velocity profile was then calculated from the first time it exceeded the criterion value, the mean CHT velocity +2 s.d., to the peak of the velocity profile. The estimated movement onset, MS, was determined as the time at which the area under the velocity profile exceeded 5% of the total integrated area up to the peak velocity.

Estimated movement end (ME): The same approach was used to determine the time of the start of the last 5% of the area of the velocity profile after the peak of velocity (movement end, ME).

For all analyses, data were aligned to the estimated movement start, MS. For each trial, unless otherwise noted, the recorded spike train was converted into an instantaneous discharge rate by dividing the trial into 5ms bins and calculating the discharge rate in each bin based on the number of whole and partial inter-spike intervals in each bin (Georgopoulos et al 1982; Kalaska et al 1989). The 5ms bins corresponded to the 200Hz sampling rate for the EMG recordings. The EMG records, stored as the area under the EMG envelope every 5ms after amplification, rectification and integration, were likewise aligned to MS and processed in the same manner as the neural data.

The elbow flexor and extensor muscles behaved in the expected manner in the task. They were typically more active during one or more of the behavioral epochs (RT, MT, THT) in the

movement direction in which they were agonists, and showed strong increases in their contractile activity when the V+, E+ and VE fields resisted those movements (See **Fig 5, 6**). As a result, we called those movement directions the task-related Preferred Direction (PD) of those muscles. We used the same criteria to define the task-related PD of the pectoralis and posterior deltoid muscles, even though they do not exert direct forces across the elbow joint.

We used the same criteria to assign a PD to each M1 neuron. The neuron's PD was defined either as the movement direction in which the neural discharge rate was higher during one or more behavioral epochs in N-field movements, or in which the resistive external force fields caused an increase in neural activity over that recorded in N-field trials, or both.

Statistical data analysis of individual cell properties

We applied repeated-measures ANOVA ($p < 0.05$; Matlab Statistics Toolbox, The Math Works) for each of the 3 epochs of interest (RT, MT, THT) to assess the effect of force field and movement direction on neural and EMG activity.

We also used a Kolmogorov-Smirnov two-sample test (KSTEST2; $p < 0.05$; Matlab Statistics Toolbox, The Math Works) to compare the activity of each neuron during movements in their PD under different combinations of force fields. We aligned the activity of all trials in a given neuron's PD in each force field separately to the onset of movement, divided the single-trial data into 100 consecutive 20ms bins from -1000ms to +1000ms relative to movement onset, and calculated the single-trial discharge rate during each bin, including partial spike intervals (Kalaska et al., 1989). We then tested whether the resulting cumulative frequency distributions of single-trial discharge rates in a given 20ms bin were significantly different for a particular pair of fields (KS two-sample test, $p < 0.05$), and repeated this test for all 100 sequential bins in the trial. This yielded a 100-element vector of 1's (significant difference in a given bin) and 0's (non-significant difference) for the activity of the neuron between the two fields. This was repeated for all neurons collected in each monkey for that pair of fields. We then generated a histogram of the time-varying probability that neurons in the population would show a significant difference in activity between the pair of fields throughout the trial by counting all

the 1's in each bin. This process was repeated for all 10 unique combinations of the 5 force fields.

The KS test was also used to determine whether the M1 sample populations could be divided into sub-populations that showed distinctly different patterns of responses to the different force fields. To this end, the mean single-trial activity of each neuron at its PD and oPD was calculated during a 200ms peri-movement time window from -100ms to +100ms relative to movement onset. These single-trial spike rates were then normalized to the mean spike rate of each neuron recorded at its PD in the N-field. This allowed us to compare how the activity of different neurons changed relative to their N-field PD activity under different field conditions without being confounded by differences in absolute spike rates. We then generated the cumulative distribution functions of the normalized single-trial spike rates of each neuron for the 10 combinations of movement direction and force field. Next, a KS two-sample test ($p < 0.05$) was used to determine whether the normalized cell activity of a given pair of neurons was the same or different for each combination of movement direction and force field. If the result was significant, a 1 was placed in the corresponding spot in a 10-element vector; if not, a zero was placed into that spot. This yielded a 10-element vector of significant (1) or non-significant (0) KS test outcomes for the normalized peri-movement activity at the PD and oPD for all 5 force-field conditions for that pair of neurons. This was repeated for all non-redundant combinations of pairs of neurons in each monkey, separately. The similarity or difference between the 10-element vectors from any two neurons could then be calculated using their Hamming distance. Repeating this analysis across all possible cell pairs yielded a neighborhood matrix (adjacency table). This matrix was then used by a general-purpose algorithm (Krouchev et al., 2006; Krouchev and Drew 2013) to determine which cells group together to form associative clusters of neurons with similar patterns of significant and non-significant changes in activity across force fields in the two movement directions.

RESULTS

Task Performance

The monkeys performed elbow movements with similar velocity profiles in all 5 field conditions (**Fig. 2A**), despite the presence of different externally applied torques in the different conditions (**Fig. 2B**). The torque profiles (**Fig 2B**) illustrate the time course of the torques generated by the torque motor and applied to the elbow joint of the monkey via the manipulandum. The monkeys had to apply equal and opposite torques to the handle to maintain the required elbow movement kinematics (**Fig 2A**). They accomplished this by generating large field-dependent changes in muscle contractile activity (see below).

The primary objective of this study was to examine neural correlates of task performance in the different force fields. Task switching and context-dependent recall of different motor skills was not the main objective. Nevertheless, both monkeys showed a striking ability to respond to the change in the monitor color at the start of each force-field block and make appropriate predictive changes to their motor output starting with the first trial after the monitor color changed.

The data files collected from monkey A for this report contained only four transitions between the five successive 48-trial force field blocks, and so do not provide extensive evidence for this ability. Elsewhere, however, this monkey showed compelling evidence of predictive changes in response to the monitor color changes when it performed a modified task that involved multiple transitions between short 8-trial blocks of V- and V+ force fields (Krouchev and Kalaska, 2003).

In contrast, the task performed by monkey B used short 8-trial force-field blocks and presented one occurrence of each of the 20 possible non-redundant transitions between the 5 force fields in each complete run of the task. Analysis of monkey B's performance showed very consistent levels of performance throughout each 8-trial block (**Fig 3**). In particular, there was no evidence that monkey B made systematically more errors at the start of each 8-trial block after a field transition than in the remainder of the block. The only exceptions were in transitions from the resistive V+, E+ and VE fields to the N field (**Fig 3**), for which the

frequency with which the monkey incorrectly performed a trial before successfully performing the first trial in the 8-trial N-field block, was 5-10% higher than for the remaining N-field trials in the block. For the other force-field transitions, error rates were fairly constant throughout each 8-trial block.

It is also evident that the error rates in the N field blocks were not substantially lower than in any of the other force field blocks. This showed that movements in the N field also required considerable skill in control of muscle activity to produce elbow movements that respected the constraints in precision of elbow angle and timing imposed by the task paradigm, even if the level of muscle activity was much less in the N field than in the resistive fields (see below).

Analysis of the velocity profiles of monkey B's movements further reinforced the degree of motor skill recall at each field transition (**Fig 4**). That figure shows the mean velocity of the first movement made in each force-field block after a transition from a different force field irrespective of its outcome (success or error) (**Fig 4**, solid lines) and the last trial in the same force-field block, which by task design would always be a successful trial (**Fig 4**, dotted lines). The most salient feature of the first-trial velocity profiles is how similar they are to the trials performed several trials later at the end of the same force-field blocks. They show relatively little carry-over effect of the nature of the field encountered during the immediately preceding trial block. The most consistent transition was from any of the other fields into the unstable V-field. If the monkey had continued to produce the same level of force output in the first V-trial as it had in the immediately preceding trial in the V+, E+ or VE fields, the movements would have been extremely rapid because of the assisting effect of the V- field, compounded by the resistive nature of the other fields (c.f., Addou et al, 2011). Instead, they were essentially identical to the movements performed at the end of the same V- block, indicating a very effective transition from the motor output appropriate for the resistive fields to that required by the V- field. Similarly, transitions from all other fields into the V+ and VE fields also evoked very clear recall of the appropriate output. Interestingly, transitions into the N field after all the other fields were not quite as ideal, with a modest underestimation of required motor output after performing a block of V- trials and a slight overestimation after the preceding resistive fields. Again, however, these deviations from ideal are substantially

smaller than would have resulted if the monkey had not adjusted their output in the appropriate way but has instead continued to produce the same output as in the immediately preceding trials in the other fields (c.f., Addou et al. 2011). This also further reinforced how movements in the N field were not just a “default” response but required as much skill to perform as any of the other movements. Monkey B showed the greatest effect of the preceding field when transitioning onto the E+ field, but still showed adjustments to their motor output from the previous field that were appropriate for the E+ field. In parallel, monkey B made more errors in the E+ field than in any other field, but they occurred uniformly throughout the entire E+ field block, not just at the transition from a different preceding force field (**Fig 3**). The only exception was when monkey B encountered the E+ field in the very first 8-trial block of a file (**Fig 3**, top row).

These behavioral data demonstrated that these highly-practised monkeys were well adapted to the different force fields, and rapidly adjusted their motor output in anticipation of a change in force fields at the start of each block of trials, in a manner that was appropriate to the nature of the force field that was signalled by the change in monitor color. The recall in the first trial in a block was not necessarily perfect, but required only minor adjustments in subsequent trials in the force-field block for most combinations of field transitions.

Neural Data Set

Neural data were collected over several months in the primary motor cortex (M1) of both hemispheres of each monkey. Cells were only included in the data sample if they showed either a significant difference in neural activity during flexion and extension movements in the N field or significant changes in activity between force fields or both, and remained well isolated while recording at least 8 trials in each of the 5 field conditions. Adequate data sets were collected from 59 cells in Monkey A (39 from the right and 20 from the left hemisphere) and 104 cells from Monkey B (8 from the right and 96 from the left hemisphere). No significant difference was noted for neural data collected from the left and right hemispheres of either monkey, so the data were pooled across hemispheres.

All of the neurons described in this study were located in caudal M1 within the rostral bank of the central sulcus or the crown of the sulcus. A small number of neurons were recorded in the more rostral part of M1 more than 3mm from the sulcus, but are not included in this report. Any neurons related to wrist or hand movements as determined by evidence of responses during active or passive wrist, hand or finger movements during testing outside of the task, were not retained even though they were also often active and directionally tuned in the task.

Task-related responses of arm muscles and single M1 neurons

Fig 5 and **Fig 6** illustrate the task-related activity of two M1 neurons that preferred elbow extension or flexion, respectively, as well as the contractile activity of an elbow extensor muscle (lateral head of triceps, **Fig 5B**) and an elbow flexor (short head of biceps, **Fig 6B**).

The activity of the elbow extensor muscle (**Fig 5B**) and the flexor muscle (**Fig 6 B**) showed large differences in their activity across all field conditions that clearly reflected the time courses of differences in the external force fields (**Fig 2B**). These changes in EMG activity provided compelling evidence that the monkeys adapted their motor output to compensate for the external perturbing forces on a moment-to-moment basis rather than using a default strategy of extensive co-contraction of arm muscles independent of the nature of the fields.

Both muscles showed relatively modest levels of contractile activity in the N field (black; **Fig 5, 6**). This level of activity is an indirect measure of the small elbow-centered torques that the monkeys had to generate to rotate the forearm and the light-weight manipulandum between the targets in the N field. Compared to their weak activation in the N field when the muscles acted as agonists (**Fig, 5B**, top row; **Fig 6B**, bottom row) there was a many-fold phasic increase in contractile activity of both muscles during the movement in the resistive V+ field (red) and a clear late ramp-like increase in activity as the elbow angle changed in the E+ field (blue). In the VE field (magenta) the activity of the muscles was approximately the linear sum of their activity in V+ and E+. When the muscles acted as antagonists (**Fig. 5B**, bottom, and **Fig. 6B** top), they showed a small delayed phasic activation near the peak of movement velocity in the N field that presumably served to slow the movement as the handle approached the target circle (note that the size of this braking pulse was sufficiently large for the biceps

that it was visible in **Fig 6B** but was too small to be visible for the triceps muscle in the plotting scale of **Fig. 5B**). This braking burst was strikingly enhanced in V- field (green) when the monkeys had to apply a strong force in the direction opposite to the direction of movement to slow the movement down against the assistive effect of the V- field. As a result, the late braking contractions of both muscles were several times larger than their agonist activation in the N field. Note as well that both muscles showed some sustained contractile activity late in each trial in the V- field in both directions. This reflected a modestly elevated degree of co-contraction required to stabilize the elbow in the targets at the end of the movements in the unstable V- field. In contrast, the size of the braking pulse was generally reduced when the monkeys made the movements against the resistive V+, E+ and VE fields (see in particular **Fig. 6B**, top row).

In summary, the muscles responded as expected, showing large changes in contractile activity level and temporal pattern across all field conditions to counteract the effects of the different external force-field profiles. The force fields evoked EMG contractile levels that were much larger than those required to produce the same movements in the N field, indicating that the elbow torques that the monkeys had to generate to counteract the external force fields were many-fold larger than the torques generated during unperturbed movements in the N field.

The activity of many caudal M1 neurons also clearly distinguished between all 5 force-field conditions (**Fig. 5A**, **Fig. 6A**) and showed many qualitative, if not necessarily quantitative, parallels with the activity of the arm muscles.

In the N field condition, an extension-related neuron recorded in Monkey A (**Fig 5A**) showed a “triphasic” response pattern – an early agonist burst before movement onset in its PD, followed by a pause and then sustained activity. In the oPD, there was a clear delayed “antagonist” burst around the time of peak movement velocity (Sergio and Kalaska, 1998; Sergio et al. 2005). In the assistive V- field, the early agonist burst prior to movement onset in the PD was virtually absent while the delayed “antagonist” burst was greatly enhanced in the oPD, compared to the N field. In the E+ condition the neuron’s response at the PD was stronger, especially the later tonic response component toward the end of the trial, as the strength of the position-dependent resistive E+ field increased. Note that the transient pause

during the movement in the PD was shortened but was still evident in the E+ field. In contrast, in the velocity-dependent V+ and VE fields which required the monkeys to exert strong forces in the neuron's PD throughout the duration of the PD movements, there was even stronger early activity prior to movement onset and no transient pause during the movements at the PD. In contrast, during movements in the neuron's oPD, the delayed braking burst of activity was absent in all three resistive fields.

A flexion-related neuron recorded in Monkey B (**Fig 6**) showed almost no early agonist response during movements in its PD in the N field, but it became evident when the monkey made the same movements in the resistive V+, E+ and VE fields, along with an increase in the late tonic activity especially in the E+ and VE fields. In the oPD (extension) the neuron showed a particularly exaggerated delayed "braking" burst of activity during movements in the N field. This was further enhanced in the V- field, but reduced in the E+ field and completely absent in the V+ and VE fields (**Fig 6A**). These responses in the neuron's oPD showed clear parallels with the activity of the biceps muscle, although there is no direct evidence to claim that this neuron's activity was causally implicated in the control of elbow flexor muscles.

One could argue that since the neuron in **Fig 6** had a quantitatively larger discharge rate during extension movements in the N-field (**Fig 6A**, upper row), that direction should have been designated as its PD. However, that extension-related activity clearly began at (V-) or after (N, E+) the onset of movement, was absent for the V+ and VE fields but was enhanced for the assistive V- field. In contrast, a small initial "agonist" burst arose prior to movement onset in the resistive V+, E+ and VE fields. Overall, because resistive fields reduced the neuron's discharge during extension movements and increased its activity in flexion, in parallel to the behavior of flexor muscles, its PD was designated as flexion.

ANOVA analysis of neural and EMG activity

We used ANOVA to assess the effects of the main task factors (force fields, movement directions) on the single-trial cell activity in both monkeys (**Table 1**). ANOVA analyses were based on the mean single-trial discharge rates per epoch (RT, MT, THT) in each trial in each

combination of movement direction and force field for 163 cells and from chronically-implanted (62 recording sessions, 8 muscles/session, 496 data sets) and acutely-recorded muscles (37 recording sessions, 2 muscles/session, 74 data sets). The large majority of M1 neurons and muscle records were significantly modulated ($p < 0.05$) by both the force fields and movement direction in the MT and THT epochs, and a slightly smaller number of neurons and EMG records showed a significant interaction between the two factors, i.e., the effect of the force fields on neuron/EMG activity was different in the two movement directions. Somewhat smaller majorities of neurons and muscles showed statistically significant effects in the RT epoch than in the MT and THT epochs. This confirmed the descriptive evidence (**Fig 5, 6**) that both the direction of movement and the force fields had strong effects on the activity of many caudal M1 neurons and that the effects of the force fields depended on the direction of elbow movement. Furthermore, the effects of the force fields were evident in M1 activity during the RT epoch prior to the onset of movement, indicating predictive field-dependent response changes rather than feedback-modulated modulations.

Neural population activity

The task structure differed between the two monkeys. In Monkey A, each of the 5 fields was presented once in a block of consecutive trials until the monkey completed 48 trials successfully in that field. In contrast, monkey B performed the task in a pseudo-random sequence of shorter 8-trial blocks in a given force field. Despite these differences, the effects of the fields were remarkably consistent between the two monkeys. To illustrate these similarities, the results of the following analyses will be presented separately for each monkey. The single-neuron response patterns suggested that the M1 activity showed modulations that paralleled the temporal profiles of the external force fields. To examine to what degree this was evident at the population level, population histograms were generated by aligning the activity of all neurons to their PD (**Fig. 7A,B**, upper row) and to their oPD (**Fig. 7A,B**, lower row) from both hemispheres for each monkey (**Fig. 7A** for monkey A, and **Fig. 7B** for monkey B). The first salient point was the striking similarity of the population response profiles between the two monkeys, which indicated robust and consistent task-related

responses in the sample populations from the two monkeys, despite the differences in the field-block design of the task between the monkeys.

Second, the task-related changes of the population activity across force fields clearly paralleled the nature of the fields. For instance, in the N field, the neural populations in both monkeys showed a strong activation in the PD of each cell and a smaller, delayed “antagonist” burst during movements in the oPD. In the V- field, the strength of the population response prior to movement onset in the PD was reduced relative to that in the N field, whereas the delayed “antagonist” burst in the oPD was enhanced. The enhanced “antagonist” burst was particularly pronounced in Monkey B, for whom the strength of the V- field was more than twice as strong as in Monkey A (+0.75 N.m.s/rad versus +0.35N.m.s/rad, respectively). In contrast, the neural population showed a significant increase in activity during the movement (V+, VE) and postural phases (E+, VE) of the task in the PD of the neurons, and a nearly complete loss of the delayed “antagonist” braking pulse during movements in the oPD, compared to the N field.

To assess how closely the differences in mean population histograms in each force field reflected the differences in the time courses of the fields, we subtracted the response histogram of each cell in its PD and oPD in the N field from the corresponding response histograms in the other force fields (c.f. **Fig. 5, 6**). We then averaged the single-neuron response change curves and compared them to the temporal profiles of the force fields (**Fig. 8**). Note that in **Fig 8**, we inverted the orientation of the imposed torques compared to that in **Fig 2**, so that a resistive torque has a positive value and an assistive torque is negative. This was done to ease the comparison of the torque temporal profiles with those of the field-dependent changes in population activity.

The changes in population activity from the N field to the assistive and resistive force fields followed both the sign and temporal profile of all the fields (**Fig. 8**), and led the force-field torques by ~100ms. Furthermore, the patterns of discharge changes were strikingly similar in the two monkeys.

More specifically, in the PD of each neuron, cell activity decreased phasically prior to movement onset in the V- field and increased prior to the movements in the V+ field. Cell activity changed more gradually prior to and during movements in the E+ field and showed both phasic and sustained activity increases prior to and during elbow movements in the VE fields. In the elbow movement direction opposite to the cells' preferred direction (oPD), the delayed phasic increase in cell activity during movements in the V- field was stronger than in the N field. This reflected the need to generate a stronger transient braking force in each cell's preferred direction, i.e., in the direction opposite to the elbow movement direction, to decelerate the elbow rotation against the assistive action of the V- field. Notably, this increase was significantly larger in monkey B than in monkey A, paralleling the stronger assistive V-torques encountered by monkey B than A. It is also noteworthy that the neural population in both monkeys showed a slightly elevated activity level late in the trials in both movement directions in the V- field compared to the N field. This paralleled the small increase in muscle co-contraction to stabilize the arm in the targets against the unstable V- field (**Fig 5, 6**). In contrast, cell activity decreased during movements in the oPD in the resistive fields, reflecting the need to exert more output torque in the direction of the ongoing movement, that is, opposite to the preferred direction of the neurons.

It is also notable that the correspondence between the neural activity changes and torque profiles in the resistive fields encountered in the oPD were not as good as that for the PD, especially for the sustained elastic component of the E+ and VE fields. This may result because motor outputs directed in the oPD of neurons may drive them toward a basal activation state below which they cannot go, which at the extreme might require negative discharge rates.

While the analyses showed a qualitative similarity between the neural activity changes and the force fields and muscle activity, there was also a clear quantitative difference. Compared to the N field, the external force fields required a many-fold change in the forces applied to the handle by the monkey and in the associated EMG activity (**Fig. 2, 5, 6**). In contrast, the movements in the N field evoked strong directionally-tuned neural activity, but the pooled

population-level neural activity changes evoked by the force fields rarely differed by more than 40-50% from the neural activity observed during the N-field trials (**Fig 7, 8**).

Single-neuron pair-wise comparison of force field effects

The preceding analysis demonstrated that the time course of the field-dependent changes in the pooled activity of the sample populations in each monkey reflected the differences in the time course of the external fields. We also wanted to assess whether the time course of the force fields would have a corresponding effect on the probability that single neurons would show a difference in activity between different fields. To quantify the differences in single-neuron activity between each pair of force fields, we separated all the trials collected at the PD of a given neuron in the 5 force field conditions, aligned the single-trial data to the onset of movement, divided the single-trial data into 100 consecutive 20ms-long bins from -1000ms to +1000ms relative to movement onset, and calculated the single-trial discharge rate during each bin, including partial spike intervals. We then tested whether the resulting cumulative frequency distributions of single-trial discharge rates in each bin were significantly different (scored as a 1) or not different (scored as a 0) for each of the 100 bins of spike data (Kolmogorov-Smirnov two-sample test; $p < 0.05$), for all 10 unique combinations of pairs of fields. This yielded ten 100-element vectors that indicated when in a trial that neuron's activity was significantly different (1) or not (0) between two pairs of force field conditions. We repeated this analysis for all neurons in each sample population and tallied how many neurons showed a significant difference in discharge rate in each bin for each pair of fields (**Fig. 9**). This analysis complements the analysis in **Fig 8** by indicating the time-varying probability that neurons would have significantly different discharge rates during movements in their PD under different force-field conditions, rather than the time-varying difference in discharge rates per se.

The resulting time profiles of the incidence of significant differences in single-neuron activity between two force fields in each monkey once again paralleled the differences in the time course of the force fields, and showed consistent similarities between the two monkeys. For instance, when comparing the N and V+ fields, the incidence of significant differences in activity rose abruptly prior to the onset of movement, peaked shortly after movement onset,

and then declined substantially towards the end of the trial in both monkeys (**Fig. 9**). In contrast, when comparing the N versus E+ field, the incidence of significant differences began to rise more slowly prior to movement onset and remained elevated for the entire duration of the trial. Comparison of the N and VE fields showed a combination of both effects. When comparing the V+ and E+ fields, the frequency of significant differences in activity increased rapidly prior to movement onset and was fairly consistent for the duration of the trial after movement onset. In contrast, when comparing the V+ and VE fields, the number of significant differences in activity gradually ramped up only after movement onset whereas the comparison of E+ versus VE fields showed that most of the significant differences in activity occurred primarily during the movement phase of the trial. This was particularly striking in monkey B but was also evident in monkey A. These and other comparisons were all consistent with a clear relationship between the probability of a difference in activity and the different time courses of the force fields.

The only consistent discrepancy in this relationship was in the N/V- comparison. In principle, the probability of a difference in activity should be limited primarily to the period prior to and during the movements but not during the THT epoch at the end of the movements, similar to that seen for the N/V+ comparison. However, in both monkeys, the incidence of significant differences remained elevated to the end of the trial (**Fig. 9**). This likely reflected the inherently unstable nature of the V- field, whose effects continued into the target-hold period of each trial and required a modest amount of muscle co-contraction to stabilize the arm in the target zone (**Fig 3 – 6**).

There was also one consistent difference in the results of this analysis between the two monkeys. During the center-hold period prior to the appearance of the movement target, approximately 10-15% of the neurons in monkey A showed a difference in activity from moment to moment between two fields, whereas in monkey B, less than 5% of the cells showed a difference at any given time before the target appeared. This may have reflected the difference in the task design between the two animals. In monkey A, the center-out movements analyzed in **Fig. 9** were preceded by a controlled movement in the same force field from one of the peripheral targets back to the central target, and the field remained on

during the center-hold period. The incidence of significant effects may have resulted from a carry-over from the preceding movement, the continued presence of the field, or both factors. In contrast, monkey B made controlled movements in the force field only from the central target to the peripheral targets, and the return movements were uncontrolled, self-paced and made in the N field. Furthermore, the force field was only gradually ramped up to full strength while monkey B held its arm motionless in the central window prior to the appearance of the peripheral target and so would not perturb the arm until the monkey began to move toward the target after it appeared.

Cluster analysis

The analyses to this point confirmed that the external force fields had a strong effect on the activity of most M1 neurons at one time or another during the trial. One final question is whether the force field-dependent response modulations were distributed relatively uniformly across the M1 sample populations or conversely whether different subgroups of M1 neurons showed a preferential sensitivity to fields with particular properties (for instance, assistive versus resistive or viscous versus elastic) or at particular times during the trial. We were particularly interested in response modulations that were centrally generated and predictive of the fields and less likely to reflect feedback-mediated response modulations. Therefore, we confined this analysis to the peri-movement period from -100ms to +100ms relative to the onset of movement.

In both monkeys, the field-dependent peri-movement activity modulations of the large majority of M1 neurons formed a single cluster, including 47/59 neurons in monkey A and 92/104 neurons in monkey B (**Fig 10**). This does not mean that the patterns of response modulations were identical in all neurons, only that they were similar enough to form a cluster based on the Hamming distances between their individual response profiles (see Methods). The average response profile of the main clusters of neurons paralleled the expected field-dependent changes in peri-movement activity in both monkeys (**Fig 10**). In the PD, the normalized discharge rates relative to the N-field activity decreased in the V-field and increased in the resistive V+, E+ and VE fields, with the increase in the E+ field being slightly smaller than in the V+ and VE fields.

The majority (monkey A) or all (monkey B) of the remaining neurons formed a second minor cluster. In both cases, these neurons showed greater normalized increases in activity in the resistive fields during movements in their PD than the neurons in the main cluster (**Fig 10**). However, this does not necessarily mean that these neurons were preferentially activated only by resistive fields, per se. For the cluster 2 neurons in monkey B, at least, there was also a very large increase in activity during movements in the oPD in the assistive V- field (**Fig 10**).

In summary, the field-predictive peri-movement response modulations were relatively broadly and uniformly distributed across the large majority of the sample M1 populations in both monkeys. This cluster analysis is capable of identifying sub-populations (clusters) of neurons that are preferentially modulated, for instance, by only one specific force field, or by velocity-dependent viscous fields versus position-dependent elastic fields, or by assistive versus resistive fields. However, it failed to identify significant numbers of neurons with such specific dependencies in their discharge. There was relatively little evidence that the M1 neurons were organized into sub-populations that were preferentially modulated by different force fields, except for a minor group that were particularly strongly modulated by the resistive fields. These neurons may represent the extreme tail of a broader continuum of response patterns, rather than a discrete functional sub-population.

DISCUSSION

In this study, two monkeys learned to perform elbow flexion/extension movements in 5 different task environments – a null force-field condition (N) without any externally imposed robotic-handle force perturbations, assistive (V-) and resistive (V+) velocity-dependent viscous force perturbations, resistive position-dependent elastic (E+) and combined resistive visco-elastic (VE) force perturbations. To our knowledge, no previous study has ever examined neural activity in the primary motor cortex (M1) during arm movements in such a broad a range of force-field conditions.

Behavioral data presented here and elsewhere (Krouchev and Kalaska, 2003) showed that the monkeys were well adapted to the force fields and used the context cues provided by the monitor background colors to make predictive changes to their motor output at each force field

transition before physically encountering the fields in the first trial of each force-field block. Furthermore, EMG recordings showed that these extensively trained and well-practised monkeys compensated for the force perturbations by appropriately altering the intensity and temporal pattern of contractile activity of arm muscles, rather than a default strategy such as extensive co-contraction of muscles to stiffen the elbow against the perturbing effects of the fields (c.f. Burdet et al 2001; Franklin et al 2007, 2012; Milner and Cloutier, 1998; Osu et al 2002). Both flexor and extensor muscles showed increased activation in the V- field when they acted as the braking antagonist during the movements, which could have resulted in a momentary increased duration of co-activation of both muscles during the movement to transiently increase the elbow's stiffness during the movement. However, they also showed a reciprocal reduction in their activity prior to movement onset when they were the agonists for the movements. Therefore, their contractile activity patterns were strongly dependent on movement direction, rather than being strongly and equally co-activated throughout the entire duration of the movement during both directions of movement. The only evidence of modest co-contraction in these extensively trained monkeys occurred during the target-hold phase of the movements in the unstable assistive V- field, which would have served to stiffen the elbow joint against endpoint oscillations in the targets.

Force field-related modulations of M1 activity

The single-neuron recordings revealed that neurons in the rostral bank of the central sulcus (caudal M1) modulated their movement-related activity during movements in the different force fields. An ANOVA analysis confirmed that the fields had a significant effect on the activity of the majority of caudal M1 neurons, the population histograms revealed a systematic modulation of the pooled M1 neural activity as a function of the temporal profile of the external forces, and the KS analysis showed that the probability of a significant difference in the activity of a neuron at a given moment in time during movements in different fields reflected the difference in the temporal profile of the fields themselves.

Neural correlates of motor output forces, torques and muscle contractile activity in M1 have been well documented since the pioneering studies of Evarts (Ashe, 1997; Bennett and Lemon 1994, 1996; Cheney and Fetz, 1980; Cherian et al., 2011, 2013; Evarts, 1968, 1969; Evarts et

al., 1983; Fetz and Cheney 1980; Fromm 1983; Gribble et al 2002; Griffin et al 2008; Hamel-Pâquet et al 2006; Herter et al 2007; Kalaska et al 1989; McKiernan et al 1998; Oby et al., 2013; Schieber and Rivlis, 2007; Sergio and Kalaska 1998, 2003; Sergio et al 2005).

The findings of the present study add to the ongoing and unresolved debate about the nature of the representation of motor outputs in the primary motor cortex (Ashe 1997; Kalaska 2009; Scott 2008, 2012) by documenting how single M1 neurons and populations contribute to the compensation for a broad range of force-field conditions (e.g., assistive versus resistive fields; position- versus velocity-dependent fields). In particular, the present results showed neural correlates of the details of the time-dependent changes in motor output dynamics required to compensate for the movement perturbations that would arise in the different force field environments. These findings complement the similar findings of changes in the temporal profile of M1 neural activity that parallel the differences in the motor dynamics between whole-arm isometric-force ramps versus reaching movements (Sergio et al. 2005; Hamel-Pâquet et al. 2006). The present findings also indicated that the sampled M1 cells were not generating an abstract signal about forces in an arbitrary reference frame but rather in one that reflects the directional anisotropy of the mechanical action of muscles and the timing of their contractile activity during flexion/extension movements in the different force fields (Cherian et al., 2011, 2013; Fromm 1983; Morrow et al 2007; Oby et al., 2013; Schieber and Rivlis, 2007; Sergio and Kalaska 1998, 2003; Sergio et al 2005).

Nevertheless, the results also suggested that the M1 activity was not just a linearly-scaled reflection of causal forces and EMG activity across the full range of task conditions between the N field and the other force fields. The low level of muscle contractile activity during elbow movements in the N field and the many-fold increases in contractile activity during movements in the other fields are reliable indications of the large changes in output forces required to compensate successfully for the fields. In contrast, N field movements evoked strong directionally-tuned activity in M1, while movements in the other force fields resulted in changes in activity level that were typically ~25-60% of the direction-related activity changes observed during the N field movements. This suggests that the elbow movements in two opposite directions in the N field required a strong directionally-tuned M1 motor output

command while the change in motor command required to signal the large changes in motor output dynamics in the other fields involved a more modest change in M1 activity superimposed on the null-field motor output command.

