

Université de Montréal

Contribution du Globus Pallidus et du noyau Entopédonculaire dans le contrôle de la locomotion et du mouvement d'atteinte chez le chat

Par

Yannick Mullié

Département de Neurosciences

Faculté de Médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)

en Sciences Neurologiques

Fevrier 2020

© Yannick Mullié, 2020

Université de Montréal

Département de neurosciences, Faculté de médecine

Cette thèse intitulée

Contribution du Globus Pallidus et du noyau Entopédunculaire dans le contrôle de la locomotion et du mouvement d'atteinte chez le chat

Présenté par

Yannick Mullié

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Serge Rossignol
Président-rapporteur

Trevor Drew
Directeur de recherche

Dorothy Barthélémy
Membre du jury

Laurent Bouyer
Examineur externe

Résumé

Cette thèse aborde la contribution des noyaux gris centraux (NGCs) au contrôle de trois activités motrices importantes que sont la locomotion non obstruée, le contrôle visuoguidé des modifications de la locomotion et celui des mouvements d'atteinte.

Ce travail s'inscrit dans le cadre des études antérieures entreprises par notre laboratoire. Celles-ci ont détaillé l'activité de plusieurs aires corticales que nous supposons impliquées dans la planification des modifications locomotrices. De nombreuses cellules enregistrées dans ces études montrent des décharges similaires, quel que soit le membre qui franchit l'obstacle en premier (*limb-independent*). Ce signal pouvant être transformé en signal dépendant du membre, ou « *limb-dependent* », pour déterminer, entre autres, quel membre franchira l'obstacle en premier. Nous proposons que les NGCs soient impliqués dans cette transformation et qu'ils puissent contribuer à la fois à la sélection du membre qui enjambera l'obstacle en premier, et à l'initiation des modifications nécessaires à l'enjambement. Pour tester cette hypothèse, nous avons enregistré l'activité pallidale (i.e. noyau entopédonculaire et globus pallidus) de cinq chats lors de la marche sur tapis roulant et lors de l'enjambement des obstacles attachés à celui-ci.

Nos résultats ont tout d'abord montré qu'une large population de cellules modulait son activité en accord avec le rythme locomoteur. Un grand nombre d'entre elles présentaient des modifications de leur activité de décharge avant l'initiation de l'enjambement, mais uniquement par rapport au membre controlatéral au site de l'enregistrement. Nous suggérons que ceci serait compatible avec une participation à la sélection du membre. De plus, d'autres cellules déchargeaient avec de brèves bouffées d'activité avant et pendant le franchissement et pourraient fournir les caractéristiques temporelles de celui-ci. La majorité des cellules ont montré des changements reliés à la phase de balancement du membre controlatéral, cependant quelques cellules déchargeaient en rapport avec l'activité de plusieurs membres menant à la suggestion de leur possible contribution à la régulation de la séquence d'activité dans les quatre membres.

Pour déterminer si les mêmes cellules contribuaient au mouvement d'atteinte, leur activité a également été enregistrée, après le transfert du chat, sur un appareillage adjacent. La

plupart des cellules déchargeaient lors de l'atteinte et pendant la locomotion. Dans certains cas, les modifications étaient très similaires, avec des cellules qui déchargeaient pendant la phase de balancement à la locomotion et pendant la phase de transport pendant l'atteinte. L'activité des autres était plus contrastée, suggérant un contrôle dépendant du contexte et possiblement l'existence de circuits séparés, dans le contrôle de différents mouvements.

La tâche d'atteinte nous a aussi permis de corréler les décharges pallidales, avec les ajustements posturaux anticipateurs (APAs) qui précèdent le mouvement, ou avec le mouvement lui-même. Seules quelques cellules ont montré une meilleure corrélation avec les APAs, suggérant un rôle préférentiel du pallidum dans le mouvement spécifiquement, plutôt que dans les activités posturales qui le précèdent.

En conclusion, nos résultats suggèrent que l'activité pallidale est étroitement corrélée à différents aspects des activités motrices et suggèrent que le pallidum est bien placé pour, en fonction du contexte, intégrer et transformer le signal cortical et participer au contrôle précis du déplacement et du positionnement du membre. Notons que puisque les plus importants changements d'activité prenaient la forme d'augmentations plutôt que des diminutions, nous discutons la possibilité que ces augmentations puissent sculpter l'activité thalamo-corticale plutôt que relâcher le thalamus de son inhibition.

Mots-clés : électrophysiologie, globus pallidus, noyau entopédonculaire, locomotion, mouvement d'atteinte

Abstract

This thesis addresses the issue of how the basal ganglia contribute to the control of three important motor activities: i) the control of non-obstructed locomotion, ii) the control of visually-guided gait modifications and iii) the control of visually-guided reaching movements.

A major impetus for this work comes from previous studies from this laboratory that have detailed the activity of several cortical areas that we postulate are involved in the planning of gait modification. Many of the cells recorded in these studies show similar discharges regardless of which limb is the first to step over the obstacle (limb-independent). This signal therefore has to be transformed into a limb-dependent signal to determine, amongst other issues, which limb will be the first to step over the obstacle. We propose that the basal ganglia are involved in this transformation and that it might make a contribution both in selecting which limb will be the first to step over the obstacle as well as determining temporal aspects of the resulting step. To test this hypothesis, we recorded activity from the pallidum (i.e. globus pallidus and entopeduncular nucleus) of five cats trained to walk on a treadmill and to step over a moving obstacle attached to that treadmill.

We showed that a large proportion of pallidal neurons modulated their discharge according to the locomotor rhythm. Many of these neurons discharged before the onset of the step over the obstacle, but only for the contralateral limb to the recording site, compatible with a bias toward selecting that limb. In addition, other cells discharged with brief bursts of activity before and during the step and might contribute to providing temporal information about the upcoming step. The majority of cells showed changes related to the swing phase of the contralateral limb but some cells discharged with respect to the activity in several limbs leading us to suggest a possible contribution to the regulation of the sequence of activity in the four limbs.

To determine whether the same cells contributed to discrete reaches, neuronal activity was recorded from the same cells after the transfer of the cat from the treadmill to an adjacent apparatus. Most cells discharged during both behaviours and in some cases the discharges during gait modification and reaching were very similar. In particular, cells discharging during the swing phase of locomotion also discharged during the transport phase of

the reach. In other cases, the activity was more disparate, suggesting a context-dependent control over the activity and perhaps the existence of separate circuits for the control of different movements.

The reaching task allowed us to correlate the discharge with preparatory postural adjustments that precede movements. Only a few cells showed a better correlation with APAs in comparison with the movement, suggesting a preferential role of the pallidum in focal movements rather than in the preceding postural activities.

In conclusion, our results suggest that the activity in the pallidum is tightly correlated with different aspects of motor activity, suggesting that the pallidum is well placed to integrate and transform cortical signals and participate in the precise control of limb displacement. It was noteworthy that the strongest and most frequent changes in activity were increases rather than decreases. We discuss the possibility that these increases in activity might sculpt thalamocortical activity rather than releasing the thalamus from inhibition.

Keywords: electrophysiology, globus pallidus, entopeduncular nucleus, locomotion, reaching.

Table des matières

Résumé	i
Abstract	iii
Table des matières	v
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
Liste des sigles et abréviations	xii
Remerciements	xvi
Chapitre 1 : Introduction	17
1.1 Survol	17
1.2 Objectifs généraux.....	18
1.3 Contrôle neuronal de la locomotion	18
1.3.1 Locomotion de base	18
1.3.2. Contrôle supra médullaire de la locomotion	25
1.3.4 Planification du mouvement.....	32
1.4 Structure et organisation des noyaux gris centraux.....	37
1.4.1 Anatomie générale des noyaux gris centraux.....	37
1.4.2 Projections et fonctions spécifiques du circuit moteur.....	40
1.4.3 Organisation fonctionnelle et hypothèses de fonctionnement des NGCs	49
1.4.4 Contributions du globus pallidus au mouvement.....	53
1.5 Hypothèses de fonctionnement des NGCs	59
1.6 Rôle des noyaux gris centraux dans la locomotion	65
1.7 Rôle des noyaux gris centraux dans la posture	70
1.8 Hypothèses de recherche.....	75

Chapitre 2 : Contribution of the entopeduncular nucleus and the globus pallidus to the control of locomotion and visually-guided gait modifications in the cat	78
2.1 Abstract	79
2.2 Introduction	80
2.3 Methods.....	84
2.3.1 Training	84
2.3.2 Surgical Procedures.....	84
2.3.3 Protocol	85
2.3.4 Histology	86
2.3.5 Data analysis	87
2.3.6 Step-advanced and step-related cells.....	90
2.4 Results	91
2.4.1 Neuronal database	91
2.4.2 Localization.....	94
2.4.3 Pallidal neurons show strong changes in discharge activity during gait modifications	95
2.4.3.1 Contralateral lead condition	95
2.4.3.2 Ipsilateral lead condition.....	97
2.4.4 Step-advanced and step-related cells.....	98
2.4.4.1 Step-advanced cells	99
2.4.4.2 Step-related cells	100
2.4.4.3 Cells related to the hindlimbs.....	104
2.5 Discussion	106
2.5.1 A pallidal contribution to the execution of gait modifications.....	106
2.5.2 A pallidal contribution to the planning of gait modifications	107
2.5.3 A contribution to unobstructed locomotion	108

2.5.4 Segregate populations for the control of unobstructed locomotion and gait modifications.....	109
2.5.5 Implications for the control of movement and locomotion.....	110
2.6 Conclusions.....	112
2.7 Acknowledgements.....	113
2.8 Reference List.....	114
Chapitre 3: Context-dependent control of reaching by the pallidum in the cat.....	149
3.1 Abstract.....	150
3.2 Introduction.....	151
3.3 Methods.....	154
3.3.1 Tasks and training.....	154
3.3.2 Surgery.....	154
3.3.3 Protocol.....	155
3.3.4 Data analysis.....	155
3.3.5 Histology.....	158
3.4 Results.....	159
3.4.1 Behavioral Activity.....	159
3.4.2 Database.....	159
3.4.3 General characteristics of the changes in cell activity.....	160
3.4.4 Reach-related cells.....	160
3.4.4.1 Cells related to the transport phase of the reach.....	160
3.4.4.2 Cells related to the extension of the limb.....	162
3.4.4.3 Other patterns of cell activity.....	164
3.4.4.4 Activity during ipsilateral reach.....	167
3.4.4.5 Cells active during the transport phase.....	167

3.4.4.6 Cells active during the lever press.....	169
3.4.4.7 Other cell types.....	170
3.4.5 Comparison with locomotion.....	171
3.5 Reference List	182
Chapitre 4 : Discussion générale et conclusion.....	198
4.1 Contribution du pallidum à la locomotion	198
4.1.1 Contribution du pallidum aux modifications de la locomotion.....	199
4.2 Planification du mouvement.....	202
4.2.1 Contribution du pallidum à la locomotion non obstruée.....	204
4.3 Contribution du pallidum à la tâche d'atteinte	208
4.3.1 Décharges pallidales et activité des membres	208
4.3.2 Activité de décharge et corrélation musculaire et cinématique.....	210
4.3.3 Décharge et activité bilatérale	211
4.4 Décharges pallidales et ajustements posturaux anticipatoires.....	213
4.5 Contribution pallidale commune à l'atteinte et à la locomotion	215
4.6 Populations ségréguées et contrôle moteur	217
4.7 Fonctions « <i>driver</i> » et « <i>modulator</i> » du pallidum	220
4.8 Conclusion et futures perspectives.....	222
Chapitre 5 : Références bibliographiques	225

Liste des tableaux

Tableau 1. –	Cells recorded in the EP and GPe.....	121
Tableau 2. –	Modification of cell activity during gait modifications.....	122
Tableau 3. –	Diverse populations of Modified Cells.....	123

Liste des figures

Figure 1.1 Schéma de la mosaïque génératrice de bouffées dans les membres	21
Figure 1.2 Anatomie des noyaux gris centraux chez l'humain	38
Figure 1.3 Représentation schématique de la boucle motrice cortico-baso-thalamo-corticale du cerveau humain	40
Figure 1.4 Représentation schématique du système de divergence et convergence des projections corticostriatales.....	43
Figure 1.5 Distribution des projections striopallidales et somatotopie du pallidum.....	46
Figure 1.6 Représentation schématique du split-circuit NGCs-thalamocortical.....	47
Figure 1.7 Organisation fonctionnelle des noyaux gris centraux.....	51
Figure 1.8 Activité du GPi en fonction des signaux striataux et sous-thalamiques.....	61
Figure 1.9 Paramètres d'évitement de l'obstacle.....	68
Figure 1.10 Représentation schématique du fonctionnement des NGCs.....	74
Figure 2.1. Quantification of cell activity.....	132
Figure 2.2. Examples of discharge activity during unobstructed locomotion.....	133
Figure 2.3. Population activity during unobstructed locomotion.....	134
Figure 2.4. Discharge activity at rest.....	135
Figure 2.5. Localization of the recordings	136
Figure 2.6. Examples of cell discharge during gait modifications.....	137
Figure 2.7. Population activity during the contralateral lead condition	138
Figure 2.8. Population activity during the ipsilateral lead	139
Figure 2.9. Step-advanced activity	140
Figure 2.10. Example step-related population activity averages	141
Figure 2.11. Additional step-related population averages.....	142
Figure 2.12. Cells discharging in relation to the hindlimb.....	143
Fig suppl 2.1 Phase plots showing decreases in discharge frequency during unobstructed locomotion.....	144
Fig suppl 2.2 Discharge frequency during unobstructed locomotion	145
Fig suppl 2.3 Localization of different groups of cells	146
Fig suppl 2.4 Summary of changes in cell activity	147

Fig suppl 2.5 Phase plots of step-advanced cells	148
Figure 3.1. Task and identification of Go- and EMG-related cells.....	185
Figure 3.2. Examples of cell activity during the transport phase of the reach	186
Figure 3.3. Population analyses of cells active during the transport phase.....	187
Figure 3.4. Two examples of cells active during the lever press	188
Figure 3.5. Population changes in cells discharging maximally during the lever press	189
Figure 3.6 Examples of other cell types.....	190
Figure 3.7 Population activity in the EP and GP.....	191
Figure 3.8 Comparison of the activity of cells related to the transport phase during contralateral and ipsilateral reach.....	192
Figure 3.9 Comparison of the activity of cells related to the lever press during contralateral and ipsilateral reach	193
Figure 3.10 Other cells types and summary of the time of cell activation silateral reach	194
Figure 3.11 Comparison of flexor-related cells during reach and locomotion	195
Figure 3.12 Comparison of extensor-related cells during reach and locomotion	196
Figure 3.13 Comparison of the amplitude of activity during reach and locomotion	197

Liste des sigles et abréviations

aAPAs : Ajustements posturaux anticipatoire accompagnateurs

APAs : Ajustements posturaux anticipatoires

pAPAs : Ajustements posturaux anticipatoires préparatoires

CCPA : Comité canadien de protection des animaux

CM : Cortex moteur

CM-Pf : Complexe Médian- parafasciculaire

CoM : Centre de Masse

CoP : Centre de Pression

CPG : Générateur de patron central

CST : Tractus corticospinal

CuN : Cunéiforme

DBS : Stimulation cérébrale profonde

DTC : Distance to contact

EMG : Electromyographie

EN : Noyau Entopédonculaire

FSI : Interneurones à décharges rapides

GABA : Acide gamma aminobutyrique

GP : Globus Pallidus

GPe : Globus Pallidus externe

GPi : Globus Pallidus interne

GRF : Force de réaction du sol

Hz : Hertz

MLR : Région mésencéphalique locomotrice

MSN : Medium spiny neurons

MT : Temps du mouvement

NGCs : noyaux gris centraux

NR : Noyau Rouge

OTG : Organe tendineux de Golgi

pAPAs : Ajustements posturaux anticipatoire préparatoires

PHA-L : Phasoleus Leucoagglutinine

PD : Maladie de Parkinson

PMC : Cortex prémoteur

PMRF : Formation Réticulée Ponto Médullaire

PPC : Cortex pariétal postérieur

PPN : Noyau Pédonculopontin

RSN : Neurone réticulospinal

RST : Tractus réticulospinal

RT : Temps de réaction

RuST : Tractus rubrospinal

SNc : Substance Noire partie compacte

SNpr : Substance Noire partie réticulaire

STN : Noyau sous-thalamique

TAN : Neurones toniquement actifs

TTC : Time to contact

TTX : Tetrodoxine

VA : Ventro antérieur

VAdc : Ventro antérieur densicellulaire

VAmc : Ventro antérieur magnocellulaire

VApC : Ventro antérieur parvicellulaire

VL : Ventro latéral

VSN : Neurone vestibulospinal

VST : Tractus vestibulospinal

« hay tres cosas que cada persona debería hacer durante su vida:

plantar un *árbol*, tener un *hijo* y escribir un *libro* »

José Martí

À Marie-Lucie, Olivia et Adam

Sans qui ce livre n'aurait jamais pu voir le jour

Remerciements

Ces quelques mots sont le fruit d'une épopée qui n'aurait jamais été possible sans tout le support professionnel et personnel que j'ai reçu.

Je tiens à remercier le plus chaleureusement possible mon directeur de thèse, le Pr Trevor Drew, pour sa guidance exceptionnelle et son appui infaillible du premier au dernier jour. Je souhaite à tous les doctorants de bénéficier d'un accompagnement de cette qualité. Mes remerciements vont également au Dr Toshi Nakajima pour avoir été un si bel exemple d'expertise, de professionnalisme, et de camaraderie.

Ce travail ne se serait jamais concrétisé non plus sans le soutien infaillible et inconditionnel de ma femme, Marie-Lucie, elle qui a su fêter mes réussites et trouvé les mots justes dans l'adversité.

Je souhaiterais souligner la chance que j'ai eu de profiter, tout au long de mon parcours, de l'accompagnement, l'expertise, la disponibilité et la bienveillance des Professeurs Serge Rossignol et John Kalaska, autant sur mon examen de synthèse que mon comité de parrainage. Qu'ils en soient remerciés.

J'aimerais remercier l'aide technique précieuse reçue de la part de France Lebel et Natacha de Sylva, sans qui ce travail n'aurait pu être réalisé, ainsi que Nabiha Yahiaoui pour m'avoir accompagné pendant les expériences.

Je tiens aussi à remercier mes collègues d'épopée, pour nos échanges informels, plus particulièrement Nicolas Fortier-Lebel et Ayuno Nakahashi pour nos discussions enrichissantes et les congrès partagés.

Je remercie ma famille et mes amis proches qui m'ont toujours soutenu. Bien trop nombreux pour être cités ici, mais qui sans nul doute se reconnaîtront dans ces quelques lignes. Leur soutien a assurément participé à faire de moi qui je suis aujourd'hui.

Enfin, je tiens à remercier la faculté de Médecine de l'Université de Montréal, le GRSNC, et les fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ) pour leur soutien financier tout au long de mon doctorat.

Chapitre 1 : Introduction

1.1 Survol

Cette thèse porte sur la contribution neuronale des noyaux gris centraux (NGCs) et plus particulièrement celle du pallidum au contrôle moteur. La locomotion, puisqu'utilisée à des fins d'exploration, de recherche de nourriture et d'accouplement constitue la synergie de mouvement la plus fréquemment réalisée par l'animal (Grillner, 1981). Largement inconsciente et standardisée, elle est plus complexe qu'elle n'y paraît. Dans sa condition élémentaire (i.e. non obstruée), elle met en jeu une activation séquentielle des neurones du tronc cérébral et de la moelle épinière. Ceci permet d'ajuster le tonus musculaire, et produire un patron rythmique et alterné dans les membres, pour permettre à l'animal de se propulser, lutter contre la gravité, garder l'équilibre et la direction désirée (Rossignol, 1996). Quand s'y ajoute la négociation d'un obstacle, le phénomène se complexifie et engage des processus impliquant la planification et l'exécution du mouvement. Les premiers incluent la localisation de l'obstacle, l'ajustement du pas à mesure que l'obstacle s'approche, et la sélection du membre qui franchira l'obstacle en premier. Ils s'achèvent par le placement adéquat d'une jambe en avant de l'obstacle, pour permettre à l'autre de le franchir. Les seconds comprennent l'ajustement du patron musculaire pour adapter la trajectoire du membre à l'enjambement de l'obstacle sans toucher celui-ci.

Des processus de planification et d'exécution sont aussi mis en œuvre pendant l'atteinte. Certains sont comparables avec ceux présents pendant la locomotion (i.e. localisation et identification des caractéristiques physiques de la cible), et incluent la modification posturale adéquate, du corps en général et du membre en particulier. Ces ajustements posturaux dits préparatoires (i.e. pAPAs) sont nécessaires à l'exécution subséquente du mouvement d'atteinte, lui-même comparable dans ses caractéristiques à l'enjambement d'un obstacle (i.e. ajustement du patron moteur et de la trajectoire du membre lors de l'atteinte). À l'inverse, d'autres processus sont différents, car ils interviennent dans des contextes distincts. L'atteinte est un mouvement « de novo », alors que la modification locomotrice implique l'exécution d'un mouvement superposé à un patron déjà en cours d'exécution.

1.2 Objectifs généraux

Les principaux objectifs des études présentées dans cette thèse sont de : (1) rendre compte de l'implication du pallidum dans le contrôle de la locomotion visuo guidée, les modifications de la marche et le mouvement d'atteinte ; (2) déterminer les mécanismes neuronaux impliqués dans la coordination entre posture et mouvement et (3), déterminer jusqu'à quel point les mécanismes sous-tendant le contrôle de la locomotion et l'atteinte sont semblables.

1.3 Contrôle neuronal de la locomotion

1.3.1 Locomotion de base

La locomotion est un comportement essentiel chez les mammifères. Elle est une complexe orchestration de forces musculaires et de déplacements articulaires sous une commande neuronale multiétages incluant la moelle épinière, les structures supra médullaires et les afférences périphériques, chacune contrôlant des aspects spécifiques de la marche. Dans cette section, nous discuterons des processus et des structures neuronales impliquées dans la génération et la modification du patron locomoteur en réponse aux contraintes environnementales.

1.3.1.1 Genèse de l'activité rythmique

Au début du XXe siècle, deux hypothèses se sont succédé pour décrire la façon dont le système s'organisait dans le but de générer le mouvement et en particulier la locomotion. Ces hypothèses étaient mutuellement exclusives : en effet, la théorie originale suggéra un contrôle périphérique de la locomotion alors que la suivante proposa un contrôle central de celle-ci. L'hypothèse périphérique, largement due à Sherrington s'est développée à partir d'expériences sur l'animal décérébré (Sherrington, 1910^a, 1910^b). Celle-ci voulait que la locomotion fût générée par un rétrocontrôle de la part des signaux périphériques pour permettre un mouvement cyclique en chaîne. Ainsi, suite au stimulus, la contraction d'un muscle 1 (p. ex. fléchisseur) induit l'étirement d'un muscle 2 (p. ex. extenseur) qui, via le réflexe d'étirement, produira alors sa propre contraction. Celle-ci causant à nouveau un étirement du muscle fléchisseur, qui à son tour, se contractera et ainsi de suite (Sherrington, 1910^a, 1910^b).

Les expériences subséquentes réalisées par le Dr Graham Brown ont démontré chez le chat décérébré et avec transsection spinale complète que la moelle épinière isolée pouvait intrinsèquement générer un rythme locomoteur (i.e. alternance fléchisseurs et extenseurs), et ce même en l'absence d'afférences périphériques (i.e. section racines dorsales) (Graham Brown, 1911). Plus tard, il proposera un modèle de fonctionnement général des mouvements rythmiques, appelé modèle des demi-centres (Graham Brown, 1914). Dans ce modèle, il suggère que la moelle épinière génère, dans un ensemble de motoneurones fléchisseurs et extenseurs, une activité rythmique et alternée, et que l'activité locomotrice est obtenue par une inhibition réciproque entre un demi-centre fléchisseur et un demi-centre extenseur, tous deux contrôlant respectivement les muscles fléchisseurs et extenseurs des membres (Graham Brown, 1914).

Plus d'un demi-siècle plus tard, Lundberg et son équipe apportèrent du crédit à la théorie centrale, en apportant selon eux « la base neuronale à la théorie des demi-centres ». Au cours d'une série d'expériences réalisées sur le chat spinalisé, ils utilisèrent un agoniste adrénergique (L-DOPA) pour étudier la circuiterie spinale impliquée dans le réflexe de flexion (i.e. « Flexor Reflex Afferent », FRA) (Jankowska et al., 1967^a, 1967^b). Au cours de ces expériences, ils observèrent que des bouffées de longues durées dans les réseaux d'interneurones de la moelle lombaire pouvaient générer une activité rythmique en fonction de la stimulation électrique des afférences cutanées et proprioceptives (groupe I, II et III). Ils suggérèrent que la complexité du patron locomoteur observé chez l'animal intact est obtenue par le patron de flexion-extension généré dans la moelle épinière, mais que celui-ci est sculpté par l'intervention des afférences périphériques (i.e. « *assistive-stepping* ») (Lundberg, 1969).

1.3.1.2 Le générateur de patron central ou CPG

Les expériences de Lundberg furent le point de départ de nombreuses études sur l'implication précise de la moelle épinière dans la genèse de la locomotion. Certaines études menées chez le chat mésencéphalique (Grillner and Zangger, 1975) ou spinal (Grillner and Zangger, 1979; Pearson and Rossignol, 1991) ont comparé, lors de la marche, l'activité EMG de plusieurs muscles agissant sur différentes articulations, et ce, avant et après transsection des racines dorsales. Dans ses expériences chez le chat mésencéphalique, Grillner a montré que le patron locomoteur généré centralement était plus complexe que la simple alternance flexion-extension comme soutenue auparavant par Graham Brown puis Lundberg, et que les afférences

périphériques n'étaient pas requises (Grillner and Zangger, 1975). Par la suite, d'autres expériences chez le chat spinal et immobilisé ont montré que l'activité EMG (i. e son initiation d'une part et son arrêt d'autre part) était contrôlée par un réseau central d'interneurones. Ce patron locomoteur était de plus, produit par la moelle épinière en l'absence de signal périphérique et supra médullaire (incluant le tronc cérébral) (Grillner and Zangger, 1979; Pearson and Rossignol, 1991).

Notre compréhension du CPG a depuis évolué. Forssberg (Forssberg et al., 1980^b) puis Yanagihara (Yanagihara et al., 1993) ont démontré l'existence d'un CPG indépendant pour chaque côté. Ils observèrent que les chats spinalisés ou décérébrés étaient capables d'adapter leurs vitesses de marche lorsque les courroies du tapis roulant, où reposait la patte droite ou la patte gauche, étaient réglées à des vitesses différentes. Ces résultats, ajoutés à ceux de Viala (Viala and Vidal, 1978; Vidal et al., 1979), ayant auparavant montré chez le lapin décapité et spinalisé la présence d'un CPG cervical pour les pattes antérieures indépendant d'un CPG lombaire pour les pattes postérieures, ont renforcé l'hypothèse de Grillner. Dans celle-ci, il y aurait quatre CPG chez les tétrapodes (i.e. un par membre), chacun pouvant générer le patron moteur approprié pour son membre (Grillner and Wallen, 1985). Ces CPG seraient coordonnés avec la patte avant ou arrière, sur un mode de stricte alternance (i.e. marche, trot) ou de synchronie (i.e. galop) (Grillner, 1981).

La flexibilité dans ces couplages est également importante dans le patron moteur intrinsèque d'un membre. Pour Grillner, l'adaptation aux contraintes environnementales nécessite la subdivision de ce réseau de quatre CPGs, en modules ou unités génératrices de bouffées (i.e. unit CPG) (Figure 1.1) Cette subdivision permettrait le contrôle de certains groupes musculaires en charge d'une même articulation de façon indépendante (Grillner, 1981). En effet, le patron d'activité musculaire lors de la marche en avant ou en arrière est différent et implique un changement dans le couplage entre les différentes articulations. L'indépendance de l'activité rythmique autour des différentes articulations des membres assure cette flexibilité (Grillner, 1981; Grillner and Wallen, 1985).

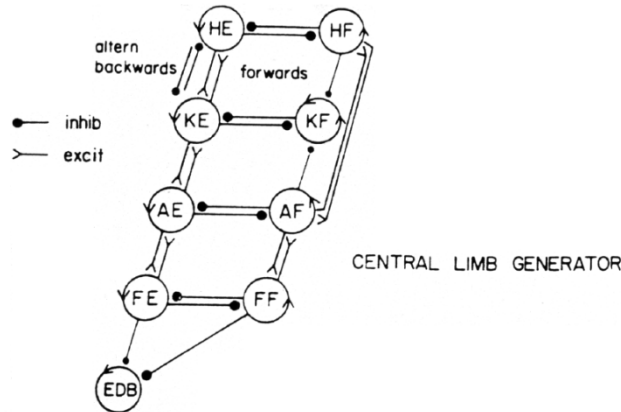


Figure 1.1 Schéma de la mosaïque génératrice de bouffées dans les membres

Illustration des connexions pouvant produire la locomotion vers l'avant et l'arrière. Il est considéré que chaque sous-unité peut produire la bouffée. Les interconnexions entre les générateurs de bouffées décident de la phase d'activité des différents groupes de muscles et de la façon dont elles sont utilisées pendant la locomotion. E, extenseur ; F, fléchisseur ; H, hanche ; K, genou ; A, cheville ; FE, extenseur du pied ; FF, fléchisseur du pied ; EDB fléchisseur de l'orteil, court extenseur des orteils. Tiré de (Grillner and Wallen, 1985).

1.3.1.3 Afférences périphériques et capacités adaptatives des sorties motrices

1.3.1.3.1 Les afférences cutanées

Pour être optimal, le contrôle neuronal de la marche doit posséder des mécanismes d'adaptation. Comme nous l'avons mentionné, Sherrington fut l'un des premiers à s'intéresser aux afférences sensorielles périphériques dans un contexte locomoteur. En examinant leur rôle sur la régulation du pas, il différença les propriocepteurs situés dans les muscles et les articulations des extérocepteurs localisés eux dans la peau (Sherrington, 1910^a) et suggéra dans ses expériences que l'absence d'afférences cutanées (i.e. dénervation) au niveau des pattes postérieures n'empêchait pas la locomotion (Sherrington, 1910^a, 1910^b).

Il a cependant été ensuite démontré par l'analyse des signaux EMG et de la cinématique que, consécutivement à la dénervation, les informations sensorielles jouaient un rôle important dans l'adaptabilité et la modulation du patron locomoteur au contexte environnemental (Bouyer and Rossignol, 1998, 2003^a, 2003^b). Il a par exemple été montré que la dénervation de la face plantaire du pied chez le chat intact entraînait un déficit important dans le placement du pied lors de la locomotion (Bouyer and Rossignol, 2003^a; Bretzner and Drew, 2005^a) et que celui-ci

était d'autant plus important lorsque l'exigence de la tâche était plus élevée (i.e. surface inclinée ou barreaux d'échelle) (Bouyer and Rossignol, 2003^a).

Les chats spinalisés immédiatement après dénervation perdaient aussi leur capacité à placer le pied correctement sur la surface. Cette atteinte est temporaire lors d'une dénervation partielle, mais définitive à la suite d'une dénervation totale même après 71 jours de réentraînement à la marche sur tapis roulant (Bouyer and Rossignol, 2003^b). Ceci suggère que les afférences cutanées contribuent au patron locomoteur de base et qu'elles sont particulièrement importantes pour la récupération consécutive à une lésion médullaire.

On prête aux informations cutanées la caractéristique de pouvoir influencer le patron locomoteur de façon différente selon la phase de la locomotion (i.e. « phase-dépendant modulation »). En effet, la stimulation mécanique ou électrique, activant les fibres cutanées de la phase dorsale de la patte arrière pendant la phase de balancement, provoque une large réponse de courte latence dans les fléchisseurs. Lorsque ces mêmes stimulations sont appliquées pendant la phase d'extension (i.e. phase d'appui), on observe une réponse en miroir dans les muscles extenseurs (i.e. augmentation) (Forssberg et al., 1975, 1977; Forssberg, 1979). Le même principe ayant été démontré dans la patte antérieure du chat (Drew and Rossignol, 1987) comme chez l'humain (Zehr and Stein, 1999).

1.3.1.3.2 Les informations proprioceptives

Certaines observations suggèrent que le rétrocontrôle proprioceptif contribue à l'ajustement de la durée et la transition entre les différentes phases du cycle locomoteur (Pearson et al., 1998; Rossignol et al., 2006; Pearson, 2008) et que les informations issues des articulations de la hanche et de la cheville seraient d'une particulière importance. En ce qui concerne la hanche, ce sont les signaux proprioceptifs produits en réponse à l'étirement en alternance des muscles fléchisseurs de la hanche qui seraient d'une importance primordiale (Pearson et al., 1998; Pearson, 2008). Comme l'ont montré Grillner et Rossignol, ces signaux joueraient un rôle dans l'initiation de la phase de balancement (Grillner and Rossignol, 1978). Dans leur expérience chez le chat spinalisé, l'extension manuelle de la hanche initie la phase de flexion en provoquant une réaction de décollement (i.e. « lift-off »), alors que la flexion manuelle interrompt cette même phase de balancement. De plus, lors de la locomotion fictive, il a été démontré que la

position de la hanche a une forte influence sur l'initiation du patron locomoteur (Pearson and Rossignol, 1991), et que la manipulation de cette articulation avait la capacité d'entraîner et de réinitialiser le rythme locomoteur (i.e. le mouvement sinusoïdal reproduit le patron locomoteur) (Andersson and Grillner, 1981, 1983).

Les afférences proprioceptives issues de la hanche ne sont pas les seules à contribuer à la transition entre phase d'appui et de balancement. Celles issues de la cheville sont-elles aussi importantes dans la régulation de la durée des différentes phases du cycle locomoteur ? Il a, par exemple, été observé que, lors de la marche sur tapis roulant chez le chat décérébré, l'étirement des extenseurs de cheville (i.e. maintien de l'articulation en position de flexion) et ce, quelle que soit la position de la hanche, entraînait une inhibition de l'activité rythmique des fléchisseurs. Ceci suggérant que la condition nécessaire à l'initiation de la phase de balancement était la mise en décharge des muscles extenseurs, et que cet effet avait pour origine, les organes tendineux de Golgi (Duysens and Pearson, 1980). Dans d'autres expériences chez le chat intact (Whelan et al., 1995^a) ou spinalisé (Conway et al., 1987) en locomotion fictive, la stimulation des fibres I des extenseurs pouvait complètement réinitialiser le cycle de marche. Chez le chat intact, les études par stimulation ont montré que les signaux en provenance des organes de Golgi (OTG ; fibres Ib) participaient au support de poids dans la phase d'appui et au rythme locomoteur en inhibant la contraction des fléchisseurs. La fin de la phase d'appui et le début de celle d'oscillation seraient alors signalés par l'interruption des informations issues des fibres Ib (Whelan et al., 1995^b).

En locomotion fictive, Conway a, quant à lui, montré qu'une brève stimulation électrique des afférences du groupe I des extenseurs du genou et de la cheville permettait de réinitialiser le cycle locomoteur (Conway et al., 1987). Dans cette expérience, une volée de stimulation délivrée aux groupes des extenseurs lors de la bouffée des muscles fléchisseurs interrompait brutalement l'activité de ces derniers pour déclencher immédiatement une bouffée des extenseurs. À l'inverse, la même stimulation pendant l'activité des extenseurs prolongeait leur activité et retardait la bouffée subséquente des muscles fléchisseurs (Conway et al., 1987). En inférant ces résultats à la marche normale, les auteurs ont alors suggéré que dans un cycle locomoteur, l'augmentation de charge dans les extenseurs, améliorerait et prolongeait leur activité tout en retardant la transition entre la phase d'appui et d'oscillation. De plus, ils ont démontré que

la stimulation (induisant une contraction) et l'étirement sinusoïdal du gastrocnémien latéral et du soleus réentraînaient le cycle locomoteur, suggérant l'implication des afférences Ib des OTG (Conway et al., 1987).

Différentes données issues d'expériences subséquentes dans différentes préparations (i.e. chats décérébrés ou spinaux) ont supporté l'implication des afférences Ib issues des extenseurs de la cheville (Gossard et al., 1994; Whelan et al., 1995^a, 1995^b; Hiebert et al., 1996). Ces résultats d'expériences montrent que les informations proprioceptives issues de la hanche auraient la faculté d'agir sur la transition des différentes phases du cycle locomoteur quand celles issues des extenseurs de la cheville signaleraient leurs durées (i.e. fin de la mise sous tension du membre).

Tout comme pour les afférences cutanées, la modulation du patron locomoteur est plus évidente chez le chat spinalisé que chez le chat intact. Le groupe de Rossignol a particulièrement étudié ce phénomène et a notamment montré qu'une dénervation unilatérale de deux fléchisseurs de la cheville (i.e. « tibialis anterior » et « extensor digitorum longus ») a peu de conséquences sur la locomotion chez le chat intact (Carrier et al., 1997). Ces auteurs ont aussi montré que la dénervation effectuée préalablement à la lésion médullaire entraînait une désorganisation du patron locomoteur avec une hyperflexion du genou et une impossibilité à placer correctement la patte sur le tapis, suggérant que la moelle épinière ne peut compenser la perte d'information en l'absence des afférences proprioceptives (Carrier et al., 1997).

Certaines expériences suggèrent que le rétrocontrôle exercé par les afférences proprioceptives des membres joue un rôle dans la récupération fonctionnelle de la locomotion. Par exemple, la neurectomie du nerf du gastrocnemius latéral soleus (i.e. LGS) chez le chat spinalisé, ayant au préalable récupéré la locomotion sur tapis roulant, n'entraîne que des modifications mineures et rapidement compensées (i.e. hyperflexion de la cheville pendant l'appui (Bouyer et al., 2001)) alors qu'une dénervation plus large (i.e. LGS et plantaris, PL) chez le chat intact, provoquait une récupération significativement retardée (Pearson et al., 1999).

En résumé, l'ensemble de ces expériences suggère que si les afférences cutanées et proprioceptives ne sont pas essentielles au patron locomoteur, celles-ci contribuent à la transition entre les phases du cycle et à son adaptation en fonction des stimuli externes.

1.3.2. Contrôle supra médullaire de la locomotion

Les voies descendantes, issues du cortex et du tronc cérébral et à destination des interneurons et motoneurons de la moelle épinière, représentent l'instrument par lequel le cerveau dirige les mouvements du corps et des membres. Cet ensemble forme en partie le système moteur (Kuypers, 1982) et c'est par son intermédiaire que sont transmis les signaux nécessaires aux déplacements dans différentes situations, ceux-ci incluant : initiation de la locomotion, ajustements posturaux, placement précis du pied et coordination intermembre (Grillner, 1976; Armstrong, 1986).

1.3.2.1 La région mésencéphalique locomotrice

Certaines études effectuées par le groupe de Shik et Severin ont montré chez le chat décérébré que la microstimulation d'une région du mésencéphale, qu'ils nommèrent la région mésencéphalique locomotrice (MLR), est capable d'initier la locomotion (Shik et al., 1966; Shik et al., 1969). Des résultats similaires ont ensuite été reproduits chez le chat intact (Mori et al., 1989). Le rythme locomoteur ainsi généré est modulé en fonction de l'intensité de la microstimulation (i.e. passage du pas au trot, puis au galop à mesure que la stimulation augmente en intensité). Ceci suggère que la stimulation non spécifique de la MLR produit un patron coordonné au niveau des CPGs, nécessaire pour la locomotion en fonction de la vitesse requise (Shik et al., 1966).

La MLR est une structure hautement préservée parmi les vertébrés (Orlovsky et al., 1999; Ryczko and Dubuc, 2013). Située dans le mésencéphale, elle est composée par les noyaux pédonculopontins (PPN) situés plus ventralement et cunéiformes (CuN) situés plus dorsalement (Garcia-Rill, 1986; Josset et al., 2018), tous les deux constitués d'amas de cellules de différents types (i.e. GABA —, glutamat — et cholinergiques) (Mena-Segovia et al., 2009; Wang and Morales, 2009). Certains travaux récents montrent que PPN et CuN sont impliqués de façons différentes, mais complémentaires dans la posture et la locomotion (Takakusaki et al., 2016; Sebille et al., 2017; Caggiano et al., 2018; Josset et al., 2018; Garcia-Rill et al., 2019). Chez le chat, Takakusaki a montré que la microstimulation du CuN augmentait le tonus musculaire et était capable d'initier la locomotion; alors qu'appliquée au PPN, elle abaissait le tonus musculaire jusqu'à provoquer de l'atonie (Takakusaki et al., 2016). Des expériences par

stimulations optogénétiques chez la souris ont montré que les deux structures étaient différemment impliquées dans la vitesse de marche. En effet, appliquée sur le CuN (le PPN restant inactif), la stimulation optique a confirmé l'initiation de la locomotion et montré l'augmentation de la vitesse de marche provoquant le galop et le bond (Josset et al., 2018), suggérant un rôle du CuN dans la réaction de fuite (Caggiano et al., 2018). Appliquée sur le PPN, la stimulation optique réduisait la vitesse de la locomotion (Josset et al., 2018), suggérant un rôle dans le comportement exploratoire (Caggiano et al., 2018).

1.3.2.2 Le système médian

Le système médian est composé des voies vestibulo — et réticulospinale (RST). Constituées de fibres issues respectivement du noyau vestibulaire latéral et de la formation réticulaire médiale ponto médullaire (PMRF), elles descendent dans les parties ventromédiane et ventrolatérale de la moelle épinière et innervent plutôt la musculature proximale et axiale (Kuypers, 1963, 1982; Lemon, 2008).

Chez le singe, Lawrence et Kuypers ont montré que des lésions médullaires sur ces voies, provoquaient des modifications posturales dans le tronc et les membres. Ceux-ci se caractérisaient par une incapacité prolongée à se tenir droit et de sévères déficits dans les mouvements axiaux et proximaux des membres, alors que la musculature et les mouvements distaux semblaient moins atteints (Lawrence and Kuypers, 1968^b). Chez le chat, les lésions de ces voies montraient des déficits posturaux, incluant la perte du support du poids et des déficits dans la coordination entre les membres (Bem et al., 1995; Rossignol, 1996; Brustein and Rossignol, 1998), ceci suggérant que ces voies jouent un rôle majeur dans la production et la modification de la base posturale sur laquelle les mouvements sont produits.

Plusieurs études ont démontré la contribution spécifique de la RST au contrôle de la posture et de la régulation du tonus musculaire (Drew and Rossignol, 1984; Drew et al., 1986; Mori, 1987). Dans différentes préparations, les neurones réticulospinaux (RSN) modulaient leurs activités pendant le cycle de marche et leur activité était corrélée à celles de plusieurs muscles fléchisseurs et/ou extenseurs (Orlovskii, 1970; Shimamura and Kogure, 1983; Drew et al., 1986; Perreault et al., 1993). Il a aussi été observé que certains neurones présentaient un patron sous la forme de multiples bouffées d'activités corrélées avec l'activité musculaire dans plusieurs

membres (Drew et al., 1986). L'augmentation de leurs décharges et la modification de leurs patrons sur une surface inclinée ont suggéré un rôle dans l'adaptation posturale en fonction du niveau d'exigence de la tâche (Matsuyama and Drew, 2000^b).

Cette constatation est supportée par certaines données expérimentales subséquentes dans lesquelles Prentice et Drew montrèrent que les RSN augmentaient leurs décharges, lors de l'enjambement de l'obstacle, et présentaient plus d'une bouffée correspondant au passage de chacun des membres au-dessus de cet obstacle (Prentice and Drew, 2001). Ainsi, il a été suggéré que le cortex moteur, par l'intermédiaire de la voie corticoréticulée, envoie l'information concernant l'ampleur de la modification de la marche vers la formation réticulée qui, à son tour, génèrera la réponse posturale appropriée et la transmettra à la moelle épinière (Kably and Drew, 1998^a, 1998^b; Drew et al., 2004). Par exemple, Schepens et Drew ont enregistré les neurones de la PMRF lors d'une tâche d'atteinte avec délai (i.e. « *instructed delay task* ») chez le chat (Schepens and Drew, 2004; Schepens et al., 2008). Dans leurs expériences, la grande majorité des neurones enregistrés déchargeaient lors de deux périodes d'activités, reliées respectivement aux APAs et au mouvement d'atteinte lui-même (Schepens and Drew, 2004).

Ces résultats suggèrent que les neurones de la PMRF contribuent à la production des APAs ainsi qu'à l'exécution du mouvement. De plus, les modifications de décharge neuronale étaient corrélées avec les muscles fléchisseurs du membre qui effectuait l'atteinte ainsi qu'aux extenseurs de la jambe d'appui, suggérant ainsi qu'une population de neurones contribuait au contrôle du mouvement dans un membre ainsi qu'au contrôle de la posture dans le membre opposé (Schepens et al., 2008).

D'autres expériences de microstimulation pendant la locomotion, chez le chat décérébré, mésencéphalique et thalamique (Orlovsky, 1972³ⁱ; Drew and Rossignol, 1984), en locomotion fictive (Perreault et al., 1994), ainsi que d'autres expériences optogénétiques chez la souris (Lemieux and Bretzner, 2019) confirmèrent l'importance de la formation réticulée dans le contrôle de la posture. Il a par exemple été montré que non seulement sa stimulation avait un effet simultané sur l'activité de plusieurs muscles (i.e. fléchisseurs et extenseurs) qui appartenaient aux pattes avant et arrière, selon la phase du cycle locomoteur pendant laquelle elle était appliquée, mais qu'en plus, elle était en mesure de réinitialiser le cycle locomoteur en renforçant l'activité des muscles déjà actifs (Drew and Rossignol, 1984; Perreault et al., 1994).

Ces différents résultats expérimentaux suggèrent que non seulement la voie réticulospinale produit une réponse coordonnée permettant la modification posturale, mais qu'en plus, celle-ci est adaptée au patron locomoteur.

La voie vestibulospinale (VST) a fait l'objet de beaucoup moins d'attention que son alter ego réticulaire. Certaines études de microstimulation réalisées par Orlovsky sur le noyau de Deiters (i.e. noyau vestibulaire latéral) ont montré que la microstimulation des neurones vestibulospinaux chez le chat décérébré provoque une augmentation de l'activité des muscles extenseurs (i.e. gastrocnémiens) de la patte postérieure (Orlovsky, 1972^b), ce qui est reproduit à la locomotion principalement lors de la phase d'appui (i.e.. lorsque les muscles extenseurs sont les plus actifs) (Orlovsky, 1972^a, 1972^b). Ces résultats suggèrent que la VST est impliquée dans la régulation du tonus des muscles extenseurs pendant la marche.

Les études de lésions viennent appuyer ces informations puisque les lésions bilatérales du noyau vestibulaire montrent une diminution de l'activité des muscles extenseurs dans la patte ipsilatérale, allant jusqu'à des déficits majeurs dans le maintien de la posture quand les lésions sont bilatérales (Yu and Eidelberg, 1981; Gorska et al., 1993; Brustein and Rossignol, 1998). Les études menées par Matsuyama et Drew ont cependant montré chez le chat intact que la décharge des neurones vestibulospinaux (VSN) n'est pas toujours reliée à l'activité des muscles extenseurs d'un seul membre (Matsuyama and Drew, 2000^a), suggérant un rôle plus général pendant la locomotion comme la régulation de l'activité des extenseurs dans plusieurs membres. Lors de la marche sur un plan incliné, l'activité est légèrement augmentée, mais le patron de décharge reste comparable contrairement aux neurones réticulospinaux dans les mêmes conditions (Matsuyama and Drew, 2000^b). Ceci suggère que la VST n'a pas pour rôle de modifier le patron locomoteur, mais plutôt d'ajuster le gain de l'activité musculaire à l'exigence de la tâche.

1.3.2.3 Le système latéral

Le système latéral est composé des voies rubro- et corticospinales. Ayant pour origines respectives la partie magnocellulaire du noyau rouge et le cortex sensorimoteur, elles cheminent par la région dorsolatérale de la moelle épinière pour innerver la musculature distale (Lawrence and Kuypers, 1968^a; Lemon, 2008; Kandel et al., 2013).

Des expériences de lésions bilatérales des tractus pyramidaux chez le singe montrent que l'animal est incapable d'utiliser ses extrémités, alors qu'il est capable de s'asseoir, se mettre debout, se tenir droit, marcher et grimper (Lawrence and Kuypers, 1968^b). Les atteintes majeures touchent cependant la production de mouvement avec la musculature distale, puisque le singe semble incapable de saisir la nourriture qu'on lui propose. L'animal récupère en partie son handicap, mais perd définitivement en dextérité manuelle. Par exemple, lors de l'atteinte, le primate présente son poignet et ses doigts dans un mouvement global en crochet pour saisir la nourriture (Lawrence and Kuypers, 1968^b). Chez le chat, des expériences similaires de lésions bilatérales du funicule latéral ont montré une modification du cycle locomoteur avec, en particulier, d'importants déficits de la motricité fine et le trainement de la patte (i.e. « *paw drag* ») induisant un allongement du temps de la phase de balancement (Gorska et al., 1993; Jiang and Drew, 1996).

Toujours chez le chat, Evans et Ingram ont observé une quasi-absence de signe se traduisant dans le pire des cas par une parésie légère ou quelques raideurs dans les extenseurs (Evans and Ingram, 1939). En revanche, quand l'exigence de la tâche augmente (environnement complexe, franchissement d'obstacles) et nécessite un placement précis du pied, alors les lésions produisent des incapacités évidentes (Liddell and Phillips, 1944; Adkins et al., 1971; Dubrovsky et al., 1974; Beloozerova and Sirota, 1993). Par exemple, Liddell et Phillips ont observé que la section uni- ou bilatérale de la voie pyramidale propose le même tableau clinique incluant une parésie transitoire controlatérale et une hypertonie des extenseurs qui disparaissent en quelques jours (Liddell and Phillips, 1944). Par contre, quand l'exigence de la tâche augmentait (i.e. marche sur échelle ou sur un tuyau horizontal) le chat montrait une grande hésitation, le premier pas aboutissant à un trébuchement dans les deux cas.