One interpretation of these response trends is that the activity during N field trials reflects primarily the desired kinematics of the movements while the neural signal related to required dynamics is somewhat smaller and superimposed on the kinematics-related activity. Alternatively, the strong activity during the N field trials may reflect a disproportionately strong representation of fine motor output control at low force output levels in M1 (Cheney and Fetz, 1980; Evarts et al 1983; Fetz and Cheney 1980; Fromm, 1983; Werner et al., 1991; Muir and Lemon 1983). The error rates in the N field were comparable to that in the other force fields, showing that control of the elbow movements in the absence of perturbing external force fields required as much precision as the movements in the force fields. Independent of any issues about the degree to which the neural activity encoded the output kinematics versus dynamics, the strong discharge during the N field movements may reflect the extensive computations required to initiate and control the skilled elbow movements required even in the N field.

Whatever the explanation, the results indicate the need for an increase in the gain of the association between M1 neural discharge changes and muscle contractile force outputs across different field conditions. Part of this could likely be accomplished by the progressive recruitment of larger muscle motor units at the spinal level as force demands increased, according to the size principle. In contrast, Jennings et al (1983) failed to find evidence of a corresponding “size principle” in the selective recruitment of some M1 neurons only at higher force levels. However, a given change in neural activity at low force levels such as the N field might recruit many small motor units, resulting in a relatively small change in total force output, whereas the same increase in neural activity a high force-output levels such as in the resistive force fields could recruit a small number of large motor units and result in a much larger increase in total force outputs. Further signal amplification could also occur in other neural structures and circuits, including changes in reflex pathway gains as skill progresses

(Cluff and Scott 2013; Franklin et al., 2012; Dimitriou et al. 2013; Pruszynski et al., 2009, 2011; Pruszynski and Scott 2012).

This discussion is speculative and based on the assumption that the results were not an artifact of inadequate sampling of neurons whose activity was more causally related to elbow movements or elbow muscle activity and would show much larger changes in discharge rate across field conditions, or the presence in the sample of a significant number of neurons whose activity was more directly related to other aspects of the task such as postural stabilization of the wrist or shoulder girdle, gripping the handle or other actions, and which would be co-activated while the monkeys performed the elbow movements. However, neurons were not studied in the task if their response properties outside of the task indicated that they were primarily related to movements of parts of the body other than the elbow and upper arm. It is possible that a population of elbow-related neurons whose activity would have shown a more linear relation to elbow muscle activity existed in caudal M1 but was not found. The few cells that formed the secondary cell cluster #2 in each monkey would appear to come closest to showing such properties. However, they would also appear to be a fairly small population overall in caudal M1 since the proximal-arm representation in the rostral bank of the central sulcus was extensively surveyed with microelectrode penetrations and more such neurons were not located.

Multi-skill learning and recall

This study showed that monkeys can learn to perform single-joint movements whose kinematics are precisely controlled in a range of dynamical environments and learn how to recall and switch between those fields in a predictive manner. Monkey A could switch predictively between V+ and V- fields (Krouchev and Kalaska 2003). Wada et al. (2003) and Addou et al (2011) reported the same ability in human subjects, and Yamamoto et al (2007) reported similar skilled performance in two other monkeys. Yamamoto et al (2007) also documented predictive changes in cerebellar Purkinje cell simple-spike activity in the first trial after a switch, in anticipation of the field change between V- and V+ fields. We extended those previous findings here by showing that monkey B could use the color context cues to make predictive switches in motor output in the first trial of a field block for any combination

of transitions between 5 different force fields, before actually encountering the field physically.

The subjects in those studies learned to compensate for the anti-correlated V+ and V- force fields over multiple practice sessions. How the motor system acquires and retains such opposing skills presents a challenge to models of motor skill acquisition since the two skills presumably require opposite changes in the strengths of synaptic connections. This is the likely cause of the well-documented phenomena of retrograde and anterograde interference while subjects try to learn mutually incompatible motor skills (Addou et al 2011; Brashers-Krug et al., 1996; Caithness et al., 2004; Davidson et al., 2005; Howard et al 2013; Imamizu et al 2007b; Miall et al 2004; Overduin et al., 2006; Shadmehr and Brashers-Krug 1997; Shadmehr and Mussa-Ivaldi 1994; Wada et al 2003).

The MOSAIC model (Haruno et al 2001; Imamizu et al 2007b) offers a solution to this problem by proposing that the acquisition of different dynamics motor skills is preferentially assigned to different parallel inverse-dynamics models in the cerebellum, whose outputs project to M1 to permit predictive adaptive changes in M1 motor output commands.

Cluster analysis indicated that most of the sampled caudal M1 neurons showed changes across most or all of the different force-field conditions tested in this study, with relatively little evidence of a modular organization in which different sub-populations of M1 neurons were preferentially activated during movements in particular sets of force fields. This indicates that should multiple inverse-dynamics modules exist in the cerebellum, their outputs must converge extensively onto single M1 neurons, allowing them to vary their activity appropriately over a broad range of task-dynamics conditions. While consistent with the prediction of convergence of the outputs of multiple cerebellar inverse-dynamics onto M1, this finding of itself is not strong evidence supporting the MOSAIC model. Further validation of the MOSAIC model will depend on the confirmation that multiple inverse-dynamics modules exist in the cerebellum and that responsibility for the acquisition of different dynamics motor skills is preferentially distributed to different cerebellar modules (Imamizu et al. 2000; 2003; 2004; 2007a; Shidara et al., 1993; Yamamoto et al. 2007).

In the studies by Krouchev and Kalaska (2003), Wada et al; (2003), Yamamoto et al (2007) and Addou et al (2011), the predictive recall of the appropriate motor skill was triggered by the appearance of an arbitrary context cue, the background color of the monitor. However, in other studies, colored context cues have been largely ineffective in allowing subjects to learn multiple dynamical motor skills (Gandolfo et al 1996; Howard et al 2013) and visuomotor rotations (Miall et al 2004). One possible factor was the extensive multi-day practice given human subjects in the studies that showed the effectiveness of color context cues (Addou et al 2011; Wada et al 2003), and the many months of training of the non-human primates (Krouchev and Kalaska 2003; Yamamoto et al 2007; present study), whereas the studies with negative findings typically involved single training sessions (Gandolfo et al 1996; Howard et al 2013; Miall et al 2004). However, the human subjects in the Addou et al (2011) study began to show predictive adjustments in motor output within a few encounters with the field transitions during the first training day when the monitor color provided a reliable cue about the impending force field. The major gain made during the remainder of the multi-day training was in the level of skilled motor performance, not in the recognition of the significance of the colored context cues (Addou et al 2011).

Rapid recognition of the task-related significance of the monitor colors probably did not occur with the non-human primates, but they did learn the predictive value of the monitor colors after extensive practice. Anecdotally, both monkeys in the present study gave occasional behavioral signs of understanding the meaning of the colors outside of the evidence for anticipatory changes in their motor performance in the task itself. They both displayed periodic brief episodes of agitated behavior whenever the monitor changed color to signal the switch to the unstable V- field, even before starting a trial in the field. Monkey B would also make similar displays or balk at starting the next trial when the monitor changed to blue to signal the imminent presentation of the E+ field. The monkey's performance in that field showed a higher error rate than most other fields, perhaps because it could not fully distinguish its nature from that of the VE field.

Furthermore, one could argue that the tasks in which color cues were effective were relatively easy, since they all involved 1D single-joint movements in two directions against 1D assistive

and resistive forces applied in the direction of movement (Howard et al., 2013). This simplicity could make the nature of the perturbations relatively easy to sense and define, and lend itself to the development of a simple cognitive strategy or declarative stimulus-response association rule (e.g., “if the monitor is one color, push harder, if it’s the other color, push less”) to facilitate predictive adaptation to the fields. This could be the case for the studies in which the subjects only encountered anti-correlated V+ and V- fields (Addou et al 2011; Krouchev and Kalaska 2003; Wada et al 2003; Yamamoto et al 2007). However, this may not be sufficient to explain how the monkeys also succeeded in generating differential predictive signals that reflected the different temporal time courses of the three resistive fields, V+, E+ and VE.

In contrast, the studies that failed to find an effective role of colored context cues involved more complex whole-arm reaching movements to multiple targets in a 2D plane and more complex anti-correlated 2D viscous curl fields that displaced the arm perpendicular to the direction of motion with a force proportional to velocity (Gandolfo et al 1996; Howard et al 2013). This would certainly appear to be a more demanding procedural learning problem than the present task, which could also explain the greater efficacy of context cues provided by the state of the limb than by arbitrary non-state-dependent context cues during the learning of curl fields (Gandolfo et al 1996; Hwang et al 2003, 2005, 2006; Howard et al 2013; Shadmehr & Mussa-Ivaldi 1994). The complexity of the viscous curl field might not seem to lend itself as readily to a simple cognitive strategy or stimulus-response association rule. Nevertheless, a relatively simple declarative rule such as “if the monitor is one color, push a bit CW during the reach, and if it’s the other color, push a bit CCW” could provide an initial approximate solution to compensate for the curl field perturbations. Indeed, there is evidence that subjects do tend to use a simplifying solution not unlike that simplistic declarative rule, rather than attempting to learn the perfect dynamical solution, when adapting to a curl field in only one direction over a short training session (Izawa et al. 2008). The question one might then ask is why subjects do not seem to be able to recognize the anti-correlated nature of opposing curl field perturbations and their relationship to colored context cues when they are attempting to learn both fields at the same time, and develop an appropriate cognitive/declarative rule to compensate at least in part for the anti-correlated perturbations?

Why color cues work so effectively in some task environments (Addou et al 2011; Krouchev and Kalaska 2003; Wada et al 2003; Yamamoto et al 2007) but not others (Gandolfo et al 1996; Howard et al 2013; Miall et al 2004) remains unresolved. The final answer to this question could provide important novel insight into the interactions between cognitive, declarative and procedural aspects of motor skill acquisition (Howard et al 2013).

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the Canadian Institutes for Health Research (CIHR) Group Grant in Neurological Sciences (GR/MGC-15176), by individual CIHR Operating Grants MGP-44356, MOP-67194, and MOP-84454 (JK) and by Human Frontier Science Program Team Grants RG0035/1999-B and RGP0049/2009-C (JK), as well as by a postdoctoral fellowship (NK), a doctoral studentship (TA) and an infrastructure grant from the Groupe de recherche sur le système nerveux central of the Fonds de recherche du Québec – Santé. We thank the Kawato Dynamic Brain Project, ERATO and JST for providing the torquable manipulandum and associated control hardware and software.

REFERENCE LIST

Addou T, Krouchev N, Kalaska, JF. Colored context cues can facilitate the ability to learn and to switch between multiple dynamical force fields. *J Neurophysiol* 106: 163-83, 2011.

Arce F, Novick I, Mandelblat-Cerf Y, Israel Z, Chez C, Vaadia E. Combined adaptiveness of specific motor cortical ensembles underlies learning. *J Neurosci* 30: 5415-5425, 2010.

Arce F, Novick I, Mandelblat-Cerf C, Vaadia E. neuronal correlates of memory formation in motor cortex after adaptation to force field. *J Neurosci* 30: 9189-9198, 2010.

Ashe J. Force and the motor cortex. *Behav Brain Res* 87: 255-269, 1997.

Bansal AK, Vargas-Irwin CE, Truccolo W, Donoghue JP. Relationships among low-frequency local field potentials, spiking activity, and three-dimensional reach and grasp kinematics in primary motor and ventral premotor cortices. *J Neurophysiol* 105: 1603-1619, 2011.

Bansal AK, Truccolo W, Vargas-Irwin CE, Donoghue JP. Decoding 3D reach and grasp from hybrid signals in motor and premotor cortices: spikes, multiunit activity, and local field potentials. *J Neurophysiol* 107: 1337-1355, 2012.

Bennet KM, Lemon RN. The influence of single monkey cortico-motoneuronal cells at different levels of activity in target muscles. *J Physiol* 477: 291-307, 1994.

Bennett KM, Lemon RN. Corticomotoneuronal contribution to the fractionation of muscle activity during precision grip in the monkey. *J Neurophysiol* 75: 1826-1842, 1996.

Brashers-Krug T, Shadmehr R, Bizzi E. Consolidation in human motor memory. *Nature* 382: 252-254, 1996.

Burdet E, Osu R, Franklin DW, Milner TE, Kawato M. The central nervous system stabilizes unstable dynamics by learning optimal impedance. *Nature* 414: 446-449, 2001.

Carmena JM, Lebedev MA, Crist RE, O'Doherty JE, Santucci DM, Dimitrov DF, Patil PG, Henriquez CS, Nicolelis MA. *PLoS Biol* 1: E42, 2003.

Caithness G, Osu R, Bays P, Chase H, Klassen J, Kawato M, Wolpert DM, Flanagan JR. Failure to consolidate the consolidation theory of learning for sensorimotor adaptation tasks. *J Neurosci* 24: 8662-8671, 2004.

Chase SM, Kass RE, Schwartz AB. Behavioral and neural correlates of visuomotor adaptation observed through a brain-computer interface in primary motor cortex. *J Neurophysiol* 108: 624-644, 2012.

Chen LL, Wise SP. Supplementary eye field contrasted with the frontal eye field during acquisition of conditional oculomotor associations. *J Neurophysiol* 73: 1122-1134, 1995.

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

Cherian A, Fernandes HL, Miller LE. Primary motor cortical discharge during force field adaptation reflects muscle-like dynamics. *J Neurophysiol* 110: 768-783, 2013.

Cherian A, Krucoff MO, Miller LE. Motor cortical prediction of EMG: evidence that a kinetic interface may be robust across altered movement dynamics. *J Neurophysiol* 106: 564-575, 2011.

Cluff T, Scott SH. Rapid feedback responses correlates with reach adaptation and properties of novel upper limb loads. *J Neurosci* 33: 15903-15914, 2013.

Collinger JL, Wodlinger B, Downey JE, Wang W, Tyler-Kabara EC, Weber DJ, McMorland AJ, Velliste M, Boninger ML, Schwartz AB. High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. *Lancet* 381: 557-564, 2013.

Davidson PR, Wolpert DM, Scott SH, Flanagan JR. Common encoding of novel dynamic loads applied to the hand and arm. *J Neurosci* 25: 5425-5429, 2005.

Dimitriou M, Wolpert DM, Franklin DW. The temporal evolution of feedback gains rapidly update to task demands. *J Neurosci* 33: 10898-10909, 2013.

Evarts EV. Relation of pyramidal tract to force exerted during voluntary movement. *J Neurophysiol* 31: 14-27, 1968.

Evarts EV. Activity of pyramidal tract neurons during postural fixation. *J Neurophysiol* 32: 375-385, 1969.

Evarts EV, Fromm C, Krölller J, Jennings VA. Motor cortex control of finely graded forces. *J Neurophysiol* 49: 1199-1215, 1983.

Fagg AH, Ojakangas GW, Miller LE, Hatsopoulos NG. Kinetic trajectory decoding using motor cortical ensembles. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 17: 487-496, 2009.

Fetz EE, Cheney PD. Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells. *J Neurophysiol* 44: 751-772, 1980.

Franklin DW, Liaw G, Milner TE, Osu E, Burdet E, Kawato M. Endpoint stiffness of the arm is directionally tuned to instability in the environment. *J Neurosci* 27: 7705-7716, 2007.

Franklin DW, Osu R, Burdet E, Kawato M, Milner TE. Adaptation to stable and unstable dynamics achieved by combined impedance control and inverse dynamic model. *J Neurophysiol* 90: 3270-82, 2003.

Franklin S, Wolpert DM, Franklin DW. Visuomotor feedback gains upregulate during the learning of novel dynamics, *J Neurophysiol* 108: 467-478, 2012.

Fromm, C. Changes of steady state activity in motor cortex consistent with the length- tension relation of muscle. *Plugers Archiv* 398: 318-323, 1983.

Fu QC, Flament D, Coltz JD, Ebner TJ. Relationship of cerebellar Purkinje cell simple spike discharge to movement kinematics in the monkey. *J Neurophysiol* 78: 478-491, 1997.

Ganguly K, Carmena JM. Emergence of a stable cortical map for neuroprosthetic control. *PLoS Biol* 7: e1000153, 2009.

Ganguly K, Dimitrov DF, Wallis JD, Carmena JM. Reversible large-scale modification of cortical networks during neuroprosthetic contrôle. *Nat Neurosci* 14: 662-667, 2011.

Gandolfo F, Li CS, Benda BJ, Padoa-Schioppa C, Bizzi E. Cortical correlates of learning in monkeys adapting to a new dynamical environment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 97: 2259-2263, 2000.

Georgopoulos AP, Kalaska JF, Caminiti R, Massey JT. On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J Neurosci* 2: 1527-1537, 1982.

Georgopoulos AP, Kettner RE, Schwartz AB. Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in 3-dimensional space: coding of the direction of the movement by a neuronal population. *J Neurosci* 8: 2928-2937, 1988.

Graziano MS, Aflalo TN. Mapping behavioral repertoire onto the cortex. *Neuron* 56: 239-251, 2007.

Green AM, Kalaska JF. Learning to move machines with the mind. *Trends Neurosci* 34: 61-75, 2010.

Gribble PL, Scott SH. Overlap of internal models in motor cortex for mechanical loads during reaching. *Nature* 417: 938-941, 2002.

Griffin DM, Hudson HM, Belhaj-Saïf A, McKiernan BJ, Cheney PD. Do corticomotoneuronal cells predict target muscle EMG activity? *J Neurophysiol* 99: 1169-1186, 2007.

Hamel-Pâquet C, Sergio LE, Kalaska JF. Parietal area 5 activity does not reflect the differential time-course of motor output kinetics during arm-reaching and isometric force tasks. *J Neurophysiol* 95: 3353-3370, 2006.

Haruno M, Wolpert DM, Kawato M. MOSAIC model for sensorimotor learning and control. *Neural Computation* 13: 2201-2220, 2001.

Hatsopoulos NG, Donoghue JP. The science of neural interface systems. *Annu Rev Neurosci* 32: 249-266, 2009.

Hatsopoulos N, Joshi J, O'Leary G. Decoding continuous and discrete motor behaviors using motor and premotor cortical ensembles. *J Neurophysiol* 92: 1165-1174, 2004.

Hatsopoulos NG, Xu Q, Amit Y. Encoding of movement fragments in the motor cortex. *J Neurosci* 27: 5105-5114, 2007.

Herter TM, Kurtzer I, Cabel DW, Haunts KA, Scott SH. Characterization of torque-related activity in primary motor cortex during a multijoint postural task. *J Neurophysiol* 97: 2887-2899, 2007.

Higushi S, Imamizu H, Kawato M. Cerebellar activity evoked by common tool-use execution and imagery tasks: An fMRI study. *Cortex*. 43: 350-358, 2007.

Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, Branner A, Chen D, Penn RD, Donoghue JP. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 442: 164-171, 2006.

Howard IS, Wolpert DM, Franklin DW. The effect of contextual cues on the encoding of motor memories. *J Neurophysiol* 109: 2632-2644, 2013.

Imamizu H, Kuroda T, Miyauchi S, Yoshioka T, Kawato M. Modular organization of internal models of tools in the human cerebellum. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 5461-5466, 2003.

Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Putz B, Yoshioka T, Kawato M. Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 403:192-195, 2000.

Imamizu H, Kuroda T, Yoshioka T, Kawato M. Functional magnetic resonance imaging examination of two modular architectures for switching multiple internal models. *J Neurosci* 24: 1173-1181, 2004.

Imamizu H, Higuchi S, Toda A, Kawato M. Reorganization of brain activity for multiple internal models after short but intensive training. *Cortex* 43: 338-349, 2007a.

Imamizu H, Sugimoto N, Osu R, Tsutsui K, Sugiyama K, Wada Y, Kawato M. Explicit contextual information selectively contributes to predictive switching of internal models. *Exp Brain Res* 181: 395-408, 2007b.

Izawa J, Rane T, Donchin O, Shadmehr R. Motor adaptation as a process of reoptimization. *J Neurosci* 12 : 2883-2891, 2008.

Jackson A, Gee VJ, Baker SN, Lemon RN. Synchrony between neurons with similar muscle fields in monkey motor cortex. *Neuron* 38: 115-125, 2003.

Jarosiewicz B, Chase SM, Fraser GW, Velliste M, Kass RE, Schwartz AB. Functional network reorganization during learning in a brain-computer interface paradigm. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 19486-19491, 2008.

Kalaska JF. From intention to action: motor cortex and the control of reaching movements. *Adv Exp Med Biol* 629: 139-178, 2009.

Kalaska JF, Cohen DA, Hyde ML, Prud'homme M. A comparison of movement direction-related versus load direction-related activity in primate motor cortex, using a two-dimensional reaching task. *J Neurosci* 9: 2080-2102, 1989.

Kargo WJ, Nitz DA. Early skill learning is expressed through selection and tuning of cortically represented muscle synergies. *J Neurosci* 23: 11255-11269, 2003.

Kargo WJ, Nitz DA. Improvements in the signal-to-noise ratio of motor cortex cells distinguish early versus late phases of motor skill learning. *J Neurosci* 24: 5560-5569, 2004.

Karni A, Meyer G, Rey-Hipolito C, Jezard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 861-868, 1998.

Krouchev N, Drew T. Motor cortical regulation of sparse synergies provides a framework for the flexible control of precision walking. *Front Comput Neurosci* 7:83, 2013.

Krouchev NI, Kalaska JF. Context-dependent anticipation of different task dynamics: Rapid recall of appropriate motor skills using visual cues. *J Neurophysiol* 89: 1165-1175, 2003.

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

Lebedev MA, Carmena JM, O'Doherty JE, Zacksenhouse M, Henriquez CS, Principe JC, Nicolelis MA. Cortical ensemble adaptation to represent velocity of an artificial actuator controlled by a brain-machine interface. *J Neurosci* 25: 4681-4693, 2005.

Li CS, Padoa-Schioppa C, Bizzi E. Neuronal correlates of motor performance and motor learning in the primary motor cortex of monkeys adapting to an external force field. *Neuron* 30: 593-607, 2001.

Mandelblat-Cerf Y, Novick I, Paz R, Link Y, Freeman S, Vaadia E. The neuronal basis of long-term sensorimotor learning. *J Neurosci* 31: 300-313, 2011.

Maynard EM, Hatsopoulos NG, Ojakangas CL, Acuna BD, Sanes JN, Normann RA, Donoghue JP. Neuronal interactions improve cortical populations coding of movement direction. *J Neurosci*, 19: 8083-8093, 1999.

McKiernan BJ, Marcario JK, Karrer JH, Cheney PD. Corticomotoneuronal postspike effects in shoulder, elbow, wrist, digit, and intrinsic hand muscles during a reach and prehension task. *J Neurophysiol* 80: 1961-1980, 1998.

Miall RC, Jenkinson N, Kulkarni K. Adaptation to rotated visual feedback: a re-examination of motor interference. *Exp Brain Res* 154: 201-210, 2004.

Milner TE, Cloutier C. Damping of the wrist joint during voluntary movement. *Exp Brain Res* 122: 309-317, 1998.

Moran DW, Schwartz AB. Motor cortical representation of speed and direction during reaching. *J Neurophysiol* 82: 2676-2692, 1999.

Moran DW, Schwartz AB. Motor cortical activity drawing movements: population representation during spiral tracing. *J Neurophysiol* 82: 2693-2704, 1999.

Morrow MM, Jordan LR, Miller LE. Direct comparison of the task-dependent discharge of M1 in hand space and muscle space. *J Neurophysiol* 97: 1786-1798, 2007.

Muir RB, Lemon RN. Corticospinal neurons with a special role in precision grip. *Brain Res* 261 : 312-316, 1983.

Oby ER, Ethier C, Miller LE. Movement representation in the primary motor cortex and its contribution to generalizable EMG predictions. *J Neurophysiol* 109: 666-678, 2013.

Osu R, Franklin DW, Kato H, Gomi H, Domen K, Yoshioka T, Kawato M. Short- and long-term changes in joint co-contraction associated with motor learning as revealed from surface EMG. *J Neurophysiol* 88: 991-1004, 2002.

Overduin SA, Richardson AG, Lane CE, Bizzi E, Press DZ. Intermittent practice facilitates stable motor memories. *J Neurosci* 26: 11888-11892, 2006.

Padoa-Schioppa C, Li CS, Bizzi E. Neuronal correlates of kinematics-to-dynamics transformation in the supplementary motor area. *Neuron* 36: 751-765, 2002.

Padoa-Schioppa C, Li CS, Bizzi E. Neuronal activity in the supplementary motor area of monkeys adapting to a new dynamic environment. *J Neurophysiol* 91: 449-473, 2004.

Paninski L, Fellows MR, Hatsopoulos NG, Donoghue JP. Spatiotemporal tuning of motor cortical neurons for hand position and velocity. *J Neurophysiol* 91: 515-532, 2004.

Paninski, Shoham S, Fellows MR, Hatsopoulos NG, Donoghue JP. Supralinear population encoding of dynamic hand trajectory in primary motor cortex. *J Neurosci* 24: 8551-8561, 2004.

Paz R, Boraud T, Natan C, Bergman H, Vaadia E. Preparatory activity in motor cortex reflects learning of local visuomotor skills. *Nat Neurosci* 6: 882-890, 2003.

Paz R, Vaadia E. Learning-induced improvement in encoding and decoding of specific movement directions by neurons in the primary motor cortex. *PLoS Biol* 2: E45, 2004.

Pruszynski JA, Kurtzer I, Lillicrap TP, Scott SH. Temporal evolution of “automatic gain-scaling”. *J Neurophysiol* 102: 992-1003, 2009.

Pruszynski JA, Kurtzer I, Scott SH. The long-latency reflex is composed of at least two functionally independent processes. *J Neurophysiol* 106: 449-459, 2011.

Pruszynski JA, Scott SH. Optimal feedback control and the long-latency stretch response. *Exp Brain Res* 218: 341-359, 2012.

Reimer L, Hatsopoulos NG. The problem of parametric neural coding in the motor system. *Adv Exp Med Biol* 629: 243-259, 2009.

Rivera-Alvidrez Z, Kalmar RS, Ryu SI, Shenoy KV. Low-dimensional features predict muscle EMG signals. *Conf Proc IEE Eng Med Biol Soc* 2010: 6027-6033, 2010.

Rokni U, Richardson AG, Bizzi E, Seung HS. Motor learning with unstable neural representations. *Neuron* 54: 653-66, 2007.

Saleh M, Takahashi K, Hatsopoulos NG. Encoding of coordinated reach and grasp trajectories in primary motor cortex. *J Neurosci* 32: 1220-1232, 2012.

Santucci DM, Kralik JD, Lebedev MA, Nicolelis MA. Frontal and parietal cortical ensembles predict single-trial muscle activity during reaching movements in primates. *Eur J Neurosci* 22, 1629-1540, 2005.

Schieber MH, Rivlis G. Partial reconstruction of muscle activity from a pruned network of diverse motor cortex neurons. *J Neurophysiol* 97: 70-82, 2007.

Schwartz AB, Kettner RE, Georgopoulos AP. Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. I. Relations between single cell discharge and direction of movement. *J Neurosci* 8: 2913-2927, 1988.

Schwartz AB, Moran DW. Motor cortical activity during drawing movement: population representation during lemniscate tracing. *J Neurophysiol* 82: 2705-2718, 1999.

Schweighofer N, Spoelstra J, Arbib MA, Kawato M. Role of the cerebellum in reaching movements in humans. II. A neural model of the intermediate cerebellum. *Eur J Neurosci* 10: 95-105, 1998.

Scott SH. Inconvenient truths about neural processing in primary motor cortex. *J Physiol* 586: 1217-1224, 2008.

Scott SH. The computational and neural basis of voluntary motor control and planning. *Trends Cogn Sci* 16: 541-549, 2012.

Sergio LE, Kalaska JF. Changes in the temporal pattern of primary motor cortex activity in a directional isometric force versus limb movement task. *J Neurophysiol* 80: 1577-1583, 1998.

Sergio LE, Kalaska JF. Systematic changes in motor cortex cell activity with arm posture during directional isometric force generation. *J Neurophysiol* 89: 212-228, 2003.

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

Shadmehr R, Brashers-Krug T. Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *J Neurosci* 17: 409-419, 1997.

Shadmehr R, Mussa-Ivaldi FA. Adaptive representation of dynamics during learning of a motor task. *J Neurosci* 14: 3208-3224, 1994.

Shidara M, Kawano K, Gomi H, Kawato M. Inverse-dynamics model eye movement control by Purkinje cells in the cerebellum. *Nature* 365: 50-52, 1993.

Smith AM, Hepp-Reymond M-C, Wyss UR. Relation of activity in precentral cortical neurons to force and rate of force change during isometric contractions of finger muscles. *Exp Brain Res* 23: 315-322, 1975.

Suminski AJ, Willett FR, Fagg AH, Bodenhamer M, Hatsopoulos NG. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Sci* 2011: 5802-5806, 2011.

Taira M, Boline J, Smyrnis N, Georgopoulos AP, ASHE J. On the relations between single cell activity in the motor cortex and the direction and magnitude of three-dimensional static isometric force. *Exp Brain Res* 109: 367-376, 1996.

Taylor DM, Tillery SI, Schwartz AB. Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science* 296: 1829-1832, 2002.

Thoroughman KA, Shadmehr R. Electromyographic correlates of learning an internal model of reaching movements. *J Neurosci* 19: 8573-8588, 1999.

Truccolo W, Friehs GM, Donoghue JP, Hochberg LR. Primary motor cortex tuning to intended movement kinematics in humans with tetraplegia. *J Neurosci* 28: 1163-1178, 2008.

Vargas-Irwin CE, Shakhnarovich G, Yadollahpour P, Mislow JM, Black MJ, Donoghue JP. Decoding complete reach and grasp actions from local primary motor cortex populations. *J Neurosci* 30: 9659-9669, 2010.

Velliste M, Perel S, Spalding MC, Whitford AS, Schwartz AB. Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature* 453: 1098-1101, 2008.

Wada Y, Kawabata Y, Kotosaka S, Yamamoto K, Kitazawa S, Kawato M. Acquisition and contextual switching of multiple internal models for different viscous force fields. *Neurosci Res* 46: 319-331, 2003.

Werner W, Bauswein E, 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.

Xiao J, Padoa-Schioppa C, Bizzi E. Neuronal correlates of movement dynamics in the dorsal and ventral premotor area in the monkey. *Exp Brain Res* 168:106-119, 2006.

Schweighofer N, Arbib MA, Kawato M. Role of the cerebellum in reaching movements in humans. I. Distributed inverse dynamics control. *Eur J Neurosci* 10: 86-94, 1998.

Yamamoto K, Kawato M, Kotosaka S, Kitazawa S. Encoding of movement dynamics by Purkinje cell simple spike activity during fast arm movements under resistive and assistive force fields. *J Neurophysiol* 97: 1588-1599, 2007.

Yu BM, Kemere C, Santhanam G, Afshar A, Ryu SI, Meng TH, Sahani M, Shenoy KV. Mixture of trajectory models for neural decoding of goal-directed movements. *J Neurophysiol* 97: 3763-3780, 2007.

Zach N, Inbar D, Grinvald Y, Bergman H, Vaadia E. Emergence of novel representations in primary motor cortex and premotor neurons during associative learning. *J Neurosci* 28: 9545-9556, 2008.

Zach N, Inbar D, Grinvald Y, Vaadia E. Single neurons in M1 and premotor cortex directly reflect behavioral interference. *PLoS One* 7: e32986, 2012.

Zacksenhouse M, Lebedev MA, Carmena JM, O'Doherty JE, Henriquez C, Nicolelis MA. Cortical modulations increase in early sessions with brain-machine interface. *PLoS One* 18:3619, 2007.

Data	Epoch	Field	Direction	Interaction
Neurons (n=163)	RT	118 (72)	125 (76)	75 (46)
	MT	155 (95)	149 (91)	152 (93)
	THT	144 (88)	146 (89)	132 (80)
Chronic EMG (n=496)	RT	274 (55)	298 (60)	218 (43)
	MT	375 (76)	361 (72)	370 (74)
	THT	372 (75)	324 (65)	358 (72)
Acute EMG (n=74)	RT	47 (63)	66 (89)	42 (56)
	MT	74 (100)	72 (97)	74 (100)
	THT	67 (91)	70 (94)	70 (94)

TABLE 1

Frequency of occurrence (and percent) of significant main effects of force field and of movement direction, as well as of interactions between the two main factors, for neural and muscle contractile activity recorded in different behavioral epochs of the trials (ANOVA, $p < 0.05$).

FIGURE LEGENDS

Figure 1

Task apparatus. Monkeys made single-joint movements in the horizontal plane at shoulder level with their forearm positioned on the handle of a torquable robotic manipulandum. They made flexion or extension movements of their elbow from an initial posture of 90°E to displace a cursor on a monitor screen between a central starting target window and a target at either 45° to the left or right of the central starting position on the arc displayed on the screen, whose position was arbitrarily designated as 0°E. The background color of the monitor changed to signal different task conditions – null (N) field: black; velocity-dependent resistive viscous (V+) field: red; velocity-dependent assistive viscous (V-) field: pink (monkey A), green (monkey B); position-dependent resistive elastic (E+) field: blue; resistive velocity- and position-dependent resistive visco-elastic (VE) field: magenta.