Certaines expériences subséquentes ont confirmé le rôle du CM dans le placement précis de la patte. Par exemple, Beloozerova et Sirota ont montré lors de la locomotion que, suite à l'inactivation bilatérale par Tetrodoxine (TTX) du CM, le placement du pied lors de la locomotion sur une échelle à barre devenait impossible (Beloozerova and Sirota, 1993, 1998). Jiang et Drew ont, quant à eux, montré des déficits dans la coordination intramembre suite à la lésion des funicules dorsolatéraux et/ou des colonnes dorsales (i.e. coordination entre les différents segments d'un même membre) (Jiang and Drew, 1996). Ils montrèrent aussi que cette

lésion provoquait une perte de contrôle des muscles distaux se traduisant, lors de la locomotion sur tapis roulant, par un trainement de la patte pendant la phase de balancement (Jiang and Drew, 1996).

Les enregistrements des neurones moteurs corticaux montrent que ceux-ci modulent leur décharge de façon rythmique en relation avec le cycle de marche (Armstrong and Drew, 1984^a, 1984^b; Beloozerova and Sirota, 1998). En effet, selon Armstrong et Drew, une large proportion de ces neurones ne montraient qu'une période d'augmentation en rapport avec la phase de balancement (Armstrong and Drew, 1984^a). Des expériences subséquentes ont montré que les neurones augmentent fortement leurs patrons de décharge lors de la modification volontaire du patron locomoteur incluant la marche sur les barreaux d'une échelle (Amos et al., 1990) ou lors de l'enjambement d'obstacles, qu'ils soient au sol (Beloozerova and Sirota, 1993) ou montés sur tapis roulant (Drew, 1988, 1991, 1993). Le groupe de Beloozerova a montré par la suite que les décharges des neurones étaient fonction de l'espacement entre les obstacles (Beloozerova and Sirota, 1993) et celui de Drew de la taille et la forme des obstacles (Drew, 1993). Drew montrera aussi que plusieurs populations de neurones corticaux déchargent à des moments différents lors de l'enjambement (Drew, 1993). Ceci supposerait que, lors du franchissement de l'obstacle, le CM est impliqué dans le contrôle de groupes de muscles, eux-mêmes actifs à un moment spécifique de la tâche et que son contrôle s'exerce dans le but d'effectuer les modifications de la trajectoire du membre nécessaires au franchissement (Drew et al., 1996; Krouchev et al., 2006; Drew et al., 2008). Bien que l'influence globale des voies rubro- et corticospinale soit très similaire, il existe d'importantes différences entre les patrons de décharge des populations neuronales du cortex et celles du noyau rouge (Lavoie and Drew, 2002), ce que nous détaillerons dans les prochaines sections.

La microstimulation du CM chez le chat confirme l'action de celui-ci sur l'activité musculaire pendant la locomotion en produisant des réponses dans différents muscles de la patte antérieure (Orlovsky, 1972^a; Armstrong and Drew, 1985; Rho et al., 1999). Par exemple, une des réponses les plus observées est une augmentation de l'activité en relation avec la phase « *phase-dependant* », en particulier quand les muscles étaient actifs ou sur le point de l'être (i.e. phase de balancement). De plus, de longs trains de stimulation appliqués pendant la phase d'appui induisent une diminution de la durée de celle-ci, et un avancement du début du balancement,

menant à une réinitialisation du cycle de marche (Armstrong and Drew, 1985; Rho et al., 1999). Des réponses similaires ont été rapportées au niveau du membre postérieur (Bretzner and Drew, 2005^b).

La voie rubrospinale (RuST) transmet les informations issues du noyau rouge vers la moelle épinière. Comme la CST, la RuST concerne la musculature distale, mais n'a pas bénéficié d'autant d'attention que la voie corticospinale. Les expériences lésionnelles ont montré des dommages comparables aux lésions de la voie corticospinale et suggèrent que le NR participe peu à la locomotion (Mussen, 1927; Ingram and Ranson, 1932; Evans and Ingram, 1939). En effet, Mussen, Ingram et Evans ont successivement montré que les lésions bilatérales du NR ne perturbaient pas le patron locomoteur sur surface plane, mais qu'elles altéraient le placement du pied de la patte avant ou arrière (i.e. « *knuckling* ») (Mussen, 1927; Ingram and Ranson, 1932; Evans and Ingram, 1939).

Les expériences de microstimulations du noyau rouge (NR), chez le chat au repos, induisaient des contractions dans la musculature distale (i.e. poignet, cheville et doigts) des membres controlatéraux (Ghez, 1975) qui sont comparables à celles du cortex moteur (Asanuma and Ward, 1971). Orlovsky suivi de Rho et al, a respectivement stimulé à la locomotion le NR chez le chat décérébré et intact. Orlovsky a rapporté au repos et à la locomotion une facilitation de l'activité des muscles fléchisseurs (Orlovsky, 1972^a). Plus tard, Rho et al ont montré, chez le chat intact, que de courts trains de stimulation pendant la locomotion avaient un effet facilitateur sur les fléchisseurs physiologiques pendant la phase de balancement du membre et des réponses plus complexes (i.e. facilitation ou suppression) lors de la stimulation en phase d'appui (Rho et al., 1999). Les longs trains de stimulation de la RuST ont permis de confirmer que contrairement au cortex moteur, celle-ci ne semblait pas avoir de rôle dans le timing du patron locomoteur, puisque les longs trains de stimulation ne raccourcissaient pas la phase de balancement ni ne réinitialisaient le cycle locomoteur (Rho et al., 1999).

Les enregistrements initiaux des neurones de la RuST ont été conduits par Orlovsky (Orlovsky, 1972^c). Ils ont montré chez le chat décérébré que les patrons de décharge des neurones de la patte postérieure sont modulés avec le cycle locomoteur et principalement reliés à la phase de balancement (Orlovsky, 1972^c), comme le sont les neurones du CM. Des expériences menées par Lavoie et Drew ont cependant montré qu'il existe d'importantes différences dans leurs

patrons de décharge lors des franchissements d'obstacles (Lavoie and Drew, 2002). Dans leurs expériences, ils montrèrent de fortes augmentations de la fréquence de décharge lors de la modification volontaire de la marche (Lavoie and Drew, 2002). Cependant, à la différence du CM, les neurones du NR montraient plus d'une bouffée d'activité pendant l'enjambement d'un obstacle, suggérant une participation au contrôle de l'activité EMG de plusieurs muscles lors du cycle locomoteur et donc une participation dans la coordination intra et intermembre (Lavoie and Drew, 2002). Les auteurs ont alors suggéré que le NR exercerait un contrôle beaucoup plus spécifique sur le patron locomoteur que précédemment envisagé par Orlovsky (Orlovsky, 1972^c), et pourrait, par son rôle dans la coordination, être engagé dans un contrôle des mouvements volontaires précis, comme cela avait été précédemment suggéré chez le primate (Gibson et al., 1985; Houk et al., 1988), et agir de façon complémentaire avec le cortex moteur.

1.3.4 Planification du mouvement

Les différentes voies décrites jusqu'à maintenant nous ont donné des renseignements importants sur le contrôle moteur et l'emphase a été mise sur l'exécution du mouvement. Pour atteindre son but, il est nécessaire pour l'animal de planifier un mouvement ou une série de mouvements volontaires (Rizzolatti et al., 2014). La planification de la modification de la marche implique de déterminer les attributs de l'obstacle (i.e. taille et forme), la sélection du membre qui sera celui qui franchira l'obstacle en premier, le placement approprié de l'autre membre en avant de l'obstacle (i.e. « *plant limb* »), l'ajustement de la marche à mesure que l'obstacle se rapproche, ainsi que l'ajustement des paramètres de la trajectoire du membre sur la base des attributs de l'obstacle. Certains de ces processus sont probablement planifiés séquentiellement alors que d'autres s'exécutent en parallèle.

Les neurones impliqués dans la planification appartiennent à un large réseau disséminé parmi les structures corticales et sous-corticales incluant le cortex prémoteur (PMC) (Wise and Kurata, 1989; Rizzolatti et al., 1990; Crammond and Kalaska, 2000), le cortex pariétal postérieur (PPC) (Andersen and Buneo, 2002, 2003; Buneo and Andersen, 2006), le cervelet (Gao et al., 2018; Narayanan and Thirumalai, 2019) et les noyaux gris centraux (Schultz and Romo, 1988, 1992). Or jusqu'à maintenant, dans un cadre de planification d'une tâche locomotrice, seuls le PPC (Marigold and Drew, 2011, 2017) et le PMC (Nakajima et al., 2019) ont fait l'objet d'études.

1.3.4.1 Cortex pariétal postérieur et planification

Le cortex pariétal postérieur (CPP) est chez le primate classiquement divisé en régions cytoarchitectoniques 5 et 7 de Brodmann (Judaš et al., 2012), correspondant au lobe pariétal supérieur et inférieur (MacKay and Crammond, 1987; Colby and Duhamel, 1991). L'aire 5 projette vers le cortex moteur, prémoteur et supplémentaire, ainsi que vers les noyaux gris centraux et les noyaux cérébelleux pontiques (Jones and Powell, 1970; Strick and Kim, 1978; Pandya and Seltzer, 1982; Pons and Kaas, 1986; Jones, 2007), et reçoit des projections du thalamus (i.e. noyau latéral postérieur) (Jones, 2007). L'aire 7 est fortement connectée avec les aires visuelles et reçoit également des signaux des cortex moteur et prémoteur (Hyvarinen, 1982). Le PPC reçoit d'importantes informations visuelles issues de la voie dorsomédiane (i.e. voie du « où », « *where stream* »). Celles-ci contiennent les informations pour l'organisation spatiale du mouvement (Mishkin et al., 1983) et projettent fortement vers toutes les aires du cortex moteur (Andujar and Drew, 2007). Fonctionnellement situé entre les voies visuelles primaires et le cortex moteur, il a été montré que le PPC intégrait les informations visuelles et motrices (Beloozerova and Sirota, 2003; Buneo and Andersen, 2006; Shadmehr and Krakauer, 2008).

Les lésions bilatérales de l'aire 5 chez le chat ont montré, dans une tâche d'atteinte, des déficits dans leur capacité à appuyer sur un levier qui se déplaçait latéralement alors, qu'ils n'avaient aucune difficulté à peser sur un levier immobile, suggérant que le PPC est impliqué dans l'ajustement spatial du mouvement visuo guidé (Fabre and Buser, 1981). À la locomotion visuo guidée, Lajoie et Drew ont quant à eux montré, chez le chat, que la lésion unilatérale du PPC provoquait différents types de déficits (Lajoie and Drew, 2007). Lors du franchissement de l'obstacle, soit l'animal frappait l'obstacle avec la face antérieure ou postérieure de sa patte avant, soit il sautait par-dessus l'obstacle. La mesure de la distance avec l'obstacle a montré que, lorsque la face avant contactait celui-ci, les pattes controlatérales étaient situées significativement plus près de l'obstacle. À l'inverse, quand l'obstacle était contacté par la face postérieure de la patte avant, alors les pattes controlatérales en étaient significativement plus éloignées. En d'autres mots, la lésion provoque chez l'animal une difficulté à se situer lui-même par rapport à l'obstacle, ce qui induit des erreurs de planification motrice et de placement de la patte, suggérant que le PPC contribue aux transformations sensorimotrices impliquées dans la préparation de la modification du pas (Lajoie and Drew, 2007).

McVea et Pearson ont en plus démontré, à travers des expériences d'enregistrements et de lésions, que le PPC était impliqué dans « la mémoire de travail » (McVea and Pearson, 2006, 2009^a). Dans leur expérience originale, les auteurs permettaient au chat de franchir l'obstacle uniquement avec les pattes avant (McVea and Pearson, 2006). Après un délai variable, l'obstacle était subrepticement retiré. Lors de la reprise de la marche, les pattes postérieures enjambaient l'obstacle comme s'il était toujours présent, puisque la trajectoire de la patte respectait la hauteur et la distance séparant la patte de l'obstacle (devenu inexistant) (McVea and Pearson, 2006). Les auteurs ont ensuite montré que les lésions du PPC diminuaient significativement la hauteur d'élévation des orteils des pattes arrière pour enjamber l'obstacle, suggérant que la trajectoire de la patte ne traduisait plus les caractéristiques de l'obstacle à franchir (McVea et al., 2009^b).

Les expériences d'enregistrement ont montré que le PPC comportait deux populations de cellules. La première modulait son activité pendant la locomotion de base de façon comparable au cortex moteur. La seconde ne déchargeait pas lors de la locomotion de base, mais seulement quand sur la base d'informations visuomotrices des modifications volontaires du patron de marche étaient requises (Beloozerova et al., 2003; Andujar et al., 2010). Ces cellules, en majorité, augmentaient leur activité en relation avec le premier membre qui franchissait l'obstacle, qu'il soit ipsi — ou contralatéral (i.e. « *limb-independent* ») (Aagaard et al., 2002). Les auteurs suggérèrent que l'activité « *limb-independent* » du PPC traduisait la planification motrice qui serait exécutée plus tard (i.e. lorsque le chat franchirait l'obstacle) (Andujar et al., 2010). Par la suite, le même groupe de recherche analysa avec précision les modifications de décharge dans les cycles qui précèdent le franchissement, afin de mieux définir cette planification motrice. Ils analysèrent la décharge des cellules en privant le chat des informations visuelles dans la phase préparatoire (i.e. plusieurs pas avant le franchissement) et montrèrent que ce facteur n'influçait pas le patron de décharge. Ils examinèrent aussi quels paramètres étaient encodés par les cellules du PPC et montrèrent l'existence de cellules qui augmentaient leur activité en relation avec le temps ou la distance avec l'obstacle à franchir (i.e. temps, time to contact — TTC ; ou distance, Distance to contact-DTC) (Marigold and Drew, 2017). Ces modifications de décharge respectaient le temps et la distance avec l'obstacle même en cas de changement de la vitesse entre l'apparition et l'enjambement. De plus, ces modifications de décharge en forme de rampe (« *ramp-like* ») culminaient juste avant le franchissement, suggérant que le PPC est

impliqué dans le traitement des informations visuelles et la transmission des informations sensorimotrices, en fournissant des informations dépendantes du contexte, dans le but de fournir une estimation du taux de comblement de l'espace séparant l'animal de l'obstacle (i.e. « *rate of gap closure* ») (Drew and Marigold, 2015; Marigold and Drew, 2017).

1.3.4.2 Cortex prémoteur et planification

Le cortex prémoteur (PMC) de l'humain et du primate correspond à l'aire 6 de Broadmann et s'étend de la portion postérieure du gyrus frontal supérieur au gyrus pré central (Chouinard and Paus, 2006). Chez le chat, Hassler et Muhs-Clement ont identifié plusieurs subdivisions des aires 6 et 4 (i.e. 6 α , 6 β , 6 γ , 6 δ et 4 δ , 4 δ sfu, et 4fu, respectivement) (Hassler and Muhs-Clement, 1964; Ghosh, 1997^a, 1997^b, 1997^c). Certaines de ces aires qualifiées de « prémotrices non primaires » et considérées comme analogues au PMC du primate (Avendano et al., 1992) ont des connexions avec M1 (Ghosh, 1997^a, 1997^c; Andujar and Drew, 2007) et la formation réticulaire ponto médullaire (Berrevoets and Kuypers, 1975; Matsuyama and Drew, 1997; Rho et al., 1997). Elles font aussi partie des principaux pourvoyeurs de signaux en direction des noyaux gris centraux (Hoover and Strick, 1993).

Les études de lésions chez le primate montrent que l'ablation (Moll and Kuypers, 1977) ou l'inactivation du PMC (Kurata and Hoffman, 1994; Fogassi et al., 2001) provoquent d'importants déficits dans le mouvement d'atteinte, notamment quand celui-ci doit au préalable prendre en compte le contexte de l'activité. Par exemple, Kurata et Hoffman ont utilisé une « *instructed delay task* » dans laquelle l'animal devait, en fonction d'un indice visuel, effectuer un mouvement de flexion ou d'extension du poignet en fonction de l'emplacement de la cible à atteindre. Les auteurs montrèrent que l'inactivation au muscimol rendait l'animal incapable d'intégrer les informations visuelles et de les convertir en un programme moteur puisque, même en présence de l'indice directionnel pendant toute la période d'attente, l'animal commettait des erreurs dans la direction du mouvement à réaliser (Kurata and Hoffman, 1994).

De nombreux enregistrements unicellulaires dans le PMC ont montré chez le primate que les neurones modifiaient leurs décharges lors de différentes phases de la planification et de l'exécution du mouvement (Wise and Mauritz, 1985; Riehle and Requin, 1989; Wise and Kurata, 1989; Rizzolatti et al., 1990; Crammond and Kalaska, 2000; Hoshi et al., 2000; Shima and Tanji, 2000; Cisek and Kalaska, 2005). Par exemple, Riehle et Requin ont montré dans une

tâche de pointage la présence d'une accumulation de l'activité (i.e. ramp-like) dans le PMC avant l'exécution du mouvement (Riehle and Requin, 1989). Cisek et Kalaska ont enregistré les neurones du PMC dans une « *instructed delay task* » composée de deux périodes. Dans la première (i.e. « *delay period* ») étaient présentés un ou deux indices directionnels représentant respectivement une ou deux directions (i.e. cibles potentielles à atteindre). Dans la seconde, un autre signal indiquait simultanément l'exécution du mouvement et la cible à atteindre. Les auteurs montrèrent qu'en présence d'un seul indice, les neurones du PMC émettaient un fort signal directionnel uni modal indiquant la direction à emprunter et que ce signal restait soutenu lors de l'exécution du mouvement. Ils montrèrent aussi que, quand deux indices étaient présentés, un signal plus discret, mais bidirectionnel (bimodal) était représenté dans le PMC, et que celui-ci devenait unidirectionnel une fois le signal d'exécution du mouvement communiqué (Cisek and Kalaska, 2002, 2005).

Certaines études chez l'humain suggèrent une contribution similaire à la locomotion, cependant seuls Nakajima et Drew ont, à notre connaissance, spécifiquement adressé la contribution du PMC à la modification de la locomotion (Nakajima et al., 2019). Dans leur étude, ils ont enregistré chez le chat, lors de la locomotion avec franchissement d'obstacle, plusieurs catégories différentes de neurones qui représenteraient différents aspects de la planification et de la modification de la locomotion. En effet, ces auteurs retrouvèrent principalement deux types de cellules. Le premier majoritaire (>60 %) était constitué de cellules qui n'étaient pas spécifiques à un des deux membres (i.e. « *limb-independent* »). Celles-ci augmentaient (« *ramp-like* ») leurs patrons de décharge plusieurs pas avant le franchissement de l'obstacle (i.e. « *Step-advanced* »), jusqu'à l'initiation ou la fin de l'enjambement. Dans le second groupe, les cellules augmentaient leur activité juste avant, pendant ou juste après le pas de franchissement de l'obstacle (i.e. « *Step related* »).

Le PMC partage avec le PPC certains points communs et quelques différences. Leur point commun le plus saillant était la présence majoritaire de cellules qui déchargeaient de façon similaire plusieurs pas avant l'obstacle (i.e. ramp-like), que la jambe controlatérale soit la première ou la seconde à franchir l'obstacle (i.e. « *step-advanced* » et « *limb independent* »). Contrairement au PPC cependant, le PMC contient des neurones qui augmentaient leurs décharges dans le pas précédant le franchissement et en relation avec le placement de la jambe

controlatérale en avant de l'obstacle, pour permettre au membre ipsilatéral de négocier ce même obstacle. Le PMC contient également des cellules impliquées dans la sélection du membre (Nakajima et al., 2019).

Ces différentes populations de cellules enregistrées suggèrent que PMC et PPC agissent en parallèle pour fournir des informations sur la planification des activités locomotrices. Mais alors que le PPC renseigne sur la localisation de l'obstacle par rapport au corps (i.e. « *gap-closure ratio* ») (Marigold and Drew, 2017), le PMC serait plus directement impliqué dans la transformation des informations sensorimotrice en « plan d'exécution moteur » (i.e. « *plant-limb cells* »), spécifiant le patron d'activité musculaire requis et intervenant dans la sélection du membre (Nakajima et al., 2019).

1.4 Structure et organisation des noyaux gris centraux

1.4.1 Anatomie générale des noyaux gris centraux

Dans cette partie d'introduction, les descriptions anatomiques et physiologiques concernent le singe à moins qu'une autre espèce soit expressément notifiée. Le cas échéant, la nomenclature du pallidum pourrait différer puisque le globus pallidus externe chez le primate correspond au globus pallidus chez le rongeur et le chat et que le globus pallidus interne du primate est appelé noyau entopédonculaire (EP) chez les deux autres espèces.

Les noyaux gris centraux (NGCs) sont un ensemble de six noyaux interconnectés (i.e. striatum [STR], noyau sous-thalamique [STN], globus pallidus externe et interne [GPe et GPi], substance noire partie compacte et réticulaire [SNpr et SNc]) (cf figure 1.2), tous inclus dans le diencephale à l'exception de la substance noire partie compacte qui appartient au mésencéphale sous-jacent et le noyau sous-thalamique qui appartient au diencephale (Percheron et al., 1984; Mink, 1996; Lanciego et al., 2012). Ils sont impliqués dans des processus incluant des fonctions motrice, associative, cognitive et limbique (Bolam et al., 2000), et peuvent être classés en noyaux d'entrée (STR & STN), de sortie (GPi et SNpr) et intrinsèques (GPe et SNc).

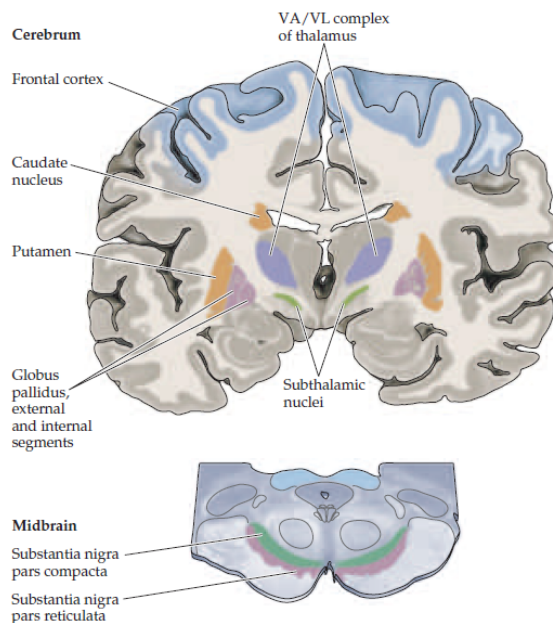


Figure 1.2 Anatomie des noyaux gris centraux chez l'humain

Sur cette coupe coronale de cerveau humain sont représentées les localisations anatomiques des structures impliquées dans le réseau des noyaux gris centraux. Le putamen et le noyau caudé, qui constituent le striatum, sont représentés en orange. Les parties externes et internes du globus pallidus sont représentées en violet et le noyau sous-thalamique en vert. Les noyaux gris centraux sont situés entre le cortex, représenté en bleu clair, duquel ils reçoivent les projections et les thalamus ventroantérieurs et ventrolatéraux, représentés en bleu foncé et vers lesquels ils projettent. Sur la partie inférieure du schéma sont représentées la substance noire et ses parties compactes et réticulaires. Cerebrum= cerveau, Caudate nucleus= noyau caudé, external and internal segments= segments externe et interne, pars compacta et reticulata = partie réticulaire et compacte, subthalamic= sous-thalamique, nucleus (i)= noyau (x), VA= ventroantérieur, VL= ventrolatéral. Tiré (Purves et al., 2004) Neurosciences (3rd ed).

Il existe deux structures d'entrée dans les noyaux gris centraux. La structure d'entrée principale, le striatum, est composée du noyau caudé et du putamen. Il reçoit des signaux provenant principalement du cortex (Bolam et al., 2000), de la substance noire partie compacte et du thalamus (Sadikot et al., 1992). Le striatum projette vers les noyaux intrinsèques et les noyaux de sortie des NGCs. Les premiers situés entre les structures d'entrées et de sorties sont constitués de la partie externe du globus pallidus (GPe), et de la partie compacte de la substance noire (SNc) (Mink, 1996; Wickens, 1997; Bolam et al., 2000; Lanciego et al., 2012) Les seconds sont constitués de la partie interne du globus pallidus (GPi) et de la partie réticulaire de la substance noire (SNpr).

Le noyau sous-thalamique (STN) est lui aussi considéré comme un noyau d'entrée puisque comme le striatum, il reçoit une partie des signaux issus des aires motrices du cortex frontal (Nambu et al., 1997; Nambu, 2011). Le STN projette à son tour vers tous les noyaux du

réseau des NGCs (Parent and Smith, 1987) incluant les structures de sortie (Bolam et al., 2000; Nambu et al., 2000).