Figure 2

Average angular velocity profiles (A) and perturbation torques (B) recorded during one data set for extension and flexion movements of Monkey B. Extension velocities were arbitrarily plotted as positive and flexion velocities as negative. Torques that oppose the direction of movement (V+, E+, VE) were plotted inverted relative to the corresponding velocity curve, whereas the assistive V- torque curves were plotted in the same orientation as the corresponding velocity curves. Plot colors correspond to monitor backgrounds for each of the force field conditions: N: black, V+: red, V-: green, E+: blue, VE: magenta. Note that for convenience, the V- field data for Monkey A are illustrated in green in this figure and all subsequent figures, even though the actual monitor color for that field was pink for that monkey.

Figure 3

The frequency distribution of errors observed during blocks of 8 successfully-completed trials in all combinations of transitions between force fields, for monkey B. The position of each bar in each bar-plot represents the sequential position of the successful trials in each trial block. The height of each bar represents the percentage of the total number of errors that were committed before successfully performing each of the 8 trials in the block. The total number or errors observed in each force-field condition is given in the square brackets in the upper right corner of each graph. Each column of bar-plots and their associated colors indicate the field encountered in the current trial block. Top row: the first 8-trial block in each data file. Remaining rows: the field presented during the preceding 8-trial block. No data are presented in the diagonal (identity) line because the same field was never presented in two consecutive trial blocks.

Figure 4

Mean velocity curves from monkey B for all first trials in an 8-trial block after the transition from one force field to another, irrespective of whether the outcome was a success or an error (solid lines), and the mean velocity curves of the last trials in the same 8-trial block, which by task design were always performed successfully (dotted green lines). Each column of graphs represents the force field in the current 8-trial block. Each row represents the force field in the preceding 8-trial block. The numbers in each graph indicate the number of blocks in which each combination of force-field transitions occurred, and thus the number of trials averaged for the first-trial and last-trial velocity curves. The numbers differ for different force-field combinations because the order of force-field transitions were randomly ordered during data collection from each cell, and not every cell was held for a complete data file of 168 successfully-performed trials.

Figure 5

Activity in raster and histogram format of an M1 neuron (A) whose preferred movement direction (PD) was elbow extension (top row) and the average contractile activity (B) of an elbow extensor muscle (lateral triceps). Clear differences in muscle activity (quantified in arbitrary units) are evident across field conditions. Note in particular the substantial reduction

in the pre-movement agonist response of the muscles in its PD in the V- field (green) relative to N (black). Note also the pronounced increase in the delayed activation during movements in flexion (oPD) in the V- field when the triceps muscle was recruited to decelerate the elbow extension movement against the assistive action of the external field. The activity of the M1 neuron (A) clearly distinguished between all 5 different force-field conditions. It showed many parallels with the activity of the recorded extensor muscle (B). In the N condition, the neuron showed a “triphasic” response pattern, including an early agonist burst, followed by a pause and then by sustained activity in its PD, as well as a delayed transient “antagonist” burst during movements in its oPD. In the E+ condition the neuron's response at the PD was stronger, especially the later tonic response component toward the end of the trial as the strength of the position-dependent opposing field increased. In the V+ field, there was even stronger early activity before movement onset and no transient pause during the movement at the PD. The behaviour in VE was most similar to the V+ condition with the addition of stronger tonic activity in THT (target hold time) at the end of the trial. Finally, in the V- field, the early agonist burst was absent in the PD, while the delayed “antagonist” burst was greatly enhanced in oPD.

Figure 6

M1 neuron activity (A) and average contractile activity (B) of an elbow flexor muscle (short head of the biceps). The neuron and the flexor muscle showed many similarities in their responses to the different force fields. Same format as Figure 5.

Figure 7

Mean population activity + s.e.m. (grey) of neurons recorded in monkey A (n=59) and Monkey B (n=104) in each force field condition. The data from each neuron were sorted and pooled across neurons for the preferred direction (PD) and opposite direction (oPD) of each neuron. The mean population activity was strongly modulated by movement direction, and was also modulated by the different force field conditions. The effects of the force fields on population activity were quite similar in both monkeys, despite the differences in task

structure. The major difference was the more pronounced “antagonist” burst of activity during movements in the V- field in the oPD in monkey B compared to monkey A. Note that the gain of the V- field was twice as large for monkey B as for monkey A.

Figure 8

Mean change in population activity + s.e.m. (grey) during movements in the PD and oPD in the different external force fields relative to the activity in the same movements in the N field (thick lines). The curves were calculated by subtracting the response histograms for each single neuron recorded during movements in its PD and oPD in the N field from its histograms recorded in each of the other external force fields, and then averaging the single-neuron difference curves for each field condition. Thin lines: the mean torque profiles during movements in each force field. To facilitate comparison with the time course of neural response changes, the torque curves are plotted in the opposite orientation to those in Figure 2. The spike rate scale for the neural response curves is presented on the left-most graphs and the torque scale is presented on the right-most graphs of the Figure.

Figure 9

Time course of the frequency of significant differences (KS test, $p < 0.05$) in activity recorded in successive 20ms bins for all neurons in the sample populations in monkey A and B separately, during movements in each neuron’s PD in different pairs of force fields. To generate these graphs, the data from all trial blocks in each of the 5 force-field conditions were pooled independent of their sequential position in the data file, for each neuron separately. The instantaneous discharge rate was calculated in 20ms intervals in each trial in each force field, and the distributions of single-trial discharge rates observed for each unique combination of pairs of force-field conditions were then compared for a significant difference in each sequential 20ms bin (KS test, $p < 0.05$). The time course of bin-wise significant differences were then summed across neurons to generate these histograms.

Figure 10

Profiles of the relative level of activity during the peri-movement period (-100ms to +100ms relative to movement onset) of each neuron in cell clusters 1 and 2 from monkey A and B, during movements in their PD (solid line) and oPD (dotted line) in each of the 5 fields, normalized to each neuron's discharge rate in the PD of the N field. Symbols: Mean normalized activity; dashed vertical lines: s.d.

Figures :

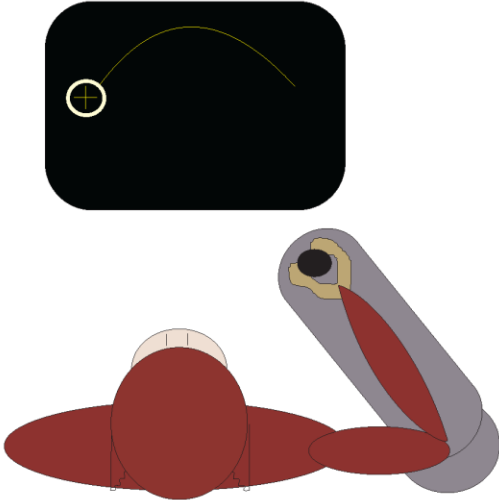


Fig.1

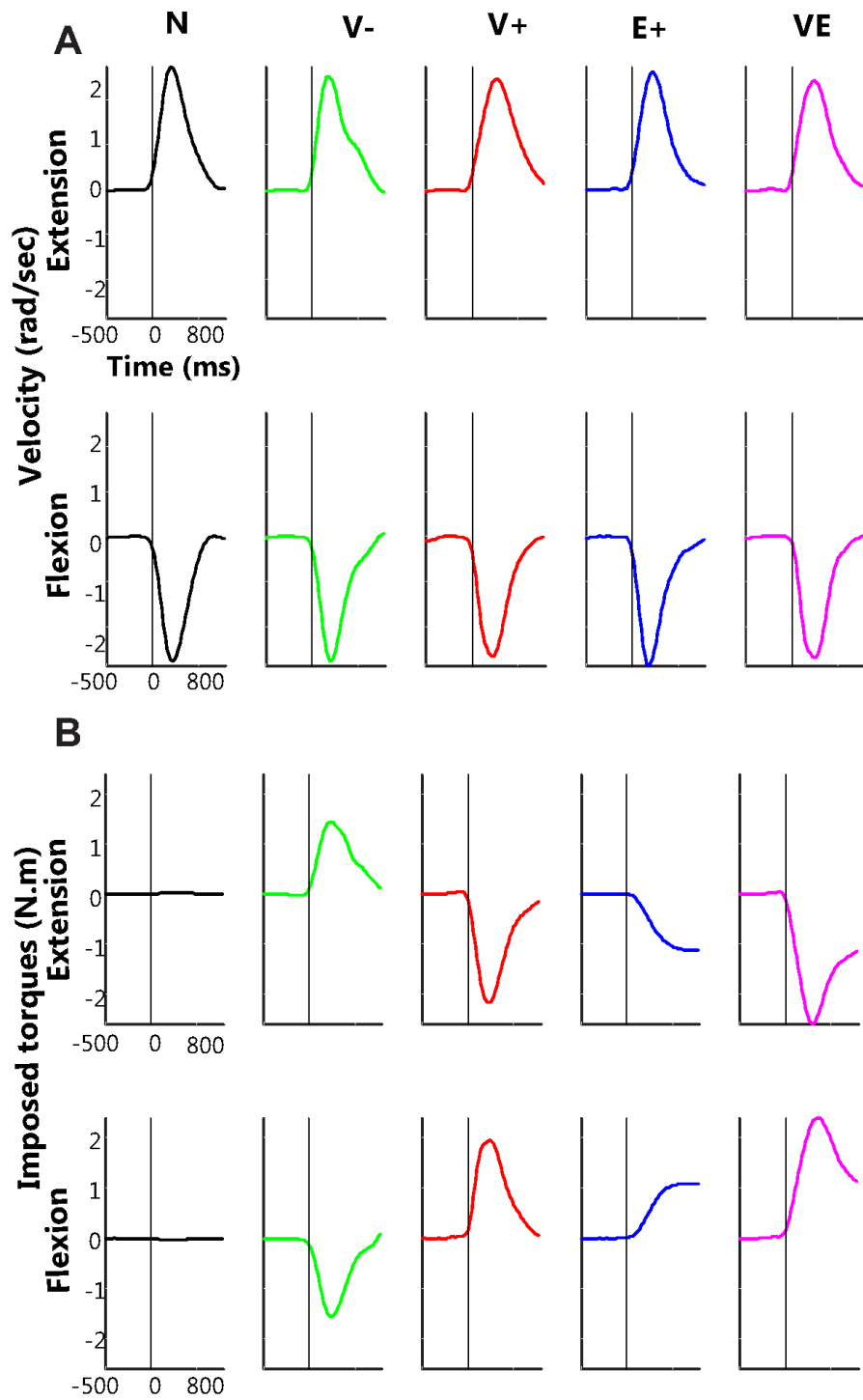


Fig.2

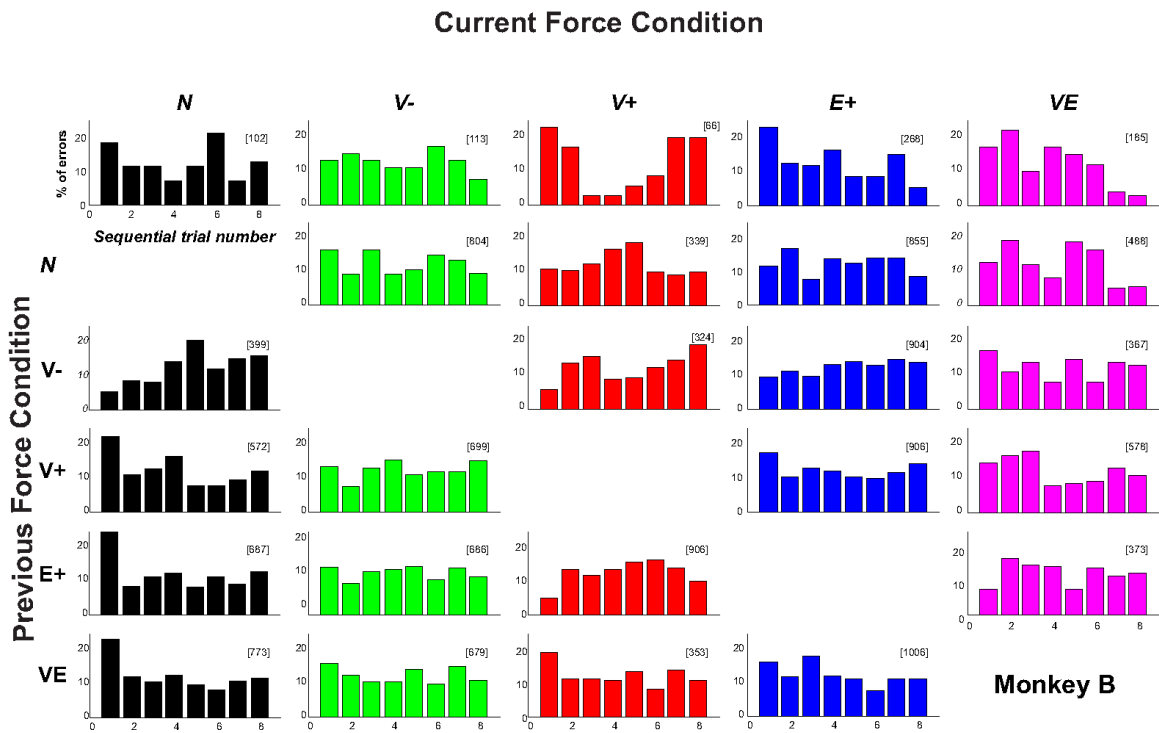


Figure 3

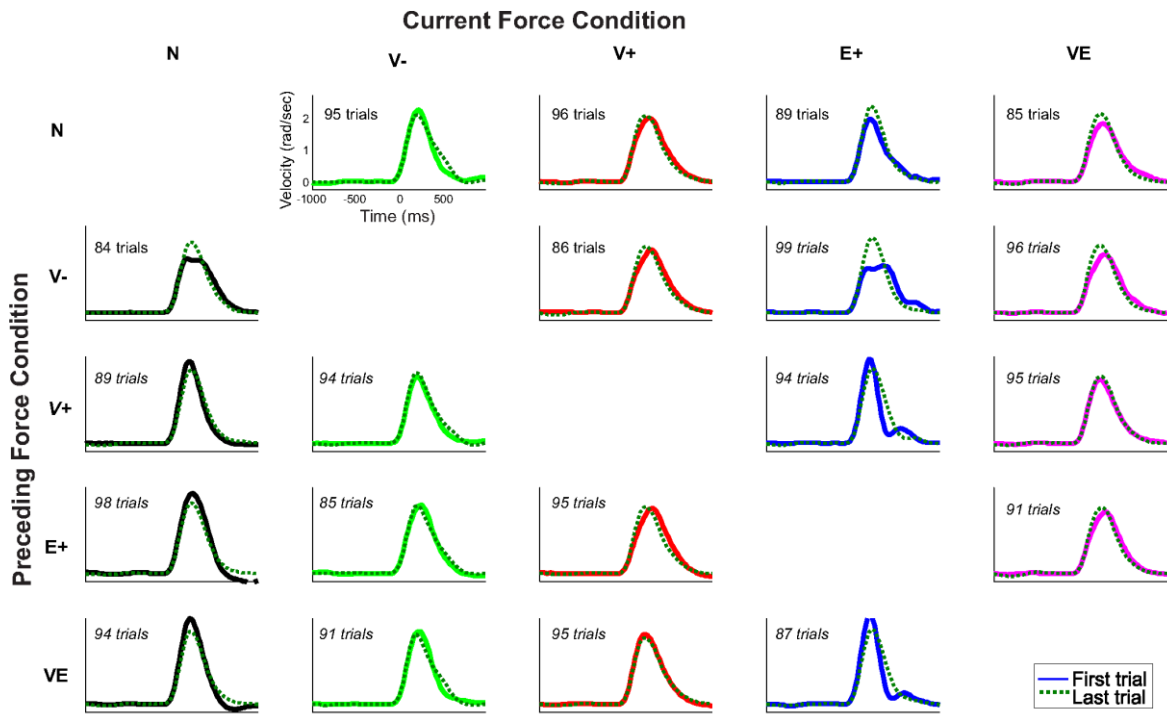
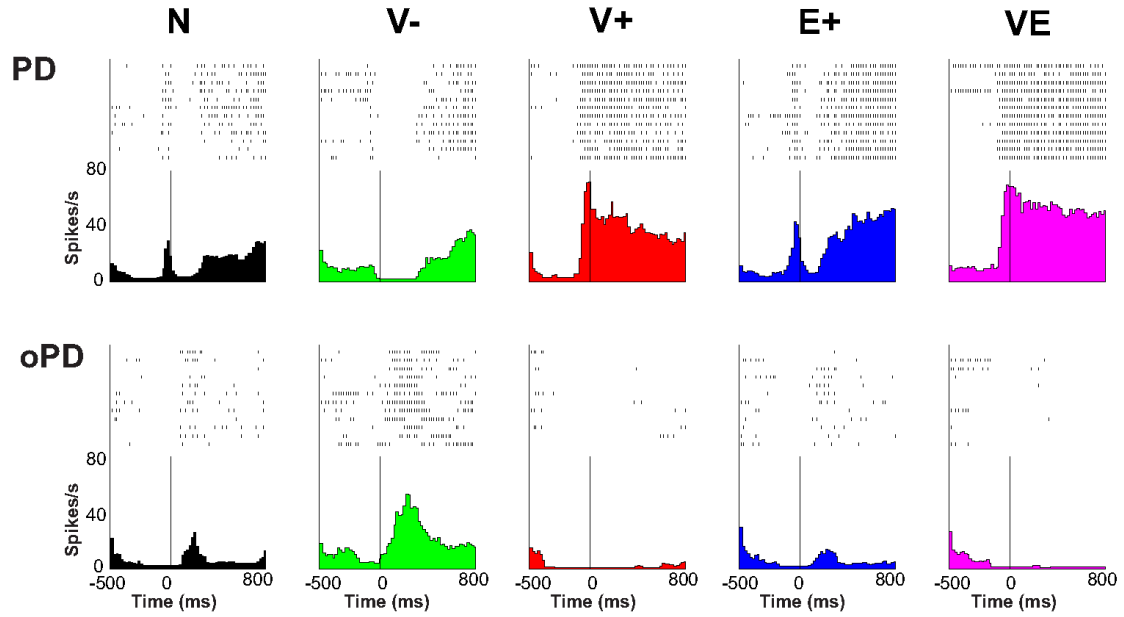


Figure 4

A M1 neuron



B Lateral Triceps

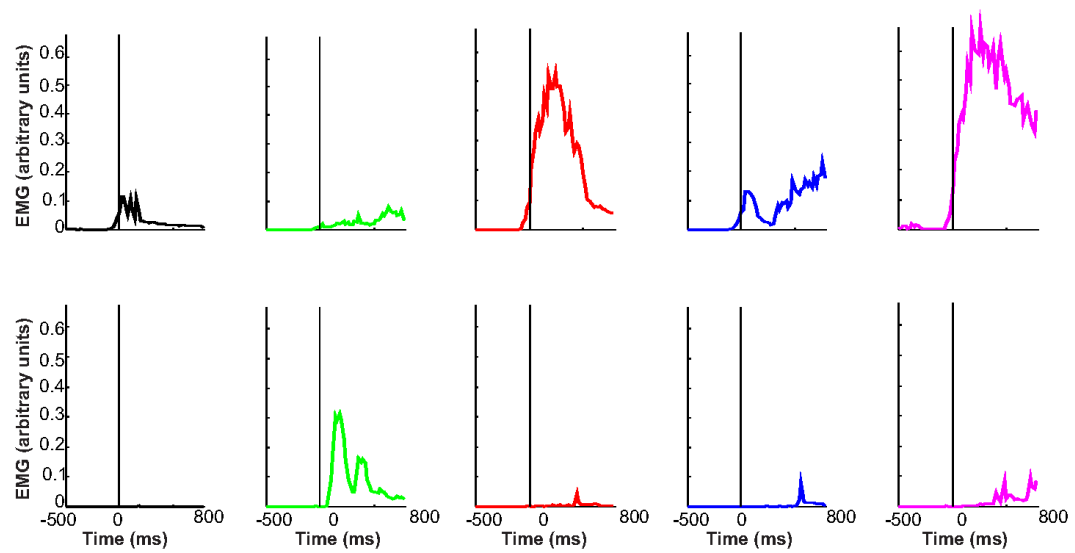
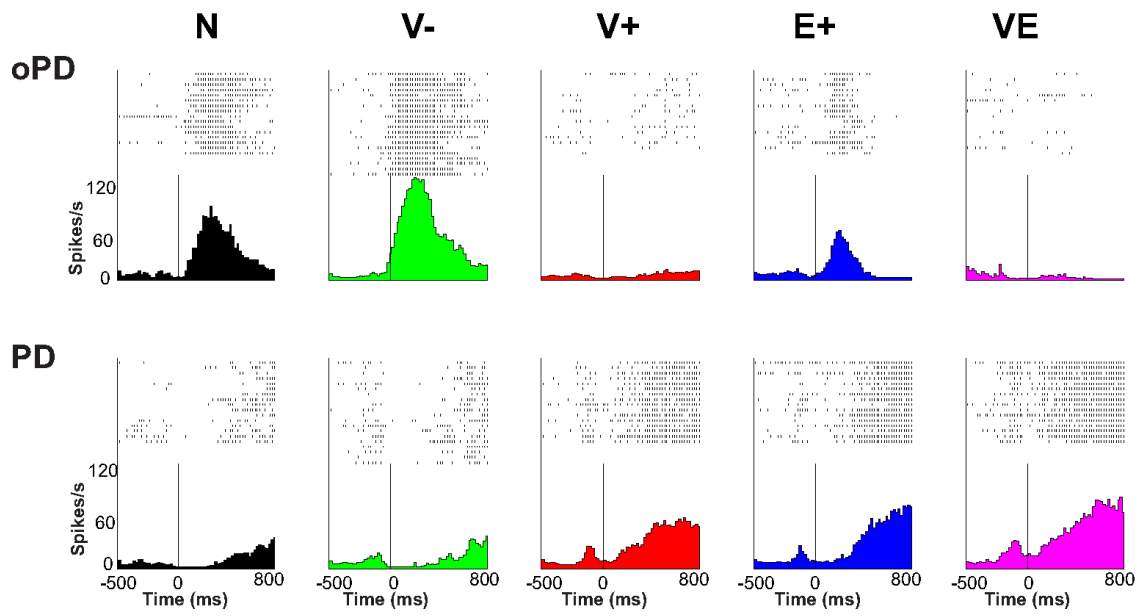


Figure 5

A M1 neuron



B Biceps short

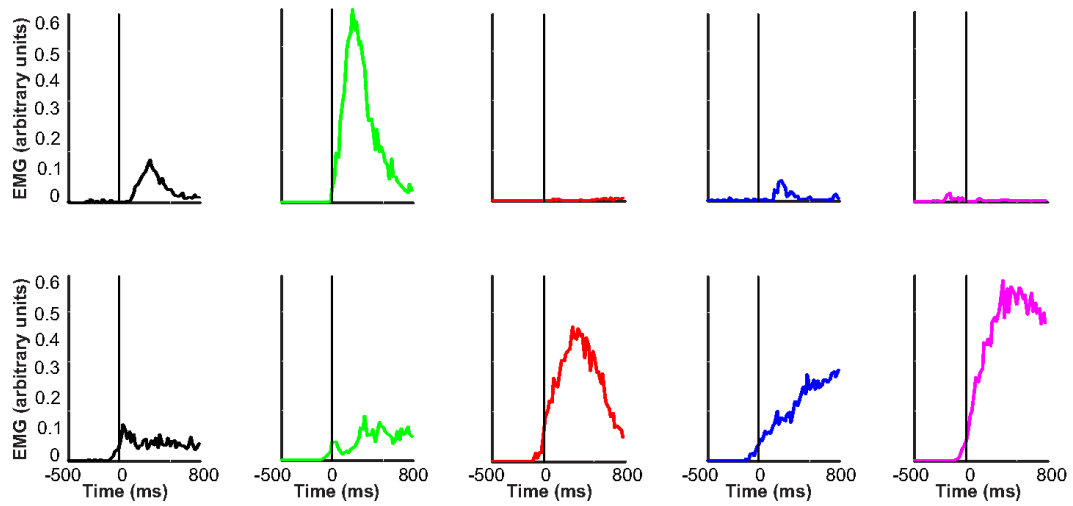


Figure 6

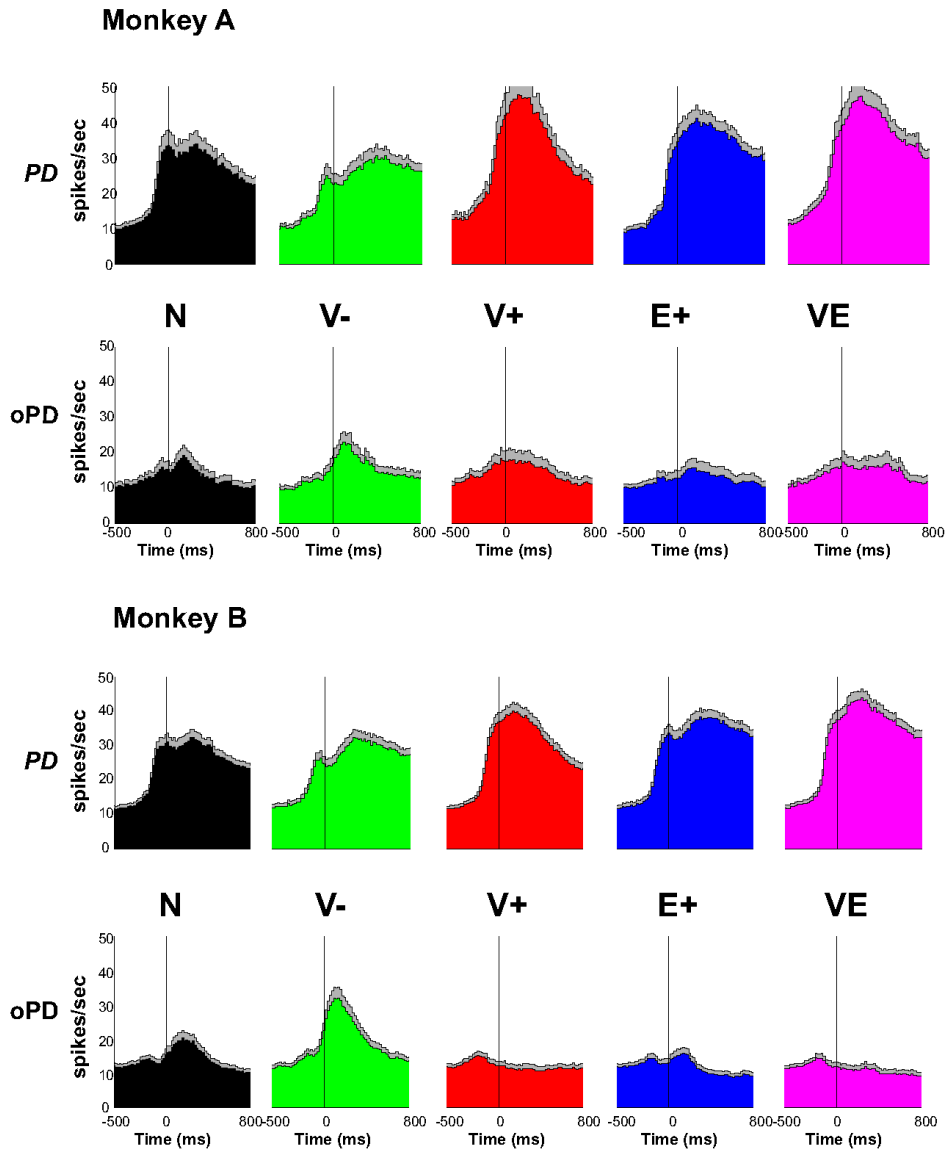


Figure 7

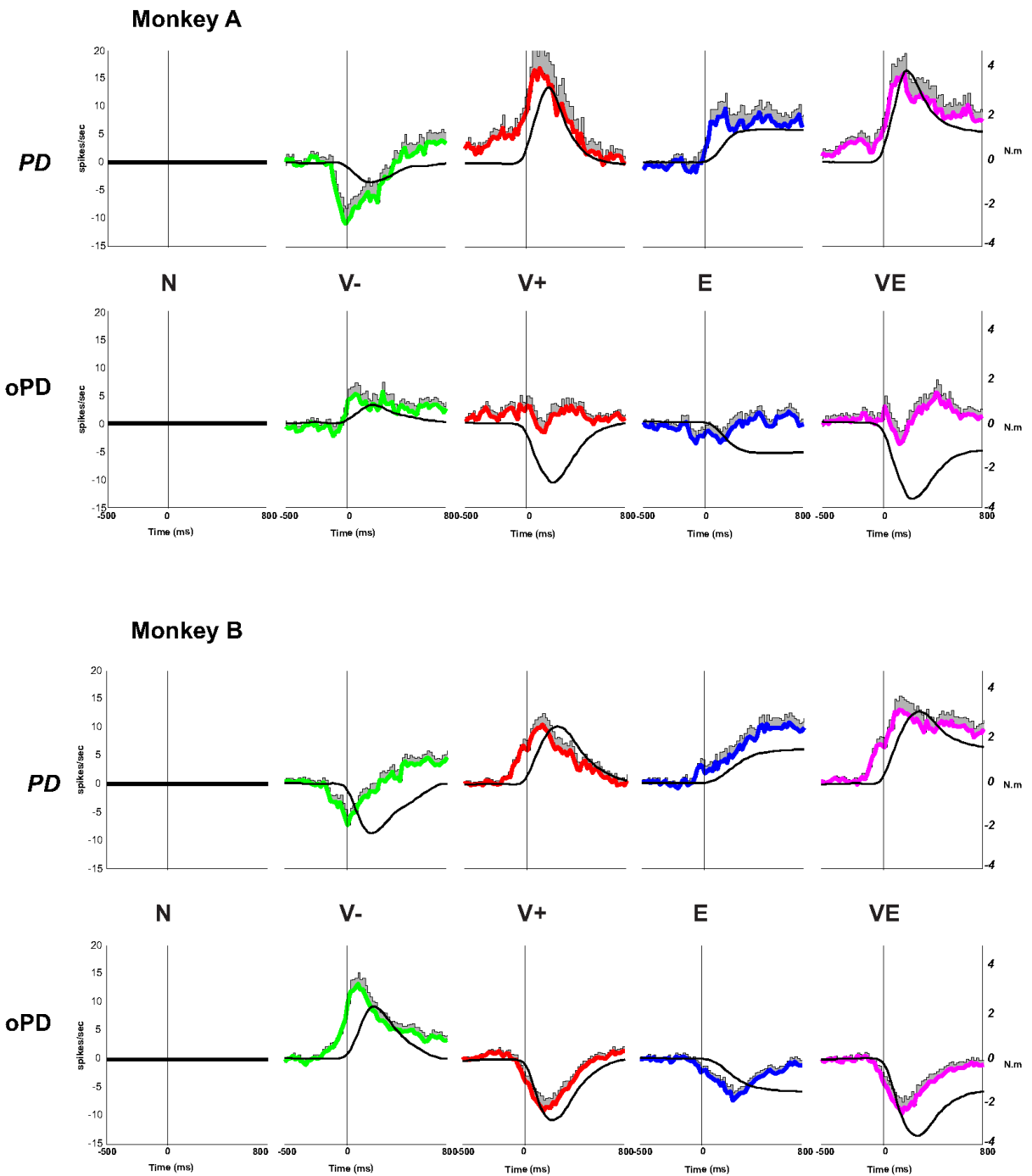
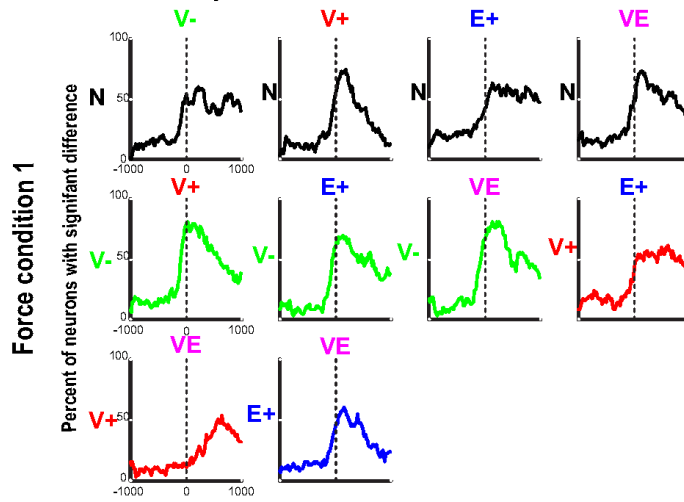


Figure 8

Force Condition 2

Monkey A: 63 files: 7586 Trials.



Monkey B: 104 files: 14712 Trials.