Les noyaux de sorties sont constitués de la partie interne du globus pallidus (GPi) et de la partie réticulaire de la substance noire (SNpr). Ils reçoivent les signaux issus des noyaux d'entrée et des noyaux intrinsèques puis transmettent les informations aux aires corticales via les noyaux ventro-latéral et ventro-antérieur du thalamus (VA & VL) (Jones, 2007). Ils transmettent aussi leurs signaux vers les noyaux pédonculopontins (PPN) (Filion and Harnois, 1978; Garcia-Rill, 1986; Lanciego et al., 2012), puis vers la substance ponto médullaire et la voie réticulo-spinale.

Ces structures sont caractérisées par des fonctions et des projections spécifiques et les différents concepts expliquant leurs fonctions ont fortement été influencés par les observations cliniques du début du XXe siècle qui montraient que la dégénérescence lenticulaire (i.e. Striatum et Pallidum) et du noyau sous-thalamique était associée à des manifestations parkinsoniennes, des dystonies ou de l'hémiballisme (Kinnier-Wilson, 1925; Purdon Martin, 1927).

On considère les NGCs au sein de boucles fonctionnelles cortico-baso-corticales. Celles-ci sont ségréguées et parallèles (Middleton and Strick, 2000b) (cf figure 1.3.). Les signaux qui y circulent relient différentes aires cérébrales aux NGCs et au thalamus, pour rejoindre l'aire corticale d'origine (Alexander et al., 1986; Alexander and Crutcher, 1990^a). On détaille un circuit moteur (impliquant les aires sensorimotrices primaires), oculomoteur (cortex frontal, « frontal eye fields »), deux circuits préfrontaux et le circuit limbique (cortex cingulaire et orbito-frontal médian) (Alexander et al., 1986). L'objet de notre travail concerne la contribution des NGCs au contrôle de différentes tâches motrices, l'étude de l'organisation et la fonction des NGCs sera donc limitée au circuit moteur. On le décrit comme constitué de boucles sensorimotrices somatotopiquement organisées et séparées selon leur fonction et la région corticale impliquée (cf figure 1.3.).

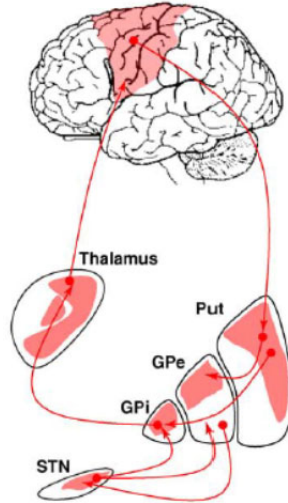


Figure 1.3 Représentation schématique de la boucle motrice cortico-baso-thalamo-corticale du cerveau humain

Les neurones du cortex sensorimoteur projettent sur le putamen postéro-latéral (Put). Du putamen partent deux projections principales topographiquement organisées sur la région postéro-latérale des noyaux cibles : (i) la voie directe vers le GPi and (ii) la voie indirecte qui connecte le putamen postérieur au globus pallidus externe (GPe), le STN puis le GPi. Le GPi est le principal noyau de sortie des NGCs dont les projections se dirigent vers le cortex par l'intermédiaire du thalamus ventrolatéral. Tiré (Krack et al., 2010).

1.4.2 Projections et fonctions spécifiques du circuit moteur

1.4.2.1 Le striatum, porte d'entrée des NGCs

1.4.2.1.1 Organisation du striatum

Le striatum est le plus volumineux des noyaux appartenant au réseau des NGCs. Il est composé du noyau caudé et du putamen, et constitué à 90-95 % de neurones de projections (i.e. medium spiny-neurons [MSN]), et de 5-10 % d'interneurones (Mink, 1996; Lanciego et al., 2012). Les MSNs sont inhibiteurs, GABAergiques (Ribak et al., 1979) et constitués de trois sous-populations. Certains MSNs projettent directement sur les GPi et SNpr, contiennent, en plus du GABA, la dynorphine et la substance P et expriment des récepteurs à dopamine de type 1 (D_1R) (Gerfen, 1988; Albin et al., 1989; Gerfen et al., 1990; Albin et al., 1995). Ils activent l'adényl-cyclase et donnent naissance à la voie striopallidale, dite « voie directe ». D'autres MSN projettent vers le GPe et expriment les récepteurs à dopamine de type 2 (D_2R). Ils contiennent en plus du GABA l'enképhaline et inhibent l'adényl-cyclase pour donner naissance à la voie

striopallidale dite « indirecte » (i.e. projection vers le GPe avant de rejoindre le GPI et la SNpr) (Mink, 1996; Bolam et al., 2000; Lanciego et al., 2012).

Chez différentes espèces, ces deux populations de MSN sont morphologiquement identiques, et non ségréguées au sein du striatum (Feger and Crossman, 1984; Gerfen, 1988; Parent et al., 1989). Il a été suggéré qu'ils reçoivent le même type d'afférences et transmettent le même type de signal (Mink, 1996). Une troisième population plus faiblement dotée en neurones contient de la substance P et de la dynorphine. Elle est ségréguée anatomiquement des deux autres puisqu'elle projette vers la SNc (Gerfen, 1988). Le striatum contient aussi différentes classes d'interneurones (Lanciego et al., 2012) classées morphologiquement en quatre sous-groupes (Kawaguchi et al., 1995). Les deux sous-groupes plus importants sont des neurones cholinergiques sous dépendance dopaminergique et forment un microcircuit intrastriatal complexe qui modulerait l'activité des neurones striatofugaux (Lanciego et al., 2012). À partir de leurs caractéristiques de décharge, on les nomme respectivement neurones toniquement actifs (TANs) et interneurones à décharges rapides (FSIs). En plus de ces deux types de cellules, un groupe d'interneurones GABAergique contient de la calrétinine et un dernier groupe d'interneurones utilise l'acide nitrique comme neurotransmetteur. Ces interneurones innervent les TANs et FSIs (Kawaguchi et al., 1995; Lanciego et al., 2012).

Basé sur sa morphologie cellulaire, le striatum est homogène. La coloration à l'acétylcholinestérase montre cependant une distribution de régions ségréguées plus ou moins teintées. Les régions fortement teintées incluent les 2 premières sous-populations de MSN précédemment décrites et sont appelées matrice extrastriosomale ou « matrice ». Les régions plus faiblement teintées représentent la 3^e sous population et sont appelées striosomes. Cette configuration permet de prêter au striatum une ségrégation fonctionnelle. En effet, les matrisomes (i.e. ensemble de neurones de la matrice) sont les zones de terminaison des neurones corticofugaux glutamatergiques et excitateurs issus de la couche Va (Bolam et al., 2000; Yamawaki and Shepherd, 2015) des cortex moteur et somatosensoriel (i.e. aire 4, 6 d'une part et 1, 2, 3a, 3b et 5 d'autre part) (Kemp and Powell, 1971^b; Jones et al., 1977). Les matrisomes sont aussi marqués par des traceurs rétrogrades injectés dans le pallidum (Flaherty and Graybiel, 1994) et projettent vers les deux segments du GP et la SNpr (Graybiel, 1984; Gerfen and Young, 1988; Graybiel, 1990; Gerfen, 1992; Graybiel et al., 1994). Comparativement, les striosomes

reçoivent leurs afférences des mêmes couches des cortex préfrontal, prélimbique (Donoghue and Herkenham, 1986) et de l'amygdale (Ragsdale and Graybiel, 1988), mais projettent par contre vers la SNc (Gerfen and Young, 1988; Gerfen, 1992). Compte tenu des aires corticales d'origine et des structures recevant leurs signaux, les matrisomes reçoivent les informations sensorielles et motrices reliées aux mouvements (Selemon and Goldman-Rakic, 1985; Donoghue and Herkenham, 1986) alors que les striosomes sont plutôt impliqués dans les mécanismes motivationnels, de la mémoire et de l'apprentissage (Routtenberg and Sloan, 1972; Brito et al., 1982). L'interaction fonctionnelle entre matrisomes et striosomes est, elle, assurée par les interneurons intrastriataux et par la modulation qu'ils exercent sur les neurones striato-fugaux (Lanciego, Luquin et al. 2012).

1.4.2.1.2 Organisation des afférences striatales

Matrices et striosomes reçoivent des afférences corticofugales glutamatergiques issues de la couche Va de différentes aires corticales (Mink, 1996; Bolam et al., 2000) à l'exception des aires visuelles et auditives primaires (Kemp and Powell, 1971^{as}; Jones et al., 1977). Ces afférences corticales sont topographiquement organisées et forment des bandes longitudinales s'étendant de la partie dorsale du noyau caudé à la partie ventrale du putamen en passant par la capsule interne (Selemon and Goldman-Rakic, 1985).

Les projections corticostriatales sensorimotrices ont été étudiées en détail notamment par le groupe de Graybiel (Selemon and Goldman-Rakic, 1985; Flaherty and Graybiel, 1991, 1993a, b; Graybiel et al., 1994). Ces auteurs ont décrit leur organisation comme un système de convergence et de divergence. En effet, l'injection de traceurs antérogrades dans les cortex moteur et somatosensoriel identifiés somatotopiquement et physiologiquement a confirmé que les projections issues d'une aire corticale se terminent de façon divergente dans plusieurs matrisomes (Selemon and Goldman-Rakic, 1985; Flaherty and Graybiel, 1991). De plus, en utilisant deux traceurs antérogrades Flaherty et Graybiel ont approfondi leurs observations sur deux points particuliers. Elles montrèrent que: 1) la somatotopie était préservée, puisque les zones striatales qui reçoivent les projections corticales sensorielles ou motrices reliées à la face sont séparées de celles recevant les projections reliées au bras ; mais aussi, 2) qu'il y a convergence des projections de plus d'une aire corticale de telle façon que les projections des aires représentant la face dans les différentes aires motrices et sensorielles se superposent. Ces

différents résultats montrent qu'il existerait au niveau des projections motrices et somatosensorielles du striatum un double patron de connectivité, convergent d'une part et divergent d'autre part (i.e. « *one-to-many & many-to-one* ») (cf figure 1.4)(Flaherty and Graybiel, 1991).

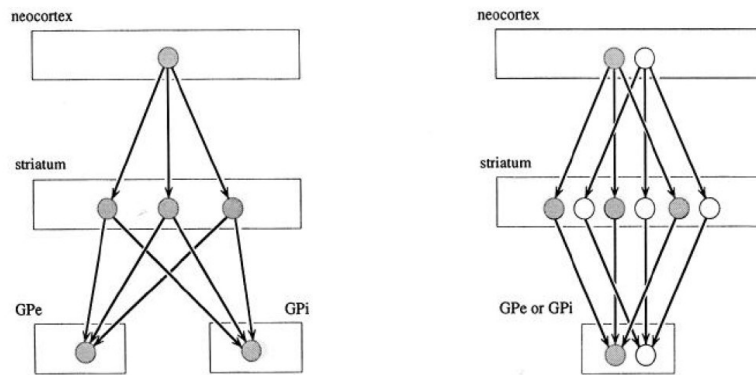


Figure 1.4 Représentation schématique du système de divergence et convergence des projections corticostriatales.

À gauche, les projections d'une partie du corps représentées en M1 ou S1 divergent pour innervent un set de matrisomes striataux qui, à leur tour, projettent et convergent sur des sites homologues dans les GPe et GPi. À droite, des sites voisins dans le cortex innervent des sets de matrisomes, qui à leur tour, convergent sur des sites voisins au sein des segments pallidaux (seule une partie du GP est représentée). Les différents sets de matrisomes peuvent interagir entre eux et avec les striosomes qui les entourent. Tiré de (Flaherty and Graybiel, 1994).

En plus des projections issues du cortex et à destination de la matrice, le striatum reçoit également les afférences provenant du thalamus et de la substance noire. Les neurones thalamostriataux sont eux aussi glutamatergiques. Ces neurones ont pour origine le complexe centromédian parafasciculaire et les noyaux intralaminaires rostraux, et de la ligne médiane du thalamus (respectivement, voies CM-Pf et non CM-Pf — striatale) pour rejoindre les MSNs striataux ainsi que les interneurons striataux (Smith et al., 2009). L'organisation anatomique et fonctionnelle des projections thalamo striatales a été caractérisée par Galvan & Smith, celles-ci ont montré que les patrons de connexions des projections thalamo striatales influenceraient la plasticité nécessaire à l'apprentissage de nouvelles habitudes lors des mouvements dirigés vers un but (i.e. goal-directed) (Smith et al., 2009; Galvan and Smith, 2011; Bradfield et al., 2013). Le système nigrostriatal est composé de neurones dopaminergiques, et est impliqué dans le mécanisme de la récompense et du renforcement (Doya, 1999; Schultz, 2004; Obeso and Lanciego, 2011; Lanciego et al., 2012). Les projections issues de la SNc sont aussi fortement impliquées dans la maladie de Parkinson puisque la diminution du nombre de neurones

dopaminergiques est responsable des signes cliniques retrouvés chez les patients parkinsoniens (Mink, 1996; DeLong and Wichmann, 2007; Obeso and Lanciego, 2011; DeLong and Wichmann, 2015).

Les afférences dopaminergiques striatales terminent préférentiellement sur les troncs des épines dendritiques alors que les afférences corticales projettent sur la tête de ces mêmes dendrites (Smith and Bolam 1990). Cette disposition suggère que les signaux dopaminergiques pourraient par des mécanismes de « *long-term potentiation* » (LTP) et « *depression* » (LDP) moduler les signaux corticaux (Mink, 1996). Les terminaisons dopaminergiques innervent la matrice et exercent un effet facilitateur sur les MSNs contenant les récepteurs D1R, connus pour projeter vers le GPi (voie directe), mais aussi un effet inhibiteur sur les MSNs contenant les récepteurs D2R qui projettent vers GPe (Gerfen et al., 1990) (voie indirecte) (Mink, 1996; Lanciego et al., 2012).

Le STN est l'autre structure d'entrée des NGCs. Situé ventralement par rapport à zona incerta et rostralement par rapport à la substance noire (Lanciego et al., 2012). Il reçoit des signaux descendants, excitateurs et glutamatergiques des aires motrices du cortex cérébral, et plus particulièrement de M1 et de SMA (Monakow et al., 1978; Kita, 1994; Nambu et al., 1996; Nambu et al., 1997). Ces afférences corticales sont ségréguées puisque les neurones de la partie ventromédiale traitent les informations associatives issues du cortex préfrontal, alors que les neurones dorsolatéraux traitent les informations sensorimotrices issues du cortex primaire et supplémentaire (Parent and Hazrati, 1995). Le STN est somatotopiquement organisé puisque les fibres du cortex moteur primaire liées à la jambe, au bras et à la face sont représentées dans les parties latérales et latéro médianes du STN (Nambu et al., 1996; Nambu, 2011). Le STN projette des signaux glutamatergiques en direction du GPe, du GPi/EN, des SNpr et SNc (Smith and Bolam, 1990; Mink, 1996). Il est réciproquement connecté avec le GPe duquel il reçoit des signaux GABAergiques, et reçoit aussi des signaux cholinergiques issus du PPN (Jackson and Crossman, 1983; Lavoie and Parent, 1994^a), dopaminergiques de la SNc (Lavoie and Parent, 1994^b) et glutamatergiques du CM-Pf du thalamus (Sugimoto and Hattori, 1983^a; Sugimoto et al., 1983^b; Watson et al., 2019).

1.4.2.2 Les noyaux de sortie des NGCs

1.4.2.2.1 Organisation des GPi et SNpr

Le GPi et la SNpr sont des structures plus petites que le striatum et constituent les noyaux de sortie des NGCs. Ces deux noyaux partagent les mêmes propriétés cyto- et chimioarchitecturales ainsi que certaines efférences et afférences communes, raisons pour lesquelles ils seront considérés ensemble. À l'image des noyaux d'entrée dont ils reçoivent les efférences (i.e. putamen et noyau caudé respectivement), ils sont séparés l'un de l'autre au cours de leur développement par la capsule interne (Mink, 1996; Lanciego et al., 2012).

Le GPi et la SNpr sont composés de neurones inhibiteurs GABAergiques qui déchargent de façon tonique et à haute fréquence (Mink, 1996) en projetant vers leurs cibles thalamiques, pédonculopontines, colliculaires et habénulaires (Mink, 1996; Lanciego et al., 2012). Tous deux reçoivent les MSN striataux ainsi que les projections issues du GPe (Mink, 1996; Bolam et al., 2000). Le noyau STN projette lui aussi vers les noyaux pallidaux et la substance noire (Nauta and Cole, 1978; Lanciego et al., 2012), mais à l'inverse des signaux striataux les projections issues du STN sont excitatrices et glutamatergiques.

Dans ces deux structures comme dans tout le circuit moteur, la somatotopie est préservée (Nambu, 2011). Le laboratoire de Parent a analysé en détail l'organisation des projections dans les NGCs et a montré que le territoire moteur du striatum projetait vers les deux tiers ventraux de la partie caudale du GPe et du GPi et que les aires orofaciales et des pattes avant et arrière étaient plutôt localisées le long d'un axe ventrodorsal (Smith and Parent, 1986; Parent, 1990) (cf. figure 1.5). De plus, en comparaison avec les projections issues de M1, celles issues de la SMA sont-elles aussi présentes le long d'un axe ventrodorsal, mais situées plus rostralement et dorsalement (Nambu, 2011) (cf. figure 1.5) ? En ce qui concerne la SN, le territoire moteur du striatum projette vers le tiers dorsal de la SNpr (cf. figure 1.5), alors que les neurones de la partie dorsolatérale répondent plutôt à la stimulation des neurones corticaux contenus dans l'aire orofaciale M1 ainsi qu'aux mouvements actifs ou passifs de la même région (Nambu, 2011). Il a été avancé que, chez le singe, la face et les yeux sont représentés dans la SNpr et le corps et les membres dans le GPi (DeLong et al., 1983; Georgopoulos et al., 1983a).

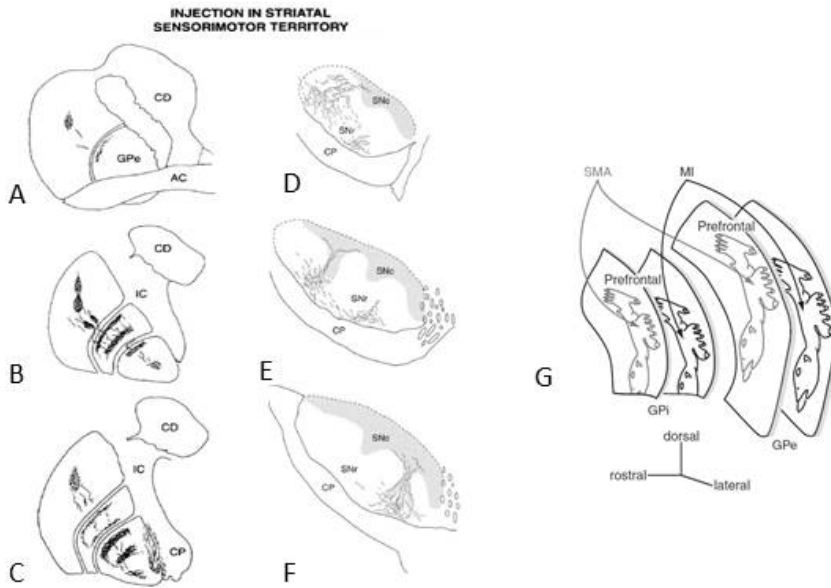


Figure 1.5 Distribution des projections striopallidales et somatotopie du pallidum

En A, B et C sont respectivement représentées des coupes frontales à travers le tiers rostral (A), médian (B) et caudal (C) du complexe striopallidal chez le singe écreuil, comparant la distribution des fibres marquées antérogrades (lignes sinueuses) résultant d'injections de PHA-L (zones pointillées) dans les territoires striataux sensorimoteurs (A-C). En D, E et F sont représentées les mêmes coupes frontales, mais à travers la substance noire, et qui compare la distribution des fibres marquées antérograde résultant des injections de PHA-L (« *phasoleus leucoagglutinine* ») dans les territoires striataux sensorimoteurs (D-F). Les projections pallido- et nigrothalamiques sont différenciées. Les premières rejoignent les territoires densi et parvicellulaires (VAdc& VApc) des noyaux ventro antérieurs du thalamus moteur, alors que les secondes innervent ses parties antérieures (VAmc) (Ilinsky and Kultas-Ilinsky 1987, Percheron, Francois et al. 1996). En G sont représentées les projections issues de M1 et de la SMA dans les GPe et GPi. La somatotopie dans le territoire SMA est située rostr dorsalement à celle du territoire de M1. Le tiers dorsal du GPe/GPi est occupé par le territoire préfrontal. (tiré de (Parent and Hazrati, 1995), 5A-F et 5G de (Nambu, 2011).

1.4.2.2.2. Les afférences pallidales et l'intégration de l'information

Comme nous venons de le voir, l'organisation des projections striopallidales est bien documentée, mais les moyens par lesquels les informations sont intégrées sont controversés. Certains groupes de recherche supportent l'idée d'une organisation somatotopique parallèle, formée de voies ségréguées à travers tout le circuit moteur (Groenewegen et al., 1990; Alexander and Crutcher, 1990^a; Hazrati and Parent, 1992; Groenewegen and Berendse, 1994). Ils proposent que l'intégration fonctionnelle se fasse grâce à des subdivisions dans les boucles qui sélectivement favoriseraient différents aspects du traitement du signal moteur. Cette intégration

se fonderait moins sur la convergence spatiale de voies fonctionnelles disparates que sur la coïncidence temporelle du traitement du signal, dans les voies dont la ségrégation est plutôt strictement maintenue (Alexander and Crutcher, 1990^a). D'autres groupes ont montré la convergence des afférences striatales dans le GP (Percheron et al., 1984; Flaherty and Graybiel, 1993a), ce qui suggère qu'il s'agirait du lieu d'intégration des différents circuits NGCs-thalamocorticaux (i.e. connexions intra-striatales), nécessaires à la production d'une tâche motrice cohérente (Goldman-Rakic and Selemon, 1990; Percheron and Filion, 1991).

Joel et Wiener apportent un troisième point de vue rassemblant les alternatives sous leur hypothèse de circuit séparé « *split circuit* » (Joel and Weiner, 1994) (Figure 1.6). Pour ce faire, ils ajoutent à l'hypothèse de Percheron et Filion, dans laquelle le striatum intègre les signaux convergents reçus de deux aires corticales différentes (p. ex. A et B), l'hypothèse de ségrégation des circuits, dans laquelle les signaux issus d'une aire corticale A cheminent par une aire striatale, pallidale et thalamique A pour retourner vers cette même aire corticale A.

Celui-ci suggère deux cas de figure. D'un côté, l'aire striatale A recevant les projections corticales A va projeter vers des structures B et C dans tout le circuit sous-jacent, sans rejoindre l'aire de départ (colonne de gauche, Fig 1.6). L'autre cas de figure veut qu'une aire corticale A projette vers les aires striatale A&B, chacune d'entre elles poursuivant le circuit pour se rendre jusqu'à l'aire corticale de départ et une aire corticale différente (i.e. colonne de droite). Ce faisant, il regroupe le circuit ségrégué (A-A-A) et celui de l'intégration striatale et corticale (A-B&C) (Joel and Weiner, 1994).

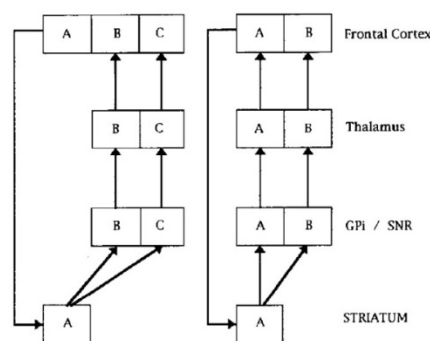


Figure 1.6 Représentation schématique du split-circuit NGCs-thalamocortical.

Le circuit part d'une aire corticale (A) qui projette vers une aire striatale (A) distincte, elle aussi. Celle-ci projette vers le GPi et la SNpr (B et C ou C et B) qui, via les aires thalamiques rejoint deux aires corticales différentes. À

gauche : Le split-circuit contient deux voies ouvertes strio-fronto-corticales se terminant chacune dans une aire frontocorticale différente (B et C) et dont aucune n'est la source du signal d'entrée fronto-cortical. À droite : Le split-circuit contient une voie strio-fronto-corticale fermée qui entre de nouveau dans l'aire fronto-corticale qui est la source des projections fronto-cortico-striatales (A), et une voie strio-frontocorticale ouverte qui se termine dans une aire frontocorticale différente (B). Le terme circuit fermé est retenu pour une portion du split-circuit formé par la voie strio-frontocorticale rééminente et sa projection frontocortico-striatale. Tiré de (Joel and Weiner, 1994)

1.4.2.2.3 Les afférences pallidales et nigrales

Les projections pallidales et nigrales sont GABAergiques inhibitrices et divergentes (Kuo and Carpenter, 1973). Elles projettent pour environ 70 % vers le thalamus et notamment vers les noyaux ventrolatéraux et ventroantérieurs (Kim et al., 1976; DeVito and Anderson, 1982; Ilinsky and Kultas-Ilinsky, 1987) qui à leur tour, projettent vers le cortex et notamment vers M1 et la SMA (Hoover and Strick, 1993; Jinnai et al., 1993; Middleton and Strick, 2000a; Sakai et al., 2002). Les GPi ou son équivalent félin, le noyau entopédonculaire (EN), projette pour 20 % vers le complexe parafasciculaire et l'habenula latérale (Filion and Harnois, 1978; Harnois and Filion, 1982). Le GPi projette aussi vers les noyaux pédonculopontins et la région mésencéphalique locomotrice (Garcia-Rill et al., 1983; Garcia-Rill, 1986; Mink, 1996), eux-mêmes projetant vers la formation réticulaire ponto médullaire (PMRF) et la voie réticulospinale (RST) (Rolland et al., 2011). Ces deux structures étant impliquées dans l'activité locomotrice et le mouvement d'atteinte, ceci suggère que le GPi pourrait également être impliqué dans ces deux comportements moteurs.

1.4.2.2.4 Les noyaux intrinsèques des NGCs

Le GPe, partie externe du globus pallidus, forme avec le GPi le complexe pallidal. Il est entouré des lames médullaires latérale et médiale qui le séparent du putamen et du GPi respectivement. Le GPe et le GPi sont tous les deux composés de neurones GABAergiques. Le GPe reçoit les projections GABAergiques inhibitrices des MSN striataux ainsi que les projections du STN avec lequel il est réciproquement connecté. Les projections du STN vers le GPe sont excitatrices glutamatergiques et convergentes, mais sont moins nombreuses (Parent and Hazrati, 1993) que les projections issues du GPe qui leur répondent, et qui, elles, sont GABAergiques et inhibitrices (Rouzaire-Dubois et al., 1980). Cette réciprocity suggère que le GPe n'est pas un simple relai entre le striatum et le STN (Joel and Weiner, 1997; Nambu, 2004). Le GPe projette des signaux GABAergiques et inhibiteurs, la majorité d'entre eux se dirige vers le STN

(Rouzaire-Dubois et al., 1980) et le reste des afférences se dirige vers le GPi (Bolam and Smith, 1992). Le fait que le GPe inhibe directement le GPi ou indirectement, via STN, suggère que le GPe peut s'opposer, limiter ou amplifier les effets des projections striatales vers le GPi (Alexander and Crutcher, 1990^a)

La SNc est une structure faite de larges cellules contenant de la dopamine. Elle reçoit des afférences GABAergiques et inhibitrices de la part des striosomes (Graybiel, 1990) et du STN (Mink, 1996; Bolam et al., 2000) et projette en particulier vers les noyaux striaux (Hedreen and DeLong, 1991). Ces projections dopaminergiques ont un rôle important dans le contrôle moteur, car elles moduleraient les signaux cortico-striaux (Mink, 1996; Lanciego et al., 2012). Ces projections nigrostriales sont à la base des différentes hypothèses de fonctionnement et de dysfonctionnement des NGCs que nous détaillerons dans les prochains paragraphes.

1.4.3 Organisation fonctionnelle et hypothèses de fonctionnement des NGCs

1.4.3.1 Organisation fonctionnelle des NGCs

La base du modèle de fonctionnement des NGCs réside dans l'organisation des projections striopallidales qui, par des connexions directes ou indirectes, ont une action opposée sur le GPi et le signal de sortie des NGCs (Albin et al., 1989; DeLong, 1990) (cf Figure 1.7.). D'un côté, l'activation des neurones striaux (MSNs) à récepteurs D1 et GABAergiques (i.e. voie directe) va inhiber l'activité tonique et induire une pause dans la fréquence de décharge pallidale dans le GPi. Par conséquent, le thalamus sera désinhibé, ce qui mènera à une activation des cellules cibles corticales et à la production du mouvement. D'un autre côté, l'activation des MSNs à récepteurs D2 (i.e. voie indirecte) va inhiber les neurones du GPe. Ceux-ci vont désinhiber le STN, ce qui excitera alors les neurones du GPi, augmentant ainsi l'inhibition produite sur les cellules cibles thalamiques, limitant ainsi l'activité corticale et donc la production du mouvement (Mink, 1996; Bolam et al., 2000; Lanciego et al., 2012) (cf. Figure 1.7). En d'autres mots, puisque la pause dans la décharge neuronale des NGCs est associée à la survenue d'une action alors que les décharges sont associées à l'arrêt du mouvement, les voies directe et indirecte sont alors vues comme un système de projections fonctionnelles opposées qui, respectivement, faciliteront ou inhiberont les mouvements.

Mink propose d'ailleurs un modèle dans lequel les NGCs, par l'intermédiaire de sa couche de sortie (i.e. Gpi), inhibent les mécanismes posturaux pour permettre l'exécution du mouvement (Mink, 1996). Lors d'un mouvement, un certain nombre de patrons moteurs doivent être maintenus pour permettre ledit mouvement, mais une multitude d'autres doivent être désactivés pour les empêcher d'interférer avec le patron d'exécution du mouvement désiré. Par exemple en position debout, certains mécanismes agissent ensemble pour maintenir la posture érigée du corps. Ainsi, pour permettre le mouvement d'un membre, les mécanismes posturaux de ce membre doivent être désactivés pour permettre le mouvement, mais ceux du reste du corps doivent être maintenus. Une fois le mouvement terminé, les mécanismes ayant participé à l'exécution du mouvement désiré sont désactivés et les mécanismes qui président à la posture du membre sont restaurés (Mink, 1996).

L'équipe de Kreitzer a par exemple démontré, chez la souris transgénique, que la stimulation optogénétique des neurones du striatum dorsomédial engendrait des altérations dans la régulation de l'activité motrice (Freeze et al., 2013). En effet, la stimulation des neurones de la voie directe inhibait l'activité de décharge des neurones de la SNpr, facilitant ainsi la production et l'initiation du mouvement. À l'inverse, la stimulation optogénétique de la voie indirecte augmentait l'activité de décharge de ces mêmes neurones induisant alors une diminution de l'activité motrice (Kravitz et al., 2010; Freeze et al., 2013).

Parallèlement aux voies directe et indirecte, il a été décrit par Nambu une troisième voie de communication dans le circuit moteur. Celle-ci, appelée voie hyperdirecte, fait intervenir des projections directes cortico-sous-thalamiques. Cette voie de transmission, plus rapide, pourrait court-circuiter les voies directe et indirecte dans le but de soutenir l'exécution du programme moteur sélectionné (Nambu et al., 2002³¹; Nambu, 2004). En effet, lorsqu'un mouvement volontaire est sur le point d'être initié par le cortex, un 1^{er} signal est transmis par la « voie hyper directe » qui inhibe de grandes zones du thalamus et du cortex cérébral liées au programme moteur sélectionné et aux programmes concurrents. Ensuite, un 2^e signal est envoyé par la voie « directe » pour désinhiber ces cibles, et assurer l'activation du seul programme moteur sélectionné. Finalement, un troisième signal est envoyé à travers la voie « indirecte » pour inhiber fortement leurs cibles et empêcher l'exécution des patrons moteurs concurrents.

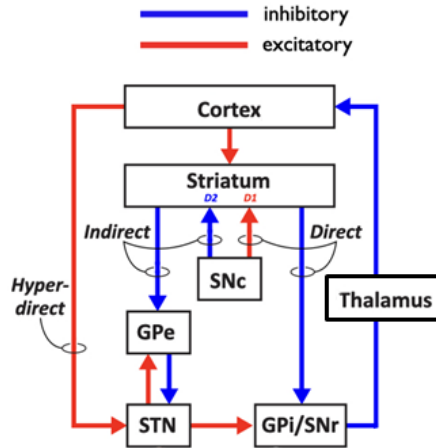


Figure 1.7 Organisation fonctionnelle des noyaux gris centraux.

Basé sur le modèle proposé par Albin et al., le signal global de sortie des NGCs est déterminé par la balance entre la voie directe qui implique les connexions inhibitrices et « directes » de la voie strionigrale et la voie indirecte qui implique des relais par les globus pallidus externe (GPe) et noyau sous-thalamique (STN). Si le but de la première est de favoriser le comportement moteur désiré, le but de la seconde est de supprimer les comportements moteurs compétitifs. La balance entre ces deux voies est régulée par les signaux dopaminergiques afférents en provenance de la substance noire, partie compacte (SNc), et qui agissent sur les récepteurs dopaminergiques D1 et D2. D'un côté, la voie directe en inhibant la décharge tonique pallidale va, par l'intermédiaire des neurones striataux (MSNs) à récepteurs D1, désinhiber le thalamus puis le cortex et donc faciliter le mouvement désiré tout en désinhibant les mécanismes de maintien de la posture. D'un autre côté, l'activation des neurones striataux à récepteurs D2 de la voie indirecte va inhiber le Gpe. Celui-ci diminuera son inhibition sur le STN, ce qui aura pour effet d'exciter le GPi et donc d'inhiber le thalamus et le cortex. Ceci aura pour effet d'inhiber la production de patrons de mouvements compétitifs. Dans cette figure est également représentée la voie hyperdirecte suggérée par Nambu. Plus rapide, cette voie fait intervenir des projections excitatrices directes cortico-sous-thalamiques qui ont pour but de soutenir l'exécution du programme moteur sélectionné en facilitant l'inhibition pallido-thalamique. Figure avec permission Brian Lau, PhD, Team experimental neurosurgery, Institut du cerveau Paris Brain Institute.

1.4.3.2 Maladies induites par le dysfonctionnement des NGCs

De nombreuses observations cliniques indiquent que certains troubles du mouvement de type hypokinétique (i.e. maladie de Parkinson, PD) ou hyperkinétique (i.e. chorée et ballisme) signent des dysfonctions du circuit moteur du réseau des NGCs provoquant différentes formes d'activités motrices stéréotypées (DeLong and Wichmann, 2007).

1.4.3.2.1 Les atteintes hypokinétiques

La maladie de Parkinson (PD) est une maladie neurologique progressivement dégénérative associée à une dégénérescence des neurones à dopamine de la SNc (Braak et al., 2003). Elle se caractérise par une atteinte du mouvement sous la forme d'une triade (i.e.

bradykinésie ou akinésie, tremblement de repos et rigidité musculaire) (Grabli, 2017). Les patients atteints souffrent aussi de troubles posturaux évoluant dans des stades plus tardifs vers une démarche festinante et un enrayement cinétique à la marche (i.e. freezing of gait, FOG) (Nutt et al., 2011). La lenteur des mouvements du PD est souvent associée à une diminution de l'activité musculaire (Hallett and Khoshbin, 1980; Barbarulo et al., 2007) et des co-contractions excessives des muscles agonistes et antagonistes pendant le mouvement (Hayashi et al., 1988) ou au repos (Berardelli et al., 1983). Les symptômes de PD sont le plus souvent attribués à un manque d'inhibition du striatum sur le GPi (voie directe) du fait d'une déplétion en dopamine des récepteurs D1r (Mink, 1996). Cette trop faible inhibition du GPi diminuerait la possibilité de relâcher sélectivement le frein sur le thalamus nécessaire à la production du mouvement (Obeso et al., 2008). À ce dérèglement de la voie directe s'ajoutent des dysfonctions de la voie indirecte. Celle-ci aurait une activité augmentée menant à une inhibition accrue du GPe, une désinhibition du STN, et subséquemment, une augmentation de l'excitation du GPi ayant pour effet potentiel de permettre la production des différents patrons de mouvements concurrents (DeLong and Wichmann, 2007).

1.4.3.2.2. Les atteintes hyperkinétiques

Parmi ces troubles, on trouve la chorée et l'hémiballisme, deux atteintes caractérisées par des mouvements anormaux et involontaires. L'hémiballisme est une atteinte plutôt rare caractérisée par des mouvements violents, involontaires et de grandes amplitudes des quatre membres (Grandas, 2011). L'hémiballisme est en rapport avec une atteinte chirurgicale iatrogène, un trouble métabolique (hyperglycémie non cétonique) ou vasculaire focale du STN (Moersch, 1939) qui provoquent une diminution du signal de sortie inhibiteur du GPi à destination du thalamus (Hamada and DeLong, 1992; Suarez et al., 1997; Wichmann et al., 2017). La chorée, quant à elle et malgré des symptômes assez semblables (i.e. mouvements saccadés et aléatoires des membres, du tronc du cou ou de la face), est le plus souvent d'origine génétique et implique le striatum (Hermann and Walker, 2015).

1.4.4 Contributions du globus pallidus au mouvement

1.4.4.1 Les études de lésions

Les études menées sur l'animal ont permis une meilleure compréhension de la contribution des NGCs aux mouvements en examinant les effets des ablations, altérations et inactivations de parties spécifiques du réseau des NGCs sur le mouvement. L'endommagement du GP a, par exemple, fourni d'importantes informations sur sa fonction, suggérant que certains paramètres (i.e. amplitude, patron du mouvement, temps de réaction et de réalisation du mouvement) sont altérés.

1.4.4.1.1 Hypokinésies, temps de mouvement et temps de réaction

De nombreuses études ont montré que les lésions expérimentales (i. e. acide kainique et muscimol, respectivement) sur les deux segments pallidaux avaient des conséquences importantes sur le temps de réalisation du mouvement (MT), mais pas véritablement sur le temps de réaction (RT), suggérant que le GP (et par voie de conséquence les NGCs) n'est pas impliqué dans le temps de réaction (Hore and Vilis, 1980; Beubaton et al., 1981; Horak and Anderson, 1984; Mink and Thach, 1991^c; Kato and Kimura, 1992).

Chez le chat, Amalric et al. ont réalisé des injections de bicuculline dans le GP et l'EN (équivalent chez le chat des GPe et GPi, respectivement) dans une tâche de relâchement du levier (Amalric et al., 1994). Le blocage des récepteurs GABA interrompt l'inhibition striopallidale et l'injection dans l'EN (i.e. GPi) provoque les mêmes effets que chez le singe (Mink and Thach, 1991^c; Kato and Kimura, 1992), à savoir un ralentissement du mouvement. Cependant, et contrairement au singe, l'injection dans le GP (i.e. GPe) n'a pas engendré d'effets significatifs (Amalric et al., 1994).

Si ces différents groupes s'accordent sur l'augmentation du MT consécutivement à la lésion, ils divergent quant au mécanisme sous-jacent. Pour certains d'entre eux, c'est la co-contraction des muscles fléchisseurs et extenseurs du coude et du poignet qui cause de la rigidité dans le bras et provoque une augmentation du MT (Hore and Vilis, 1980; Mink and Thach, 1991^c; Kato and Kimura, 1992). Cette co-contraction résulterait de l'interruption de l'inhibition tonique pallido-thalamique, ce qui entrainerait une activité désordonnée des neurones

thalamiques et provoquerait des bouffées de contraction musculaire aléatoires (Mink and Thach, 1991^c; Kato and Kimura, 1992). Quant à la rigidité, celle-ci serait aussi provoquée par le manque d'inhibition pallidale sur les mécanismes de la posture produits par le tronc cérébral et interférerait avec le mouvement volontaire. Ces deux propositions sont regroupées dans l'hypothèse de sélection de l'action, qui deviendrait déficitaire consécutivement à l'inhibition du GPi (Mink, 1996).

Les autres groupes n'ont cependant pas retrouvé de co-contractions lors de leurs expériences d'inactivation du GPi (uniquement) (Beaubaton et al., 1981; Wenger et al., 1999). Comparer les effets de lésions entre GPe et GPi suggère que seule l'inactivation du GPe produit une co-contraction musculaire (Hore and Vilis, 1980; Kato and Kimura, 1992). Beaubaton et al. ont observé lors de leurs expériences, un nombre d'échecs plus important dans l'atteinte de la cible suite au blocage de l'activité du GPi. Ils proposèrent alors que, consécutivement à l'inactivation du GPi, l'augmentation du MT soit due à une perte de précision dans le mouvement (Beaubaton et al., 1981). Ces résultats sont similaires à ceux de Kato et Kimura, qui ont, eux, noté que le blocage du GPi cause des mouvements de dysmétrie, avec une amplitude et une vitesse importantes dans les premiers temps du mouvement, rendant difficile pour l'animal de freiner la vitesse du mouvement et d'ajuster alors convenablement son bras sur la cible (Kato and Kimura, 1992).

Notons qu'en ce qui a trait au patron de mouvement et bien que les expériences de lésions et inactivations du GP induisent une augmentation du temps nécessaire à la réalisation du mouvement, le patron séquentiel d'activation des muscles et la stratégie cinématique du mouvement (direction et angles des articulations) qu'exécute chaque animal, ne sont pas modifiés (Horak and Anderson, 1984).

1.4.4.2 Les études par microstimulations

Certaines expériences de microstimulations nous renseignent aussi sur le rôle du GPi sur le temps de réalisation du mouvement. En effet, Horak et Anderson ont microstimulé les neurones du GPi dans différentes fenêtres temporelles autour de l'exécution d'un mouvement d'atteinte visuo guidé. Ceci leur a permis de distinguer qu'un train de stimulation de 100ms intervenant entre -200 et -50ms avant l'initiation du mouvement, augmentait la durée de celui-ci

(Anderson and Horak, 1985). Cet allongement dans la durée était significativement plus important quand la stimulation s'étalait de -150ms à -50ms avant le début du mouvement, c'est-à-dire quand elle coïncidait avec l'initiation et l'augmentation progressive de l'activité EMG nécessaire à l'exécution du mouvement d'atteinte. La connectivité fonctionnelle permise par la microstimulation suggère, selon les auteurs, que les noyaux gris centraux sont impliqués au début de l'activité motrice et ont un rôle dans l'augmentation progressive du signal EMG nécessaire à la réalisation du mouvement (Anderson and Horak, 1985).

1.4.4.3 Caractéristiques de décharge du pallidum pendant une tâche motrice

À un niveau plus spécifique, les études par enregistrement unicellulaire nous fournissent des informations sur la relation entre la décharge neuronale et le mouvement. En effet, cela nous permet, avec une excellente résolution spatiotemporelle, d'examiner et corrélérer l'activité de décharge d'une cellule avec les différents paramètres du mouvement lors des différentes étapes de la tâche (Lemon, 1984). Ces études ont montré un changement d'activité relié aux mouvements incluant leur direction et amplitude.

1.4.4.3.1 Enregistrements unicellulaires pendant le mouvement

Lors d'une tâche motrice, les caractéristiques de décharges des neurones du GPe et du GPi sont comparables. De Long et al. ont, parmi d'autres, montré que dans le GPe et le GPi, 88 % et 82 % des neurones modifiaient respectivement leurs décharges. Même si la littérature met l'accent sur la cessation de la décharge du GPi en rapport avec le mouvement, les études montrent qu'environ 70 % augmentaient leurs décharges en relation avec le mouvement quand 30 % les diminuaient (DeLong, 1971; Georgopoulos et al., 1983a; Anderson and Horak, 1985). Plus spécifiquement, les neurones déchargent de façon tonique lors du maintien de la posture et montrent une diminution (ou une augmentation) phasique de leurs décharges lors du mouvement (Mink, 1996). Mink et Thach suggèrent donc qu'une majorité des neurones augmentent leur fréquence de décharge pour inhiber le thalamus et ainsi permettre l'inhibition des réflexes posturaux et des patrons moteurs compétitifs, alors qu'une minorité des neurones diminuent leur activité pour ainsi effectuer une désinhibition locale et sélective du thalamus et permettre l'activation du patron musculaire du mouvement désiré (Mink and Thach, 1991^a, 1991^b, 1991^c; Mink, 1996). Ils suggèrent également que ce paradigme permet au GPi de sélectionner le patron

d'activité nécessaire à l'exécution du mouvement (voir plus bas section « Hypothèse de fonctionnement des NGCs »).

Turner et Anderson ont mené une série d'expériences dans laquelle ils ont confirmé l'augmentation de la décharge d'une majorité de neurones du pallidum lors du mouvement. Ils ont cependant montré à 93 % des cas que dans le GPi, les cellules présentaient une réponse biphasique de type inhibition-excitation (Turner and Anderson, 1997). L'inhibition se produisait avant l'initiation et moins de 68ms (en moyenne) avant le changement EMG, alors que l'excitation se produisait après l'initiation du mouvement (Turner and Anderson, 1997). Les auteurs suggèrent qu'une même population de neurones du GPi puisse être responsable à la fois de l'inhibition et de l'excitation du thalamus en déchargeant de façon bi phasique lors du mouvement, à la différence de Mink et Thach pour qui cette fonction est permise par deux populations distinctes de neurones appartenant sélectivement à la voie directe ou indirecte (Mink, 1996).

1.4.4.3.2 Décharges pallidales et initiation du mouvement

L'un des premiers rôles attribués au NGCs était qu'ils étaient reliés avec l'initiation du mouvement (Denny-Brown and Yanagisawa, 1976; Marsden, 1987). Largement inspirée des manifestations cliniques présentées par les parkinsoniens, la théorie voulait que la pauvreté et la lenteur de leurs mouvements signent une incapacité à initier le mouvement, alors que les mouvements involontaires des patients atteints de chorée ou d'hémiballisme sont dus à un relâchement du contrôle moteur habituellement exercé par des NGCs sains (Mink, 1996). Par la suite, plusieurs études lésionnelles montrèrent que les modifications de décharge ne sont pas compatibles avec l'initiation du mouvement (Horak and Anderson, 1984; Inase et al., 1996). Par exemple, Turner et Anderson rapportent une décharge neuronale qui certes précède le début du mouvement, mais qui se superpose avec la modification la plus précoce du signal EMG (Turner and Anderson, 1997). D'autres études ont montré que la majorité des neurones dans le putamen (Alexander, 1987; Alexander and Crutcher, 1990^b; Romo et al., 1992), le noyau caudé (Hikosaka et al., 1989; Romo et al., 1992) et le GP (Mink and Thach, 1991^b; Mink, 1996) commençaient à décharger après les premiers changements de l'activité EMG voire après le début du mouvement, excluant un rôle quelconque des NGCs dans l'initiation du mouvement.

Peu d'études ont enregistré dans les NGCs une modification d'activité spécifique pendant la phase de préparation du mouvement. Schultz et Romo ont enregistré l'activité neuronale dans le striatum antérieur dans une tâche d'atteinte (i.e. « go-no go delayed task »), et ont montré que 12 % des neurones enregistrés modifiaient leur décharge en préparation du mouvement. Celle-ci augmentait lentement à partir du « *cue signal* » puis restait élevée pour diminuer brutalement lors du signal indiquant le mouvement à réaliser (Schultz and Romo, 1992). Par la suite, Jaeger a enregistré l'activité striatale (identique à celle décrite par Schultz) et l'activité pallidale dans une tâche d'atteinte (Jaeger et al., 1993). En comparaison avec les patrons d'activités striataux, une même proportion de neurones pallidaux (i.e. environ 10 % [n= 28/216]) modifiaient leur activité en préparation du mouvement. Cependant, à mesure que le signal « go » approchait, un nombre croissant de neurones (n=10) était activé, suggérant que les neurones pallidaux participent à la préparation du mouvement voire à la représentation du temps séparant l'exécution du mouvement. Selon ces auteurs, l'activité pallidale permettrait ainsi l'optimisation de la préparation motrice, plutôt que l'initiation du mouvement en tant que telle (Jaeger et al., 1993).

À notre connaissance, seule une étude a enregistré l'activité de décharge pallidale en rapport avec l'initiation du mouvement chez le chat (Cheruel et al., 1994). Les auteurs y décrivent que 60 % des neurones enregistrés modifient leur décharge en préparation du mouvement et concluent que les neurones des NGCs sont responsables de l'initiation du mouvement. Il est cependant important de noter que les auteurs ne différencient pas préparation et initiation du mouvement (celle-ci induisant une relation temporelle adéquate entre modification de l'activité neuronale et EMG), que leur tâche d'atteinte est différente (i.e. le chat doit relâcher et non appuyer sur un levier) et qu'aucun signal EMG n'est enregistré, rendant l'interprétation des données indirecte et plus difficile (Cheruel et al., 1994).

1.4.4.3.3 Décharges pallidales et types de mouvement

En continuité avec les résultats des expériences de lésions, les différents groupes ayant enregistré les neurones pallidaux ont montré que les décharges cellulaires étaient en rapport à plus de 82 % avec le mouvement du bras controlatéral, alors que les neurones restants déchargeaient uniformément, quel que soit le bras en mouvement (DeLong, 1971; Brotchie et al., 1991). DeLong et al. ont par exemple enregistré l'activité pallidale chez le singe dans une tâche

d'alternance de flexion-extension. Ils ont montré que, dans les cellules montrant une relation avec le bras controlatéral, environ 20 % des cellules étaient reliées avec une phase particulière du mouvement (i.e. flexion du bras ou traction sur le manipulandum et extension ou poussée sur le manipulandum). Sterio et al. ont observé chez l'humain la même relation pour les phases du mouvement (Sterio et al., 1994).