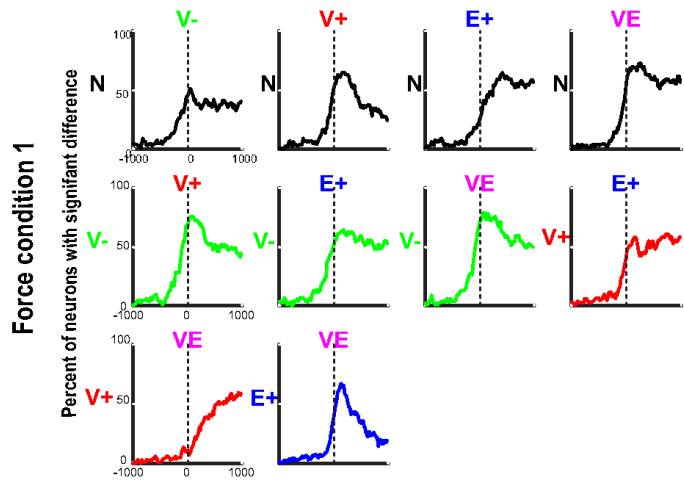


Fig. 9

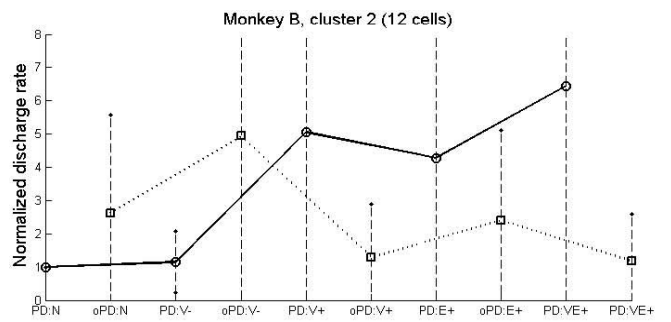
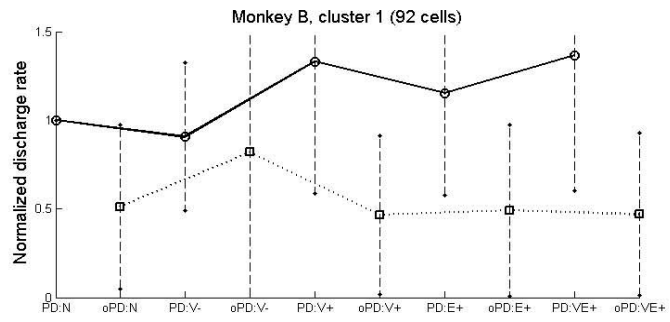
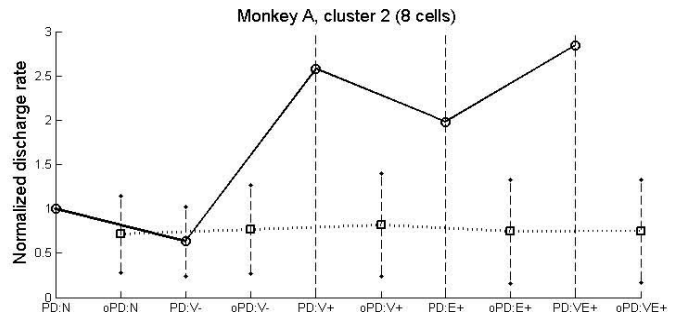
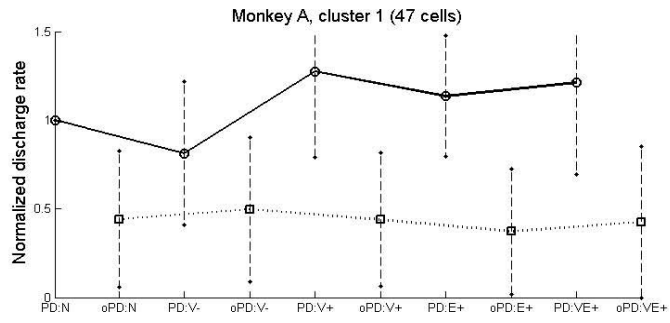


Figure. 10

Chapitre IV : Discussion

APERÇU DE LA DISCUSSION :

Nous présenterons d'abord les importants résultats de la première étude (*Colored context cues can facilitate the ability to learn and to switch between multiple dynamical force fields* *Colored context cues can facilitate the ability to learn*coll.) qui a montré l'importance des stimuli de couleur dans l'apprentissage moteur suivi par la deuxième étude (*Motor cortex single-neuron and population contributions to compensation for multiple dynamic force fields*). Nous avons utilisé deux approches psychophysiques (première étude) et neurophysiologiques (deuxième étude) pour étudier les mécanismes neuronaux impliqués dans l'adaptation dynamique à plusieurs champs de force présentés dans un contexte comprenant des stimuli (indices) de couleur, ainsi que pour montrer l'implication de ces mécanismes dans le rappel et la transition entre ces différents contextes de forces. Nous discuterons des résultats obtenus en lien avec les hypothèses que nous avons émises pour chacune des études; nous soulignerons également la complémentarité des résultats, et mettrons en perspective leurs limites et leur validité. Finalement, nous proposerons quelques pistes pour des recherches futures, incluant notamment des expériences complémentaires qui pourraient résoudre les limites rencontrées dans ces deux études.

Les deux articles inclus dans cette thèse sont centrés sur le contrôle moteur du coude au cours de l'apprentissage de plusieurs champs de forces anti-corrélés. Ces deux études sont complémentaires, car elles traitent de buts communs liés à l'étude de l'adaptation dynamique à plusieurs champs de force et à la facilitation de l'apprentissage par des indices de couleur, utilisés afin de minimiser l'interférence entre deux représentations neuronales.

Aussi, nos études visaient à éclaircir si le mécanisme de transition entre les forces produites pendant le mouvement est prédictif, et donc basé seulement sur les informations contextuelles (transition prédictive, feedforward model), ou si ce mécanisme est postdictif, c.-à-d. basé sur la différence entre le feedback sensorimoteur actuel et le signal feedforward (transition postdictive, inverse model). Nous discuterons également de la possibilité que ces deux types de mécanismes agissent en parallèle dans nos expériences. .

Dans notre première étude, nous avons étudié la compensation de deux forces anti-corrélées chez l'humain et la transition entre ces deux habiletés. Chacun des champs de force a été associé à un stimulus de couleur. La compensation effectuée par le sujet au cours du mouvement a été facilitée par l'existence de plusieurs modules ou modèles internes associés à chacun des champs de force. Les mouvements des sujets indiquent une transition prédictive entre les deux contextes de perturbations, avec une diminution des erreurs au cours des différentes sessions. La minimisation de l'interférence liée à l'adaptation aux deux champs de forces suggère que cette facilitation a été amenée par les stimuli de couleur, avec un processus prédictif. La comparaison des essais pièges situés au début ou à la fin du bloc suggère en effet l'existence d'un mécanisme prédictif basé purement sur les indices de couleur. La possibilité de l'existence de modèles internes et la facilitation de l'adaptation par les indices de couleur ont été examinées chez le singe au niveau cellulaire. Nous avons investigué la nature de la commande motrice des neurones M1 vis-à-vis des références dynamiques et cinématiques. Aussi, nous avons élucidé comment les neurones de M1 contribuent à la performance d'habiletés motrices guidées par des indices de couleur.

Discussion de l'article 1 :

Touria Addou, Nedialko Krouchev, John F. Kalaska (2011)

Colored context cues can facilitate the ability to learn and to switch between multiple dynamical force fields.

Nous avons testé l'impact des stimuli de couleur sur l'adaptation à des champs de forces dynamiques. Les sujets rencontraient 3 types de champs : un champ nul « N » où aucune force n'était appliquée et où l'écran était de couleur noire, un champ de force résistive V_r où la perturbation a été appliquée en direction opposée à la direction du mouvement et proportionnelle à la vitesse de la rotation du coude, et un champ assistif V_a qui est la force opposée à V_r . Dans le champ V_r , le sujet devait émettre une compensation équivalente à la perturbation (pousser fort) pour réussir son mouvement. Dans le champ assistif V_a , la perturbation dépendait de la vitesse qui était appliquée dans la direction du mouvement signalée par la couleur verte de l'écran. Ce champ exigeait une grande force de freinage, à l'opposé du mouvement, afin de stabiliser le curseur dans sa position finale. Vingt-quatre sujets humains ont été regroupés en quatre groupes qui ont performé des mouvements de flexion/extension du coude afin d'atteindre une cible qui se trouvait soit à droite ou à gauche d'un curseur central le long d'un axe en demi-cercle.

Nous avons contrôlé la durée du mouvement afin d'assurer que tous les sujets rencontraient la même amplitude de la force dépendante de la vitesse. Le mouvement était considéré comme réussi si sa durée se situait entre 300 et 400 ms. Le dispositif expérimental était simple : les sujets étaient assis sur une chaise face à l'écran et devaient placer leur main droite sur le manipulandum en gardant leur avant-bras en abduction dans un plan horizontal ($\sim 90^\circ$ respectivement au tronc). L'entraînement durait 10 jours et les sujets complétaient 256 essais par jour. À chaque début de session, les sujets effectuaient 16 blocs de 4 essais dans le champ nul N afin de se familiariser avec le décours temporel désiré. Ensuite, ils devaient réaliser les mêmes mouvements au cours de deux sessions de 64 blocs (256 essais réussis) contre deux forces (V_r , V_a), présentées en alternance.

Dans le premier groupe « indice-certain », la relation entre la couleur de l'écran et la force était constante. Dans le groupe « *indice-incertain* », la relation entre la force et la couleur de l'écran était randomisée. Deux groupes « contrôles » ont aussi été créés; ces derniers expérimentaient toujours la même force, mais la couleur changeait à chacun des blocs de 4 essais, donc la couleur était sans importance. Dans l'un des groupes contrôle, seul le champ V_a était utilisé tout au long de l'entraînement, et dans l'autre groupe contrôle, le champ de force V_r était celui qui était présenté à chacun des essais.

Après 10 jours d'entraînement, les sujets du groupe 'indice-certain' affichaient une adaptation significative et un apprentissage rapide de la relation entre les stimuli de couleur et l'anticipation de la force future. Leur performance égalait même les sujets des deux groupes contrôles qui n'avaient rencontré qu'une seule force au cours de leur entraînement. Les sujets du groupe 'indice-incertain' (randomisé) montraient le taux de variabilité du profil de vitesse le plus élevé de tous les groupes. Cependant, leur taux d'erreurs baissait d'une session d'entraînement à l'autre, car ces sujets avaient développé une stratégie pour détecter la nature de la force. Ils utilisaient le premier essai du bloc pour « sentir » la nature de la force et produisaient ensuite un mouvement adéquat dans les 3 essais qui suivaient. Ceci a démontré que les sujets pouvaient extraire non seulement des informations explicites, mais aussi des informations implicites concernant la structure de la tâche.

Au fur et à mesure que les sujets progressaient vers l'adaptation, leur compensation du champ de force passait graduellement d'un mécanisme dépendant du feedback, médié par la correction des erreurs, à une sortie motrice proactive qui était basée sur le signal feedforward. Le changement a aussi touché la co-contraction des muscles; cette co-contraction, qui visait initialement à réduire la perturbation au début de l'adaptation, s'est transformée en un changement prédictif des activités musculaires, avec un patron de forces qui permettait de contrebalancer l'effet du champ.

Cette adaptation requiert une distinction entre les différents champs de force; le SNC génère ainsi un modèle interne adéquat qui permet la compensation et l'anticipation ultérieure des contextes appropriés pour chacun des modèles. Cette anticipation à plusieurs facettes est facilitée par les stimuli contextuels, en général; dans notre cas, des stimuli de couleur ont été utilisés. Dans la littérature, plusieurs études ont montré qu'une panoplie de stimuli contextuels peuvent influencer l'apprentissage simultané de plusieurs habiletés : par exemple, le changement de la position initiale de la main et la posture (Gandolfo et coll., 1996; Shadmehr & Mussa-Ivaldi, 1994; Hwang et coll., 2003, 2005; Richter et coll., 2004; Shadmehr, 2004; Shadmehr & Moussavi, 2000) contribuent à apporter les connaissances préalables de l'environnement nécessaires à l'adaptation du mouvement, tout comme l'association de différentes conditions avec différents patrons musculaires (Conditt et coll., 1997 ; Hwang et coll., 2003, 2005, 2006 ; Shadmehr, 2004 ; Wooley et coll., 2007). Les instructions verbales

concernant la nature de la perturbation peuvent aussi contribuer à l'adaptation du mouvement (Imamizu et coll., 2004, 2007), sans oublier l'impact positif des représentations graphiques de la force rencontrée (Osu et coll., 2004).

Comme mentionné plus haut, nos résultats ont montré que les indices de couleurs ont facilité l'adaptation dynamique à deux champs de forces anti-corrélées; ceci est bien apparent dans plusieurs figures de notre premier article (Fig. 2, 3, 4, 5, 14, 15) et dans la section Matériel supplémentaire (*Successful performance of fielded and catch trials*), où l'on voit clairement que les erreurs et la variabilité du profil de vitesse du groupe 'indice-certain' (où les deux forces étaient systématiquement associées aux mêmes couleurs d'écran) est comparable à celui des autres deux groupes contrôles qui ont rencontré une seule force. Aussi, la couleur de l'écran aidait les sujets à prédire la nature de la force avant de la sentir physiquement. Pour montrer ceci, on a calculé la différence entre les erreurs rencontrées au cours du premier essai du bloc de 4 essais et entre les 3 autres essais qui suivaient (Fig. 16, 17). L'ANOVA a démontré que le groupe 'indice-incertain' avait le taux d'erreur et de variabilité du profil de vitesse le plus élevé, comparativement aux autres groupes. Par contre, la performance du groupe 'indice-certain' était comparable à celle des deux groupes contrôles.

La signification des stimuli de couleur n'avait jamais été expliquée aux sujets. Cependant, à cause de la simplicité du paradigme et du design de la tâche, les stimuli de couleur ont procuré aux sujets des informations contextuelles implicites et explicites qui pouvaient être déduites après quelques répétitions. L'information explicite était déduite par la couleur de l'écran. À chaque fois que l'écran redevenait de couleur noire, le sujet s'attendait à faire face à un champ de force nul. Le même principe a été utilisé pour les champs de forces V_a et V_r , qui étaient respectivement associés à la couleur rouge et verte. Cette relation entre les couleurs et les champs était sans équivoque pour le groupe 'indice-certain'. Cependant, pour le groupe 'indice-incertain', l'information contextuelle explicite était ambiguë parce que le lien entre les couleurs et les champs de forces n'était pas stables, de telle manière que ces sujets ne pouvaient pas prédire la force associée à une couleur d'écran. Donc, dans le groupe indice incertain, les sujets savaient que la force changeait lorsque la couleur changeait, mais ils ignoraient le principe. Dans ce groupe, les sujets pouvaient extraire l'information contextuelle implicite à partir de la structure de la tâche et de l'alternance des stimuli de couleur. Dans

chacun des blocs de 4 essais, ils produisaient un premier essai assez lent pour détecter la nature de la perturbation et appliquer une sortie motrice adéquate pour les 3 essais qui suivaient.

Dans les groupes contrôles, l'information contextuelle était largement sans importance car la couleur de l'écran changeait après chacun des blocs de 4 essais, tandis que le champ de force ne changeait pas.

La transition entre les trois champs de force et l'analyse des essais pièges

Pendant un processus d'adaptation motrice, le sujet apprend à contrer la perturbation par la production d'une sortie motrice qui oppose la force imposée. Quand on enlève la force subitement, le mouvement produit est l'image miroir du profil de vitesse en présence de la force et c'est ce qu'on appelle « l'après-effet » (after-effect).

On a introduit les essais pièges dans la tâche d'une façon intermittente durant l'entraînement. Pendant ces essais pièges, la couleur de l'écran était soit rouge ou verte, mais le champ de force était nul pendant le mouvement d'atteinte. La fréquence des essais pièges était de 16 essais pièges sur 256 essais pour une session journalière. Ces essais pièges se présentaient soit au début du bloc ou à sa fin, mais jamais en même temps et toujours après que les sujets aient accompli plusieurs blocs au début de chaque journée.

Avant l'adaptation, l'après-effet observé au premier essai (piège) d'un bloc était cohérent avec le champ qui précédait, alors que l'après-effet lors de l'essai en dernière position (le piège était présenté au dernier essai dans le bloc de 4 essais) reflétait le champ actuel. Pendant l'adaptation, le sujet apprenait graduellement l'association entre la couleur de l'écran et la nature du champ quand il faisait la transition entre les différentes forces. Ce résultat montre que l'après-effet en première position était compatible avec le champ actuel. Lorsque le piège était présenté au dernier essai (dans le bloc de 4 essais), l'après-effet concordait avec le champ du bloc en cours.

L'après-effet reflétait donc l'adaptation du sujet par la modification de sa sortie motrice qui, avec la pratique, devenait spécifique et compensait la perturbation avant que celle-ci ne soit sentie physiquement, avec une minimisation graduelle de la co-contraction. La direction de

l'après-effet dans notre étude dépendait de la nature de la force; quand le sujet s'attendait à la force résistive V_r , sa vitesse était augmentée, tandis que s'il s'attendait à rencontrer la force assistive V_a , le sujet produisait un mouvement plus lent. Ces résultats appuient notre hypothèse citée plus haut, qui prédisait que les sujets, après adaptation, peuvent associer chacun des champs de force à une sortie motrice adéquate qui représente un modèle interne spécifique, et aussi que les stimuli de couleur peuvent aider à la transition entre ces modèles internes sans interférence. Cette stratégie de prédiction peut utiliser une sortie feedforward qui prédit précisément chacun des champs de force selon le contexte.

Comme mentionné dans l'introduction, plusieurs études ont rapporté l'efficacité de l'utilisation de stimuli de couleur pour faciliter la transition entre deux conditions opposées, comme deux forces dynamiques anti-corrélées (Wada et coll. 2003 ; Osu et coll., 2004) ou bien deux rotations visumotrices (Imamizu et coll., 2007 ; Imamizu et Kawato, 2008 ; Hinder et coll., 2008). Par contre, d'autres études ont montré que les stimuli de couleur ne permettaient pas de faciliter l'apprentissage de plusieurs habiletés (Gandolfo et coll., 1996 ; Miall et coll., 2004 ; Gupta et Ashe, 2007, Woolley et coll., 2007). Cette discordance nous amène à nous demander pourquoi les stimuli de couleur ont amené un apprentissage plus efficace dans certaines études, dont la nôtre, et pourquoi ils se sont avérés inefficaces dans d'autres études.

En comparant la présentation des stimuli de couleur, on peut voir que, dans certaines expériences, ces stimuli n'étaient pas assez saillants pour que les sujets les prennent en considération. Par exemple, ces stimuli étaient parfois limités à la couleur du curseur (Rao et Shadmehr, 2001) ou à la couleur de la lumière ambiante de la salle (Gandolfo et coll., 1996).

Aussi, les champs de forces doivent être facilement distingués pour que le sujet adapte un modèle interne à chacun d'eux. Dans notre étude, on a donné deux champs opposés, qui pouvaient être facilement distingués l'un l'autre. Les deux forces appliquées en direction du mouvement du coude étaient simples et on pouvait aisément les discriminer. Ceci n'est peut-être pas le cas pour les forces appliquées perpendiculairement au mouvement d'atteinte (Rao & Shadmehr, 2001; Gupta and Ashe 2007), surtout si cette force est appliquée durant le mouvement et dans différentes directions (Gandolfo et coll., 1996).

En somme, cette étude montre que les indices de couleur peuvent être utilisés efficacement pour faciliter l'apprentissage de deux modèles internes opposés et cette stratégie peut permettre une transition entre ces modèles, ainsi que leur rappel.

D'un autre côté, nous avons aussi constaté une adaptation de nos sujets aux champs de force à travers l'analyse des profils de vitesse et de celle de la force musculaire lors des essais singuliers et des populations (voir le premier article, Fig. 2, 3, 4).

L'adaptation s'observe avec la diminution de la variabilité des profils de courbes de vitesse qui deviennent stéréotypés, lisses, symétriques et comparables au profil de vitesse généré en l'absence de champ de force (champ nul). Il y aura aussi une déviation de la force musculaire du sujet selon la perturbation externe. Dans le champ nul, les sujets produisaient une force d'accélération initiale sur le manipulandum, suivie par une petite force de freinage pour garder le curseur sur la cible finale (Fig. 2c, g). En comparaison, dans le champ Va, le sujet doit produire une petite force d'accélération dans la direction du mouvement et une plus grande force de décélération en direction opposée. Dans le champ Vr, le profil de force est tout à fait différent, car le sujet doit appliquer seulement une grande force opposée à la direction du mouvement sans freinage.

Donc, pour avoir la même cinématique dans les trois champs, les sujets appliquent trois différents profils de force. Ces profils pour les 3 champs de force sont les mêmes dans les 4 groupes.

Il y avait une grande variabilité inter-essais et une asymétrie dans le profil de vitesse dans la première session pour les 4 groupes de sujets, comparativement à la dernière session. Cependant, le groupe 'indice-incertain' montrait plus de variabilité que les autres groupes.

Ces résultats démontrent que l'utilisation des stimuli de couleur permet la prédiction des champs de force et une meilleure transition entre les blocs liés à chacun des champs de force, facilitant ainsi l'apprentissage et le rappel de deux habiletés motrices qui impliquent deux vitesses différentes. L'acquisition des habiletés procédurales motrices pour compenser des forces anti-corrélées survient lentement et dure plusieurs sessions. Par contre, l'apprentissage moteur lié aux stimuli visuels est rapide. Aussi, on pouvait observer une adaptation des sujets à l'intérieur d'un même bloc de 4 essais comprenant un seul type de champ de force; cet apprentissage était prépondérant durant les premières sessions d'entraînement (Smith et coll.,

2006). Donc, l'apprentissage des habiletés motrices et la transition entre les champs de force en réponse à des stimuli de couleur semblent être appris plus lentement que la reconnaissance de la signification des stimuli de couleur et l'acquisition de l'habileté liée à la compensation des forces.

DISCUSSION DE L'ARTICLE 2 :

Touria Addou, Nedialko Krouchev, John F. Kalaska (2015)

Motor cortex single-neuron and population contributions to compensation for multiple dynamic force fields.

Les résultats de nos expériences psychophysiques sur les sujets humains présentés dans notre premier article suggèrent que le SNC est capable d'apprendre deux habiletés motrices opposées, de s'en rappeler et de faire une transition entre ces habiletés sans interférence, à l'aide des stimuli de couleur. Nous avons poursuivi, avec ce deuxième article, nos expériences afin d'élargir notre compréhension des processus d'adaptation motrice dynamiques au niveau des cellules du cortex moteur primaire (M1). Ces expériences neurophysiologiques ont été menées sur le singe et ont permis d'étudier la nature de la décharge neuronale de M1. Elles ont amené des résultats qui clarifient la nature de la décharge neuronale de M1 par rapport aux paramètres cinématiques et cinétiques, une thématique fortement débattue dans le champ du contrôle moteur.

Nous avons entraîné deux singes (A, B) à faire un mouvement mono-articulaire de flexion-extension du coude. Leurs mouvements étaient perturbés par 5 champs de forces différents signalés par 5 couleurs d'écran.

L'objectif principal de cette étude neurophysiologique était d'examiner à quel degré les neurones de M1 changent leur niveau d'activité en fonction de la tâche dynamique durant un mouvement monoarticulaire du coude, à partir d'enregistrements effectués chez deux singes exécutant des mouvements d'atteinte dans différents contextes de champs de forces

(dépendants de la vitesse ou de la position, voir **apprentissage du champ de force par les neurones M1** dans cette section).

L'objectif secondaire était d'éclaircir les connaissances liées au débat sur la nature de la décharge des neurones M1 par rapport aux variables cinématiques et cinétiques du mouvement du bras, en comparant de près les changements des activités neuronales dans M1 et les changements de l'activité musculaire (EMG) liée à la compensation des différents champs de force (Sergio et coll., 2005)

Notre troisième but était de démontrer la structure modulaire des réseaux neuronaux de M1 par la mise en évidence d'activités sélectives pour chacun des champs de force

Enfin, ce deuxième article visait à confirmer l'influence des indices visuels, précédemment examiné dans notre premier article, en étudiant la transition entre différents champs de forces et le rappel de différentes habiletés motrices apprises dans un contexte expérimental.

Nous avons entraîné deux singes macaques pendant une longue période de temps (plus que deux ans) pour qu'ils s'adaptent à cinq champs de forces différents, un à la fois.

Une fois que les singes s'étaient adaptés au paradigme final de l'expérience, c.-à-d. lorsqu'ils présentaient un score de réussite et d'adaptation minimal de 80 % pour tous les champs de force dans une seule session et que leur profil de vitesse était très similaire à travers les 5 champs de force, les singes ont été amenés pour la chirurgie aseptique standard (Kalaska et coll., 1989) visant à mettre en place une chambre d'enregistrement vis-à-vis M1 controlatéralement au bras entraîné.

Aussi, nous avons placé des EMG chroniques sur 8 muscles du bras : 6 muscles du coude (3 têtes de triceps, 2 têtes du biceps, brachio-radial (long-supinateur), 2 muscles de l'épaule (pectoral, deltoïde postérieur). Pour le bras gauche du singe B, nous avons placé des EMG aiguës.

Pour répondre aux exigences de la tâche, les deux singes devaient exécuter des mouvements monoarticulaires de flexion-extension du coude perturbés par 5 différents champs de force : 1) un champ nul N, 2) un champ assistif Va avec un gain de +0.35 N.m.s/rad (singe A) ou 0.75

N.m/ras (singe B), 3) un champ résistif V_r de -1 N.m.s/rad, 4) un champ élastique E_+ de 1.5 N.m.s/rad et 5) un champ résistif-élastique VE_+ qui consistait en la somme algébrique de V_r et E_+ .

Les cinq différentes forces étaient signalées par différentes couleurs d'écran (N : noir, V_a : vert, V_r : rouge, VE_+ : magenta, E_+ : bleu).

Les données collectées par le singe A contiennent seulement 4 transitions entre les cinq blocs de 48 essais successifs de chaque force. Pour le singe B, nous avons utilisé un paradigme un peu différent : 20 transitions entre les 5 blocs de 8 essais pour un total de 168 essais (4 sessions de 5 blocs de 8 essais plus un bloc final répliquant le premier bloc).

Cette différence dans le paradigme de la tâche avait un effet minime sur l'effet du champ de force et sur l'activité des neurones enregistrés pour les deux singes.

Données psychophysiques :

Les deux singes ont réussi à produire un profil de vitesse similaire et symétrique à travers les 5 champs de forces malgré l'effet perturbateur de ces champs de forces (fig. 4, Addou et coll., 2015).

Il est considéré qu'un sujet est complètement adapté à un champ de force lorsque la cinématique de son mouvement est identique à celle observée en absence de la perturbation (Addou et coll., 2011 ; Krouchev et Kalaska, 2003).

Aussi, les mouvements des deux singes montraient une transition entre les différents champs de force; ceci était surtout observé lors de la transition vers le champ V_a . Dans le champ V_r , le singe devait produire un mouvement extrêmement rapide avec une grande accélération pour contrer la nature résistive du champ. Si le singe gardait la même vitesse et la même force qu'il avait produites dans le champ qu'il venait d'expérimenter (V_r) lorsqu'il rencontrait V_a , par exemple, le mouvement aurait été échoué. Au cours de l'adaptation, le singe produisait d'abord un mouvement lent suivi d'une grande force de décélération pour s'adapter au champ V_a ; il gardait ensuite cette sortie motrice pour les 3 essais suivants du bloc de 4 essais. Ces résultats ont montré la transition très précise entre les champs de force résistifs comme V_r et les champs de force assistifs V_a (Fig. 4, Addou et coll., 2015).

Les autres transitions aussi étaient faites d'une façon adéquate, tout comme la transition entre Vr, VE+, E+.

Par ailleurs, la transition entre les champs de forces perturbateurs et le champ N n'était pas idéale; une surestimation modeste de la sortie motrice requise pouvait être observée dans un bloc avec champ N lorsque ce dernier suivait un bloc dans le champ Va; lorsque le bloc N survenait après un bloc avec champ résistif, une petite sous-estimation de la force de mouvement requise était observée. Cependant, même dans ces cas, les singes avaient ajusté leur mouvement, car ce dernier aurait pu être plus petit s'ils avaient gardé la même sortie motrice que celle du bloc précédent. Ceci prouve aussi que le mouvement dans le champ N n'était pas juste une sortie par défaut, mais qu'il requérait une habileté particulière, comme dans les autres champs. Cet effet du champ précédent était plus évident chez le singe B, lors de la transition vers E+ (Fig. 3, Addou et coll., 2015).

Tous ces résultats psychophysiques liés aux mouvements des deux singes démontrent clairement qu'ils étaient bien adaptés aux différents champs de force et qu'ils ajustaient leur sortie motrice afin d'anticiper les changements de perturbations au début de chacun des blocs de 8 essais d'une manière prédictive, guidés par la couleur de l'écran. Le rappel dans ce premier essai du bloc n'était pas nécessairement parfait, mais requérait des ajustements mineurs dans les essais suivants.

Données neurophysiologiques :

Nos données d'activités neuronales (cellulaires) ont été rassemblées pendant plusieurs mois d'enregistrements dans le cortex moteur primaire M1 et ont été obtenues dans les deux hémisphères de chacun des singes. Nous avons inclus dans notre échantillon des cellules qui présentaient seulement une différence significative dans leurs activités durant la flexion et l'extension du coude et qui pouvaient être bien isolées pendant un minimum de 8 essais pour une même force. Nous avons enregistré 59 cellules chez le singe A et 104 cellules chez le singe B. Toutes ces cellules étaient localisées dans le M1 caudal. Les cellules codant aussi les mouvements du poignet, de la main et des doigts, testées en dehors de la tâche durant des mouvements actifs ou passifs, n'ont pas été retenues pour l'analyse.

Apprentissage du champ de force par les neurones M1

L'adaptation motrice réfère à l'adaptation aux changements de la dynamique du mouvement. Dans notre étude, nous avons investigué comment M1 peut être impliqué dans la performance et l'adaptation dynamique liée à plusieurs champs de force présentés pendant une même session expérimentale. Aussi, nous avons cherché à comprendre comment les mêmes neurones de M1 peuvent apprendre un nouveau modèle interne et comment ce modèle peut être remémoré.

Notre étude vient confirmer que les cellules M1 sont impliquées dans l'adaptation dynamique à une large gamme de champs de force. Les singes avaient non seulement montré une adaptation aux 5 champs dynamiques, mais leurs mouvements montraient aussi une transition entre les champs, ce qui vient confirmer le rappel de deux modèles internes dynamiques. Aussi, l'analyse des EMG des singes nous a permis d'éliminer la possibilité que les différents champs de forces aient été contrôlés par la co-contraction. Ceci prouve que les singes se sont adaptés aux différents champs de force par une sortie motrice feedforward qui était ajustée avec précision, d'une manière prédictive, à chacun des champs de force.

Les deux muscles qui ont été enregistrés, soit le fléchisseur et l'extenseur du coude, montraient une activité minimale dans le champ nul N, ce qui représentait une mesure indirecte des torques que les singes devaient générer afin de faire une rotation dans l'articulation du bras pour déplacer le manipulandum entre les deux cibles.

L'activité de l'agoniste était faible dans le champ nul, grande dans le champ Vr, soutenue vers la fin du mouvement dans le champ E+ et à la fois grande et soutenue dans le VE+, correspondant à la somme approximative de l'activité du Vr et E+.

Du côté de l'antagoniste, on retrouvait une petite activité phasique et proche du pic de vitesse dans le champ nul N qui correspondait probablement au freinage du mouvement proche de la cible finale. Aussi, une grande activité dans le champ Va, correspondant au grand freinage que les singes devaient appliquer en direction opposée, permettait de contrebalancer l'effet assistif du champ.

En somme, les muscles répondaient comme prévu : leurs activités étaient modulées en fonction des champs de forces, ce qui permettait de contrer les différentes perturbations.

Le groupe de Bizzi avait fait une série d'études sur les mécanismes liés à l'implication des aires motrices dans ce type d'apprentissage (Gandolfo et coll., 2000 ; Li et coll., 2001 ; Padoa-Shioppa et coll., 2002, 2004 ; Xiao et coll., 2006). Les singes avaient été entraînés pour faire un mouvement d'atteinte vers 8 directions disposées d'une façon radiale autour d'une cible centrale et subissaient l'effet d'une force perturbatrice courbée dans une seule direction. Un enregistrement unitaire avait été fait dans 4 différentes aires motrices, soit le cortex moteur primaire (M1), l'aire motrice supplémentaire (SMA) et le cortex prémoteur dorsal et ventral (PMd, PMv) avant, durant et après l'exposition au champ de force. Trois types de cellules ont été identifiés à travers les différentes aires corticales : les cellules 'cinématiques' (dans SMA), les cellules 'dynamiques' (PMd) et les cellules de 'mémoire' (SMA et M1). Ces résultats ont suggéré un rôle important du cortex moteur, incluant M1, dans l'adaptation et le rappel de nouveaux contextes mécaniques. Des impulsions de stimulation magnétique transcrânienne (TMS) appliqués sur M1 avaient interrompu l'apprentissage de nouvelles habiletés dynamiques comme le champ de force (Bizzi et coll., 2009; Gandolfo et coll., 2000; Li et coll., 2001; Padoa-Shioppa et coll., 2002, 2004; Xiao et coll., 2006; Muellbacher et coll., 2002; Arce et coll., 2010b; Richardson et coll., 2012).