Mink et Thach ont aussi enregistré l'activité des GPe et GPi, mais dans différents types de mouvements (i.e. balistiques, en rampe et sinusoïdaux, et ce, avec ou sans guidage visuel). Ils ont montré que les neurones pallidaux déchargeaient plus particulièrement lors des mouvements balistiques et lors de tâches visuoguidées en comparaison avec les mouvements sinusoïdaux et auto-initiés (i.e. sans indice visuel) (Mink and Thach, 1991^a).

Les résultats de ces trois équipes suggèrent qu'il existe une relation spécifique entre activité pallidale et mouvement, puisque la majorité des neurones enregistrés sont reliés au mouvement d'un seul membre et présentent différents patrons de décharge en fonction du type de mouvement effectué.

1.4.4.3.4 Décharges pallidales et direction du mouvement

La corrélation entre activité neuronale et direction du mouvement a été établie chez le singe dans différentes parties du circuit moteur cortico-baso-cortical. Il a par exemple été montré dans le cortex (Georgopoulos et al., 1983b; Kalaska et al., 1983) et le striatum (Turner and DeLong, 2000) que la modification de la décharge neuronale possédait une courbe d'affinité (i.e. « tuning curve ») en fonction de la direction du mouvement. Suite aux travaux de DeLong, plusieurs équipes ont cherché la présence d'une préférence directionnelle dans les neurones pallidaux.

Mitchell, Brotchie et Georgopoulos ont observé dans une tâche de flexion-extension pour les deux premiers et flexion-extension ou abduction-adduction pour le dernier, que la fréquence de décharge variait en rapport avec le mouvement, sans pour autant observer de préférence directionnelle dans l'une des deux directions étudiées (Georgopoulos et al., 1983a; Mitchell et al., 1987; Brotchie et al., 1991). Par la suite, Turner et Anderson ont approfondi ces résultats en utilisant une tâche d'atteinte avec 8 cibles équidistantes espacées de 45° chacune. Les auteurs ont là encore observé des changements dans l'activité de décharge lors du mouvement.

Cette relation concernait plutôt le GPi que le GPe, cependant aucune affinité directionnelle n'a été mise en évidence puisque les neurones déchargeaient de façon comparable dans plusieurs des huit directions proposées (Turner and Anderson, 1997). Turner et Anderson, mais aussi Inase (Inase et al., 1996), proposent que le pallidum modifie sa décharge pendant le mouvement sans avoir de rôle essentiel dans la direction de celui-ci. L'absence d'effet sur la direction du mouvement lors des expériences de lésions confirme cette hypothèse (Horak and Anderson, 1984) suggérant que le pallidum contribuerait à d'autres paramètres du mouvement.

À l'inverse de Turner, Anderson et Brotchie, certains groupes de recherche n'ont pas établi une quelconque relation entre l'activité de décharge des neurones et la direction du mouvement (Mitchell et al., 1987; Mink and Thach, 1991^a).

1.4.4.3.5. Décharges pallidales et amplitude du mouvement

La direction du mouvement n'est pas le seul paramètre qui influencerait l'activité pallidale. Certaines données ont permis de démontrer une corrélation entre l'activité de décharge et la magnitude du mouvement. Ces résultats sont en accord avec les effets sur le mouvement constatés lors de lésions ou d'inactivation du globus pallidus (Desmurget and Turner, 2008) et sont compatibles avec l'hypothèse de vigueur proposée par Turner (Georgopoulos et al., 1983a; Turner and Anderson, 1997; Turner and Desmurget, 2010), que nous développerons dans la prochaine section.

Cependant tout comme la relation liant l'activité neuronale dans le GP et la direction du mouvement, l'hypothèse selon laquelle la fréquence de décharge varie avec l'amplitude du mouvement est aussi controversée dans la littérature, puisque certaines études n'ont pas observé une telle relation lors d'enregistrement (Brotchie et al., 1991; Mink and Thach, 1991^b). Ce paradoxe est à l'origine de deux théories majeures en ce qui concerne le lien entre activité de décharge et paramètres du mouvement et plus généralement le fonctionnement des noyaux gris centraux.

1.5 Hypothèses de fonctionnement des NGCs

Bien que ces expériences fournissent des informations potentielles sur la relation entre les structures et les mouvements, elles laissent toujours ouverte la question de savoir quelle

est la fonction principale des NGCs dans le contrôle du mouvement. Au fil des ans, deux grandes théories ont trouvé une place dans notre compréhension actuelle de la fonction des NGCs.

La première doit beaucoup au travail de Thach et Mink. Elle est basée sur les résultats des expériences d'enregistrement et d'inactivation du pallidum, ainsi que sur la nature des connexions dans la circuiterie des NGCs (Mink and Thach, 1991^a, 1991^b, 1991^c; Mink, 1996).

Dans une série d'enregistrements de l'activité de décharge des GPe et GPi, les auteurs ont confirmé que 70 % des neurones augmentaient leur activité de décharge en rapport avec le mouvement quand 30 % la diminuaient, mais aussi comme mentionné auparavant que la modification du taux de décharge était spécifique à certains mouvements (i.e. balistiques et visuoguidés). Ce faisant, le GPi serait constitué de deux populations de neurones ayant des actions opposées, par l'intermédiaire du thalamus, sur le cortex moteur et sa capacité à générer des patrons moteurs (Mink and Thach, 1991^a). Dans un second temps, ces mêmes expériences ont montré que la modification de la décharge neuronale survient après le début de la bouffée EMG et qu'il n'existait pas de relation temporelle entre ces deux signaux excluant alors un rôle des NGCs dans l'initiation du mouvement. En plus d'une absence de relation avec l'initiation, les auteurs n'ont pas démontré non plus de relation particulière entre l'activité pallidale et la direction, l'amplitude ou la vitesse du mouvement (Mink and Thach, 1991^b).

Leurs expériences lésionnelles ont, elles, montré que l'inactivation du GPi occasionnait un biais dans le mouvement vers la flexion (donc au détriment des muscles extenseurs qui permettent de sortir de la position de départ pour réaliser le mouvement d'atteinte), mais aussi qu'il devenait plus difficile de désactiver des muscles déjà engagés dans une activité musculaire (i.e. désactiver un antagoniste plus difficile que d'activer un muscle agoniste) (Mink and Thach, 1991^c).

Les résultats de ces études peuvent être intégrés dans une hypothèse globale de contribution des NGCs au mouvement (Mink, 1996). Cette hypothèse propose que le signal inhibiteur tonique des NGCs agisse comme un « frein » sur le tronc cérébral et le cortex (via le thalamus) et sur la capacité de ce dernier à générer des patrons de mouvements (i.e. générateur de patrons moteurs). Quand un patron moteur est généré par le cortex, certains neurones pallidaux qui projettent vers les générateurs de patrons moteurs concurrents vont augmenter leur taux de décharge, augmentant ainsi leur inhibition, ce qui aura pour effet d'appliquer un « frein » sur ces

générateurs de patrons moteurs. D'autres neurones de sortie des NGCs qui projettent vers les générateurs impliqués dans le mouvement souhaité vont simultanément diminuer leurs décharges, supprimant l'inhibition tonique exercée et ainsi libérer le frein du générateur souhaité. Ainsi, les mouvements sélectionnés sont activés et les postures ainsi que les mouvements concurrents sont empêchés pour éviter l'interférence avec le mouvement sélectionné (Mink, 1996).

Ce mécanisme est permis de la façon suivante (voir figure 1.8). Lors d'un mouvement, les cortex moteur, prémoteur et moteur supplémentaire envoient un signal corollaire excitateur au STN. Celui-ci projette à son tour de manière généralisée autour d'un centre fonctionnel un signal excitateur au GPi. Cette activité accrue du GPi entraîne une inhibition des mécanismes moteurs thalamocorticaux. Parallèlement à ceux envoyés au STN, les signaux corticaux sont aussi envoyés vers le striatum. Celui-ci, par ses circuits intrinsèques, transforme les entrées corticales en une sortie focalisée contexte-dépendante qui inhibe des neurones spécifiques dans le GPi (voie directe). L'entrée striatale inhibitrice est plus lente, mais plus puissante que l'entrée sous-thalamique excitatrice. Ainsi, l'activité du GPi diminuée focalement (i.e. centre fonctionnel) désinhibe sélectivement les générateurs de patrons moteurs désirés. Les voies indirectes, se rendant au GPi par le biais du GPe, entraînent une focalisation supplémentaire du signal de sortie. Le résultat net de l'activité des NGCs au cours d'un mouvement volontaire est le freinage des patrons moteurs concurrents et la libération du frein à partir des générateurs de mouvements sélectionnés (Mink, 1996).

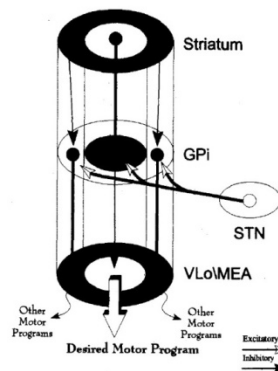


Figure 1.8 Activité du GPi en fonction des signaux striataux et sous-thalamiques.

Pendant le mouvement volontaire, les neurones STN-GPi excitateurs augmentent leur activité sur les neurones pallidaux dans un territoire entourant un centre fonctionnel. Les neurones STN-GPi inhibent le centre fonctionnel, ce

qui permet de concentrer le signal de sortie. L'activité pallidale est alors transmise au thalamus moteur (VA/VL) et au tronc cérébral (PPN) causant ainsi la désinhibition des neurones impliqués dans le programme moteur désiré et l'inhibition des neurones avoisinants impliqués dans les programmes moteurs concurrents. VA/VL : Noyaux ventro-antérieur et latéral du thalamus, PPN : Noyaux pédonculopontins. Les projections excitatrices sont indiquées par des flèches vides et les projections inhibitrices par des flèches pleines. La magnitude relative de l'activité est représentée par l'épaisseur des lignes. Tiré de (Mink, 1996).

Considérant la nature des connexions dans la circuiterie des NGCs, Nambu a au travers d'une preuve de concept, apporté du crédit au modèle de Mink. Lors d'expériences, il observe que la stimulation des aires corticales motrices occasionnait dans les neurones pallidaux (i.e. GPe et GPi) une réponse tri phasique de type excitation — inhibition — excitation tardive (Nambu et al., 2000). Bien que les latences (i.e. < 30ms) ne soient pas fonctionnellement reliées avec le mouvement, Nambu montre que le GPi reçoit deux signaux excitateurs intercalés par un signal inhibiteur. Pour Nambu, les phases d'excitations seraient dues à la voie cortico-sous-thalamique qu'il qualifie de voie hyperdirecte puisque, le blocage de l'activité du STN montre une suppression des deux patrons d'excitation des neurones pallidaux, l'inhibition traduirait, elle, le signal striatal (Nambu et al., 2002^a).

À ce jour, l'hypothèse de Mink ne fait cependant pas complètement consensus. Si Hazrati et Parent ont proposé l'existence d'un système subthalamopallidal diffus supportant Mink (Hazrati and Parent, 1992), d'autres résultats apportés par Bevan montrent que les relations anatomiques entre le STN et les deux segments pallidaux sont hautement spécifiques et topographiques, contredisant ainsi la notion de centre fonctionnel et de périphérie (Shink et al., 1996; Smith et al., 1998).

Une autre question à considérer est l'hypothèse que le système subthalamopallidal est actif avant le début du mouvement afin de créer l'excitation périphérique proposée dans ce modèle. Chez les singes, la plupart des neurones du STN déchargent au début du mouvement (Wichmann et al., 1994; DeLong and Wichmann, 2009), réduisant ainsi la probabilité que la projection corticosubthalamique soit impliquée dans la préparation des mouvements comme l'a suggéré par Mink. D'un autre côté, certaines études chez l'homme ont montré que la plupart des neurones STN sont actifs avant le mouvement chez les Parkinsoniens (Paradiso et al., 2003). En résumé, les mécanismes fonctionnels par lesquels les projections corticosubthalamiques et

corticostriatales interagissent pour réguler le comportement moteur sont complexes et nécessitent des investigations plus poussées.

On doit la deuxième théorie, dite « de vigueur » à Turner. Elle est le fruit d'autres travaux et s'inscrit dans un cadre de balance coût-bénéfice ou « *cost function* » dont le but est de maximiser les gains en minimisant les dépenses énergétiques (Taylor and Faisal, 2011). Son illustration la plus tangible repose sur l'idée que les NGCs réguleraient le gain dans le mouvement (i.e. amplitude et vitesse) (Hallett and Khoshbin, 1980; Anderson and Horak, 1985). Ce concept provient d'observations cliniques de patients parkinsoniens (PD) qui montraient une incapacité à ajuster l'amplitude de l'activité EMG en rapport avec la tâche à accomplir (Hallett and Khoshbin, 1980; Pfann et al., 2001). Certaines études en neuro-imagerie chez les sujets humains sains sont venues supporter le rôle central des NGCs dans cette hypothèse en montrant de fortes corrélations entre l'activation cérébrale des régions motrices des NGCs et les ajustements ou adaptations à différentes tâches motrices (Turner et al., 2003). Plus particulièrement, Spraker et al. ont utilisé le fMRI et montré que le « *BOLD percent signal* » enregistré dans le GPi et le STN variait et était positivement corrélé avec les forces produites lors d'une tâche de pincement (Spraker et al., 2007). Thobois et al., ont quant à eux utilisé le PET-scan pour identifier les régions cérébrales impliquées dans l'ajustement de la vitesse lors du mouvement dans des conditions d'urgences (i.e. saisir une balle lors de sa chute) et ont montré que l'activité du GP était fortement corrélée avec la vitesse du mouvement (Thobois et al., 2007). Ces résultats mis ensemble suggèrent que l'activité dans le circuit moteur des NGCs code l'information liée au gain.

Certains modèles théoriques de contrôle moteur supportent l'hypothèse du gain et reconnaissent la nécessité d'un mécanisme qui identifie les équilibres optimaux entre les « coûts » du mouvement (travail physique, temps écoulé et complexité du contrôle) et les récompenses disponibles dans un contexte donné (Guigon et al., 2007; Shadmehr and Krakauer, 2008). Si ces modèles sont exacts, alors la rupture du lien entre ces éléments devrait produire des déficits comparables à ceux observés lors de lésions ou d'inactivation du GPi. Dans une expérience d'inactivation du GPi chez le primate, Desmurget et Turner ont voulu démontrer que les NGCs contribuaient à la régulation de l'effort dans le mouvement (i.e. contrôle de la quantité d'énergie ou de « vigueur » dévouée au mouvement). Selon leur hypothèse, l'inactivation du GPi altérerait

les paramètres moteurs énergivores sans modifier ceux considérés comme relativement neutres. Ils supportèrent leur hypothèse en montrant que la lésion pallidale provoquait une bradykinésie et une hypométrie responsables du contrôle de la vitesse et de l'exécution du mouvement (i.e. dépense énergétique), sans pour autant affecter les aspects du mouvement considéré comme relativement neutre (i.e. temps de réaction et direction du mouvement) (Desmurget and Turner, 2008).

Un tel rôle du circuit moteur a l'avantage d'inclure les circuits limbiques et l'aspect motivationnel de l'innervation dopaminergique, celle-ci régulant la motivation d'agir (i.e. « vigueur » de la réponse) (Salamone et al., 2009). En effet, certaines observations suggèrent que des lésions focales dans les NGCs sont accompagnées d'un déficit marqué de motivation à effectuer des gestes spontanés malgré l'absence d'atteinte motrice manifeste (Habib, 2004). Par exemple, Schmidt et al. ont démontré que des patients atteints de lésions bilatérales striatales et pallidales étaient capables de contrôler normalement leur force de préhension, mais n'accroissaient pas le développement de la force malgré l'augmentation de leur récompense en cas de succès (Schmidt et al., 2008). Mazzoni et al. ont quant à eux démontré que les PD sont capables de bouger aussi vite que des sujets sains, mais qu'ils préfèrent se déplacer plus lentement pour supposément minimiser leur dépense énergétique (Mazzoni et al., 2007). Dans cette tâche, les sujets devaient effectuer un mouvement d'atteinte vers une cible placée à différentes distances (6, 12 et 16 cm) et avec une vitesse imposée par l'ordinateur. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différences significatives inter-groupes dans la vitesse d'exécution et dans le compromis vitesse-justesse montrant ainsi que les sujets PD sont capables de bouger aussi vite que les sujets en santé. Une autre mesure réalisée était celle du nombre d'essais à réaliser pour obtenir 20 succès. Pour les deux groupes, la condition avec la vitesse minimum avec un espacement de 12 cm était considérée comme la plus facile (le nombre d'essais à réaliser pour 20 succès avoisinant les 20 tentatives). Cependant, dès que la tâche devenait plus difficile (i.e. augmentation de la vitesse ou la distance, donc de l'accélération et du taux de production de la force), alors le nombre de tentatives à réaliser pour les parkinsoniens était significativement plus élevé, suggérant que les PD ne s'adaptent pas à l'augmentation du coût demandé pour accomplir la tâche (Mazzoni et al., 2007). L'ensemble de ces résultats suggèrent que par manque d'intérêt ou par préférence énergétique, les patients parkinsoniens minimisent l'effort à produire pour

réaliser la tâche. Étant donné que les NGCs sont atteints dans cette maladie, il est envisageable que les NGCs puissent avoir un rôle dans le « *cost function* » permettant la réalisation de la tâche.

Cisek et Thura ont récemment proposé une théorie supplémentaire en investiguant le rôle des NGCs dans un contexte d'urgence au moyen d'une tâche avec répartition de jetons ou « *token task* » (Thura and Cisek, 2017). Les auteurs ont identifié un changement dans l'activité de type rampe dans le GPe et le GPi modifié par la condition d'urgence (i.e. compromis vitesse-justesse ou « *speed accuracy trade-off* », SAT). Leurs résultats sont compatibles avec l'hypothèse selon laquelle les NGCs dynamisent le processus de prise de décision en fournissant un signal d'urgence qui module le gain et la façon dont les preuves sensorielles influencent l'activité dans PMd et M1 (Thura and Cisek, 2017). Le signal d'urgence augmente avec le temps et est ajusté pour moduler la condition du SAT de telle façon qu'une plus forte urgence amène à un choix plus rapide, mais aussi plus hasardeux (puisque moins d'informations sont disponibles pour faire un choix). Une telle décision maximise le taux de récompense (Thura et al., 2012) et soutient que les NGCs motivent les mouvements volontaires (Pasquereau et al., 2007) et influencent le gain du mouvement (Turner and Desmurget, 2010; Dudman and Krakauer, 2016).

Pour résumer et si ces différentes théories sont exactes, il est envisageable de considérer que les NGCs participeraient à la sélection des patrons moteurs corticaux tout en inhibant les patrons compétiteurs dans le but de réaliser un mouvement donné tout en maximisant la récompense et en minimisant les dépenses énergétiques.

1.6 Rôle des noyaux gris centraux dans la locomotion

Dans des conditions de marche habituelle, le pas se caractérise par l'ensemble des événements compris entre deux contacts successifs du même talon (Winter, 1991). En ce qui concerne la vitesse de marche, elle est fonction de la relation linéaire qui unit la cadence et la longueur de pas. À l'augmentation de la cadence correspond celle de la longueur de pas, jusqu'à une certaine valeur (i.e. point de bascule ou « *tilting point* ») où la cadence continue d'augmenter alors que la longueur de pas stagne ou diminue (Lamoreaux, 1971).

L'ensemble des études effectuées sur la maladie de parkinson montre que l'atteinte de la circuiterie des NGCs altère les paramètres spatiotemporels et cinématiques de la

locomotion. Plus particulièrement et en comparaison avec sujets en santé, les PD présentent une diminution de la vitesse de marche et de la longueur du pas, ainsi qu'une augmentation de la cadence de marche et du temps passé en double appui (Bessou et al., 1988; Blin et al., 1990; Morris et al., 1994a; Sofuwa et al., 2005). Pour expliquer l'akinésie, Morris et al. ont dans une série d'études testé la capacité des PD et des sujets en santé à adapter leur locomotion dans différentes conditions quand cadence et longueur de pas étaient libres ou imposées (i.e. métronome ou bandes au sol pour la cadence et longueur des pas, respectivement) (Morris et al., 1994b; Morris et al., 1998). Ils montrèrent que les PD, face à des vitesses croissantes imposées, étaient capables de modifier leur cadence de pas pour atteindre l'objectif (Morris et al., 1994b). Plus tard, ils montrèrent que même si les patients parkinsoniens marchaient moins vite, la relation entre la cadence et la longueur de pas était comparable dans les deux groupes. En effet, le point de bascule (« *tilting point* ») à partir duquel la longueur de pas n'augmentait plus était significativement inférieur chez les patients parkinsoniens en comparaison avec celle du groupe témoin, suggérant que l'incapacité à augmenter la longueur du pas serait due à une mise à l'échelle (« *scaling* ») défectueuse qui à son tour, serait la conséquence d'une contribution défectueuse des NGCs à l'activité motrice corticale (« *motor set* ») (Morris et al., 1998).

En plus de l'hypokinésie, l'autre signe cardinal de l'atteinte des NGCs à la marche est l'enrayement cinétique à la marche (i.e. FOG) interprétable comme un syndrome akinétique et hypertonique paroxystique avec perte des automatismes (Grabli, 2017) survenant plus fréquemment lors de l'initiation du pas ou du changement de direction (Okuma, 2006). Le FOG est constant quand les troubles de la marche sont inauguraux (Moreau et al., 2010), et sa fréquence augmente avec le temps (Giladi et al., 1992). Le FOG est un syndrome complexe qui impliquerait une « déconnexion » des boucles motrices et limbiques qui unissent le lobe frontal aux NGCs, puisqu'il surviendrait quand la maladie a suffisamment progressé pour provoquer une démence (Amboni et al., 2008), mais surtout parce que la survenue de situations stressantes ou d'augmentation de la complexité de la locomotion (i.e. stimuli visuels auditifs et visuels multiples et franchissement d'obstacle, respectivement) augmente la survenue du phénomène (Moreau et al., 2010). Des difficultés surviendraient en aval, dans la circuiterie basale (i.e. GPi) qui continuerait d'exécuter un programme moteur alors qu'une modification est requise (Houk and Barto, 1995; Amboni et al., 2008). Une autre hypothèse suggère que le FOG serait un phénomène cortical puisqu'il est corrélé avec l'apparition d'altérations cellulaires corticales

(Wakabayashi et al., 1995; Jellinger, 2002; Ferrer et al., 2011), ou d'altérations de la connectivité cortico-basales (Demain et al., 2014) et d'un déclin des fonctions cognitives et exécutives (Amboni et al., 2008; Manckoundia et al., 2008).

Les enregistrements cellulaires réalisés chez l'animal dans le pallidum (Mink and Thach, 1991^a, 1991^b; Cheruel et al., 1994), le noyau sous-thalamique (DeLong et al., 1985; Wichmann et al., 1994; Cheruel et al., 1996) et la substance noire (Magarinos-Ascone et al., 1992; Fan et al., 2012), comme nous l'avons détaillé précédemment, montrent la possible contribution des NGCs dans le contrôle du mouvement. Cependant, il existe peu d'informations en ce qui concerne leur contribution au contrôle de la locomotion.

Pour déterminer la nature de cette contribution, Shi et al. ont enregistré, à la locomotion l'activité de décharge unicellulaire des neurones des STR, STN, GP et SNpr chez le rat (Shi et al., 2004). La majorité des neurones enregistrés présentaient, comme chez le singe lors d'une tâche d'atteinte, une augmentation de leur décharge en relation avec le mouvement, ainsi qu'une minorité qui diminuait ses patrons de décharge. Les auteurs rapportent que l'activité de certains neurones était reliée au signal sonore, à la locomotion ou aux deux, suggérant que certains neurones ont un rôle dans la préparation du mouvement et d'autres dans l'exécution de celui-ci (Shi et al., 2004). Cette activité des neurones dans le GP supporte l'hypothèse de sélection de l'action laissant les auteurs suggérer que les neurones qui augmentent leurs décharges pourraient appartenir à la voie très directe et que les quelques neurones qui diminuent leurs décharges faisaient eux partie de la voie indirecte (Shi et al., 2004). Les auteurs n'ont cependant pas étudié en détail les modifications de la décharge neuronale lors de la modification de la marche ni la corrélation entre activité neuronale et musculaire, deux points qui seront présentés dans la partie résultat de cette thèse.