Li et ses collègues (2001) ont montré que les cellules de M1 peuvent être divisées en deux catégories de cellules 'mémoire' qui refléteraient la présence des modèles internes. Les cellules 'Mémoire I' sont impliquées dans l'apprentissage moteur quand un nouveau modèle interne est développé. Elles sont modulées dans la phase d'exertion d'une force et aussi dans la phase de 'washout'. Les cellules 'Mémoire II' sont invariantes ou silencieuses dans la phase d'exertion de la force, mais changent leur courbe de sensibilité dans la direction opposée au champ de force dans la phase de 'washout'. Il est intéressant de noter qu'au niveau de la population de cellules étudiées dans notre cas, la PD de ces deux cellules nerveuses se complémentait, menant à un patron de décharge qui ressemblait à celui des muscles (antagoniste vs agoniste).

Ces deux cellules nerveuses sont similaires à celles décrites antérieurement comme ‘tune in’ et ‘tune out’ par Gandolfo et ses collaborateurs (2000). Il a été suggéré que la population des cellules nouvellement adaptées (tune in) peut refléter la formation d’un modèle interne. En conséquence, l’apprentissage d’un nouveau champ de force peut se faire rapidement et le modèle interne appris antérieurement et approprié à la situation présente. Ces résultats viennent d’être confirmés par une étude récente de Richardson et coll. (2012) chez le singe; ces chercheurs ont enregistré d’une façon chronique la même population de cellules durant plusieurs sessions impliquant des mouvements perturbés par des forces dépendantes de la vitesse. Ils ont conclu qu’un entraînement à long terme (pendant 5 jours) conduit à une transition persistante dans la courbe de direction de plusieurs cellules. Des résultats similaires ont été rapportés par Arce et coll. (2010b) dans des cas où la perturbation a été appliquée seulement dans une direction (parmi 8 autres. La décharge des cellules M1 affichait un patron d’activité modulé selon la différence entre leurs PD, par rapport à la direction du mouvement. Les activités maximales étaient rapportées pour la direction opposée à la force imposée et les activités minimales survenaient lorsque le mouvement allait dans la même direction que la force de perturbation (Arce et coll., 2010b). Ces activités neuronales auraient permis de produire une adaptation au champ de force imposé.

L’aspect dynamique de ces activités neuronales a aussi été démontré dans l’activité de l’aire motrice supplémentaire SMA. Dans l’étude de Padoa-Shioppa et coll. (2002), l’activité dynamique des cellules du SMA caudal durant la planification du mouvement a été mise en évidence. Ils ont entraîné 2 singes à faire un mouvement d’atteinte suivant un délai (différentes durées) qui survenait entre la présentation de la cible et le signal ‘GO’. Ce délai prolongeait le temps durant lequel se produisait la transformation cinématique à dynamique et représentait le lien entre la phase de la planification motrice (avant le signal go) et celle de l’exécution. L’introduction de la perturbation mécanique a résulté en une discordance entre la cinématique et la dynamique du mouvement. Dans un premier temps, le singe faisait 160 mouvements sans champ de force, suivis par 160 mouvements en présence d’un champ de force. Ils ont comparé l’activité neuronale des cellules de SMA dans la phase sans force (cinématique) et la phase avec perturbation (dynamique). Pour chacun des essais, ils ont pris en considération les 500 ms précédant le signal go. Ils ont montré que l’activité de SMA était très différente entre les deux phases et que la direction préférée (PD) dans la courbe de

sensibilité (tuning curve) était décalée par rapport à la phase sans force. Ce changement ne pouvait pas être relié au traitement des stimuli visuels ni à la planification cinématique, étant donné qu'ils demeuraient stables pendant la période de délai. Donc, ce délai reflétait plutôt des caractéristiques dynamiques. Et puisque la force de la perturbation était proportionnelle à la vitesse, cette dernière était absente pendant le délai. Ces résultats suggèrent que l'activité neuronale durant le délai ne reflétait pas l'exécution motrice en ligne, mais plutôt le fait que les cellules SMA contribuaient à la planification motrice et traitaient la dynamique du mouvement subséquent. Aussi, le changement de PD au niveau neuronal peut être vu comme une empreinte de la nouvelle dynamique (Li et coll., 2001).

Dans la conception traditionnelle du mouvement, il était considéré que les aires prémotrices faisaient la transformation sensorimotrice tôt dans le processus, puis qu'elles envoyaient les signaux d'exécution à travers M1. Cependant, à la lumière des découvertes anatomiques liées aux aires PMv, PMd, SMA, au cortex cingulé (ventral, dorsal) et à M1 et à leurs connexions directes avec la moelle épinière, les études récentes proposent plutôt un traitement tardif de la dynamique, qui serait dispersé à travers toutes ces aires. Également, ces aires pourraient être impliquées non seulement dans l'encodage des paramètres cinématiques et dynamiques du mouvement, mais aussi dans les changements d'activité qui serviraient de mémoire liée aux nouvelles forces. Plus particulièrement, les cellules de M1 constitueraient un carrefour dans la formation de mémoires motrices et dans la stabilisation de nouvelles cartes sensorimotrices, c.-à-d. dans la consolidation de la mémoire motrice.

L'activité des neurones M1 vs l'activité EMG

Décharge neuronale unitaire de M1

Dans notre deuxième article (Addou et coll., 2015), nous avons montré l'activité de deux cellules M1 dont la direction préférée était soit la flexion, soit l'extension du coude (Fig. 5 et 6). Nous avons montré le parallèle entre l'activité de ces deux neurones et l'activité de deux muscles, un extenseur et l'autre fléchisseur. L'activité neuronale ainsi que celle des EMG montraient une grande différence entre les 5 conditions. Les EMG ont montré une preuve

tangible que les singes étaient bien adaptés et compensaient les perturbations d'une façon prédictive, sans présenter de co-contraction significative des muscles du bras qui aurait été indépendante des champs de forces.

Les deux muscles montraient une petite activité dans le champ nul N afin de faire une rotation articulaire au niveau du coude et déplacer le manipulandum entre les deux cibles.

L'activité de l'agoniste était grande dans le champ Vr afin de contrer sa résistance. Elle était soutenue vers la fin du mouvement dans le champ élastique E+, ce qui coïncidait avec la grande force vers la fin du mouvement. Dans le champ de force VE+, correspondant à la somme approximative de l'activité du Vr et E+, l'activité de l'agoniste était simplement la somme de son activité dans le champ Vr et E+.

Cependant, l'activité de l'antagoniste était faible aux alentours du pic de vitesse dans le champ nul N, ce qui correspondait probablement au freinage du mouvement une fois que le sujet s'approchait de la cible finale.

Aussi, une grande activité dans le champ Va correspondait au grand freinage que les singes devaient appliquer en direction opposée pour contrebalancer l'effet assistif du champ.

En somme, les muscles répondaient d'une manière hétérogène aux champs de forces, en montrant un grand changement dans leurs activités à travers les 5 champs, en lien avec la compensation des différentes perturbations.

De la même manière, l'activité de plusieurs neurones de M1 caudal était modulée dans les 5 conditions et montrait un parallèle avec l'activité des muscles.

En particulier, dans le champ nul, l'activité neuronale affichait un patron triphasique, avec une petite décharge initiale de l'agoniste avant le début du mouvement dans sa direction préférée PD, qui était suivie par une pause et enfin par une activité soutenue. Dans la direction opposée, oPD, on observait un délai dans la décharge des cellules liées à l'antagoniste autour du pic de vitesse du mouvement (Fig. 5A ; Sergio et Kalaska, 1998 ; Sergio et coll., 2005).

L'activité neuronale dans le champ assistif Va se démarquait davantage par la décharge phasique qui correspondait au grand freinage. L'activité neuronale dans le champ E+ est tonique et intense, spécialement dans la composante finale du mouvement, ce qui coïncide avec la grande résistance de la force E+ qui dépend de la position de l'articulation du coude. Par opposition, dans les champs qui dépendaient plutôt de la vitesse (Vr, VE) et qui requéraient que le singe exerce une grande force durant la durée du mouvement, l'activité

neuronale affichait une grande activité phasique au niveau de l'agoniste. Par ailleurs, la nature assistive du champ V_a avait déclenché un patron de décharge assez particulier en raison de la nécessité de freiner le mouvement pour atteindre la cible. Ceci se reflétait par une activité précoce avant le début du mouvement et par l'absence de la pause dans la direction préférée de la cellule. Dans sa direction opposée, une grande activité était associée au freinage et ressemblait à l'activité du muscle antagoniste. Il faut noter que ce freinage était absent dans tous les champs résistifs. Comme dans les EMG, l'activité neuronale dans VE^+ était la somme de de celles observées dans V^+ et E^+ (voir figure 6 dans l'article 2).

L'activité neuronale reliée au mouvement de flexion dans le champ nul chez le singe B (Fig. 6) ne montrait presque aucune réponse agoniste initiale dans sa direction préférée, mais devenait évidente quand le singe faisait le même mouvement dans le champ V_r , E^+ et VE^+ , avec une augmentation d'activité dans la phase finale du mouvement, spécialement dans le champ E^+ et VE^+ (Fig. 6A). Cette activité neuronale montrait un parallèle avec l'activité musculaire du biceps.

Aussi, l'activité durant le champ nul reflétait la cinématique désirée du mouvement. Un ANOVA a permis de démontrer que la majorité des neurones M1 et EMG étaient modulés par la direction du mouvement et par le champ de force pendant le temps de mouvement et pendant le temps du maintien de la position du manipulandum sur la cible vers la fin du mouvement. Ces résultats viennent confirmer les résultats de plusieurs études qui impliquent le M1 caudal dans les deux types de paramètres, cinématiques et cinétiques (Sergio et Kalaska, 1998, 2003 ; Sergio et coll., 2005 ; Cherian et coll., 2011, 2013 ; Oby et coll., 2013).

Quelques cellules ont démontré une modulation pendant le temps de réaction, juste avant le temps de mouvement; il faut noter que dans l'étude de Mandelblat-Cerf et coll. (2011), il a été montré que des cellules de M1 étaient actives pendant le temps du délai, ce qui implique que M1 pouvait intervenir pendant la planification et la prédiction des changements en réponse aux champs, plutôt que d'être limité à une modulation de rétroaction.

Décharge des populations de neurones M1

Comme mentionné en haut, les deux singes n'ont pas eu le même nombre d'essais dans les blocs, ni le même nombre de transitions entre les 5 champs de force. Pour le singe A, le même champ de force était présenté dans un bloc de 48 essais, alors que le singe B avait eu un paradigme semi-randomisé avec 8 essais par bloc (par force). Malgré ces différences, l'effet du champ de force était remarquablement semblable pour les deux singes. Afin d'illustrer ces similarités, nous avons d'abord présenté les données de chacun des singes séparément. Nous avons vu que chacun des patrons unitaires des neurones suggérait que l'activité de M1 démontrait une modulation en parallèle avec le profil temporel des champs de forces. Cette tendance était observée dans la moyenne des neurones, pour chaque singe, et était alignée selon leur PD et oPD (Fig. 7).

Le premier point frappant de l'analyse de la moyenne de l'activité des neurones est la similarité remarquable des profils de réponses des populations neuronales pour les deux singes. Ce résultat montre la robustesse de la tâche en dehors de la différence de design des blocs.

Le deuxième point mis en lumière dans l'analyse est la présence de changements d'activités des populations qui sont en parallèle avec l'activité liée à la nature des 5 champs de forces.

Ce parallèle est évident quand on soustrait l'activité du champ nul de tous les autres champs et qu'on les compare au profil temporel des forces (Fig. 8). Non seulement l'activité cellulaire suivait fidèlement les profils des forces, mais elle la précédait aussi d'environ 100 ms. Ainsi, les analyses qualitatives avaient montré une similarité entre les changements de l'activité neuronale et de l'activité musculaire, en plus d'une différence quantitative claire. Cette tendance s'est maintenue dans l'activité des populations pour chacun des singes.

Les données présentées dans cette thèse et dans des travaux précédents (Krouchev et Kalaska, 2003) montrent que les deux singes étaient bien adaptés aux différents champs de force et qu'ils utilisaient les stimuli de couleur afin de prédire les changements dans leur sortie motrice à chaque transition de champ et avant de rencontrer physiquement la force. De plus, les enregistrements EMG ont montré que ces singes compensaient les perturbations dues aux forces en modifiant d'une manière appropriée l'intensité et le profil temporel de l'activité contractile des muscles du bras, au lieu d'utiliser une stratégie par défaut comme la co-contraction (Milner et Cloutier, 1998 ; Burdet et coll., 2001, Osu et coll., 2002 ; Franklin et coll., 2007).

La seule co-activation notable des agonistes et antagonistes permettait de freiner le mouvement dans le champ Va dans une seule direction et pendant un laps de temps bien limité.

Les enregistrements unitaires des cellules de M1 révèlent que les neurones du mur rostral du sulcus central (M1 caudal) changent leurs activités selon les 5 différentes forces.

Donc M1 est modulé non seulement par la cinétique (EMG), mais aussi par la cinématique (Champ nul).

L'analyse avec ANOVA a confirmé que le champ a un effet significatif sur l'activité de la majorité des neurones M1. Les histogrammes des populations neuronales démontrent une modulation systématique de l'activité des neurones M1 en fonction du profil temporel des forces externes.

Depuis les études pionnières d'Evarts, il y a eu plusieurs études qui ont expérimenté la corrélation entre l'activité neuronale de M1 et celle des muscles (Evarts 1968,1969 ; Evarts et coll., 1983 ; Fetz et Cheney, 1980 ; Cheney et Fetz, 1980 ; Kalaska et coll., 1989 ; Ashe, 1997 ; McKiernan et coll., 1998 ; Bennett et Lemon, 1994, 1996 ; Sergio et Kalaska, 1998, 2003 ; Sergio et coll., 2005 ; Gribble et coll., 2002 ; Hamel-Pâquet et coll., 2006 ; Herter et coll., 2007 ; Schieber et Rivlis, 2007 ; Griffin et coll., 2008 ; Cherian et coll., 2011 ; Oby et coll., 2013).

Nos résultats contribuent à clarifier la nature de la représentation de la sortie motrice dans le cortex moteur primaire (Ashe, 1997 ; Kalaska, 2009 ; Scott, 2008, 2012). Notre but majeur était de déterminer comment le neurone M1 et la population contribuent à la compensation de plusieurs champs de forces différents (champ assistif versus résistif ; position versus vitesse).

Les résultats obtenus démontrent une corrélation neuronale des changements temporels de la sortie motrice dynamique requise pour compenser les perturbations du mouvement dans différents environnements, sans négliger la cinématique. Ces résultats viennent appuyer et compléter les conclusions liées aux changements dans le profil temporel de l'activité neuronale de M1, qui montre un parallèle avec les différences dans la dynamique et la cinématique entre un mouvement d'atteinte (cinématique) et un mouvement isométrique

(cinétique ; Sergio et coll., 2005 ; Hamel-Pâquet et coll., 2006). Nos constatations indiquent aussi que les cellules M1 ne génèrent pas un signal abstrait des forces selon des références arbitraires, mais qu'elles reflètent plutôt la direction de l'action mécanique du muscle et le moment de force durant la flexion-extension contre différents champs de force (Fromm, 1983 ; Sergio et Kalaska, 1998 ; Sergio et coll., 2005 ; Morrow et coll., 2007 ; Schieber et Rivlis, 2007 ; Cherian et coll., 2011, 2013 ; Oby et coll., 2013).

Toutefois, les résultats obtenus suggèrent aussi que l'activité de M1 n'était pas un reflet linéaire de forces et d'EMG à travers la gamme complète des conditions de la tâche entre le champ nul et les autres champs de forces. Le faible niveau de l'activité contractile des muscles durant le mouvement du coude dans le champ nul et l'augmentation de cette activité contractile durant le mouvement dans d'autres champs est une indication des changements majeurs (entre les paramètres cinématiques et cinétiques) dans la sortie motrice adéquate pour compenser le champ avec succès. À l'opposé, les mouvements dans le champ nul évoquent une forte activité directionnelle dans M1, tandis que dans les autres champs, l'activité résulte en un changement d'environ 25-60 % de l'activité observée durant le champ nul.

Ceci suggère que le mouvement du coude dans les deux directions et dans le champ nul requiert une commande motrice M1 pour les grands changements directionnels de la sortie motrice (cinématique) alors que la commande motrice dans les autres champs exige une commande modeste pour signaler les changements dynamiques (cinétique) des autres champs, jumelés à la commande de sortie du champ nul.

Donc, l'activité durant un champ nul reflétait en premier la cinématique désirée du mouvement, tandis que le signal neuronal relié aux changements dynamiques est un peu plus petit et superposé à cette activité cinématique du champ nul.

Une autre alternative est que la grande activité durant le champ nul reflétait une grande représentation (disproportionnelle) du contrôle moteur fin au niveau des forces faibles de M1 (Cheney et Fetz, 1980 ; Muir et Lemon, 1983 ; Fromm, 1983 ; Fetz et Cheney, 1980). Les erreurs dans le champ nul sont étaient comparables à celles dans les autres champs de force, démontrant que le contrôle du mouvement du coude - en absence de la perturbation des forces externes - requiert la même précision que celle requise en présence des forces. Indépendamment des exigences cinématiques et dynamiques, la forte décharge durant le

champ nul peut représenter la grande programmation demandée pour initier et contrôler le mouvement habile du coude, même dans le champ nul.

Quelle que soit l'explication, les résultats indiquent qu'il est nécessaire d'augmenter le gain entre les changements de la décharge neuronale M1 et la sortie motrice des forces à travers différentes conditions dynamiques.

Est-ce que M1 est modulaire ?

L'être humain peut apprendre plusieurs habiletés motrices dans différents environnements. Une des hypothèses qui ont expliqué cette capacité humaine d'apprentissage multiple et sans interférence est le modèle MOSAIC (Modular Selection and Identification for Control).

Ce modèle propose un système dont l'architecture peut s'adapter à de multiples contextes dynamiques (Kawato et Wolpert, 1998 ; Wolpert et Kawato, 1998 ; Haruno et coll., 2001 ; Doya et coll., 2002 ; Imamizu et coll., 2007b). Ce modèle est composé de multiples paires de prédicteurs (forward model) et de contrôleurs (inverse model) (Haruno et coll., 2001). Il propose l'existence de multiples paires de contrôleurs prédicteurs qu'on appelle modules. Le prédicteur indique la probabilité de chacun des contextes pour une tâche donnée et l'utilise pour pondérer les sorties d'un ensemble de contrôleurs associés à chacun des contextes. Ce système peut simultanément former les prédicteurs et les contrôleurs multiples et aide à sélectionner le contrôleur approprié pour un contexte donné avant ou durant le mouvement.

Plusieurs résultats empiriques ont appuyé ce modèle, dont ceux liés à des études d'enregistrement neuronal lors de la poursuite oculomotrice (Shidara et coll., 1993), à des études d'imagerie durant l'utilisation d'outils (Imamizu, et coll., 1998, 2000, 2003, 2004, 2007a), à des enregistrements neuronaux unitaires avec le mouvement du coude (Yamamoto et coll., 2007) et l'apprentissage visuomoteur (Ghahramani et Wolpert, 1997).

Nos données cellulaires ne montrent pas de modularité dans l'activité neuronale de M1. Que ça soit au niveau unitaire ou au niveau de la population, les neurones de M1 témoignent des changements de champs. Donc, si la modularité existe, elle est probablement ailleurs, par exemple dans le cervelet.

Dans la littérature, le cortex cérébelleux est le candidat suggéré pour acquérir ce modèle (Imamizu et coll., 2007 ; Schweighofer et coll., 1998). Selon cette architecture, M1 fonctionne comme un contrôleur de feedback dans une tâche dynamique, tandis que l'activité qui prédit (feedforward) reflète la sortie à partir du module cérébelleux de la dynamique inverse. Ce modèle propose une solution pour minimiser l'interférence entre l'apprentissage de différents champs de forces en associant chaque contexte à un module qui va minimiser l'interférence rétrograde et antérograde. L'intégration de ces modules est facilitée si elle est associée à des stimuli contextuels comme la couleur. Le SNC pourra acquérir et retenir des habiletés motrices opposées assignées à différents modules de la dynamique inverse dans le cervelet; les projections du cervelet influenceront ensuite M1 pour permettre un changement prédictif de la sortie motrice finale.

L'adaptation à un champ de force courbé est altérée chez les gens qui ont une dégénérescence cérébelleuse globale (Smith et Shadmehr, 2005). Le cervelet, mais pas le striatum, est impliqué dans l'adaptation à ce genre de force (Diedrichsen et coll., 2005 ; Bizzi et coll., 2009). L'adaptation dynamique implique plusieurs structures corticales incluant M1, le cortex pariétal postérieur (PPC) et le cortex prémoteur (Li et coll., 2001 ; Padoa-Schioppa et coll., 2002, 2004). Elle implique le circuit cérébello-thalamo-cortical.

L'apprentissage d'habiletés multiples et leur rappel

Cette étude a montré que les singes peuvent apprendre à performer un mouvement monoarticulaire du coude avec une cinématique contrôlée et précise. Aussi, le singe apprend à compenser plusieurs environnements dynamiques et à se rappeler des transitions entre des champs de forces d'une manière prédictive. Les données du singe A ont été déjà rapportées dans un autre article (Krouchev et Kalaska, 2003). La même habileté a été trouvée chez l'humain (Wada et coll., 2003 ; Addou et coll., 2011). Une performance similaire a été observée par Yamamoto et coll. (2007) chez les singes, avec des changements prédictifs dans l'activité des cellules cérébelleuses Purkinje dans le premier essai après une transition, avec une anticipation du changement du champ de force de V_a à V_r . Notre étude a élargi ces résultats en montrant que le singe B peut utiliser les stimuli de couleur pour faire la transition entre plusieurs modèles internes. Cette transition peut se faire entre n'importe quelle

combinaison de champs de forces (5 différentes forces ont été testées), avant même qu'il ne les rencontre physiquement.

Dans chacune de ces études, le rappel prédictif de l'habileté motrice appropriée a été guidé par l'affichage d'un stimulus contextuel dit « arbitraire », soit par la couleur de l'écran du moniteur.

Osu et coll. (2004) ont rapporté que les indices de couleur permettent une formation simultanée de deux modèles internes représentant deux forces opposées. Ce phénomène est surtout observé quand le champ opposé était présenté d'une façon randomisée et non en séquence alternée. Wada et coll. (2003) ont montré que les sujets peuvent apprendre deux champs de forces visqueux, résistif et assistif, présentés en succession randomisée. Les champs de forces étaient signalés par deux différentes couleurs de l'écran. Les auteurs ont montré que les sujets s'adaptent après plusieurs sessions d'entraînements s'ils reçoivent des indices visuels. Ils ont aussi indiqué que la saillance des indices aide l'apprentissage de champs de force et qu'il est renforcé si le champ de force alterne en petits blocs de 1 à 5 essais plutôt que s'il est présenté comme un long bloc. Aussi l'apprentissage en bloc aide à avoir suffisamment le temps pour s'adapter à une seule perturbation avant de rencontrer l'autre perturbation opposée. Dans les paradigmes où le sujet rencontre des perturbations opposées avec une alternance des essais pour chacune des perturbations, l'adaptation était moins efficace. Diedrichsen et coll. (2005), ont montré que la direction du mouvement de l'essai présent était influencée par la direction de l'erreur dans l'essai antérieur. Ainsi, dans le paradigme impliquant une randomisation essai par essai, il y aura probablement plus d'erreurs à cause de cette influence ultérieure.

Dans l'étude d'Arce et coll. (2009), le feedback visuel de la cible s'est avéré efficace pour avoir une adaptation optimale dans un champ de force courbé. Avec un feedback visuel continu, la trajectoire vers la cible devenait droite. Leur hypothèse était que le changement dans la couleur des cibles informait leurs sujets des essais réussis à la fin du mouvement. Ceci permettrait aux sujets de calibrer les informations proprioceptives et visuelles nécessaires à l'ajustement dans les modèles forwards et inverses.

D'autre part, comme c'est le cas dans les études qui ont utilisé les champs de forces, les études visuomotrices ont aussi ajouté beaucoup d'informations sur l'apprentissage de multiples rotations. Les tâches de rotation visuomotrice requièrent un changement des paramètres cinématiques alors que les tâches de perturbation par champs de forces requièrent un changement des paramètres dynamiques pour maintenir une cinématique similaire.

Hinder et ses collaborateurs (2008) ont investigué l'adaptation visuomotrice de deux rotations opposées (dual adaptation ; 30° sens horaire et 60° sens antihoraire) appliquées d'une façon randomisée et signalées par des stimuli de couleur. Le feed-back visuel pouvait être constant et signaler le mouvement du curseur dans la bonne direction, ou être inconstant et signaler la mauvaise direction. La couleur de l'arrière-plan indiquait la relation entre la direction du torque et la direction du curseur, c.-à-d. la relation visuomotrice. Leurs résultats ont démontré que l'adaptation à deux rotations visuomotrices opposées peut être accomplie si chacune des rotations est identifiée par un indice de couleur. Ainsi, les stimuli de couleur peuvent permettre aux sujets d'avoir deux commandes motrices feedforward distinctes pour chacun des contextes (rotation visuomotrice ou champ de force).

Cependant, dans d'autres études, les stimuli de couleur ont été largement inefficaces et ne facilitaient pas l'apprentissage de multiples habiletés dynamiques par les sujets humains (Gandolfo et coll., 1996 ; Howard et coll., 2013); des résultats similaires ont aussi été obtenus avec des rotations visuomotrices (Miall et coll., 2004). Un facteur qui pourrait faire la différence dans les études utilisant les stimuli de couleur est la pratique extensive, sur plusieurs jours, chez l'humain (Addou et coll., 2011 ; Wada et coll., 2003), et plusieurs mois d'entraînement chez le singe (Krouchev et Kalaska, 2003, Yamamoto et coll., 2007; Addou et coll., 2015). Les études qui ont présenté des résultats négatifs ont typiquement utilisé une seule session d'entraînement (Gandolfo et coll., 1996 ; Howard et coll., 2013 ; Miall et coll., 2004).

Dans notre étude (Addou et coll., 2011), des ajustements prédictifs dans les sorties motrices des sujets humains ont pu être observés après quelques essais durant la première journée d'entraînement où la couleur de l'écran procurait un stimulus approprié sur la nature de la prochaine force. Le principal gain obtenu durant les jours d'entraînement subséquents est le niveau de performance motrice, mais pas la reconnaissance de la signification des stimuli de

couleur (Addou et coll., 2011). Ceci n'est probablement pas le cas pour les singes, mais ils ont appris la valeur prédictive de la couleur de l'écran après un entraînement extensif.

Les singes avaient compris cette relation, tel que cela pouvait être observé par des comportements occasionnels liés au sens des couleurs qui survenaient en dehors de leur performance motrice dans la tâche. En effet, ils ont tous les deux affiché un comportement agité et frustré (brefs épisodes occasionnels) lorsque la couleur de l'écran changeait pour signaler le champ instable V_a , même avant de commencer l'essai. Ainsi, à chaque fois qu'ils voyaient la couleur verte, les singes lâchaient le bras du robot et se secouaient les épaules pour exprimer leur mécontentement envers ce champ.

De plus, le singe B avait le même comportement de révolte lorsqu'il voyait la couleur bleue qui signalait l'arrivée imminente du champ E^+ . Il faisait plus d'erreurs dans ce champ, car il n'arrivait peut-être pas à le distinguer du champ VE^+ .

Par ailleurs, on peut penser que les stimuli de couleur étaient efficaces et faciles à assimiler, car le mouvement impliqué est un mouvement monoarticulaire avec un seul degré de liberté, dans deux directions (Howard et coll., 2013). Cette simplicité pourrait rendre la nature de la perturbation relativement facile à détecter et à définir, ce qui permet le développement d'une simple stratégie cognitive ou une réponse déclarative associative (c.-à-d. si l'écran est rouge : poussez fort, si c'est vert : poussez moins) pour faciliter l'adaptation prédictive aux champs. Ceci aurait pu être le cas dans notre étude si les sujets humains ne rencontraient que les forces opposées V_r et V_a (Addou et coll., 2011 ; Krouchev et coll., 2003 ; Wada et coll., 2003 ; Yamamoto et coll., 2007). Cependant, ceci n'est pas une explication suffisante et ne clarifie pas comment les singes pouvaient aussi réussir à générer des signaux prédictifs pour les 5 champs de forces.

En fait, les études qui ont montré que les stimuli de couleur ne sont pas efficaces impliquaient des mouvements plus complexes en 2D, avec le bras entier en mouvement vers plusieurs cibles et contre des champs de force visqueux et courbés qui déplaçaient le bras perpendiculairement à la direction du mouvement, avec une force proportionnelle à la vitesse (Gandolfo et coll., 1996 ; Howard et coll., 2013).

CONCLUSIONS

Dans le grand "océan" du champ du contrôle moteur, nous avons voulu élucider une petite goutte qui concerne le contrôle du mouvement du coude au niveau psychophysique et neurophysiologique durant l'adaptation et l'apprentissage de plusieurs habiletés motrices.

DONNÉES PSYCHOPHYSIQUES

Évidence de la facilitation de l'adaptation avec les stimuli de couleur :

Dans notre premier article (Addou et coll., 2011), nous avons abordé l'adaptation du mouvement de flexion/extension du coude dans le plan horizontal de sujets humains à deux champs de forces opposés, en plus du champ nul, durant 10 jours non consécutifs.

Notre étude a montré que lorsque le sujet humain reçoit des stimuli contextuels très saillants, ces derniers permettent une association prédictible avec des perturbations dynamiques externes et facilitent la transition entre les deux champs de forces. Les stimuli de couleurs utilisés dans le groupe 'indice-certain' étaient associés sans ambiguïté à des champs de force particuliers. Cette fiabilité des stimuli contextuels a permis aux sujets du groupe 'indice-certain' d'associer de manière prédictive ces couleurs à des perturbations dynamiques, même lors du premier jour d'entraînement. Leur performance égalait celle des deux groupes contrôles qui ont rencontré un seul champ de force. Ceci pouvait se voir dans leur profil de vitesse. On avait procuré à tous les sujets du groupe indice-certain 3 types de champs de force qui requéraient 3 sorties motrices différentes. Dans le champ nul, le sujet devait produire une force d'accélération initiale sur le manipulandum (articulation du poignet), suivie par une force de décélération dans la direction opposée au mouvement. Dans le champ de force V_a , le sujet devait produire une force d'accélération beaucoup moins importante que dans le champ nul, suivie d'une grande force de freinage afin de compenser le champ de force qui assistait le mouvement avec une force de perturbation proportionnelle à la vitesse du mouvement. Dans le V_r , c'était plutôt le contraire, le sujet devait produire une grande force (pousser fort) pour

compenser ce champ de force résistant pendant toute la durée d'un mouvement qu'il n'avait pas besoin de freiner (voir figure 2, 3, 4 pour les profils de vitesses et de forces dans les différents groupes, article 1). Donc, dans les trois champs de force, le sujet devait produire trois profils de forces différents avec un profil de vitesse similaire (cinématique). Vu la contrainte temporelle qu'on avait imposée, le sujet devait rapidement exécuter une sortie motrice adéquate afin de réussir le mouvement. Donc, il devait non seulement préparer son mouvement à l'avance, mais aussi choisir la bonne sortie motrice parmi les trois choix selon le contexte imposé. Fait important, les sujets du groupe 'indice-certain' ont appris très rapidement à exécuter les trois profils de force dès que l'indice de couleur était présent. Leurs ajustements préalables de la sortie motrice se voyaient surtout dans le champ de force Vr qui demandait une grande compensation afin de réussir le mouvement, et tout de suite après le bloc de Vr, le sujet changeait sa sortie motrice carrément à l'opposé dès le premier essai dans le bloc suivant (Va). La seule explication pour cette anticipation réussie est l'influence des indices de couleur qui pouvaient informer les sujets de la nature de la force actuelle afin de l'anticiper efficacement en respectant le déroulement temporel du mouvement imposé.

En l'absence de cette information fiable liée aux indices de couleur, les sujets du groupe 'indice incertain' affichaient une mauvaise performance avec des erreurs nettement plus nombreuses que les autres groupes et, surtout, ces sujets montraient une absence d'anticipation dans les premières sessions d'entraînement (voir le profil de vitesse lors d'essais piège, figure 8, article 1).

Cependant, ces sujets ont développé une stratégie pour tirer profit non seulement de la transition des indices de couleurs, mais aussi de la structure en bloc, en opposition à ce qui a été observé pour les sujets du groupe 'indice-certain', chez qui il y avait une alternance constante de blocs de 4 essais pour chaque condition (4 essais Va suivis de 4 essais Vr). Dans le groupe 'indice incertain' la condition du champ de force était randomisée tandis que l'alternance des stimuli de couleur restait constante (changement de couleur à chaque bloc de 4 essais).

Donc, implicitement, les sujets du groupe 'indice incertain' savaient qu'il y aurait potentiellement un changement de la force à chaque changement de couleur. Pour détecter la nature de la force liée au changement de couleur, ces sujets sacrifiaient le premier essai dans le bloc pour palper la perturbation via une rétroaction proprioceptive. Dans les trois essais qui

restaient dans ce même bloc, les sujets ajustaient leur sortie motrice adéquatement selon la nature de la force dévoilée. Pour analyser cela de près, on avait examiné les essais pièges qui étaient dissimulés à travers la session (16 essais pièges / 256 essais par session) en deux positions : un essai piège pouvait survenir au premier essai d'un bloc ou alors au dernier essai; cependant, il n'y avait pas plus d'un essai piège par bloc.

Les sujets du groupe 'indice-incertain' produisaient un mouvement lent comparable à celui dans le champ nul dans le premier essai après un changement de couleur, quelle que soit la force imposée (par défaut), justement pour "palper" la nature de la force. Par contre, leur sortie motrice dans l'essai piège du dernier essai dans le même bloc (après avoir détecté la nature du champ de la force) affichait clairement une anticipation réussie et adéquate selon la nature du champ de force appliqué.

En conséquence, si on compare le premier essai du bloc avec les 3 essais qui suivent dans le même bloc, on pourrait trouver une différence significative chez les sujets du groupe « indice incertain ».

En moyennant tous les premiers essais du bloc (selon leur variabilité du profil de vitesse ou leur taux d'erreur, essais réussis et erreurs) et tous les trois essais qui suivaient dans le même bloc à travers tous les sujets des 4 groupes de l'étude, nous avons pu confirmer nos attentes (voir figure 16 et 17, article 1). Il y avait une nette différence entre les erreurs et la variabilité du profil de vitesse des premiers essais dans le bloc par rapport aux autres essais qui suivaient dans le même bloc chez les sujets du groupe « indice incertain » contrairement aux autres groupes.

Évidence de l'adaptation des sujets et de la formation de trois modèles internes concernant les trois champs de force :

L'adaptation dans notre contexte était mise en évidence par l'amélioration de la performance du sujet à travers les sessions d'entraînement, par l'ajustement de leur sortie motrice et par une diminution du taux d'erreurs ainsi que de la variabilité du profil de vitesse (variabilité engendrée par une compensation inadéquate de la perturbation externe). Cette déviation du profil de force se faisait graduellement jusqu'à obtention d'une réponse stéréotypée avec une cinématique constante qui ressemblait au profil de vitesse contrôle (champ nul), malgré la perturbation (Thoroughman et Shadmehr, 1999).

Tous les sujets de cette expérience exhibaient une grande variabilité dans leur profil de vitesse ainsi qu'un taux d'erreurs élevé dans la première session de l'entraînement. Les performances divergeaient déjà à travers les 4 groupes durant la session initiale, que ce soit au niveau des performances individuelles des sujets ou à travers la moyenne des groupes (voir figure 2, 3, 4 pour la variabilité de profil de vitesse des sujets représentatifs et voir figure 5, 16, et 17 pour la moyenne des erreurs et de la variabilité à travers tous les sujets).

Donc, dès le début de l'entraînement, le groupe « indice-certain » se distinguait déjà par une performance presque pareille aux groupes contrôles alors que le groupe 'indice-incertain' montrait une haute variabilité et le plus haut taux d'erreur de tous les groupes.

À la dernière session, une belle courbe d'apprentissage s'affichait dans le profil des 4 groupes, mais le groupe 'indice-incertain' affichait toujours une performance moins bonne que les autres.

En analysant le profil de force des sujets à travers les 3 conditions de champ de force, on a trouvé que tous les sujets avaient dévié leur profil de force adéquatement selon le contexte rencontré. En effet, pour apprendre simultanément plusieurs habiletés dynamiques, le SNC doit en premier temps adapter sa sortie motrice dans le but d'acquérir et de retenir chacune des habiletés séparées. Il doit aussi apprendre à reconnaître le contexte de la tâche actuelle et à l'associer à la bonne compensation et, enfin, assimiler comment faire la transition entre les différentes habiletés quand le contexte change. Selon la littérature abordée dans le chapitre I, cet apprentissage multiple pourra avoir lieu ou être facilité par l'existence de plusieurs modules ou modèles internes qui sont assignés à chacune des habiletés motrices (Shadmehr et Mussa-Ivaldi, 1994; Lackner et Dizio, 1994; Shadmehr et Brashers-Krug, 1997; Wolpert et Kawato, 1998; Thoroughman et Shadmehr, 1999; Haruno, 2001; Imamizu et coll., 2004). Une étape cruciale est d'identifier le contexte actuel dans le but de discerner quel modèle interne le SNC doit modifier pour apprendre une nouvelle habileté, ou alors quel modèle interne déjà acquis doit être remémoré (Wolpert et Kawato, 1998). Ceci peut être fait de deux façons : soit par la rétroaction sensorielle qui détermine les propriétés de l'environnement et rapporte les erreurs entre la commande motrice sortante et celle prédite durant le mouvement (« transition postdictive »; Imamizu et coll., 2007b), soit par les indices contextuels comme la position du bras (Gandolfo et coll., 1996; Hwang et Shadmehr, 2005; Shadmehr, 2004), l'instruction

verbale (Imamizu et coll., 2007a,b), l'ordre sériel du mouvement dans une séquence donnée (Karniel et Mussa-Ivaldi, 2002), l'adaptation contextuelle lors de mouvement de saccade (Azadi et Harwood, 2014) et enfin l'indice de couleur (Wada et coll., 2003; Krouchev et Kalaska, 2003; Osu et coll., 2004; Cothros et coll., 2009; Addou et coll., 2011; Addou et coll., 2015).

Dans la littérature, cependant, l'impact des indices de couleur est très controversé. Les avis concernant son véritable rôle dans la facilitation de l'apprentissage et la transition sans interférence entre les contextes opposés sont mitigés (Gandolfo et coll., 1996; Gupta et Ashe, 2007; Miall et coll., 2004; Gupta et Ashe, 2007, Woolley et coll., 2007; Howard et coll., 2013, Kadota et coll., 2014). Ces études ont apporté beaucoup d'arguments pour expliquer pourquoi certaines études parviennent à montrer une efficacité des indices de couleur alors que d'autres non.

Au-delà des différences entre les paradigmes et les tâches des différentes études, et au-delà des différences dans les forces et rotations appliquées (abordés en discussion), le facteur le plus probable qui peut déterminer l'efficacité des indices de couleur est la saillance de l'indice.

Pour pouvoir distinguer entre deux conditions conflictuelles, il faut que l'indice soit explicitement identifiable. Dans l'expérience de Gandolfo et collaborateurs (1996), la couleur de la lumière de la salle n'était probablement pas assez saillante pour que le sujet se concentre en même temps sur la cible affichée sur l'écran et sur la lumière ambiante. Un autre exemple est le fait que quand on se concentre sur un écran, on oublie souvent si la lumière de la salle est allumée ou non. Aussi, la couleur de l'indice doit identifier deux forces ou rotations assez distinctes pour que l'association se fasse aisément entre l'indice et la condition expérimentée.

DONNÉES NEUROPHYSIOLOGIQUES

À la lumière de nos résultats sur la formation de plusieurs modèles internes et la facilité de transition entre eux par l'entremise d'indices de couleur chez l'humain, d'une part, et la diversité des changements de réponses des neurones M1 - reflétant une panoplie de paramètres

et d'aspects de l'adaptation à différents environnements dynamiques - d'autre part, (voir chapitre I), on voulait élucider la nature de l'organisation de ces modèles internes au niveau neuronal. Est-ce qu'il existe dans M1 plusieurs sous-populations qui traitent chacune un paramètre ou un modèle interne à la fois, ou bien ces paramètres (cinématique vs cinétiques) sont-ils représentés au niveau des neurones unitaires distribués à travers toute la population de neurones de M1 (Green et Kalaska, 2010)?

De plus, même si M1 représente ces aspects, que ça soit au niveau des neurones unitaires ou de la population, comment peut-on apprendre et se remémorer toutes ces habiletés sans interférence?

Est-ce que les stimuli de couleur viennent jouer un rôle au niveau de la décharge de M1?

Plusieurs études ont suggéré que cela pourrait être accompli si le système moteur est doté d'une structure modulaire où chaque module apprend une gamme limitée d'habiletés dynamiques (Kawato et Wolpert, 1998).

Nos résultats démontrent clairement que les deux singes s'adaptaient à plusieurs champs de force et qu'ils étaient capables de se rappeler du modèle interne associé à chaque force, et même de faire le changement d'un modèle interne à un autre sans interférence, en se basant seulement sur les indices de couleurs. D'après leurs EMG, les singes n'adoptaient pas une stratégie par défaut de co-contraction des muscles antagonistes, mais compensaient activement les différentes conditions dynamiques.

Aussi, les neurones M1 montraient clairement une anticipation des 5 différents champs de force. En effet, la décharge des neurones de M1 changeait selon la nature des forces imposées et ce changement dans l'activité neuronale se faisait 100 ms avant l'activité des EMG.

Plus spécifiquement, par rapport aux patrons d'activités lors des mouvements du coude dans le champ nul, il y avait un changement d'activité tonique quand la force dépendait de la position de l'articulation du coude (le champ de force E et VE), alors qu'il y avait un changement d'activité plus phasique quand le singe rencontrait un champ de force dépendant de la vitesse du mouvement (le champ de force V+, V-). Fait remarquable, quand le singe rencontrait le

champ VE (somme linéaire de V+ et E+), le changement de décharge était la somme des deux décharges dans V+ et E+ : phasique et tonique.

De plus, la décharge neuronale montrait que le profil temporel des changements dans l'activité cellulaire au niveau unitaire et spécialement au niveau de la population se produisait en parallèle avec le changement dans le torque. Ceci suggère que le cortex moteur ne possède pas une organisation hautement modulaire, ce qui concorde avec la prédiction du modèle MOSAIC, qui prédit que les modules se trouvent dans le cervelet (Wolpert et Kawato, 1998).

Perspectives et impact

Notre recherche permet d'éclaircir l'impact des indices de couleur dans l'adaptation aux habiletés dynamiques et dans l'acquisition des modèles internes ainsi que dans leur rappel, mais ne résout pas la controverse liée aux mécanismes par lesquels le SNC utilise ces indices et quels paramètres M1 encode. Il faut souligner que toutes nos conclusions se basent sur des mouvements monoarticulaires du coude, limités à un degré de liberté. Il serait donc intéressant d'élargir nos expériences, en étudiant par exemple des mouvements multiarticulaires avec des enregistrements de la décharge neuronale de M1 conventionnels (unitaires) ou mieux, par 'array', qui permettent de capter en simultané la décharge d'une population de neurones.

Le souci commun des neurophysiologistes et des neurologues est de dévoiler la nature de l'encodage de M1 pour pallier aux lésions de la moelle épinière, des nerfs périphériques ou la dégénérescence nerveuse, etc.

Le domaine de l'interface cerveau-machine (ICM) a connu beaucoup de progrès pendant la dernière décennie, grâce aux développements, dans le domaine computationnel, des connaissances liées aux modèles internes et à l'amélioration dans les techniques d'enregistrement intracellulaires, qui ont élargi l'enregistrement unitaire de neurones à des enregistrements populationnels.

Les approches actuelles des ICMs divergent selon deux catégories : celles avec un décodage des propriétés discrètes du mouvement du bras (direction, intention du mouvement) et celles avec un décodage de variables continues (position, vitesse). Cependant, pour que ces

prothèses soient efficaces dans les tâches de tous les jours, un contrôle précis des forces appliquées par l'extrémité de ces prothèses s'impose (Gupta et Ashe, 2009).

À la lumière des nouveaux résultats des études neurophysiologiques, qui appuient un contrôle des paramètres cinétiques (voir chapitre I) sans toutefois négliger les paramètres cinématiques, l'intérêt actuel est présentement dirigé vers l'insertion des paramètres cinétiques dans l'encodage de la sortie motrice (Siminski et coll., 2013).

Aussi, un enregistrement simultané de neurones dans l'aire M1 et le cervelet serait une meilleure approche afin d'élucider la relation entre les deux et leur rôle dans l'apprentissage moteur.

Par ailleurs, afin de réussir à résoudre la controverse sur l'encodage de M1, il faut bien cerner les tâches expérimentales, car une grande partie de la diversité dans les paramètres retrouvés dans l'activité de M1 est causée par l'influence d'autres paramètres non contrôlés.

En effet, il est largement accepté que les décharges neuronales de M1 sont influencées par le contexte sensorimoteur de la tâche. Paaz et Vaadia (2008) ont décrit comment M1 pourrait changer son activité selon les différentes demandes des tâches. Aussi, le problème se pose quand on fait une corrélation entre la décharge de M1 et l'activité des muscles. Cette corrélation concorde avec le contrôle des synergies musculaires par un neurone de M1; cependant, la validité des inférences est limitée par le fait que l'activité contractile de plusieurs muscles est aussi statistiquement corrélée durant la tâche étant donné le chevauchement fonctionnel des actions musculaires (Kalaska, 2009). La meilleure approche serait de séparer les paramètres cinématiques et cinétiques dans une tâche donnée, chose qui est difficile à concevoir ; néanmoins, limiter le nombre de dimensions de la sortie motrice reste une approche de choix.

BIBLIOGRAPHIE

- Abend, W., Bizzi, E., & Morasso, P. (1982). Human arm trajectory formation. *Brain: A Journal of Neurology*, *105*(2), 331-348.
- Adamovich, S. V., Berkinblit, M. B., Fookson, O., & Poizner, H. (1998). Pointing in 3D space to remembered targets. I. Kinesthetic versus visual target presentation. *Journal of Neurophysiology*, *79*(6), 2833-2846.
- Adams, J. A. (1971). A closed-loop theory of motor learning. *Journal of Motor Behavior*, *3*(2), 111-149.
- Adams, J. A. (1977). Feedback theory of how joint receptors regulate the timing and positioning of a limb. *Psychological Review*, *84*(6), 504-523.
- Addou, T., Krouchev, N., & Kalaska, J. F. (2011). Colored context cues can facilitate the ability to learn and to switch between multiple dynamical force fields. *Journal of Neurophysiology*, *106*(1), 163-183.
- Addou, T., Krouchev, N., & Kalaska, J. F. (2015). Motor cortex single-neuron and population contributions to compensation for multiple dynamic force fields. *Journal of Neurophysiology*, *113*(2), 487-508.
- Ajemian, R., Bullock, D., & Grossberg, S. (2001). A model of movement coordinates in the motor cortex: posture-dependent changes in the gain and direction of single cell tuning curves. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *11*(12), 1124-1135.
- Albert, F., Bergenheim, M., Ribot-Ciscar, E., & Roll, J.-P. (2006). The Ia afferent feedback of a given movement evokes the illusion of the same movement when returned to the subject via muscle tendon vibration. *Experimental Brain Research*, *172*(2), 163-174.

- Andersen, P., Hagan, P. J., Phillips, C. G., & Powell, T. P. (1975). Mapping by microstimulation of overlapping projections from area 4 to motor units of the baboon's hand. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character. Royal Society (Great Britain)*, 188(1090), 31-36.
- Andersen, R. A. (1985). Oculomotor adaptation: adaptive mechanisms in gaze control. *Science (New York, N.Y.)*, 230(4732), 1371-1372.
- Andersen, R. A. (1997). Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 352(1360), 1421-1428.
- Andersen, R. A., & Buneo, C. A. (2003). Sensorimotor integration in posterior parietal cortex. *Advances in Neurology*, 93, 159-177.
- Andersen, R. A., Snyder, L. H., Li, C. S., & Stricanne, B. (1993). Coordinate transformations in the representation of spatial information. *Current Opinion in Neurobiology*, 3(2), 171-176.
- Andersen, R. A., & Zipser, D. (1988). The role of the posterior parietal cortex in coordinate transformations for visual-motor integration. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 66(4), 488-501.
- Arce, F., Novick, I., Mandelblat-Cerf, Y., Israel, Z., Ghez, C., & Vaadia, E. (2010). Combined adaptiveness of specific motor cortical ensembles underlies learning. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(15), 5415-5425.
- Arce, F., Novick, I., Mandelblat-Cerf, Y., & Vaadia, E. (2010). Neuronal correlates of

- memory formation in motor cortex after adaptation to force field. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(27), 9189-9198.
- Asanuma, H., & Rosén, I. (1972). Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. *Experimental Brain Research*, 14(3), 243-256.
- Asanuma, H., & Sakata, H. (1965). General characteristics and functional organization of pyramidal tract cells. *Brain and Nerve*, 17(11), 1094-1099.
- Ashe, J. (1997). Force and the motor cortex. *Behavioural Brain Research*, 86(1), 1-15.
- Ashe, J., & Georgopoulos, A. P. (1994). Movement parameters and neural activity in motor cortex and area 5. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 4(6), 590-600.
- Azadi, R., & Harwood, M. R. (2014). Visual cues that are effective for contextual saccade adaptation. *Journal of Neurophysiology*, 111(11), 2307-2319.
- Bagesteiro, L. B., Sarlegna, F. R., & Sainburg, R. L. (2006). Differential influence of vision and proprioception on control of movement distance. *Experimental Brain Research*, 171(3), 358-370.
- Baizer, J. S., Ungerleider, L. G., & Desimone, R. (1991). Organization of visual inputs to the inferior temporal and posterior parietal cortex in macaques. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 11(1), 168-190.
- Baraduc, P., Lang, N., Rothwell, J. C., & Wolpert, D. M. (2004). Consolidation of Dynamic Motor Learning Is Not Disrupted by rTMS of Primary Motor Cortex. *Current Biology*, 14(3), 252-256.

- Bard, C., Fleury, M., Teasdale, N., Paillard, J., & Nougier, V. (1995). Contribution of proprioception for calibrating and updating the motor space. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 73(2), 246-254.
- Bard, C., Turrell, Y., Fleury, M., Teasdale, N., Lamarre, Y., & Martin, O. (1999). Deafferentation and pointing with visual double-step perturbations. *Experimental Brain Research*, 125(4), 410-416.
- Bédard, P., & Proteau, L. (2001). On the role of static and dynamic visual afferent information in goal-directed aiming movements. *Experimental Brain Research*, 138(4), 419-431.
- Bédard, P., & Proteau, L. (2003). On the role of peripheral visual afferent information for the control of rapid video-aiming movements. *Acta Psychologica*, 113(1), 99-117.
- Bédard, P., & Proteau, L. (2004). On-line vs. off-line utilization of peripheral visual afferent information to ensure spatial accuracy of goal-directed movements. *Experimental Brain Research*, 158(1), 75-85.
- Beggs, W. D., & Howarth, C. I. (1970). Movement control in a repetitive motor task. *Nature*, 225(5234), 752-753.
- Berkinblit, M. B., Fookson, O. I., Smetanin, B., Adamovich, S. V., & Poizner, H. (1995). The interaction of visual and proprioceptive inputs in pointing to actual and remembered targets. *Experimental Brain Research*, 107(2), 326-330.
- Berthier, N. E., Clifton, R. K., Gullapalli, V., McCall, D. D., & Robin, D. J. (1996). Visual Information and Object Size in the Control of Reaching. *Journal of Motor Behavior*, 28(3), 187-197.
- Bhushan, N., & Shadmehr, R. (1999). Computational nature of human adaptive control during

- learning of reaching movements in force fields. *Biological Cybernetics*, 81(1), 39-60.
- Bizzi, E. (1993). Intermediate representations in the formation of arm trajectories. *Current Opinion in Neurobiology*, 3(6), 925-931.
- Blouin, J., Bard, C., Teasdale, N., Paillard, J., Fleury, M., Forget, R., & Lamarre, Y. (1993). Reference systems for coding spatial information in normal subjects and a deafferented patient. *Experimental Brain Research*, 93(2), 324-331.
- Bock, O. (1990). Load compensation in human goal-directed arm movements. *Behavioural Brain Research*, 41(3), 167-177.
- Bortoff, G. A., & Strick, P. L. (1993). Corticospinal terminations in two new-world primates: further evidence that corticomotoneuronal connections provide part of the neural substrate for manual dexterity. *The Journal of Neuroscience*, 13(12), 5105-5118.
- Bourdin, C., Bringoux, L., Gauthier, G. M., & Vercher, J. L. (2006). Vision of the hand prior to movement onset allows full motor adaptation to a multi-force environment. *Brain Research Bulletin*, 71(1-3), 101-110.
- Boyd, L. A., & Lindsell, M. A. (2009). Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation to left dorsal premotor cortex enhances motor consolidation of new skills. *BMC Neuroscience*, 10, 72.
- Brashers-Krug, T., Shadmehr, R., & Bizzi, E. (1996). Consolidation in human motor memory. *Nature*, 382(6588), 252-255.
- Brière, J., & Proteau, L. (2011). Automatic movement error detection and correction processes in reaching movements. *Experimental Brain Research*, 208(1), 39-50.

- Buneo, C. A., Jarvis, M. R., Batista, A. P., & Andersen, R. A. (2002). Direct visuomotor transformations for reaching. *Nature*, *416*(6881), 632-636.
- Burke, D., Gandevia, S. C., & Macefield, G. (1988). Responses to passive movement of receptors in joint, skin and muscle of the human hand. *The Journal of Physiology*, *402*, 347-361.
- Burke, D., McKeon, B., Skuse, N. F., & Westerman, R. A. (1980). Anticipation and fusimotor activity in preparation for a voluntary contraction. *The Journal of Physiology*, *306*, 337-348.
- Burke, D., Skuse, N. F., & Stuart, D. G. (1979). The regularity of muscle spindle discharge in man. *The Journal of Physiology*, *291*, 277-290.
- Bütefisch, C. M., Khurana, V., Kopylev, L., & Cohen, L. G. (2004). Enhancing Encoding of a Motor Memory in the Primary Motor Cortex By Cortical Stimulation. *Journal of Neurophysiology*, *91*(5), 2110-2116.
- Calvin-Figuière, S., Romaguère, P., & Roll, J. P. (2000). Relations between the directions of vibration-induced kinesthetic illusions and the pattern of activation of antagonist muscles. *Brain Research*, *881*(2), 128-138.
- Caminiti, R., Ferraina, S., & Mayer, A. B. (1998). Visuomotor transformations: early cortical mechanisms of reaching. *Current Opinion in Neurobiology*, *8*(6), 753-761.
- 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. *Experimental Brain Research*, *83*(1), 228-232.
- Capaday, C., & Cooke, J. D. (1981). The effects of muscle vibration on the attainment of

- intended final position during voluntary human arm movements. *Experimental Brain Research*, 42(2), 228-230.
- Carlton, L. G. (1981). Processing visual feedback information for movement control. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 7(5), 1019-1030.
- Cheney, P. D. (1985). Role of cerebral cortex in voluntary movements. A review. *Physical Therapy*, 65(5), 624-635.
- Cheney, P. D., & Fetz, E. E. (1980). Functional classes of primate corticomotoneuronal cells and their relation to active force. *Journal of Neurophysiology*, 44(4), 773-791.
- Cheney, P. D., Fetz, E. E., & Palmer, S. S. (1985). Patterns of facilitation and suppression of antagonist forelimb muscles from motor cortex sites in the awake monkey. *Journal of Neurophysiology*, 53(3), 805-820.
- Cheney, P. D., Mewes, K., & Widener, G. (1991). Effects on wrist and digit muscle activity from microstimuli applied at the sites of rubromotoneuronal cells in primates. *Journal of Neurophysiology*, 66(6), 1978-1992.
- Cherian, A., Fernandes, H. L., & Miller, L. E. (2013). Primary motor cortical discharge during force field adaptation reflects muscle-like dynamics. *Journal of Neurophysiology*, 110(3), 768-783.
- Cherian, A., Krucoff, M. O., & Miller, L. E. (2011). Motor cortical prediction of EMG: evidence that a kinetic brain-machine interface may be robust across altered movement dynamics. *Journal of Neurophysiology*, 106(2), 564-575.
- Chouinard, P. A., & Paus, T. (2006). The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology*,

Neurology and Psychiatry, 12(2), 143-152.

Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2002). Simultaneous encoding of multiple potential reach directions in dorsal premotor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 87(2), 1149-1154.

Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2005). Neural correlates of reaching decisions in dorsal premotor cortex: specification of multiple direction choices and final selection of action. *Neuron*, 45(5), 801-814.

Clark, F. J., & Horch, K. W. (1986). Kinesthesia. *Handbook of perception and human performance*, 1, 13-1.

Classen, J., Liepert, J., Wise, S. P., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1998). Rapid Plasticity of Human Cortical Movement Representation Induced by Practice. *Journal of Neurophysiology*, 79(2), 1117-1123.

Cluff, T., & Scott, S. H. (2013). Rapid feedback responses correlate with reach adaptation and properties of novel upper limb loads. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(40), 15903-15914.

Coello, Y., Orliaguet, J. P., & Prablanc, C. (1996). Pointing movement in an artificial perturbing inertial field: a prospective paradigm for motor control study. *Neuropsychologia*, 34(9), 879-892.

Cohen, Y. E., & Andersen, R. A. (2002). A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(7), 553-562.

Colby, C. L. (1998). Action-oriented spatial reference frames in cortex. *Neuron*, 20(1), 15-24.

Conditt, M. A., Gandolfo, F., & Mussa-Ivaldi, F. A. (1997). The motor system does not learn

- the dynamics of the arm by rote memorization of past experience. *Journal of Neurophysiology*, 78(1), 554-560.
- Connolly, J. D., & Goodale, M. A. (1999). The role of visual feedback of hand position in the control of manual prehension. *Experimental Brain Research*, 125(3), 281-286.
- Conti, P., & Beaubaton, D. (1976). Utilisation des informations visuelles dans le contrôle du mouvement : étude de la précision des pointages chez l'Homme. *Le Travail Humain*, 39(1), 19-32.
- Cordo, P. J., Gurfinkel, V. S., & Levik, Y. (2000). Position sense during imperceptibly slow movements. *Experimental Brain Research*, 132(1), 1-9.
- Cothros, N., Köhler, S., Dickie, E. W., Mirsattari, S. M., & Gribble, P. L. (2006). Proactive Interference as a Result of Persisting Neural Representations of Previously Learned Motor Skills in Primary Motor Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(12), 2167-2176.
- Cothros, N., Wong, J., & Gribble, P. L. (2008). Distinct haptic cues do not reduce interference when learning to reach in multiple force fields. *PloS One*, 3(4), e1990.
- Cothros, N., Wong, J., & Gribble, P. L. (2009). Visual cues signaling object grasp reduce interference in motor learning. *Journal of Neurophysiology*, 102(4), 2112-2120.
- Crammond, D. J., & Kalaska, J. F. (1994). Modulation of preparatory neuronal activity in dorsal premotor cortex due to stimulus-response compatibility. *Journal of Neurophysiology*, 71(3), 1281-1284.
- Crammond, D. J., & Kalaska, J. F. (1996). Differential relation of discharge in primary motor cortex and premotor cortex to movements versus actively maintained postures during a

- reaching task. *Experimental Brain Research*, 108(1), 45-61.
- Crawford, J. D., Ceylan, M. Z., Klier, E. M., & Guitton, D. (1999). Three-dimensional eye-head coordination during gaze saccades in the primate. *Journal of Neurophysiology*, 81(4), 1760-1782.
- Cunningham, H. A. (1989). Aiming error under transformed spatial mappings suggests a structure for visual-motor maps. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 15(3), 493-506.
- Dancause, N., Barbay, S., Frost, S. B., Plautz, E. J., Popescu, M., Dixon, P. M., ... Nudo, R. J. (2006). Topographically divergent and convergent connectivity between premotor and primary motor cortex. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 16(8), 1057-1068.
- Darling, W. G., & Miller, G. F. (1993). Transformations between visual and kinesthetic coordinate systems in reaches to remembered object locations and orientations. *Experimental Brain Research*, 93(3), 534-547.
- Desmurget, M., Pélisson, D., Rossetti, Y., & Prablanc, C. (1998). From eye to hand: planning goal-directed movements. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 22(6), 761-788.
- Desmurget, M., Rossetti, Y., Jordan, M., Meckler, C., & Prablanc, C. (1997). Viewing the hand prior to movement improves accuracy of pointing performed toward the unseen contralateral hand. *Experimental Brain Research*, 115(1), 180-186.
- Desmurget, M., Rossetti, Y., Prablanc, C., Stelmach, G. E., & Jeannerod, M. (1995). Representation of hand position prior to movement and motor variability. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 73(2), 262-272.
- Desmurget, M., Grafton, S., & Ghazizadeh, A. (2000). Forward modeling allows feedback control for fast

- reaching movements. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 423-431.
- Dimitriou, M., Wolpert, D. M., & Franklin, D. W. (2013). The temporal evolution of feedback gains rapidly update to task demands. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(26), 10898-10909.
- Dizio, P., & 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(4), 1787-1792.
- DiZio, P., & Lackner, J. R. (2000). Congenitally blind individuals rapidly adapt to coriolis force perturbations of their reaching movements. *Journal of Neurophysiology*, 84(4), 2175-2180.
- DiZio, P., & Lackner, J. R. (2001). Coriolis-force-induced trajectory and endpoint deviations in the reaching movements of labyrinthine-defective subjects. *Journal of Neurophysiology*, 85(2), 784-789.
- Donaldson, I. M. L. (2000). The functions of the proprioceptors of the eye muscles. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 355(1404), 1685-1754.
- Donchin, O., Francis, J. T., & Shadmehr, R. (2003). Quantifying generalization from trial-by-trial behavior of adaptive systems that learn with basis functions: theory and experiments in human motor control. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(27), 9032-9045.
- Doya, K., Samejima, K., Katagiri, K., & Kawato, M. (2002). Multiple model-based reinforcement learning. *Neural Computation*, 14(6), 1347-1369.

- Dum, R. P., & Strick, P. L. (2002). Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiology & Behavior*, 77(4-5), 677-682.
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (2005). Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(6), 1375-1386.
- Ehrsson, H. H., Fagergren, E., & Forssberg, H. (2001). Differential fronto-parietal activation depending on force used in a precision grip task: an fMRI study. *Journal of Neurophysiology*, 85(6), 2613-2623.
- Elliott, D. (1988). The influence of visual target and limb information on manual aiming. *Canadian Journal of Psychology*, 42(1), 57-68.
- Elliott, D., & Allard, F. (1985). The utilization of visual feedback information during rapid pointing movements. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology*, 37(3), 407-425.
- Elliott, D., & Madalena, J. (1987). The influence of premovement visual information on manual aiming. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology*, 39(3), 541-559.
- Ernst, M. O. (2007). Learning to integrate arbitrary signals from vision and touch. *Journal of Vision*, 7(5), 7.1-14.
- Ernst, M. O., & Banks, M. S. (2002). Humans integrate visual and haptic information in a statistically optimal fashion. *Nature*, 415(6870), 429-433.
- Evarts, E. V. (1965). Relation of discharge frequency to conduction velocity in pyramidal tract neurons. *Journal of Neurophysiology*, 28, 216-228.

- Evarts, E. V. (1968). Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *Journal of Neurophysiology*, 31(1), 14-27.
- Evarts, E. V. (1969). Activity of pyramidal tract neurons during postural fixation. *Journal of Neurophysiology*, 32(3), 375-385.
- Evarts, E. V., & Granit, R. (1976). Relations of reflexes and intended movements. *Progress in Brain Research*, 44, 1-14.
- Eversheim, U., & Bock, O. (2002). The role of precues in the preparation of motor responses in humans. *Journal of Motor Behavior*, 34(3), 271-276.
- Fautrelle, L., Prablanc, C., Berret, B., Ballay, Y., & Bonnetblanc, F. (2010). Pointing to double-step visual stimuli from a standing position: very short latency (express) corrections are observed in upper and lower limbs and may not require cortical involvement. *Neuroscience*, 169(2), 697-705.
- Favilla, M., Hening, W., & Ghez, C. (1989). Trajectory control in targeted force impulses. VI. Independent specification of response amplitude and direction. *Experimental Brain Research*, 75(2), 280-294.
- Feldman, A. G. (1986). Once more on the equilibrium-point hypothesis (lambda model) for motor control. *Journal of Motor Behavior*, 18(1), 17-54.
- Feldman, A. G. (2009). New insights into action-perception coupling. *Experimental Brain Research*, 194(1), 39-58.
- Feldman, A. G. (2010). How the Brain Solves Redundancy Problems.
- Feldman, A. G., & Levin, M. F. (2009). The equilibrium-point hypothesis--past, present and future. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 629, 699-726.