1.6.1 Études de lésions et de microstimulations

Chez le rat, Perrot et al. ont étudié les changements cinématiques et comportementaux après une lésion unilatérale du striatum (i.e. injection d'une toxine mitochondriale, le malonate) dans une tâche locomotrice avec franchissement d'obstacles comme illustré à la figure 1.9 (Perrot et al., 2009). Les auteurs ont montré qu'après lésion et à la locomotion non obstruée, les rats présentaient des changements rapides et persistants dans le

timing de la marche incluant l'augmentation de la durée de la phase d'appui pour la patte avant et l'augmentation de la longueur du pas pour la patte postérieure. Du point de vue de la cinématique, les auteurs ont observé une bascule « *tilt* » controlésionnelle du corps, une hyper flexion permanente des articulations de l'épaule et du genou en phase d'appui et un placement médial de la patte arrière. De plus, les rats étaient pendant la première semaine, incapables d'adapter leur vitesse de marche à celle du tapis roulant. Lors de la modification de la marche (i.e. franchissement de l'obstacle), les rats ne montraient aucune préférence dans la sélection du membre avec lequel franchir l'obstacle en premier. Cependant, quand la patte avant controlatérale à la lésion franchissait l'obstacle en premier, soit elle le faisait normalement (i.e. « *successful crossing* ») par rapport au stade pré-lésionnel (respectivement colonne C et A figure 1.9), soit le rat plaçait ses 2 pattes controlatérales à la lésion plus loin de l'obstacle l'obligeant à prendre appui sur lui dans le but de le franchir (essais manqués, colonne B) (cf. Figure 1.9) (Perrot et al., 2009). Ceci suggère une incapacité de l'animal à placer convenablement sa patte par rapport à l'obstacle.

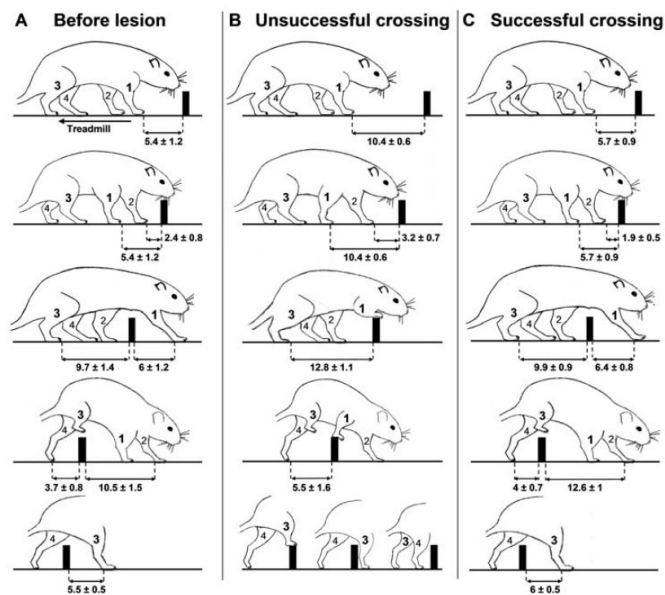


Figure 1.9 Paramètres d'évitement de l'obstacle.

A) Avant la lésion, les rats ne contactent jamais l'obstacle lors du franchissement et utilisent une stratégie dans laquelle la première patte postérieure (*leading hind limb*) à franchir l'obstacle (*limb 3*) est toujours homolatérale à la première patte antérieure (*leading forelimb*) à franchir l'obstacle (*limb 1*). B) Quand le *leading forelimb* controlésionnel est placé trop loin de l'obstacle, l'animal va monter sur l'obstacle pour le franchir (*unsuccessful*

crossing). Le membre ipsilésionnel en arrière (*trail*) (*limb 2*) franchit normalement l'obstacle, alors que soit le *leading hindlimb* controlésionnel (*limb 3*) s'appuie sur, soit il franchit normalement l'obstacle avec ou sans un pas supplémentaire (bas du panneau). C) Quand la distance entre le *leading forelimb* et l'obstacle n'est pas différente avec les valeurs prélésionnelles, alors l'obstacle est franchi normalement (*successful crossing*). Tiré de (Perrot et al., 2009).

En ce qui concerne les études lésionnelles sur le pallidum à la locomotion, peu d'informations sont disponibles. Ces renseignements sont le plus souvent en rapport avec le test de l'efficacité des lésions pallidales sur l'effet pharmaco-induit de l'apomorphine, l'halopéridol, le muscimol ou les amphétamines. Ces substances provoquent des mouvements stéréotypés, une catalepsie ou une hyperactivité dans le cadre de maladies psychiatriques et sont corrigées par les lésions du GPi (Avdelidis and Spyraiki, 1986; Lutjens et al., 2011). Deux études ont aussi évalué les déficits comportementaux à la suite de lésions de l'EN, cependant les capacités locomotrices ont été évaluées dans des environnements et par des tâches trop différentes (i.e. T-maze, rotarod, string test) pour pouvoir comparer les résultats (Jeljeli et al., 1999; Ayalon et al., 2004).

Les études par microstimulation ont le plus souvent été réalisées chez l'humain et plus particulièrement chez le sujet parkinsonien (i.e. stimulation cérébrale profonde, DBS) (Allert et al., 2001; Defebvre et al., 2002; Doherty et al., 2011; Collomb-Clerc and Welter, 2015; Fasano et al., 2015). Elles montrent que la DBS du STN ou du GPi normaliserait les paramètres spatiotemporels et cinématiques de la marche (Allert et al., 2001; Defebvre et al., 2002; Chastan et al., 2009), mais qu'elle aurait des effets limités sur les troubles posturaux (Doherty et al., 2011; Fasano et al., 2015).

Pour compléter le rôle des NGCs et en particulier celui du pallidum à la locomotion, il est opportun d'observer les résultats des études de connectivités entre NGCs et PPN/CuN. En effet, l'analyse détaillée des connexions des PPN et CuN par tractographie montre que le premier reçoit des efférences du cortex moteur (Matsumura et al., 2000), des noyaux sous-thalamiques, du GPi et de la SNpr (Lavoie and Parent, 1994^a, 1994^b; Shink et al., 1997) et que le second reçoit celles de la SN (Takakusaki et al., 2003; Rolland et al., 2011). En d'autres mots, le GPi projette principalement vers le PPN et la SN, mais globalement vers l'intégralité de la MLR (i.e. PPN et CuN). PPN et CuN projettent à leur tour des signaux ascendants vers les noyaux non spécifiques intralaminaires, avec une tendance cependant pour PPN vers le thalamus (i.e. CM-PF) (Parent et al., 1988; Steriade et al., 1988; Lavoie and Parent, 1994^a).

Les deux structures projettent également de façon descendante des signaux cholinergiques vers les neurones de la SNc (Hong and Hikosaka, 2014) et la voie réticulospinale (Rolland et al., 2011). Ces résultats suggèrent l'existence de deux réseaux fonctionnels parallèles, le premier SN-CuN-voie réticulospinale qui contrôlerait la posture et le tonus des muscles axiaux, et le second GPi-PPN-voie réticulospinale qui modulerait le tonus des muscles distaux et la locomotion, en plus des projections descendantes cholinergiques (Rolland et al., 2011). Certaines études de connectivités menées chez le singe et l'humain, ont montré que le PPN et donc la voie GPi-PPN, est plutôt connectée avec les aires sensorimotrices, alors que le CuN et donc la voie SNpr-CuN, l'est avec les territoires limbiques (Sebille et al., 2017). De plus, comme le CuN semble d'autant plus impliqué dans la locomotion quand celle-ci est reliée à des réactions aversives ou en rapport avec la nociception (Allen et al., 1996), ceci suggère l'idée que la voie SNpr-CuN participe à un réseau plus restreint qui prend en compte principalement les informations émotionnelles, quand la voie GPi-PPN intègre les informations sensorimotrices et cognitives utiles à la locomotion (Sebille et al., 2017).

1.7 Rôle des noyaux gris centraux dans la posture

Certaines expériences fondamentales et cliniques nous renseignent sur la contribution des NGCs à la posture et aux ajustements posturaux nécessaires aux mouvements. La plupart de ces informations recueillies chez l'humain proviennent, comme celles relatives à la locomotion, d'études cliniques menées chez le patient parkinsonien.

Les conditions biomécaniques nécessaires à l'équilibre statique et dynamique (i.e. mouvement, posture, locomotion) passent par le contrôle de la position et du déplacement du centre de masse (CdM) global et du centre de pression (i.e. CdP, équivalent ponctuel des forces de réaction du sol, FRSs) (Winter, 1995; Gage et al., 2004). La position et l'accélération du CdM ainsi que la position et le déplacement du CdP sont utilisées comme indicateurs d'équilibre (Hasan et al., 1996). Le SNC en exerçant son contrôle sur l'activité musculaire modifie les FRSs, donc la position du CdP (Popovic et al., 2000), ce qui produit une accélération du CdM et la modification de la posture suivie du mouvement désiré (Winter, 1995).

Pour qu'un mouvement soit optimal, il doit répondre adéquatement aux facteurs externes (force gravitationnelle, forces de réactions du sol, accélérations et obstacles) et internes

(position et moments d'inertie des segments corporels) (Patla, 2003). Comme l'ont détaillé les groupes de Massion et de Macpherson et Horak, les mouvements volontaires susceptibles de perturber l'équilibre sont toujours accompagnés de réponses posturales (Massion, 1992; Horak and Macpherson, 1996). Ces réponses sont composées de réactions posturales (qui accompagnent le mouvement) et d'ajustements posturaux anticipateurs préparatoires (i.e. « *preparatory anticipatory postural adjustments* », pAPAs) qui eux, précèdent la perturbation mécanique générée par le mouvement lui-même (Massion, 1992). Les pAPAs ont été mis en évidence chez l'humain lors de larges mouvements du tronc ou des membres (Nashner, 1977; Bouisset and Zattara, 1981; Horak et al., 1984^C; Nashner and Forssberg, 1986; Mouchnino et al., 1992), mais aussi chez le chat en enregistrant et corrélant le signal EMG dans les quatre membres et les forces de réaction du sol (Ioffe et al., 1982; Macpherson, 1988; Aagaard et al., 2002; Schepens and Drew, 2003). Schepens et Drew ont montré qu'il n'y avait pas de temps préétabli entre la production des pAPAs et le début du mouvement (i.e. couplage temporel), mais plutôt un temps variable après lequel le mouvement suivait les APAs (Schepens and Drew, 2003, 2004). Ces pAPAs permettaient de déplacer le CdM du chat au-dessus des trois membres porteurs en préparation de la déstabilisation produite par le mouvement volontaire (Ioffe et al., 1982).

Cette flexibilité dans le couplage temporel entre posture et mouvement a également été retrouvée chez l'humain (Cordo and Nashner, 1982; Crenna et al., 1987). Ceci suggère en accord avec la théorie de Massion que les signaux relatifs à la posture et aux mouvements, proviennent, puis sont acheminés par des structures différentes pour, ensuite, être intégrés (Massion et al., 2007). Massion suggère aussi que sur la base d'une organisation hiérarchique du mouvement (Allen and Tsukahara, 1974) la planification et la programmation du mouvement seraient assurées par les aires associatives, les noyaux gris centraux et le néocervelet, alors que l'exécution du mouvement en tant que tel serait sous la dépendance du cortex moteur et à destination de la périphérie (Massion, 1992).

Certaines observations cliniques supportent qu'en plus d'un rôle dans la posture, les NGCs soient impliqués dans les pAPAs. Le groupe de MacKinnon a montré que les parkinsoniens présentent des pAPAs fortement altérés (MacKinnon et al., 2007). Dans leur paradigme d'initiation de la marche suite à un signal sonore, ils ont montré que les parkinsoniens, bien que capables de planifier les APAs, présentent, en comparaison avec les sujets en santé, une

diminution significative de leurs amplitudes (MacKinnon et al., 2007). Celles-ci sont caractérisées par une altération dans l'ajustement des forces, et de l'activité et du patron musculaire sous la forme de courtes bouffées musculaires au lieu d'une longue contraction uniforme (Rogers et al., 2011). Cette hypométrie contribue à la lenteur de déplacement du CdM (Mancini et al., 2009; Rogers et al., 2011) et serait selon Massion, associée à une diminution de l'amplitude du signal EMG et de la longueur du premier pas lors de l'initiation de la locomotion (Gantchev et al., 1996), ces différents éléments participant à la lenteur de la démarche unanimement observée chez les parkinsoniens.

Jacobs, Nutt et al. ont également rapporté que les NGCs pourraient être au carrefour entre posture et mouvement (Jacobs et al., 2009^a). Dans leur étude, l'amplitude et le timing ont été enregistrés chez des sujets en santé et parkinsoniens, alors qu'ils se tenaient debout sur une plateforme de force et devaient exécuter un pas (i.e. « *protective step* ») pour prévenir le déséquilibre consécutif au déplacement de la plateforme. Les résultats montrent que le « *protective step* » n'était précédé que d'un seul APA chez les sujets en santé, en comparaison avec une séquence de multiples APAs observés chez les sujets parkinsoniens. Les auteurs suggèrent alors que ces APA traduisent le tremblement de genou souvent associé à l'enrayement cinétique à la marche (i.e. « *Freezing of Gait* », FoG) décrits chez les parkinsoniens, et que ce FOG, associé à une perte d'équilibre (Nutt et al., 2011), soit causé par l'incapacité de coupler les APA au patron de marche (Jacobs et al., 2009^a).

Certains résultats du groupe de Schmied laissent entendre chez le chat que le GP et l'EN peuvent moduler leur activité en relation avec la préparation du mouvement ainsi que l'exécution de celui-ci (Cheruel et al., 1994). En effet, dans une « *reaction task* » avec ou sans délai, dans laquelle le chat devait relâcher un levier, Cheruel et al. ont montré que la majorité des neurones enregistrés modulaient significativement leur activité après le « *GO-signal* » et avant le début de la bouffée EMG et la diminution de la force appliquée sur le levier. Les auteurs classent tous ces neurones comme reliés aux mouvements sur la base de la corrélation temporelle entre le signal et les forces appliquées sur le levier (Cheruel et al., 1994). Cependant, n'ayant pas enregistré l'activité EMG, ils n'ont pas pu faire de corrélation entre l'activité neuronale et musculaire. Or Schepens et Drew ont depuis montré que les APAs sont reliés à un patron musculaire précis (Schepens and Drew, 2003). De plus, ils n'ont pas corrélié les changements de

l'activité neurale avec le « *Go signal* ». Compte — tenu de ces observations, il est raisonnable de poser l'hypothèse que certains de ces neurones identifiés comme reliés à la tâche puissent être reliés aux APAs, hypothèse que nous détaillerons dans la partie résultats de cette thèse.

Les patients parkinsoniens, en plus de montrer des troubles dans les APAs, montrent aussi des altérations du tonus postural en position érigée, incluant des déformations des membres inférieurs, du tronc et de la nuque (i.e. camptocormie, antecollis et syndrome de Pisa) (Ashour and Jankovic, 2006; Doherty et al., 2011). Ils montrent aussi des réponses anormales aux perturbations (Kim et al., 2009; Jacobs et al., 2009^a; Jacobs et al., 2009^b) et des déficits dans l'équilibre postural, participant à l'augmentation du risque de chutes (Dimitrova et al., 2004; Grimbergen et al., 2004; Boonstra et al., 2008). Par exemple, Dimitrova et al. ont montré à l'aide de la translation de la surface de support, qu'en comparaison avec les sujets en santé, les sujets parkinsoniens présentaient une diminution de la magnitude et des erreurs dans la direction de l'ajustement postural en réponse à la perturbation, suggérant que les NGCs sont impliqués dans l'optimisation des réponses posturales en ajustant celle-ci à la direction de la perturbation (Dimitrova et al., 2004).

Les observations cliniques issues des études sur la DBS nous apprennent que certains troubles posturaux peuvent être améliorés (Fasano et al., 2015). Il a été proposé successivement de mettre l'emphase sur les GPe, GPi (Yelnik et al., 2000; Rocchi et al., 2004), STN (Bejjani et al., 2000; Bastian et al., 2003), SNpr (Chastan et al., 2009) et du PPN (Mazzone et al., 2008; Ferraye et al., 2010). Cependant, la faible concordance de résultats parmi ces études cliniques indique qu'en plus de raffiner la sélection des patients (Fasano et al., 2015), nous devons mieux cibler les structures à stimuler chez l'humain et mettre l'accent sur de meilleures expériences contrôle chez l'animal.

Cette triple recommandation est nécessaire, car les résultats expérimentaux chez l'animal ont déjà donné certains résultats sont contradictoires. Par exemple, chez le primate, Burbaud et al. ont manipulé pharmacologiquement les voies strio-pallidales et strionigrales en injectant dans le GPi et la SNpr un GABA-agoniste ou antagoniste (i.e. muscimol et bicuculine, respectivement) et montré des déficits dans le contrôle postural et la production du mouvement. Dans cette étude, l'injection d'agents GABAergiques dans le GPi induisait des dyskinésies dans les parties distales des membres et une augmentation modérée de l'activité locomotrice, alors

qu'injectée dans la SNpr, cela produisait des modifications dans le tonus musculaire et des anomalies posturales, suggérant que ces deux structures ont des rôles différents dans le contrôle moteur (Burbaud et al., 1998). Ces résultats sont en désaccord avec d'autres études par inactivation au muscimol comme celles de Mink et Thach ou de Turner (Mink and Thach, 1991^c; Turner and Desmurget, 2010) qui, par exemple, retrouvèrent une cocontraction des muscles distaux et une diminution de l'amplitude et de la vitesse du mouvement (Mink and Thach, 1991^c; Turner and Desmurget, 2010). Cependant, l'étude de Burbaud étant purement observationnelle et dépourvue d'étude des paramètres spatiotemporels du mouvement ou de l'activité EMG, il est donc assez difficile de se prononcer sur la congruence ou l'incongruence des résultats.

D'autres informations obtenues par le groupe de Takakusaki chez le chat ont souligné le rôle que jouent les NGCs et en particulier la SNpr autant sur le tonus musculaire, nécessaire à la posture que sur l'organisation subséquente de la marche. Dans une série d'expériences, les auteurs ont montré que la stimulation répétitive des CuNs induisait la locomotion alors que celle des PPNs supprimait le tonus musculaire, montrant ainsi qu'au niveau de la MLR, la production d'un patron moteur se superposait à la modulation du tonus musculaire (Takakusaki et al., 2003). Ils montrèrent aussi que l'injection de substances mimant l'action des signaux transmis par la SNpr à la MLR (i.e. bicuculine et picrotoxine, GABA antagonistes) reproduisait les résultats. De plus, la microstimulation de la partie latérale de la SNr atténuait les effets inhibiteurs de la MLR sur le tonus musculaire. Ces résultats suggèrent ainsi que c'est sous la dépendance de la couche de sortie des NGCs et par l'intermédiaire de la MLR que s'exécutent la modulation du système de contrôle du tonus musculaire et la production du patron rythmique locomoteur (Takakusaki et al., 2003; Takakusaki et al., 2016; Takakusaki, 2017) (figure 1.10).

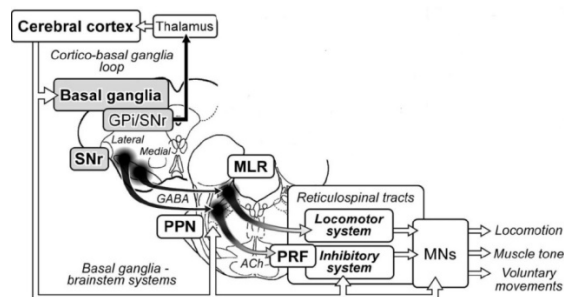


Figure 1.10 Représentation schématique du fonctionnement des NGCs.

Les projections GABAergiques issues des noyaux de sorties projettent: 1) vers la MLR pour contrôler la locomotion, 2) vers le PPN pour contrôler le tonus musculaire et 3) vers le thalamus pour rejoindre le cortex et contrôler l'exécution du mouvement volontaire. Adapté de (Takakusaki et al., 2003).

1.8 Hypothèses de recherche

L'information détaillée dans notre revue de littérature montre que les processus qui permettent l'exécution et la planification du mouvement volontaire impliquent des aires corticales et sous-corticales, incluant les noyaux gris centraux. Les études cliniques montrent que même si la locomotion non obstruée est largement sous le contrôle de la moelle épinière, les patients parkinsoniens présentent des déficits spatiotemporels importants de leur patron de marche, ce qui suggère un rôle des NGCs dans la locomotion. Bien que plusieurs études aient montré des variations d'activités dans différentes régions du réseau des NGCs, nous manquons de précisions quant aux phases du cycle de marche pendant lesquelles les variations d'activités, en particulier pallidales, se produisent. Nous posons comme hypothèse que les neurones pallidaux pourraient moduler leur activité en rapport avec différentes phases du cycle de pas, voire que ces modulations pourraient servir à indiquer le timing des différentes phases du cycle.

À mesure que la maladie progresse, les troubles de la marche s'intensifient allant jusqu'à produire une démarche festinante et un enrayement cinétique à la marche. La littérature montre que ce phénomène est d'autant plus important que la locomotion demande des modifications du patron de marche. Lorsqu'un obstacle se présente sur notre passage, une planification des modifications locomotrices est nécessaire. Celles-ci impliquent la reconnaissance des caractéristiques de l'obstacle, l'ajustement des pas précédant le franchissement et la sélection du membre ainsi que celle du patron de contractions musculaires adéquat. Certaines données montrent que ces caractéristiques sont encodées au moins en partie par les aires corticales motrices comme détaillé dans les sections précédentes. En particulier, nous avons noté la contribution du PPC et du PMC à la localisation de l'obstacle par rapport au corps. Notre laboratoire a précédemment suggéré que le signal concernant la localisation pourrait être utilisé pour sélectionner le membre qui serait le premier à enjamber l'obstacle, en intégrant ce signal avec celui concernant les informations sur l'état du membre, possiblement fourni par les zones motrices et/ou sensorielles primaires.

Puisque le PMC et le PPC projettent massivement en direction des NGCs, nous suggérons que ceux-ci pourraient fournir ce signal sur l'état du membre compte tenu des convergences cortico-striatales et de la poursuite de l'intégration par les neurones pallidaux. Nous posons donc l'hypothèse selon laquelle le pallidum signalerait l'initiation, et peut-être la durée de l'enjambement de l'obstacle. Plus précisément, nous nous attendrions à retrouver dans le pallidum deux types de cellules. Dans le premier, les cellules planifieraient les modifications locomotrices, mais uniquement en rapport avec l'activité du membre controlatéral au site de l'enregistrement et quand il franchit l'obstacle en premier. Dans l'autre, les cellules déchargeraient juste avant ou pendant l'enjambement de l'obstacle et seraient là aussi, en relation avec le membre controlatéral. Étant donné que certains modèles influents de fonctionnement des NGCs suggèrent que la levée de l'inhibition pallidale sur le thalamus favorise le mouvement, nous nous attendons à ce que les réponses enregistrées soient principalement exprimées sous la forme d'une diminution de l'activité de décharge.

Pour tester ces différentes hypothèses nous avons enregistré les décharges unicellulaires des neurones du GP et de l'EN dans une tâche dans laquelle le chat est entraîné à marcher sur un tapis roulant et à enjamber des obstacles, attachés à la courroie du tapis, et placés sur sa route. Les détails de nos expériences et nos analyses sont présentés dans le chapitre 2 (i.e. *Contribution of the entopeduncular nucleus and the globus pallidus to the control of locomotion and visually guided gait modifications in the cat*).

Les études cliniques réalisées auprès des sujets parkinsoniens suggèrent aussi qu'en plus des troubles locomoteurs, ceux-ci présentent des déficits posturaux incluant la production des ajustements posturaux anticipatoires (pAPAs). Les résultats des études présentées précédemment suggèrent que, non seulement les NGCs contribuent aux pAPAs, mais qu'en plus ils pourraient encoder séparément les mouvements et la posture. De plus, notre laboratoire a déjà présenté des résultats d'enregistrements dans la PMRF et dans laquelle les neurones déchargeaient pendant la production des pAPAs d'une part et celle du mouvement d'autre part. En accord avec cette hypothèse, nous suggérons que nous pourrions retrouver deux populations de cellules dans le pallidum. Une première population de cellules pourrait être impliquée dans la production des APAs et la seconde dans l'exécution du mouvement volontaire. Pour tester cette hypothèse, nous avons corrélé l'activité cellulaire alternativement avec les signaux d'instruction

pour déterminer leur relation avec les pAPAs, ou avec l'activité musculaire des fléchisseurs des membres antérieurs, pour déterminer leur relation avec l'exécution du mouvement. Le détail de ses expériences et nos analyses seront présentés dans le chapitre 3 (*Context-dependent control of reaching by the pallidum in the cat*).

Bien que la locomotion et l'atteinte soient des comportements moteurs différents, ils impliquent tous les deux un contrôle volontaire et sont tous les deux altérés dans le cadre d'un syndrome parkinsonien. Un aspect important de notre deuxième étude était de déterminer d'une part si le contrôle moteur du pallidum s'exerçait de la même façon à destination des pattes avant ipsi- et controlatérale, mais également si les cellules impliquées dans le contrôle de la locomotion l'étaient aussi et de façon semblable dans le contrôle des mouvements d'atteinte. Ceci suggérant alors un contrôle commun sur l'activité motrice, indépendamment de la tâche, dans lequel s'exerce le mouvement. L'hypothèse alternative était que des populations distinctes de neurones auraient exercé un contrôle différent sur chacune des tâches.

Pour tester cette hypothèse, nous avons à la suite de la tâche locomotrice transféré le chat du tapis vers un appareillage distinct et enregistré l'activité de décharge des mêmes neurones pallidaux, lors d'une tâche d'atteinte avec délai (i.e. « *instructed-delay task* »). Le détail de ces expériences et nos analyses seront aussi présentés dans le chapitre 3 (*Context-dependent control of reaching by the pallidum in the cat*).