- Feldman, A. G., Ostry, D. J., Levin, M. F., Gribble, P. L., & Mitnitski, A. B. (1998). Recent tests of the equilibrium-point hypothesis (λ model). *Motor Control*, 2(3), 189-205.
- Fetz, E. E., & Cheney, P. D. (1980). Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells. *Journal of Neurophysiology*, 44(4), 751-772.
- Fetz, E. E., & Cheney, P. D. (1987). Functional relations between primate motor cortex cells and muscles: fixed and flexible. *Ciba Foundation Symposium*, 132, 98-117.
- Flanagan, J. R., Nakano, E., Imamizu, H., Osu, R., Yoshioka, T., & Kawato, M. (1999). Composition and decomposition of internal models in motor learning under altered kinematic and dynamic environments. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 19(20), RC34.
- Flanders, M., & Soechting, J. F. (1995). Frames of reference for hand orientation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7(2), 182-195.
- Flanders, M., Tillery, S. I. H., & Soechting, J. F. (1992). Early stages in a sensorimotor transformation. *Behavioral and Brain Sciences*, 15(02), 309-320.
- Flash, T., & Hogan, N. (1985). The coordination of arm movements: an experimentally confirmed mathematical model. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 5(7), 1688-1703.
- Fogassi, L., Gallese, V., Buccino, G., Craighero, L., Fadiga, L., & Rizzolatti, G. (2001). Cortical mechanism for the visual guidance of hand grasping movements in the monkey: A reversible inactivation study. *Brain: A Journal of Neurology*, 124(Pt 3), 571-586.

- Fogassi, L., Gallese, V., Fadiga, L., Luppino, G., Matelli, M., & Rizzolatti, G. (1996). Coding of peripersonal space in inferior premotor cortex (area F4). *Journal of Neurophysiology*, *76*(1), 141-157.
- Fried, I., Katz, A., McCarthy, G., Sass, K. J., Williamson, P., Spencer, S. S., & Spencer, D. D. (1991). Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *11*(11), 3656-3666.
- Friel, K. M., Barbay, S., Frost, S. B., Plautz, E. J., Hutchinson, D. M., Stowe, A. M., ... Nudo, R. J. (2005). Dissociation of sensorimotor deficits after rostral versus caudal lesions in the primary motor cortex hand representation. *Journal of Neurophysiology*, *94*(2), 1312-1324.
- Friel, K. M., Barbay, S., Frost, S. B., Plautz, E. J., Stowe, A. M., Dancause, N., ... Nudo, R. J. (2007). Effects of a rostral motor cortex lesion on primary motor cortex hand representation topography in primates. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *21*(1), 51-61.
- 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. *Journal of Neurophysiology*, *73*(2), 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. *Journal of Neurophysiology*, *70*(5), 2097-2116.
- Gandevia, S. C., McCloskey, D. I., & Burke, D. (1992). Kinaesthetic signals and muscle

- contraction. *Trends in Neurosciences*, 15(2), 62-65.
- Gandevia, S. C., Smith, J. L., Crawford, M., Proske, U., & Taylor, J. L. (2006). Motor commands contribute to human position sense. *The Journal of Physiology*, 571(Pt 3), 703-710.
- Gandolfo, F., Li, C., Benda, B. J., Schioppa, C. P., & Bizzi, E. (2000). Cortical correlates of learning in monkeys adapting to a new dynamical environment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(5), 2259-2263.
- Gandolfo, F., Mussa-Ivaldi, F. A., & Bizzi, E. (1996). Motor learning by field approximation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(9), 3843-3846.
- Gaunet, F., Ittyerah, M., & Rossetti, Y. (2007). Pointing at targets by children with congenital and transient blindness. *Experimental Brain Research*, 178(2), 167-179.
- Gaunet, F., & Rossetti, Y. (2006). Effects of visual deprivation on space representation: immediate and delayed pointing toward memorised proprioceptive targets. *Perception*, 35(1), 107-124.
- Gauthier, G. M., & Mussa Ivaldi, F. (1988). Oculo-manual tracking of visual targets in monkey: role of the arm afferent information in the control of arm and eye movements. *Experimental Brain Research*, 73(1), 138-154.
- Gentilucci, M., Jeannerod, M., Tadary, B., & Decety, J. (1994). Dissociating visual and kinesthetic coordinates during pointing movements. *Experimental Brain Research*, 102(2), 359-366.
- Georgopoulos, A. P. (1988). Neural integration of movement: role of motor cortex in reaching.

FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2(13), 2849-2857.

Georgopoulos, A. P., Ashe, J., Smyrnis, N., & Taira, M. (1992). The motor cortex and the coding of force. *Science (New York, N.Y.)*, 256(5064), 1692-1695.

Georgopoulos, A. P., Kalaska, J. F., Caminiti, R., & Massey, J. T. (1982). On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *The Journal of Neuroscience*, 2(11), 1527-1537.

Georgopoulos, A. P., Kalaska, J. F., & Massey, J. T. (1981). Spatial trajectories and reaction times of aimed movements: effects of practice, uncertainty, and change in target location. *Journal of Neurophysiology*, 46(4), 725-743.

Georgopoulos, A. P., Schwartz, A. B., & Kettner, R. E. (1986). Neuronal population coding of movement direction. *Science (New York, N.Y.)*, 233(4771), 1416-1419.

Ghahramani, Z., Wolpert, D. M., & Jordan, M. I. (1996). Generalization to local remappings of the visuomotor coordinate transformation. *The Journal of Neuroscience*, 16(21), 7085-7096.

Ghez, C., Gordon, J., & Ghilardi, M. F. (1995). Impairments of reaching movements in patients without proprioception. II. Effects of visual information on accuracy. *Journal of Neurophysiology*, 73(1), 361-372.

Ghez, C., Gordon, J., Ghilardi, M. F., Christakos, C. N., & Cooper, S. E. (1990). Roles of proprioceptive input in the programming of arm trajectories. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 55, 837-847.

Ghilardi, M. F., Gordon, J., & Ghez, C. (1995). Learning a visuomotor transformation in a

- local area of work space produces directional biases in other areas. *Journal of Neurophysiology*, 73(6), 2535-2539.
- Gomi, H., & Kawato, M. (1997). Human arm stiffness and equilibrium-point trajectory during multi-joint movement. *Biological Cybernetics*, 76(3), 163-171.
- Gomi, H., & Kawato, null. (1996). Equilibrium-point control hypothesis examined by measured arm stiffness during multijoint movement. *Science (New York, N.Y.)*, 272(5258), 117-120.
- Goodale, M. A., Milner, A. D., Jakobson, L. S., & Carey, D. P. (1991). A neurological dissociation between perceiving objects and grasping them. *Nature*, 349(6305), 154-156.
- Goodale, M. A., Pelisson, D., & Prablanc, C. (1986). Large adjustments in visually guided reaching do not depend on vision of the hand or perception of target displacement. *Nature*, 320(6064), 748-750.
- Goodbody, S. J., & Wolpert, D. M. (1998). Temporal and amplitude generalization in motor learning. *Journal of Neurophysiology*, 79(4), 1825-1838.
- Goodwin, G. M., McCloskey, D. I., & Matthews, P. B. (1972). The contribution of muscle afferents to kinaesthesia shown by vibration induced illusions of movement and by the effects of paralysing joint afferents. *Brain: A Journal of Neurology*, 95(4), 705-748.
- Gordon, J., Ghilardi, M. F., & Ghez, C. (1994). Accuracy of planar reaching movements. I. Independence of direction and extent variability. *Experimental Brain Research*, 99(1), 97-111.
- Gordon, J., Ghilardi, M. F., & Ghez, C. (1995). Impairments of reaching movements in

- patients without proprioception. I. Spatial errors. *Journal of Neurophysiology*, 73(1), 347-360.
- Gordon, J., & Ghez, C. (1991). Muscle receptors and spinal reflexes: the stretch reflex. *Principles of neural science*, 3, 565-580.
- Gosselin-Kessiby, N., Kalaska, J. F., & Messier, J. (2009). Evidence for a proprioception-based rapid on-line error correction mechanism for hand orientation during reaching movements in blind subjects. *The Journal of Neuroscience*, 29(11), 3485-3496.
- Gosselin-Kessiby, N., Messier, J., & Kalaska, J. F. (2008). Evidence for automatic on-line adjustments of hand orientation during natural reaching movements to stationary targets. *Journal of Neurophysiology*, 99(4), 1653-1671.
- Gottlieb, G. L. (1994). The generation of the efferent command and the importance of joint compliance in fast elbow movements. *Experimental Brain Research*, 97(3), 545-550.
- Gottlieb, G. L. (1996). On the voluntary movement of compliant (inertial-viscoelastic) loads by parcellated control mechanisms. *Journal of Neurophysiology*, 76(5), 3207-3229.
- Graziano, M. S. (2001). Is reaching eye-centered, body-centered, hand-centered, or a combination? *Reviews in the Neurosciences*, 12(2), 175-185.
- Graziano, M. S. A., Aflalo, T. N. S., & Cooke, D. F. (2005). Arm movements evoked by electrical stimulation in the motor cortex of monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 94(6), 4209-4223.
- Graziano, M. S., Hu, X. T., & Gross, C. G. (1997). Visuospatial properties of ventral premotor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 77(5), 2268-2292.
- Gribble, P. L., & Scott, S. H. (2002). Overlap of internal models in motor cortex for

- mechanical loads during reaching. *Nature*, 417(6892), 938-941.
- Griffin, D. M., Hudson, H. M., Belhaj-Saïf, A., McKiernan, B. J., & Cheney, P. D. (2008). Do corticomotoneuronal cells predict target muscle EMG activity? *Journal of Neurophysiology*, 99(3), 1169-1986.
- Gritsenko, V., & Kalaska, J. F. (2010). Rapid online correction is selectively suppressed during movement with a visuomotor transformation. *Journal of Neurophysiology*, 104(6), 3084-3104.
- Gritsenko, V., Krouchev, N. I., & Kalaska, J. F. (2007). Afferent input, efference copy, signal noise, and biases in perception of joint angle during active versus passive elbow movements. *Journal of Neurophysiology*, 98(3), 1140-1154.
- Gritsenko, V., Yakovenko, S., & Kalaska, J. F. (2009). Integration of predictive feedforward and sensory feedback signals for online control of visually guided movement. *Journal of Neurophysiology*, 102(2), 914-930.
- Gupta, R., & Ashe, J. (2007). Lack of adaptation to random conflicting force fields of variable magnitude. *Journal of Neurophysiology*, 97(1), 738-745.
- Hansen, S., Glazebrook, C. M., Anson, J. G., Weeks, D. J., & Elliott, D. (2006). The influence of advance information about target location and visual feedback on movement planning and execution. *Canadian Journal of Experimental Psychology, Revue Canadienne De Psychologie Expérimentale*, 60(3), 200-208.
- Happee, R. (1993). Goal-directed arm movements. III: Feedback and adaptation in response to inertia perturbations. *Journal of Electromyography and Kinesiology: Official Journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 3(2), 112-122.

- Harrison, T. C., & Murphy, T. H. (2012). Towards a circuit mechanism for movement tuning in motor cortex. *Frontiers in Neural Circuits*, 6, 127.
- Harrison, T. C., & Murphy, T. H. (2014). Motor maps and the cortical control of movement. *Current Opinion in Neurobiology*, 24(1), 88-94.
- Hartje, W., & Ettliger, G. (1973). Reaching in light and dark after unilateral posterior parietal ablations in the monkey. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 9(4), 346-354.
- Hatsopoulos, N. G. (2010). Columnar organization in the motor cortex. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 46(2), 270-271.
- Hatsopoulos, N. G., & Amit, Y. (2012). Synthesizing complex movement fragment representations from motor cortical ensembles. *Journal of Physiology, Paris*, 106(3-4), 112-119.
- Hatsopoulos, N. G., Xu, Q., & Amit, Y. (2007). Encoding of movement fragments in the motor cortex. *The Journal of Neuroscience*, 27(19), 5105-5114.
- Hay, L., & Beaubaton, D. (1986). Visual correction of a rapid goal-directed response. *Perceptual and Motor Skills*, 62(1), 51-57.
- Held, R. (1965). Plasticity in sensory-motor systems. *Scientific American*, 213(5), 84-94.
- Henriques, D. Y., Klier, E. M., Smith, M. A., Lowy, D., & Crawford, J. D. (1998). Gaze-centered remapping of remembered visual space in an open-loop pointing task. *The Journal of Neuroscience*, 18(4), 1583-1594.
- Hepp-Reymond, M. C., Hüsler, E. J., Maier, M. A., & Qi, H. X. (1994). Force-related neuronal activity in two regions of the primate ventral premotor cortex. *Canadian*

- Journal of Physiology and Pharmacology*, 72(5), 571-579.
- Herter, T. M., Kurtzer, I., Cabel, D. W., Haunts, K. A., & Scott, S. H. (2007). Characterization of torque-related activity in primary motor cortex during a multijoint postural task. *Journal of Neurophysiology*, 97(4), 2887-2899.
- Hinder, M. R., & Milner, T. E. (2003). The case for an internal dynamics model versus equilibrium point control in human movement. *The Journal of Physiology*, 549(Pt 3), 953-963.
- Hinder, M. R., Tresilian, J. R., Riek, S., & Carson, R. G. (2008). The contribution of visual feedback to visuomotor adaptation: how much and when? *Brain Research*, 1197, 123-134.
- Hinder, M. R., Woolley, D. G., Tresilian, J. R., Riek, S., & Carson, R. G. (2008). The efficacy of colour cues in facilitating adaptation to opposing visuomotor rotations. *Experimental Brain Research*, 191(2), 143-155.
- Hirashima, M., & Nozaki, D. (2012). Distinct motor plans form and retrieve distinct motor memories for physically identical movements. *Current Biology: CB*, 22(5), 432-436.
- Hogan, N. (1984). An organizing principle for a class of voluntary movements. *The Journal of Neuroscience*, 4(11), 2745-2754.
- Hogan, N. (1988). Planning and execution of multijoint movements. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 66(4), 508-517.
- Hogan, N., Bizzi, E., Mussa-Ivaldi, F. A., & Flash, T. (1987). Controlling multijoint motor behavior. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 15, 153-190.
- Holdefer, R. N., & Miller, L. E. (2002). Primary motor cortical neurons encode functional

- muscle synergies. *Experimental Brain Research*, 146(2), 233-243.
- Hollerbach, J. M., & Atkeson, C. G. (1987). Inferring limb coordination strategies from trajectory kinematics. *Journal of Neuroscience Methods*, 21(2-4), 181-194.
- Houk, J. C., Rymer, W. Z., & Crago, P. E. (1981). Dependence of dynamic response of spindle receptors on muscle length and velocity. *Journal of Neurophysiology*, 46(1), 143-166.
- Houk, J. C., Singer, J. J., & Henneman, E. (1971). Adequate stimulus for tendon organs with observations on mechanics of ankle joint. *Journal of Neurophysiology*, 34(6), 1051-1065.
- Howard, I. S., Wolpert, D. M., & Franklin, D. W. (2013). The effect of contextual cues on the encoding of motor memories. *Journal of Neurophysiology*, 109(10), 2632-2644.
- Humphrey, D. R., & Corrie, W. S. (1978). Properties of pyramidal tract neuron system within a functionally defined subregion of primate motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 41(1), 216-243.
- Hwang, E. J., Donchin, O., Smith, M. A., & Shadmehr, R. (2003). A gain-field encoding of limb position and velocity in the internal model of arm dynamics. *PLoS Biology*, 1(2), E25.
- Hwang, E. J., & Shadmehr, R. (2005). Internal models of limb dynamics and the encoding of limb state. *Journal of Neural Engineering*, 2(3), S266-278.
- Hwang, E. J., Smith, M. A., & Shadmehr, R. (2006). Adaptation and generalization in acceleration-dependent force fields. *Experimental Brain Research*, 169(4), 496-506.
- Iezzi, E., Conte, A., Suppa, A., Agostino, R., Dinapoli, L., Scontrini, A., & Berardelli, A.

- (2008). Phasic Voluntary Movements Reverse the Aftereffects of Subsequent Theta-Burst Stimulation in Humans. *Journal of Neurophysiology*, *100*(4), 2070-2076.
- Iezzi, E., Suppa, A., Conte, A., Agostino, R., Nardella, A., & Berardelli, A. (2010). Theta-burst stimulation over primary motor cortex degrades early motor learning. *European Journal of Neuroscience*, *31*(3), 585-592.
- Imamizu, H., Higuchi, S., Toda, A., & Kawato, M. (2007). Reorganization of brain activity for multiple internal models after short but intensive training. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *43*(3), 338-349.
- Imamizu, H., & Kawato, M. (2008). Neural correlates of predictive and postdictive switching mechanisms for internal models. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *28*(42), 10751-10765.
- Imamizu, H., Kuroda, T., Miyauchi, S., Yoshioka, T., & Kawato, M. (2003). Modular organization of internal models of tools in the human cerebellum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(9), 5461-5466.
- Imamizu, H., Kuroda, T., Yoshioka, T., & Kawato, M. (2004). Functional magnetic resonance imaging examination of two modular architectures for switching multiple internal models. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *24*(5), 1173-1181.
- Imamizu, H., Miyauchi, S., Tamada, T., Sasaki, Y., Takino, R., Pütz, B., ... Kawato, M. (2000). Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature*, *403*(6766), 192-195.
- Imamizu, H., Sugimoto, N., Osu, R., Tsutsui, K., Sugiyama, K., Wada, Y., & Kawato, M.

- (2007). Explicit contextual information selectively contributes to predictive switching of internal models. *Experimental Brain Research*, 181(3), 395-408.
- Imamizu, H., Uno, Y., & Kawato, M. (1998). Adaptive internal model of intrinsic kinematics involved in learning an aiming task. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 24(3), 812-829.
- Inglis, J. T., & Frank, J. S. (1990). The effect of agonist/antagonist muscle vibration on human position sense. *Experimental Brain Research*, 81(3), 573-580.
- Ito, M. (2000). Mechanisms of motor learning in the cerebellum. *Brain Research*, 886(1-2), 237-245.
- Izawa, J., Rane, T., Donchin, O., & Shadmehr, R. (2008). Motor adaptation as a process of reoptimization. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(11), 2883-2891.
- Izawa, J., & Shadmehr, R. (2008). On-line processing of uncertain information in visuomotor control. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(44), 11360-11368.
- Joiner, W. M., & Smith, M. A. (2008). Long-term retention explained by a model of short-term learning in the adaptive control of reaching. *Journal of Neurophysiology*, 100(5), 2948-2955.
- Kadota, H., Hirashima, M., & Nozaki, D. (2014). Functional Modulation of Corticospinal Excitability with Adaptation of Wrist Movements to Novel Dynamical Environments. *The Journal of Neuroscience*, 34(37), 12415-12424.
- Takei, S., Hoffman, D. S., & Strick, P. L. (1999). Muscle and movement representations in the

- primary motor cortex. *Science (New York, N.Y.)*, 285(5436), 2136-2139.
- Kakei, S., Hoffman, D. S., & Strick, P. L. (2001). Direction of action is represented in the ventral premotor cortex. *Nature Neuroscience*, 4(10), 1020-1025.
- Kakei, S., Hoffman, D. S., & Strick, P. L. (2003). Sensorimotor transformations in cortical motor areas. *Neuroscience Research*, 46(1), 1-10.
- Kalaska, J. F. (2009). From intention to action: motor cortex and the control of reaching movements. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 629, 139-178.
- Kalaska, J. F., Cohen, D. A., Hyde, M. L., & 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. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 9(6), 2080-2102.
- Kalaska, J. F., Cohen, D. A., Prud'homme, M., & Hyde, M. L. (1990). Parietal area 5 neuronal activity encodes movement kinematics, not movement dynamics. *Experimental Brain Research*, 80(2), 351-364.
- Kalaska, J. F., & Crammond, D. J. (1992). Cerebral cortical mechanisms of reaching movements. *Science (New York, N.Y.)*, 255(5051), 1517-1523.
- Kalaska, J. F., Scott, S. H., Cisek, P., & Sergio, L. E. (1997). Cortical control of reaching movements. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(6), 849-859.
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(3), 861-868.

- Karniel, A., & Mussa-Ivaldi, F. A. (2002). Does the motor control system use multiple models and context switching to cope with a variable environment? *Experimental Brain Research*, 143(4), 520-524.
- Kawato, M. (1999). Internal models for motor control and trajectory planning. *Current Opinion in Neurobiology*, 9(6), 718-727.
- Kawato, M., Furukawa, K., & Suzuki, R. (1987). A hierarchical neural-network model for control and learning of voluntary movement. *Biological Cybernetics*, 57(3), 169-185.
- Kawato, M., & Gomi, H. (1992). A computational model of four regions of the cerebellum based on feedback-error learning. *Biological Cybernetics*, 68(2), 95-103.
- Kawato, M., & Wolpert, D. (1998). Internal models for motor control. *Novartis Foundation Symposium*, 218, 291-304; discussion 304-307.
- Keele, S. W. (1968). Movement control in skilled motor performance. *Psychological Bulletin*, 70(6, Pt.1), 387-403.
- Keele, S. W., & Posner, M. I. (1968). Processing of visual feedback in rapid movements. *Journal of Experimental Psychology*, 77(1), 155-158.
- Keisler, A., & Shadmehr, R. (2010). A shared resource between declarative memory and motor memory. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(44), 14817-14823.
- Khan, M. A., Fourkas, A., Franks, I. M., Buckolz, E., & Hardy, L. (2002). Conflicting sources of spatial information in a distance-reproduction task. *Experimental Brain Research*, 145(2), 231-238.
- Khan, M. A., & Franks, I. M. (2000). The effect of practice on component submovements is

- dependent on the availability of visual feedback. *Journal of Motor Behavior*, 32(3), 227-240.
- Khan, M. A., Lawrence, G. P., Franks, I. M., & Buckolz, E. (2004). The utilization of visual feedback from peripheral and central vision in the control of direction. *Experimental Brain Research*, 158(2), 241-251.
- Kitago, T., & Krakauer, J. W. (2013). Motor learning principles for neurorehabilitation. *Handbook of Clinical Neurology*, 110, 93-103.
- Koike, Y., Hirose, H., Sakurai, Y., & Iijima, T. (2006). Prediction of arm trajectory from a small number of neuron activities in the primary motor cortex. *Neuroscience Research*, 55(2), 146-153.
- Krakauer, J. W. (2009). Motor learning and consolidation: the case of visuomotor rotation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 629, 405-421.
- Krakauer, J. W., Mazzoni, P., Ghazizadeh, A., Ravindran, R., & Shadmehr, R. (2006). Generalization of motor learning depends on the history of prior action. *PLoS Biology*, 4(10), e316.
- Krakauer, J. W., Pine, Z. M., Ghilardi, M. F., & Ghez, C. (2000). Learning of visuomotor transformations for vectorial planning of reaching trajectories. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(23), 8916-8924.
- Krouchev, N. I., & Kalaska, J. F. (2003). Context-dependent anticipation of different task dynamics: rapid recall of appropriate motor skills using visual cues. *Journal of Neurophysiology*, 89(2), 1165-1175.

- Kurata, K., & Tanji, J. (1986). Premotor cortex neurons in macaques: activity before distal and proximal forelimb movements. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 6(2), 403-411.
- Kwan, H. C., Mackay, W. A., Murphy, J. T., & Wong, Y. C. (1978). An intracortical microstimulation study of output organization in precentral cortex of awake primates. *Journal De Physiologie*, 74(3), 231-233.
- Kwan, H. C., MacKay, W. A., Murphy, J. T., & Wong, Y. C. (1978). Spatial organization of precentral cortex in awake primates. II. Motor outputs. *Journal of Neurophysiology*, 41(5), 1120-1131.
- Lackner, J. R., & DiZio, P. (1992). Gravitoinertial force level affects the appreciation of limb position during muscle vibration. *Brain Research*, 592(1-2), 175-180.
- Lackner, J. R., & Dizio, P. (1994). Rapid adaptation to Coriolis force perturbations of arm trajectory. *Journal of Neurophysiology*, 72(1), 299-313.
- Lackner, J. R., & Dizio, P. (1998). Gravitoinertial force background level affects adaptation to coriolis force perturbations of reaching movements. *Journal of Neurophysiology*, 80(2), 546-553.
- Lackner, J. R., & DiZio, P. (2005). Motor control and learning in altered dynamic environments. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(6), 653-659.
- Lamotte, R. H., & Acuña, C. (1978). Defects in accuracy of reaching after removal of posterior parietal cortex in monkeys. *Brain Research*, 139(2), 309-326.
- Lateiner, J. E., & Sainburg, R. L. (2003). Differential contributions of vision and proprioception to movement accuracy. *Experimental Brain Research*, 151(4), 446-454.

- Lau, H. C., Rogers, R. D., Haggard, P., & Passingham, R. E. (2004). Attention to intention. *Science (New York, N.Y.)*, *303*(5661), 1208-1210.
- Lawrence, D. G., & Hopkins, D. A. (1976). The development of motor control in the rhesus monkey: evidence concerning the role of corticomotoneuronal connections. *Brain: A Journal of Neurology*, *99*(2), 235-254.
- Lawrence, D. G., & Kuypers, H. G. (1968). The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain: A Journal of Neurology*, *91*(1), 1-14.
- Lemay, M., & Proteau, L. (2001). A distance effect in a manual aiming task to remembered targets: a test of three hypotheses. *Experimental Brain Research*, *140*(3), 357-368.
- Lemon, R. N. (2008). An enduring map of the motor cortex. *Experimental Physiology*, *93*(7), 798-802.
- Lemon, R. N., & Griffiths, J. (2005). Comparing the function of the corticospinal system in different species: organizational differences for motor specialization? *Muscle & Nerve*, *32*(3), 261-279.
- Lemon, R. N., Mantel, G. W., & Muir, R. B. (1986). Corticospinal facilitation of hand muscles during voluntary movement in the conscious monkey. *The Journal of Physiology*, *381*, 497-527.
- Li, C. S., Padoa-Schioppa, C., & Bizzi, E. (2001). Neuronal correlates of motor performance and motor learning in the primary motor cortex of monkeys adapting to an external force field. *Neuron*, *30*(2), 593-607.
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. M., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (1991). Multiple

- representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 311(4), 463-482.
- Lu, X., & Ashe, J. (2005). Anticipatory activity in primary motor cortex codes memorized movement sequences. *Neuron*, 45(6), 967-973.
- Mandelblat-Cerf, Y., Novick, I., Paz, R., Link, Y., Freeman, S., & Vaadia, E. (2011). The neuronal basis of long-term sensorimotor learning. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(1), 300-313.
- Mandelblat-Cerf, Y., Novick, I., & Vaadia, E. (2011). Expressions of multiple neuronal dynamics during sensorimotor learning in the motor cortex of behaving monkeys. *PloS One*, 6(7), e21626.
- Martin, J. H., Engber, D., & Meng, Z. (2005). Effect of forelimb use on postnatal development of the forelimb motor representation in primary motor cortex of the cat. *Journal of Neurophysiology*, 93(5), 2822-2831.
- Martin, T. A., Keating, J. G., Goodkin, H. P., Bastian, A. J., & Thach, W. T. (1996). Throwing while looking through prisms. I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. *Brain: A Journal of Neurology*, 119 (Pt 4), 1183-1198.
- Matelli, M., Camarda, R., Glickstein, M., & Rizzolatti, G. (1986). Afferent and efferent projections of the inferior area 6 in the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 251(3), 281-298.
- Mattar, A. A. G., & Ostry, D. J. (2007). Modifiability of generalization in dynamics learning. *Journal of Neurophysiology*, 98(6), 3321-3329.

- Matthews, P. B. (1981). Evolving views on the internal operation and functional role of the muscle spindle. *The Journal of Physiology*, 320, 1-30.
- Matthews, P. B. (1982). Where does Sherrington's « muscular sense » originate? Muscles, joints, corollary discharges? *Annual Review of Neuroscience*, 5, 189-218.
- Matthews, P. B. (1988). Proprioceptors and their contribution to somatosensory mapping: complex messages require complex processing. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 66(4), 430-438.
- Matthews, P. B. (1991). The human stretch reflex and the motor cortex. *Trends in Neurosciences*, 14(3), 87-91.
- Matthews, P. B., & Simmonds, A. (1974). Sensations of finger movement elicited by pulling upon flexor tendons in man. *The Journal of Physiology*, 239(1), 27P-28P.
- Ma-Wyatt, A., & McKee, S. P. (2007). Visual information throughout a reach determines endpoint precision. *Experimental Brain Research*, 179(1), 55-64.
- McGuire, L. M. M., & Sabes, P. N. (2009). Sensory transformations and the use of multiple reference frames for reach planning. *Nature Neuroscience*, 12(8), 1056-1061.
- McIntyre, J., & Bizzi, E. (1993). Servo Hypotheses for the Biological Control of Movement. *Journal of Motor Behavior*, 25(3), 193-202.
- McIntyre, J., Stratta, F., & Lacquaniti, F. (1997). Viewer-centered frame of reference for pointing to memorized targets in three-dimensional space. *Journal of Neurophysiology*, 78(3), 1601-1618.
- McKiernan, B. J., Marcario, J. K., Karrer, J. H., & Cheney, P. D. (1998). Corticomotoneuronal postspike effects in shoulder, elbow, wrist, digit, and intrinsic hand muscles during a

- reach and prehension task. *Journal of Neurophysiology*, 80(4), 1961-1980.
- Medina, J., Jax, S. A., Brown, M. J., & Coslett, H. B. (2010). Contributions of efference copy to limb localization: Evidence from deafferentation. *Brain Research*, 1355, 104-111.
- Messier, J., Adamovich, S., Berkinblit, M., Tunik, E., & Poizner, H. (2003). Influence of movement speed on accuracy and coordination of reaching movements to memorized targets in three-dimensional space in a deafferented subject. *Experimental Brain Research*, 150(4), 399-416.
- Miall, R. C., Weir, D. J., Wolpert, D. M., & Stein, J. F. (1993). Is the cerebellum a smith predictor? *Journal of Motor Behavior*, 25(3), 203-216.
- Miall, R. C., Jenkinson, & Kulkarni, K., (2004). Adaptation to rotated visual feedback: a re-examination of motor interference; *Journal of Exp Brain Res*, 150(2), 201-210.
- Milner, T. E., & Franklin, D. W. (2005). Impedance control and internal model use during the initial stage of adaptation to novel dynamics in humans. *The Journal of Physiology*, 567(Pt 2), 651-664.
- Moran, D. W., & Schwartz, A. B. (1999). Motor cortical activity during drawing movements: population representation during spiral tracing. *Journal of Neurophysiology*, 82(5), 2693-2704.
- Morasso, P. (1981). Spatial control of arm movements. *Experimental Brain Research*, 42(2), 223-227.
- Morasso, P., & Mussa Ivaldi, F. A. (1982). Trajectory formation and handwriting: a computational model. *Biological Cybernetics*, 45(2), 131-142.
- Morrow, M. M., & Miller, L. E. (2003). Prediction of muscle activity by populations of sequentially recorded primary motor cortex neurons. *Journal of Neurophysiology*,

89(4), 2279-2288.

Muakkassa, K. F., & Strick, P. L. (1979). Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotopically organized « premotor » areas. *Brain Research*, 177(1), 176-182.

Muellbacher, Ziemann, U; Boroojerdi, B; Cohen, M; Hallet, L; (2001). Role of the human motor cortex in rapid motor learning; *Journal of Exp Brain Res*, 136(4), 431-438.

Muellbacher, W., Ziemann, U., Wissel, J., Dang, N., Kofler, M., Facchini, S., ... Hallett, M. (2002). Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature*, 415(6872), 640- 644.

Murphy, J. T., Kwan, H. C., MacKay, W. A., & Wong, Y. C. (1980). Physiologic basis for focal motor seizures and the Jacksonian « March » phenomena. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 7(2), 79-85.

Murphy, J. T., Kwan, H. C., & Wong, Y. C. (1979). Differential effects of reciprocal wrist torques on responses of somatotopically identified neurons of precentral cortex in awake primates. *Brain Research*, 172(2), 329-337.

Neva, J. L., & Henriques, D. Y. P. (2013). Visuomotor adaptation and generalization with repeated and varied training. *Experimental Brain Research*, 226(3), 363-372.

Nougier, V., Bard, C., Fleury, M., Teasdale, N., Cole, J., Forget, R., ... Lamarre, Y. (1996). Control of single-joint movements in deafferented patients: evidence for amplitude coding rather than position control. *Experimental Brain Research*, 109(3), 473-482.

Nowak, D. A., Topka, H., Timmann, D., Boecker, H., & Hermsdörfer, J. (2007). The role of

- the cerebellum for predictive control of grasping. *Cerebellum (London, England)*, 6(1), 7-17.
- Nudo, R. J., Milliken, G. W., Jenkins, W. M., & Merzenich, M. M. (1996). Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 16(2), 785-807.
- Oby, E. R., Ethier, C., & Miller, L. E. (2013). Movement representation in the primary motor cortex and its contribution to generalizable EMG predictions. *Journal of Neurophysiology*, 109(3), 666-678.
- Oostwoud Wijdenes, L., Brenner, E., & Smeets, J. B. J. (2011). Fast and fine-tuned corrections when the target of a hand movement is displaced. *Experimental Brain Research*, 214(3), 453-462.
- Orban de Xivry, J.-J., Ahmadi-Pajouh, M. A., Harran, M. D., Salimpour, Y., & Shadmehr, R. (2013). Changes in corticospinal excitability during reach adaptation in force fields. *Journal of Neurophysiology*, 109(1), 124-136.
- Orban de Xivry, J.-J., Criscimagna-Hemminger, S. E., & Shadmehr, R. (2011). Contributions of the motor cortex to adaptive control of reaching depend on the perturbation schedule. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 21(7), 1475-1484.
- Orban de Xivry, J.-J., Marko, M. K., Pekny, S. E., Pastor, D., Izawa, J., Celnik, P., & Shadmehr, R. (2011). Stimulation of the human motor cortex alters generalization patterns of motor learning. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(19), 7102-7110.

- Ostry, D. J., & Feldman, A. G. (2003). A critical evaluation of the force control hypothesis in motor control. *Experimental Brain Research*, 153(3), 275-288.
- Osu, R., Hirai, S., Yoshioka, T., & Kawato, M. (2004). Random presentation enables subjects to adapt to two opposing forces on the hand. *Nature Neuroscience*, 7(2), 111-112.
- Padoa-Schioppa, C., Li, C. S. R., & Bizzi, E. (2002). Neuronal correlates of kinematics-to-dynamics transformation in the supplementary motor area. *Neuron*, 36(4), 751-765.
- Padoa-Schioppa, C., Li, C.-S. R., & Bizzi, E. (2004). Neuronal activity in the supplementary motor area of monkeys adapting to a new dynamic environment. *Journal of Neurophysiology*, 91(1), 449-473.
- Paillard, J. (1991). *Brain and Space*. Clarendon Press.
- Paillard, J. (1996). Fast and slow feedback loops for the visual correction of spatial errors in a pointing task: a reappraisal. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 74(4), 401-417.
- Paillard, J., & Brouchon, M. (1974). A proprioceptive contribution to the spatial encoding of position cues for ballistic movements. *Brain Research*, 71(2-3), 273-284.
- Paninski, L., Fellows, M. R., Hatsopoulos, N. G., & Donoghue, J. P. (2004). Spatiotemporal tuning of motor cortical neurons for hand position and velocity. *Journal of Neurophysiology*, 91(1), 515- (2002)
- Paninski, L., Shoham, S., Fellows, M. R., Hatsopoulos, N. G., & Donoghue, J. P. (2004). Superlinear population encoding of dynamic hand trajectory in primary motor cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(39), 8551-8561.

- Park, M. C., Belhaj-Saïf, A., & Cheney, P. D. (2004). Properties of primary motor cortex output to forelimb muscles in rhesus macaques. *Journal of Neurophysiology*, *92*(5), 2968-2984.
- Park, M. C., Belhaj-Saïf, A., Gordon, M., & Cheney, P. D. (2001). Consistent features in the forelimb representation of primary motor cortex in rhesus macaques. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *21*(8), 2784-2792.
- Paulignan, Y., MacKenzie, C., Marteniuk, R., & Jeannerod, M. (1991). Selective perturbation of visual input during prehension movements. *Experimental Brain Research*, *83*(3), 502-512.
- Péllisson, 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. *Experimental Brain Research*, *62*(2), 303-311.
- Penfield, W., & Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain: A Journal of Neurology*, *60*, 389-443.
- Petrides, M. (1997). Visuo-motor conditional associative learning after frontal and temporal lesions in the human brain. *Neuropsychologia*, *35*(7), 989-997.
- Picard, N., & Strick, P. L. (2001). Imaging the premotor areas. *Current Opinion in Neurobiology*, *11*(6), 663-672.
- Pisella, L., Arzi, M., & Rossetti, Y. (1998). The timing of color and location processing in the motor context. *Experimental Brain Research*, *121*(3), 270-276.

- Pisella, L., Gréa, H., Tilikete, C., Vighetto, A., Desmurget, M., Rode, G., ... Rossetti, Y. (2000). An « automatic pilot » for the hand in human posterior parietal cortex: toward reinterpreting optic ataxia. *Nature Neuroscience*, 3(7), 729-736.
- Polit, A., & Bizzi, E. (1978). Processes controlling arm movements in monkeys. *Science (New York, N.Y.)*, 201(4362), 1235-1237.
- Polit, A., & Bizzi, E. (1979). Characteristics of motor programs underlying arm movements in monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 42(1 Pt 1), 183-194.
- Popescu, F. C., & Rymer, W. Z. (2000). End points of planar reaching movements are disrupted by small force pulses: an evaluation of the hypothesis of equifinality. *Journal of Neurophysiology*, 84(5), 2670-2679.
- Prablanc, C., Echallier, J. E., Jeannerod, M., & Komilis, E. (1979). 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(3), 183-187.
- Prablanc, C., & Martin, O. (1992). Automatic control during hand reaching at undetected two-dimensional target displacements. *Journal of Neurophysiology*, 67(2), 455-469.
- Prablanc, C., Pélisson, 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. *Experimental Brain Research*, 62(2), 293-302.
- Proske, U., & Gandevia, S. C. (2009). The kinaesthetic senses. *The Journal of Physiology*, 587(Pt 17), 4139-4146.
- Proske, U., & Gandevia, S. C. (2012). The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiological Reviews*, 92(4),

1651-1697.

- Proteau, L. (2005). Visual afferent information dominates other sources of afferent information during mixed practice of a video-aiming task. *Experimental Brain Research, 161*(4), 441-456.
- Proteau, L., & Isabelle, G. (2002). On the role of visual afferent information for the control of aiming movements toward targets of different sizes. *Journal of Motor Behavior, 34*(4), 367-384.
- Proteau, L., & Masson, G. (1997). Visual perception modifies goal-directed movement control: supporting evidence from a visual perturbation paradigm. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology, 50*(4), 726-741.
- Proteau, L., Roujoula, A., & Messier, J. (2009). Evidence for continuous processing of visual information in a manual video-aiming task. *Journal of Motor Behavior, 41*(3), 219-231.
- Pruszynski, J. A., & Scott, S. H. (2012). Optimal feedback control and the long-latency stretch response. *Experimental Brain Research, 218*(3), 341-359.
- Raptis, H., Burtet, L., Forget, R., & Feldman, A. G. (2010). Control of wrist position and muscle relaxation by shifting spatial frames of reference for motoneuronal recruitment: possible involvement of corticospinal pathways. *The Journal of Physiology, 588*(Pt 9), 1551-1570.
- Rasmussen, T., & Penfield, W. (1947). Further studies of the sensory and motor cerebral cortex of man. *Federation Proceedings, 6*(2), 452-460.

- Rathelot, J.-A., & Strick, P. L. (2006). Muscle representation in the macaque motor cortex: an anatomical perspective. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(21), 8257-8262.
- Rathelot, J.-A., & Strick, P. L. (2009). Subdivisions of primary motor cortex based on cortico-motoneuronal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(3), 918-923.
- Reina, G. A., Moran, D. W., & Schwartz, A. B. (2001). On the relationship between joint angular velocity and motor cortical discharge during reaching. *Journal of Neurophysiology*, *85*(6), 2576-2589.
- Richter, S., Jansen-Osmann, P., Konczak, J., & Kalveram, K.-T. (2004). Motor adaptation to different dynamic environments is facilitated by indicative context stimuli. *Psychological Research*, *68*(4), 245-251.
- Riek, S., Hinder, M. R., & Carson, R. G. (2012). Primary motor cortex involvement in initial learning during visuomotor adaptation. *Neuropsychologia*, *50*(10), 2515-2523.
- Rizzolatti, G., Camarda, R., Fogassi, L., Gentilucci, M., Luppino, G., & Matelli, M. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. II. Area F5 and the control of distal movements. *Experimental Brain Research*, *71*(3), 491-507.
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Miall, R. C. (2004). Current concepts in procedural consolidation. *Nature Reviews. Neuroscience*, *5*(7), 576-582.
- Roll, J. P., & Vedel, J. P. (1982). Kinaesthetic role of muscle afferents in man, studied by tendon vibration and microneurography. *Experimental Brain Research*, *47*(2), 177-190.

- Rossetti, Y., Desmurget, M., & Prablanc, C. (1995). Vectorial coding of movement: vision, proprioception, or both? *Journal of Neurophysiology*, *74*(1), 457-463.
- Rossetti, Y., Tadary, B., & Prablanc, C. (1994). Optimal contributions of head and eye positions to spatial accuracy in man tested by visually directed pointing. *Experimental Brain Research*, *97*(3), 487-496.
- Rothwell, J. C., Traub, M. M., & Marsden, C. D. (1982). Automatic and "voluntary" responses compensating for disturbances of human thumb movements. *Brain Research*, *248*(1), 33-41.
- Sainburg, R. L., Ghilardi, M. F., Poizner, H., & Ghez, C. (1995). Control of limb dynamics in normal subjects and patients without proprioception. *Journal of Neurophysiology*, *73*(2), 820-835.
- Sainburg, R. L., Lateiner, J. E., Latash, M. L., & Bagesteiro, L. B. (2003). Effects of altering initial position on movement direction and extent. *Journal of Neurophysiology*, *89*(1), 401-415.
- Sainburg, R. L., & Wang, J. (2002). Interlimb transfer of visuomotor rotations: independence of direction and final position information. *Experimental Brain Research*, *145*(4), 437-447.
- Sanes, J. N., Dimitrov, B., & Hallett, M. (1990). Motor learning in patients with cerebellar dysfunction. *Brain: A Journal of Neurology*, *113* (Pt 1), 103-120.
- Sarlegna, F., Blouin, J., Bresciani, J.-P., Bourdin, C., Vercher, J.-L., & Gauthier, G. M. (2003). Target and hand position information in the online control of goal-directed arm movements. *Experimental Brain Research*, *151*(4), 524-535.

- Sarlegna, F., Blouin, J., Vercher, J.-L., Bresciani, J.-P., Bourdin, C., & Gauthier, G. M. (2004). Online control of the direction of rapid reaching movements. *Experimental Brain Research*, 157(4), 468-471.
- Sarlegna, F. R., Gauthier, G. M., Bourdin, C., Vercher, J.-L., & Blouin, J. (2006). Internally driven control of reaching movements: a study on a proprioceptively deafferented subject. *Brain Research Bulletin*, 69(4), 404-415.
- Sarlegna, F. R., & Mutha, P. K. (2014). The influence of visual target information on the online control of movements. *Vision Research*.
- Sarlegna, F. R., & Sainburg, R. L. (2007). The effect of target modality on visual and proprioceptive contributions to the control of movement distance. *Experimental Brain Research*, 176(2), 267-280.
- Sarlegna, F. R., & Sainburg, R. L. (2009). The roles of vision and proprioception in the planning of reaching movements. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 629, 317-335.
- Saunders, J. A., & Knill, D. C. (2003). Humans use continuous visual feedback from the hand to control fast reaching movements. *Experimental Brain Research*, 152(3), 341-352.
- Saunders, J. A., & Knill, D. C. (2004). Visual feedback control of hand movements. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(13), 3223-3234.
- Saunders, J. A., & Knill, D. C. (2005). Humans use continuous visual feedback from the hand to control both the direction and distance of pointing movements. *Experimental Brain Research*, 162(4), 458-473.

- Scheidt, R. A., Conditt, M. A., Secco, E. L., & Mussa-Ivaldi, F. A. (2005). Interaction of visual and proprioceptive feedback during adaptation of human reaching movements. *Journal of Neurophysiology*, *93*(6), 3200-3213.
- Scheidt, R. A., Dingwell, J. B., & Mussa-Ivaldi, F. A. (2001). Learning to move amid uncertainty. *Journal of Neurophysiology*, *86*(2), 971-985.
- Scheidt, R. A., & Rymer, W. Z. (2000). Control strategies for the transition from multijoint to single-joint arm movements studied using a simple mechanical constraint. *Journal of Neurophysiology*, *83*(1), 1-12.
- Schieber, M. H. (2001). Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, *86*(5), 2125-2143.
- Schieber, M. H., & Rivlis, G. (2007). Partial reconstruction of muscle activity from a pruned network of diverse motor cortex neurons. *Journal of Neurophysiology*, *97*(1), 70-82.
- Schwartz, A. B. (1993). Motor cortical activity during drawing movements: population representation during sinusoid tracing. *Journal of Neurophysiology*, *70*(1), 28-36.
- Schwartz, A. B. (1994). Direct cortical representation of drawing. *Science (New York, N.Y.)*, *265*(5171), 540-542.
- Schwartz, A. B., Kettner, R. E., & 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. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *8*(8), 2913-2927.
- Schwartz, A. B., & Moran, D. W. (1999). Motor cortical activity during drawing movements: population representation during lemniscate tracing. *Journal of Neurophysiology*,

82(5), 2705-2718.

- Schweighofer, N., Spoelstra, J., Arbib, M. A., & Kawato, M. (1998). Role of the cerebellum in reaching movements in humans. II. A neural model of the intermediate cerebellum. *The European Journal of Neuroscience*, *10*(1), 95-105.
- Scott, S. H. (2001). Vision to action: new insights from a flip of the wrist. *Nature Neuroscience*, *4*(10), 969-970.
- Scott, S. H. (2004). Optimal feedback control and the neural basis of volitional motor control. *Nature Reviews. Neuroscience*, *5*(7), 532-546.
- Scott, S. H., & Kalaska, J. F. (1995). Changes in motor cortex activity during reaching movements with similar hand paths but different arm postures. *Journal of Neurophysiology*, *73*(6), 2563-2567.
- Scott, S. H., & Kalaska, J. F. (1997). Reaching movements with similar hand paths but different arm orientations. I. Activity of individual cells in motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, *77*(2), 826-852.
- Scott, S. H., Sergio, L. E., & Kalaska, J. F. (1997). Reaching movements with similar hand paths but different arm orientations. II. Activity of individual cells in dorsal premotor cortex and parietal area 5. *Journal of Neurophysiology*, *78*(5), 2413-2426.
- Sergio, L. E., Hamel-Pâquet, C., & Kalaska, J. F. (2005). Motor cortex neural correlates of output kinematics and kinetics during isometric-force and arm-reaching tasks. *Journal of Neurophysiology*, *94*(4), 2353-2378.
- Sergio, L. E., & Kalaska, J. F. (1998). Changes in the temporal pattern of primary motor cortex activity in a directional isometric force versus limb movement task. *Journal of*

Neurophysiology, 80(3), 1577-1583.

Sergio, L. E., & Kalaska, J. F. (2003). Systematic changes in motor cortex cell activity with arm posture during directional isometric force generation. *Journal of Neurophysiology*, 89(1), 212-228.

Sergio, L. E., & Scott, S. H. (1998). Hand and joint paths during reaching movements with and without vision. *Experimental Brain Research*, 122(2), 157-164.

Shadmehr, R. (2004). Generalization as a behavioral window to the neural mechanisms of learning internal models. *Human Movement Science*, 23(5), 543-568.

Shadmehr, R., & Brashers-Krug, T. (1997). Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(1), 409-419.

Shadmehr, R., & Krakauer, J. W. (2008). A computational neuroanatomy for motor control. *Experimental Brain Research*, 185(3), 359-381.

Shadmehr, R., & Moussavi, Z. M. (2000). Spatial generalization from learning dynamics of reaching movements. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(20), 7807-7815.

Shadmehr, R., & Mussa-Ivaldi, F. A. (1994). Adaptive representation of dynamics during learning of a motor task. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 14(5 Pt 2), 3208-3224.

Shapiro, M. B., Gottlieb, G. L., & Corcos, D. M. (2004). EMG responses to an unexpected load in fast movements are delayed with an increase in the expected movement time. *Journal of Neurophysiology*, 91(5), 2135-2147.

- Shen, L., & Alexander, G. E. (1997). Neural correlates of a spatial sensory-to-motor transformation in primary motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 77(3), 1171-1194.
- Shidara, M., Kawano, K., Gomi, H., & Kawato, M. (1993). Inverse-dynamics model eye movement control by Purkinje cells in the cerebellum. *Nature*, 365(6441), 50-52.
- Shinoda, Y., Yokota, J., & Futami, T. (1981). Divergent projection of individual corticospinal axons to motoneurons of multiple muscles in the monkey. *Neuroscience Letters*, 23(1), 7-12.
- Shmuelof, L., & Krakauer, J. W. (2014). Recent insights into perceptual and motor skill learning. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 683.
- Sing, G. C., & Smith, M. A. (2010). Reduction in learning rates associated with anterograde interference results from interactions between different timescales in motor adaptation. *PLoS Computational Biology*, 6(8).
- Sittig, A. C., Denier van der Gon, J. J., & Gielen, C. C. (1987). The contribution of afferent information on position and velocity to the control of slow and fast human forearm movements. *Experimental Brain Research*, 67(1), 33-40.
- Smith, M. A., Ghazizadeh, A., & Shadmehr, R. (2006). Interacting adaptive processes with different timescales underlie short-term motor learning. *PLoS Biology*, 4(6), e179.
- Smith, M. A., & Shadmehr, R. (2005). Intact ability to learn internal models of arm dynamics in Huntington's disease but not cerebellar degeneration. *Journal of Neurophysiology*, 93(5), 2809-2821.
- Sober, S. J., & Sabes, P. N. (2003). Multisensory integration during motor planning. *The*

- Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(18), 6982-6992.
- Sober, S. J., & Sabes, P. N. (2005). Flexible strategies for sensory integration during motor planning. *Nature Neuroscience*, 8(4), 490-497.
- Soechting, J. F. (1982). Does position sense at the elbow reflect a sense of elbow joint angle or one of limb orientation? *Brain Research*, 248(2), 392-395.
- Soechting, J. F., & Flanders, M. (1989a). Errors in pointing are due to approximations in sensorimotor transformations. *Journal of Neurophysiology*, 62(2), 595-608.
- Soechting, J. F., & Flanders, M. (1989b). Sensorimotor representations for pointing to targets in three-dimensional space. *Journal of Neurophysiology*, 62(2), 582-594.
- Soechting, J. F., & 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., & Flanders, M. (1995). Psychophysical approaches to motor control. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(6), 742-748.
- Soechting, J. F., & Lacquaniti, F. (1983). Modification of trajectory of a pointing movement in response to a change in target location. *Journal of Neurophysiology*, 49(2), 548-564.
- Soechting, J. F., Tillery, S. I., & Flanders, M. (1990). Transformation from head- to shoulder-centered representation of target direction in arm movements. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2(1), 32-43.
- Stepniewska, I., Preuss, T. M., & Kaas, J. H. (1993). Architectonics, somatotopic organization, and ipsilateral cortical connections of the primary motor area (M1) of

- owl monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 330(2), 238-271.
- Taira, M., Boline, J., Smyrnis, N., Georgopoulos, A. P., & Ashe, J. (1996). On the relations between single cell activity in the motor cortex and the direction and magnitude of three-dimensional static isometric force. *Experimental Brain Research*, 109(3), 367-376.
- Taub, E., Goldberg, I. A., & Taub, P. (1975). Deafferentation in monkeys: pointing at a target without visual feedback. *Experimental Neurology*, 46(1), 178-186.
- Taylor, C. S. R., & Gross, C. G. (2003). Twitches versus movements: a story of motor cortex. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 9(5), 332-342.
- 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(3), 654-676.
- Thompson, A. A., & Henriques, D. Y. P. (2011). The coding and updating of visuospatial memory for goal-directed reaching and pointing. *Vision Research*, 51(8), 819-826.
- Thoroughman, K. A., & Shadmehr, R. (1999). Electromyographic correlates of learning an internal model of reaching movements. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 19(19), 8573-8588.
- Tillery, S. I., Flanders, M., & Soechting, J. F. (1994). Errors in kinesthetic transformations for hand apposition. *Neuroreport*, 6(1), 177-181.
- Todorov, E. (2004). Optimality principles in sensorimotor control. *Nature Neuroscience*, 7(9), 907-915.

- Uno, Y., Kawato, M., & Suzuki, R. (1989). Formation and control of optimal trajectory in human multijoint arm movement. Minimum torque-change modèle. *Biological Cybernetics*, *61*(2), 89-101.
- Van Beers, R. J., Baraduc, P., & Wolpert, D. M. (2002). Role of uncertainty in sensorimotor control. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *357*(1424), 1137-1145.
- Van Beers, R. J., Sittig, A. C., & Denier van der Gon, J. J. (1996). How humans combine simultaneous proprioceptive and visual position information. *Experimental Brain Research*, *111*(2), 253-261.
- Van Beers, R. J., Sittig, A. C., & Denier van der Gon, J. J. (1998). The precision of proprioceptive position sense. *Experimental Brain Research*, *122*(4), 367-377.
- Van Beers, R. J., Sittig, A. C., & Denier van der Gon, J. J. (1999). Localization of a seen finger is based exclusively on proprioception and on vision of the finger. *Experimental Brain Research*, *125*(1), 43-49.
- Van Beers, R. J., Wolpert, D. M., & Haggard, P. (2002). When feeling is more important than seeing in sensorimotor adaptation. *Current Biology: CB*, *12*(10), 834-837.
- Vercher, J. L., Gauthier, G. M., Guédon, O., Blouin, J., Cole, J., & Lamarre, Y. (1996). Self-moved target eye tracking in control and deafferented subjects: roles of arm motor command and proprioception in arm-eye coordination. *Journal of Neurophysiology*, *76*(2), 1133-1144.
- Veyrat-Masson, M., Brière, J., & Proteau, L. (2010). Automaticity of online control processes in manual aiming. *Journal of Vision*, *10* (14).

- Vindras, P., & Viviani, P. (1998). Frames of reference and control parameters in visuomanual pointing. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 24(2), 569-591.
- Wada, Y., Kawabata, Y., Kotosaka, S., Yamamoto, K., Kitazawa, S., & Kawato, M. (2003). Acquisition and contextual switching of multiple internal models for different viscous force fields. *Neuroscience Research*, 46(3), 319-331.
- Wainscott, S. K., Donchin, O., & Shadmehr, R. (2005). Internal models and contextual cues: encoding serial order and direction of movement. *Journal of Neurophysiology*, 93(2), 786-800.
- Wang, J., & Sainburg, R. L. (2004). Interlimb transfer of novel inertial dynamics is asymmetrical. *Journal of Neurophysiology*, 92(1), 349-360.
- Wang, J., & Sainburg, R. L. (2009). Generalization of visuomotor learning between bilateral and unilateral conditions. *Journal of Neurophysiology*, 102(5), 2790-2799.
- Wang, L., & Müsseler, J. (2014). Concurrent adaptation to opposite visual distortions: impairment and cue. *Psychological Research*, 78(4), 453-464.
- Wise, S. P., Boussaoud, D., Johnson, P. B., & Caminiti, R. (1997). Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annual Review of Neuroscience*, 20, 25-42.
- Wolpert, D. M. (1997). Computational approaches to motor control. *Trends in Cognitive Sciences*, 1(6), 209-216.
- Wolpert, D. M., & Ghahramani, Z. (2000). Computational principles of movement neuroscience. *Nature Neuroscience*, 3 Suppl, 1212-1217.

- Wolpert, D. M., Ghahramani, Z., & Flanagan, J. R. (2001). Perspectives and problems in motor learning. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(11), 487-494.
- Wolpert, D. M., Ghahramani, Z., & Jordan, M. I. (1995). An internal model for sensorimotor integration. *Science (New York, N.Y.)*, 269(5232), 1880-1882.
- Wolpert, D. M., & Kawato, M. (1998). Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural Networks: The Official Journal of the International Neural Network Society*, 11(7-8), 1317-1329.
- Wolpert, D. M., Miall, R. C., & Kawato, M. (1998). Internal models in the cerebellum. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(9), 338-347.
- Woodworth, R. S. (1899). Accuracy of voluntary movement. *The Psychological Review: Monograph Supplements*, 3(3), i-114.
- Woolley, D. G., de Rugy, A., Carson, R. G., & Riek, S. (2011). Visual target separation determines the extent of generalisation between opposing visuomotor rotations. *Experimental Brain Research*, 212(2), 213-224.
- Woolley, D. G., Tresilian, J. R., Carson, R. G., & Riek, S. (2007). Dual adaptation to two opposing visuomotor rotations when each is associated with different regions of workspace. *Experimental Brain Research*, 179(2), 155-165.
- Woolsey, C. N., Settlage, P. H., Meyer, D. R., Sencer, W., Pinto Hamuy, T., & Travis, A. M. (1952). Patterns of localization in precentral and « supplementary » motor areas and their relation to the concept of a premotor area. *Research Publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 30, 238-264.
- Wu, W., & Hatsopoulos, N. G. (2007). Coordinate system representations of movement

- direction in the premotor cortex. *Experimental Brain Research*, 176(4), 652-657.
- Xiao, J., Padoa-Schioppa, C., & Bizzi, E. (2006). Neuronal correlates of movement dynamics in the dorsal and ventral premotor area in the monkey. *Experimental Brain Research*, 168(1-2), 106-119.
- Yamamoto, K., Kawato, M., Kotosaka, S., & Kitazawa, S. (2007). Encoding of movement dynamics by Purkinje cell simple spike activity during fast arm movements under resistive and assistive force fields. *Journal of Neurophysiology*, 97(2), 1588-1599.
- Yeo, S.-H., Wolpert, D. M., & Franklin, D. W. (2015). Coordinate Representations for Interference Reduction in Motor Learning. *PLoS ONE*, 10(6).
- Zach, N., Inbar, D., Grinvald, Y., Bergman, H., & Vaadia, E. (2008). Emergence of novel representations in primary motor cortex and premotor neurons during associative learning. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(38), 9545-9556.
- Zach, N., Inbar, D., Grinvald, Y., & Vaadia, E. (2012). Single neurons in M1 and premotor cortex directly reflect behavioral interference. *PloS One*, 7(3), e32986.
- Zelaznik, H. Z., Hawkins, B., & Kisselburgh, L. (1983). Rapid visual feedback processing in single-aiming movements. *Journal of Motor Behavior*, 15(3), 217-236.
- Zipser, D., & Andersen, R. A. (1988). The role of the teacher in learning-based models of parietal area 7a. *Brain Research Bulletin*, 21(3), 505-512

ANNEXE I :

Formulaire de consentement, d'adhésion et de license.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

TITRE DU PROJET ET NOMS DES RESPONSABLES :

Titre du projet:

L'EFFET DES INDICES VISUELS ARBITRAIRES DE CONTEXTE SUR L'APPRENTISSAGE ET
LE RAPPEL DES EXIGENCES DYNAMIQUES ASSOCIÉES A PLUSIEURS DIFFERENTES
HABILETES MOTRICES

Responsables du projet:

Dr John F. Kalaska, Dr Nedialko Krouchev, Touria Addou (étudiante en Doctorat)

Personne à contacter:

Touria Addou

Laboratoire du Dr John F. Kalaska, Département de physiologie
Pavillon Paul-G.-Desmarais, Université de Montréal
C.P. 6128, succursale Centre-ville
Montréal (Qc) H3C 3J7

Tél: (514) 343-6111

Fax: (514) 343-6113

DESCRIPTION DU PROJET:

Les objectifs de cette étude comportementale humaine sont

- 1) d'évaluer la capacité des sujets d'apprendre à compenser différents champs de force anti-corrélés appliqués à l'articulation du coude pendant des mouvements simples de flexion-extension. Les champs changeront fréquemment dans les blocs courts d'essais d'une session d'entraînement.
- 2) d'évaluer l'effet des indices de contexte sur l'apprentissage moteur.

PROCÉDURES DE L'ÉTUDE :

Nature de l'expérimentation

Dans le cadre de cette étude en recherche fondamentale, vous allez faire des mouvements du coude, de flexion/extension, perturbés par des forces légères qui s'opposent ou facilitent le mouvement. Vous allez travailler à l'aide d'un appareil d'exercice. Vous allez installer votre bras, confortablement et à votre gré, dans le support du manche. Ce dernier est articulé au niveau du coude et il est capable de générer des forces externes. Celles-ci ne vont jamais excéder 20% de la force que vous êtes capable de produire volontairement et qui sera mesurée au préalable.

Sur l'écran d'un ordinateur, le curseur indiquera indirectement la position courante de la poignée. Vous devrez atteindre une cible de départ sur l'écran. Après une période d'attente, une autre cible sera présentée. Alors vous exécuterez un mouvement du coude afin de déplacer le curseur vers la cible. Vous pouvez aussi suivre vos progrès à travers un tableau d'affichage qui indiquera vos performances.

Lieu, durée et nombre de séances:

L'ensemble des sessions expérimentales se déroulera au Centre de Recherche en Sciences Neurologiques de l'Université de Montréal (pavillon Paul-G.-Desmarais).

On prévoit une session par jour pendant 5-10 jours (ouvrables) pour faire une étude longitudinale de l'acquisition des habiletés motrices avec la pratique répétée. Chaque session quotidienne suivra la séquence suivante :

Séance	TACHE OU EMPLOI DU TEMPS	Durée (min)	Notes
0	<i>Familiarisation avec l'équipement</i>	15	
	Pause, repos	10	
1	Apprentissage de la condition expérimentale	20	
	Pause, repos	10	
2	Apprentissage de la condition expérimentale	20	
	Pause, repos	10	
3	Apprentissage de la condition expérimentale	20	

AVANTAGES ET BÉNÉFICES :

Il est peu probable que vous retiriez des bénéfices de la participation à cette étude. Les résultats de cette étude avanceront la science fondamentale et nous permettront peut-être de développer des outils de dépistage et/ou de réadaptation.

Critères d'inclusion:

Les sujets visés par le présent projet sont des sujets normaux. C'est-à-dire, qui ne présentent aucun déficit neurologique ou de contrôle moteur.

INCONVÉNIENTS ET RISQUES :

Les méthodes du présent projet sont dépourvues de tout risque pour le sujet.

CONFIDENTIALITÉ:

Modalités prévues :

Seules les personnes directement reliées à cette étude auront accès aux données. Vous ne serez pas identifié par votre nom en aucune circonstance. Les résultats de cette étude pourront être publiés dans un journal scientifique ou être présentés à des conférences scientifiques sans qu'aucune information permettant de vous identifier n'y apparaisse.

Destruction des données : 5 ans après la fin de l'étude

SUSPENSION DE L'ÉTUDE :

Votre participation à cette étude peut être interrompue à tout moment pour des raisons purement techniques ou scientifiques ou si nous croyons que c'est dans votre intérêt.

LIBERTÉ DE PARTICIPATION ET LIBERTÉ DE RETRAIT DE L'ÉTUDE :

Votre participation à cette étude est tout à fait volontaire. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser d'y participer, sans subir aucun préjudice. Vous êtes aussi libre en tout moment de mettre fin à celle-ci sans avoir à motiver votre décision ou à subir de préjudice de quelque nature que ce soit. En cas de retrait, les documents vous concernant pourront être détruits à votre demande.

INDEMNITÉ :

Une compensation monétaire de 20 \$/heure est offerte pour la participation à cette étude. Advenant qu'il faille mettre fin à cette étude pour une raison scientifique, la compensation restera la même. En cas de désistement de la part du sujet, l'indemnité sera versée en proportion de la durée actuelle de sa participation.

PERSONNES-RESSOURCES:

Si vous désirez de plus amples renseignements au sujet de cette étude, vous pouvez rejoindre les responsables du projet au département de physiologie de l'UdeM :

Vous pouvez communiquer avec le Bureau de l'ombudsman de l'Université de Montréal pour obtenir des renseignements éthiques ou faire part d'un incident ou formuler des plaintes ou des commentaires au :

(514) 343-2100.

FORMULAIRE D'ADHÉSION À L'ÉTUDE ET SIGNATURES:

J'ai lu et compris le contenu du présent formulaire. Je certifie qu'on me l'a expliqué et qu'on a répondu à toutes mes questions. Je reconnais que je demeure libre de me retirer en tout temps, par avis verbal, sans préjudices. Je certifie qu'on m'a donné le temps voulu pour prendre ma décision.

Je, soussigné(e), accepte de participer à cette étude.

Nom du sujet

Signature du sujet

Date

Nom du témoin

Signature

Date

FORMULAIRE D'ENGAGEMENT DU CHERCHEUR ET SIGNATURE :

Je certifie, avoir expliqué au signataire les termes du présent formulaire de consentement, avoir répondu aux questions qu'il m'a posées à cet égard, lui avoir clairement indiqué qu'il reste à tout moment libre de mettre un terme à sa participation à cette étude, et que je lui remettrai une copie signée du présent formulaire.

_____	_____	_____	_____
Nom du chercheur ou représentant	Fonction	Signature	Date

INFORMATIONS DE TYPE ADMINISTRATIF :

Numéro de référence: CERFM-42 (02) 4#122