Chapitre 2 : Contribution of the entopeduncular nucleus and the globus pallidus to the control of locomotion and visually-guided gait modifications in the cat

by

Yannick Mullié^{1,2}, Irène Arto^{1,2}, Nabiha Yahiaoui^{1,2} and Trevor Drew^{1,2*}

Affiliations: 1Département de Neurosciences, Faculté de médecine, Université de Montréal

2 Groupe de recherche sur le système nerveux central (GRSNC),

Running Title: Pallidal activity during locomotion

*Correspondence: Dr. Trevor Drew

Total figures: 17

Text figures: 12

Supplementary Figures: 5

Black and white text figures: 0

Color text figures: 12

Tables: 3

Abstract: 200 words

Contribution des auteurs : Yannick Mullié et Trevor Drew ont participé à toutes les étapes de cette recherche incluant la conceptualisation et la mise au point des expériences, l'entraînement des sujets, la cueillette et l'analyse des données, ainsi qu'à leur représentation visuelle et à l'écriture du manuscrit. Irène arto et Nabiha Yahiaoui ont participé à la conceptualisation et la mise au point des expériences, l'entraînement des sujets, la cueillette et l'analyse des données, ainsi qu'à leur représentation visuelle. Trevor Drew a en plus participé à la supervision du projet fournit le support financier nécessaire à sa réalisation.

2.1 Abstract

We tested the hypothesis that the entopeduncular (EP) nucleus (feline equivalent of the primate GPi) and the globus pallidus (GPe) contribute to both the planning and execution of locomotion and voluntary gait modifications in the cat. We recorded from 414 cells distributed throughout these two nuclei (referred to together as the pallidum) while cats walked on a treadmill and stepped over an obstacle that advanced towards them. Neuronal activity in many cells in both structures was modulated on a step-by-step basis during unobstructed locomotion and was modified in the step over the obstacle. On a population basis the most frequently observed change, in both the EP and the GPe, was an increase in activity prior to and/or during the swing phase of the step over the obstacle by the contralateral forelimb, when it was the first limb to pass over the obstacle. Our results support a contribution of the pallidum, in concert with cortical structures, to the control of both the planning and the execution of the gait modifications. We discuss the results in the context of current models of pallidal action on thalamic activity, including the possibility that cells in the EP with increased activity may sculpt thalamo-cortical activity.

(200 words)

Keywords:

Basal ganglia, entopeduncular nucleus, globus pallidus, pallidum, visually-guided gait modification

2.2 Introduction

The ability to step over an obstacle in one's path involves a series of planning processes that include object localization, step-by-step gait adjustments, and the selection of which limb will be the first to step over the obstacle. This process culminates with one leg (the plant limb) being appropriately placed in front of the obstacle while the other (the lead forelimb) steps over that obstacle without touching it.

The neural structures that are involved in these processes include a number of cortical areas including the posterior parietal cortex (PPC, Beloozerova IN and MG Sirota 2003; Lajoie K and T Drew 2007; Andujar J-E et al. 2010; Lajoie K et al. 2010; Drew T and DS Marigold 2015; Marigold DM and T Drew 2017), the premotor cortex (PMC, Nakajima T et al. 2019) and, for the execution of the movement, the motor cortex (Armstrong DM 1988; Amos A et al. 1990; Beloozerova IN and MG Sirota 1993; Drew T 1993; Drew T et al. 2008; Drew T and DS Marigold 2015). Many neurons in both the PPC and the PMC modify their activity several steps (2-4) before the step over the obstacle and can potentially contribute to the localization of the obstacle with respect to the body (Marigold DM and T Drew 2017) and to the transformation of these signals to provide the precise information required to step over the obstacle (Nakajima T *et al.* 2019).

While each of these different cortical areas may preferentially contribute to specific aspects of the planning and execution of voluntary gait modifications, it is likely that many of these planning processes are distributed through multiple cortical areas, as well as subcortical structures, including the basal ganglia and the cerebellum (Allen GI and N Tsukahara 1974; Middleton FA and PL Strick 2000; Bostan AC and PL Strick 2010; Cisek P and JF Kalaska 2010; Rizzolatti G et al. 2014; Drew T and DS Marigold 2015). However, while the contribution of the cerebellum to locomotion, including visually-guided gait modifications, has received some study (Armstrong DM and S Edgley 1984b, 1984a; Armstrong DM and DE Marple-Horvat 1996; Marple-Horvat DE et al. 1998; Marple-Horvat DE and JM Criado 1999; Aoki S et al. 2012; Aoki S et al. 2013), information on the contribution of the basal ganglia to the control of locomotion, is more fragmentary.

Nonetheless, a basal ganglia contribution to the control of locomotion is suggested by the clear locomotor deficits observed in patients with Parkinson's disease (Knutsson E 1972; Murray MP et al. 1978; Giladi N 2001a; Nutt JG et al. 2011). That these deficits reflect a true contribution of the basal ganglia to the control of locomotion has been shown from a variety of studies. Takakusaki, for example, has shown that stimulation of the substantia nigra, pars reticulata (SNpr) has a powerful modulatory effect on locomotion induced by stimulation of the mesencephalic locomotor region (MLR) (Takakusaki K et al. 2003; Takakusaki K et al. 2004). In a similar manner, experiments using optogenetic stimulation in mice have shown that manipulation of the direct and indirect pathways in the striatum modulates locomotion and modifies the discharge activity of cells in the MLR (Kravitz AV et al. 2010; Roseberry TK et al. 2016). Moreover, single unit recordings have shown the presence of neuronal activity modulated at the rhythm of the step cycle in different parts of the basal ganglia (Schwarz M et al. 1984; Shi LH et al. 2004; Robbe D 2018; Sales-Carbonell C et al. 2018). However, with specific respect to single unit recordings in the pallidum there is only evidence from the rat (Shi LH *et al.* 2004) to show that cells are rhythmically active during locomotion; the specific relationship of this activity to different parts of the step cycle is only poorly described.

In addition, most studies have concentrated on the regulation of unobstructed locomotion over a flat surface, although studies in patients with Parkinson's disease show that deficits are amplified in situations in which gait has to be modified (Burleigh-Jacobs A et al. 1997; Giladi N 2001a; Boonstra TA et al. 2008; Galna B et al. 2010; Nutt JG *et al.* 2011). In animals, it has equally been shown that lesion of the striatum impairs the ability of rats to step over an obstacle attached to a treadmill belt (Perrot O et al. 2009) in much the same manner that work from this laboratory previously demonstrated for lesions to the PPC (Lajoie K and T Drew 2007). Indeed, a contribution of the basal ganglia to modifications of gait is only to be expected given that the major inputs to the basal ganglia come from cortical areas that have been demonstrated to be critically important for the control of gait modifications made on the basis of visual information (Drew T and DS Marigold 2015). For example, there are projections from the motor cortex, the PPC and the PMC to the striatum and subthalamic nucleus (Kunzle H 1975; Ragsdale CW, Jr. and A Graybiel 1981; Selemon LD and PS Goldman-Rakic 1985; Yeterian E and DN Pandya 1993; Nambu A 2004; Nambu A 2011), the major inputs to the pallidum. One would therefore predict that these signals providing, as they do, information on both the planning and the

execution of gait modifications (references above) will modify the activity of cells in both the entopeduncular nucleus (correlate of the internal division of the primate globus pallidus, GPi) and the globus pallidus (correlate of the external division of the primate globus pallidus, GPe) in the same way as for the control of voluntary reaching movements (DeLong MR 1971; Georgopoulos A et al. 1983; Anderson ME and FB Horak 1985; Hamada I et al. 1990; Anderson ME and RS Turner 1991; Turner RS et al. 1995; Turner RS and ME Anderson 1997, 2005).

However, the signal observed in the pallidum is unlikely to simply reflect the signal observed in the cortical projection areas. There is widespread convergence of cortical inputs onto striatal neurons, including inputs from different cortical areas (Malach R and G AM 1986; Flaherty AW and AM Graybiel 1991, 1993; Rosell A and J-M Giménez-Amaya 1999) and further convergence of input from the striatum to the pallidum. It is therefore to be expected that pallidal cells will not simply mimic the pattern of activity observed in the cortical input areas but should reflect an integration of these inputs. In the case of unobstructed locomotion, any such integration of activity is likely to be subtle. However, during voluntary gait modifications, one might expect more complex functions to be expressed. For example, our conceptual model of limb selection during gait modification (Marigold DM and T Drew 2017) suggests that determination of the leading forelimb results from an integration of information concerning the location of an obstacle (resulting from information in the PPC, and perhaps the PMC) together with information about limb state carried in signals from motor (and perhaps somatosensory) cortex. Although such integration might be expected to occur primarily in the striatum, it should also be reflected as the presence of a limb-independent signal in the pallidum, defining the lead limb. The basal ganglia might also be implicated in determining the timing and the onset of the gait modification in which case one might expect to see sharp changes in the discharge activity of neurons in the pallidum just before and during the time of the gait modifications, especially when the contralateral forelimb is the first to step over the obstacle. Moreover, based on current concepts of the basal ganglia contribution to motor control (Mink JW 1996; see also Ozaki M et al. 2017) and from work on basal ganglia control of saccades (Hikosaka O and RH Wurtz 1983) one would expect most of these changes in the EP to be expressed as decreases of the background activity, thus releasing the thalamic nuclei from inhibition and activating the cortical regions implicated in the execution of the modified limb activity.

To test these hypotheses, we recorded from both the EP and the GPe in cats trained to walk on a treadmill and to step over moving obstacles attached to that treadmill. The results show populations of cells in both nuclei that modify their discharge activity both during unobstructed locomotion and with respect to different events during the gait modification.

2.3 Methods

2.3.1 Training

These experiments were performed on four male cats (5 hemispheres) (weight: 4-6 Kg), which were first trained to walk steadily on a treadmill at a comfortable pace (0.45 m.s.^{-1}). They were subsequently trained over a period of several months to step over obstacles that were attached to the moving belt and which advanced toward them (Drew T 1993; Andujar J-E *et al.* 2010). Two cats (recordings from 3 hemispheres, BG1-BG3) were trained on a treadmill (TM1) on which the obstacles were spaced 3 m apart, allowing for 12-14 steps between the steps over each obstacle (Andujar *et al.* 2010). The design of this treadmill allowed the cat to see the obstacle 10-12 steps before it was required to modify its gait to step over it. The obstacles used on this treadmill were cylindrical in shape with one obstacle having a cross-section of 10cm and the other 6cm. The other 2 cats (BG5-6) were trained on a shorter treadmill (TM2) on which the obstacles were only visible for 2 step cycles (4 steps) before the step over the obstacle and the cats made only 3 step cycles (six steps) between each obstacle. One obstacle was cylindrical in cross-section (10cm) and the other rectangular (7.5cm high and 5 cm wide). In all experiments the position of the obstacles was fixed on the treadmill belts so that the distance between obstacles was invariant. However, cats did not use a constant sequence of steps between obstacles as the lead limb over a given obstacle changed from one limb to the other and back throughout the recording session. Cats BG5-6 were also trained in a reaching task (Schepens B *et al.* 2008; Yakovenko S and T Drew 2009) that will not be discussed further in this manuscript.

2.3.2 Surgical Procedures

After several months of training, the cats were prepared for the implantation of a recording chamber as well as for the recording of electromyographic (EMG) activity. Cats received an injection of Ketamine (11mg/kg) together with Acepromazine maleate (Atravet, 0,05mg/Kg) and Glycopyrrolate (0,01mg/Kg). An i.v. catheter was installed, and the animals were intubated. General anesthesia was induced and maintained during surgery with 2-3% isoflurane with oxygen. The cats were then placed in a stereotaxic apparatus (David Kopf) with the use of atraumatic ear bars coated with lidocaine ointment. An eye lubricant (Optixcare) was used to prevent drying of the cornea and the cats were administered buprenorphine ($5\mu\text{g/kg}$). All surgical

and experimental procedures followed the guidelines of the Canadian Council for the Protection of Animals and were approved by the Institutional Animal Care Committee.

During the surgery, a craniotomy was made in the parietal bone and a stainless-steel plate (external measurements 17*25mm with an internal opening of 12*15 mm) was stereotaxically positioned to allow access to the globus pallidus and/or the entopeduncular nucleus. In cats BG1,2,5 and 6 the chamber was positioned over the right side of the brain; in BG3 the chamber from BG2 was subsequently displaced to the left side. A small socket was also attached to the skull to serve as a receptor for a unity-gain FET during the recording session. Pairs of Teflon-insulated, braided stainless-steel wires (Cooner AS 633; Cooner wire, Chatsworth, CA) for EMG recording were implanted in the muscle bellies of selected flexor and extensor muscles in all four limbs as well as in nuchal muscles. These wires were led subcutaneously to a connector cemented to the skull. Dental acrylic was used to finish the head implant and the skin was sutured around this implant. Buprenorphine (5µg/kg) was administered, and the cat was placed in an incubator to recover. Analgesia (buprenorphine; 5µg/Kg) was continued as necessary post-operatively and appropriate veterinary medical follow-up was provided to the cat until the completion of the experiment.

2.3.3 Protocol

Recordings were made using glass-coated tungsten microelectrodes (impedance, 0.5 – 1.5 MΩ) held in a custom-made micromanipulator attached to the base plate. This was used to drive the electrode through the intact dura mater and into the pallidum. The micromanipulator could be adjusted in both the anteroposterior and mediolateral planes to allow exploration of the entire chamber, as necessary. Experiments were performed three to five times a week, and each session was comprised of one electrode penetration that lasted 2-3h. In each session, the cat rested quietly on the treadmill while the microelectrode was advanced slowly to the level of the EP or GPe. The GPe was identified based on its depth and on the presence of a gap between cell recordings from the striatum and the presence of cells with a high-frequency discharge. The EP was identified on the basis of its depth, of a gap following the large action potentials recorded from the ventral parts of the thalamus, the presence of cells with a high discharge frequency and, below the region from which we recorded, the presence of the optic tract, characterized by axonal recordings and

increased discharge to a light stimulus. Recording sites were positively identified following the recordings based on histological reconstruction (see below).

All isolated neurons were recorded during a period of locomotion while the cat walked on the treadmill at a speed of $0.45 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ and stepped over the obstacles attached to that belt. Neuronal activity was generally recorded for 2-5 minutes to allow us to record cell activity during 10 steps over each obstacle with both the contralateral and ipsilateral limb leading. However, we discontinued recording after only a brief period for cells that clearly showed no relationship between discharge activity and locomotor activity (generally an irregular or intermittent discharge with no evidence of rhythmicity or change in activity during the steps over the obstacle). Following recording of a cell the electrode was advanced to record other neurons. Small electrolytic lesions ($25\text{-}35\mu\text{A}$) were made in selected penetrations to aid histological reconstruction. Video recordings (60 frames/s) were made for all experiments and synchronized to the EMG and unit data by the implementation of a digital time code on both the video and the data file. Data from EMG recordings were filtered at 100-450Hz and digitized at 1Khz. Cell activity was digitized at 50 or 100KHz for off-line discrimination.

2.3.4 Histology

At the end of the series of experiments, cats were pre-medicated with ketamine and then deeply anesthetized with an intravenous injection of pentobarbital sodium (Somnotol, 30mg/Kg) before being perfused *per cardium* with a formaldehyde solution. The brain was removed and sectioned at $40 \mu\text{m}$ in the transverse (cats BG1-BG3) or sagittal (BG5-6) plane. Sections were stained with cresyl violet. The location of the different electrode penetrations was determined based on the marking lesions performed in selected penetrations during the experiments, together with the depth of the recorded cells. The calculated locations of the recording sites were transposed to standard sections of the brain stem and diencephalon taken from the atlas of Berman (Berman AL and EG Jones 1982). Each penetration was associated with the AP section (for the transverse sections) or the appropriate laterality (for the sagittal sections) that was closest to the calculated position of the penetration based on the surrounding structures visible in each section.

To synthesize the location of the cells recorded from each cat, we collapsed the location of these cells onto the horizontal plane. The borders of the EP and GPe were interpolated by plotting onto the horizontal plane the most rostral and caudal extent of each nucleus as determined from the

sagittal plots in the atlas of Berman. These borders therefore represent the maximum extent of each nucleus. These nuclei in each cat were then scaled appropriately to fit the standard outlines calculated from the Berman atlas.

2.3.5 Data analysis

Neurons for which our off-line inspection showed the presence of well isolated action potentials throughout the recording period were selected for further analysis. Neurons were isolated and discriminated using an off-line spike sorter (Plexon, TX). Cells were discriminated using principal components and the resulting cluster examined to ensure that there was no overlap with other clusters. The stability of the discrimination was also validated by ensuring that the pattern of cell discharge, as demonstrated by the rasters that we compiled, was constant throughout the recording period. Generally, only one neuron was isolated from each recording, although occasionally 2 cells could be discriminated at the same time.

We used the video recordings to identify sections of locomotion in which the cat was walking stably. We then used a custom program to identify different parts of the locomotor sequence. These included the step over the obstacle, which was classified according to whether the limb contralateral or ipsilateral to the recording site was the first to step over, together with the preceding 2 (TM2) or 3 (TM1) step cycles before the step over the obstacle. Our previous experiments (Drew T 1993; Andujar J-E *et al.* 2010; Nakajima T *et al.* 2019) have shown that cell activity in the earliest of these step cycles is indistinguishable from that occurring in locomotion with no obstacles attached to the treadmill belt. Indeed, as detailed later, few cells in the pallidum discharged earlier than 1 step cycle (2 steps) before the step over the obstacle. Therefore, step cycle N-3 for TM1 and N-2 for TM2 (with respect to the step over the obstacle) were defined as the control step cycles for the purposes of comparing the activity changes that occurred during the step over the obstacle. In some cases, we also recorded cell data without an obstacle attached to the treadmill belt and in these cases cell activity in those steps was not significantly different from the designated control steps occurring prior to the step over the obstacle.

To analyze activity during unobstructed locomotion, we selected the control cycles identified in the previous process and synchronized cell and EMG activity to the onset of a flexor muscle of the contralateral forelimb, either the cleidobrachialis (ClB) or the brachialis (Br). Both muscles

become active almost coincidentally with the onset of the swing phase and the activity of the ClB continues throughout the swing period (Drew T 1993). We converted cell activity in each selected control cycle to its instantaneous frequency (1000/interspike interval in ms) before low pass filtering the trace at 25Hz. The data were then normalized by interpolating each step cycle into 512 bins (binwidth ~2ms) by using the routine *interpft* from Matlab (Mathworks). The frequency in each bin was then averaged across the number of trials. EMG data were similarly normalized into 512 bins and low pass filtered at 25Hz.

To quantify and compare cell discharge across cells during unobstructed locomotion, we applied two series of calculations. First, to determine if a cell was modulated during locomotion, we formed a circular representation of the average discharge activity of the cell (Figs. 1A-C) and we used the Rayleigh test for directionality (Batschelet E 1981; Drew T and S Doucet 1991; Drew T 1993) to determine if cell activity was uniform (unmodulated) throughout the step cycle, or not (modulated). We applied a level of $p < 0.05$ to define modulated cells. For cells that were modulated, we also measured the dispersion of the discharge (indicated by the variable, r). A cell that discharged only in a single phase would have a value of 1.0; one that was completely uniform would have a value of 0.0 (Fig. 1C). Second, as in previous studies (Lavoie S and T Drew 2002), for cells that were modulated, we determined the phase during which the cell showed increased and decreased activity relative to its period of mean activity (Fig. 1A). In brief, the period in which cell activity surpassed the mean level for more than 20 bins (~40ms) was classified as a transition (either a peak or trough). Note that some cells showed more than 1 transition during a step cycle. For both modulated and unmodulated cells, the maximum and minimum discharge frequency was determined from the histograms of the averaged activity (Fig. 1). Maximum and minimum values were only measured if a given transition endured for 50 bins (~100 ms).

<Fig.1 near here >

To analyze cell activity during the steps over the obstacle, we first categorized the data according to whether the forelimb contralateral or ipsilateral to the cell recordings was the first to step over the obstacle. For each condition, we normalized and averaged the cell and EMG activity as

described above for the unobstructed data. In producing displays of these data, we typically present the data for the step over the obstacle, together with 2 step cycles before that step and one step cycle after. The data during the step over the obstacle are superimposed onto the cell and EMG activity during the unobstructed, control cycle, which is repeated four times (see Fig. 1D-F). We considered that changes in activity that differed from the 99% interval of confidence of the SE of the control activity for $> 10\%$ of a step cycle (~ 50 bins or ~ 100 ms) are both significant and meaningful (Drew 1993). In the example illustrated in Fig. 1, the cell showed a large increase in activity preceding the step over the obstacle in the contralateral lead condition (Fig. 1D) and a much smaller change in the preceding step in the ipsilateral limb lead condition (Fig. 1E). These changes from the control level of activity (indicated by the black rectangles in Figs. 1D, E) were quantified both on the basis of their phase and of their magnitude. In the latter case, we integrated the modified activity (sum of each bin) and expressed the magnitude as the difference with respect to the integrated value of the control activity (at the same phase). Peak frequency was measured when it was well defined (as opposed to a plateau or a continual increase or decrease in frequency). Because of the relatively low number of steps recorded with each obstacle, we made no attempt to differentiate differences in activity between obstacles but instead combined the activity from the two.

It should be noted that in both the contralateral and the ipsilateral limb lead condition, we synchronized activity to the onset of activity in the coClB/Br. As such, the sequence of activity in the two forelimbs differs in the two conditions. In the contralateral lead condition, the ipsilateral limb follows the contralateral limb over the obstacle in our displays while in the ipsilateral limb leads condition, the ipsilateral limb precedes the contralateral limb (Fig. 1D-E, respectively). Consequently, when the data are superimposed (Fig. 1F), the step over the obstacle with the lead limb in the ipsilateral lead condition precedes that of the lead limb in the contralateral leads condition. Note that the difference in the sequence of the activity also extends to the hindlimbs. In the contralateral lead condition, the contralateral hindlimb follows the ipsilateral forelimb over the obstacle and precedes the ipsilateral hindlimb (see. Fig. 12). In the ipsilateral lead condition, the sequence is reversed. These gait modifications also involve changes in the timing and duration of the swing and stance phases of locomotion as can be seen by inspection of the EMG traces for the forelimbs in Fig. 1 and for the hindlimbs in Fig. 12.

For both the control activity and for steps over the obstacles, we calculated heat maps to illustrate the change of the pattern of activity with respect to the mean activity. For the discharge activity during the unobstructed steps we calculated a Z score with respect to the mean discharge activity. To allow for the differences in the variations of activity in different cells we set a maximum and minimum value of 2 standard deviations (SD). Cells that had variations greater or less than 2SD were adjusted to this level (2SD). For the steps over the obstacle, we subtracted the averaged control activity from the activity during the step over the obstacle prior to calculating the Z score. We therefore illustrate only the changes in activity during the step over the obstacle. As for the control activity, we set a maximum of $\pm 2SD$.

2.3.6 Step-advanced and step-related cells

As in previous publications (Andujar J-E *et al.* 2010; Nakajima T *et al.* 2019), we identify two categories of cells, step-advanced and step-related. We identify step-advanced cells as those that begin to discharge > 0.2 step cycles before the step over the obstacle and which continued to discharge at least until the onset of the flexor muscle activity when the limb stepped over the obstacle (Andujar J-E *et al.* 2010). The cell in Fig. 1D shows such a discharge. Cells were classified as limb-dependent if they maintained a similar relationship to a given limb in both the contralateral and ipsilateral lead conditions. They were classified as limb-independent if they maintained a similar relationship to the lead limb regardless of whether the contralateral or ipsilateral limb was the first to pass over the obstacle. All other changes in activity were defined as step-related, regardless of whether these changes in activity occurred during, or after the step over the obstacle or whether they occurred in the steps preceding the step over the obstacle (as in the example illustrated in Fig. 1E).

2.3.6.1 Terminology

To avoid confusion in terminology and to facilitate comparison with the primate, we refer to the feline globus pallidus as the GPe throughout this report. Further, we refer to the entopeduncular nucleus and the GPe together as the pallidum, as is frequently the case in the primate (e.g. DeLong MR 1971; Hamada I *et al.* 1990; Turner RS and ME Anderson 1997) as well as in the cat literature (e.g. Cheruel F *et al.* 1994).

2.4 Results

2.4.1 Neuronal database

A total of 414 neurons, including 267 cells in the entopeduncular (EP) nucleus and 147 cells in the globus pallidus (GPe) nucleus, were recorded during locomotion from 90 penetrations from 4 cats (Table 1, 1 cat recorded both sides). 114/414 of these neurons (74 EP and 40 GPe) showed no relationship to either locomotion or to the voluntary gait modification and were not analyzed quantitatively. The remaining 300 neurons (193 EP and 107 GPe) form the basis for our quantitative examination of the discharge characteristics of the GPe and EP cells during unobstructed locomotion. Most of these cells, 279/300 (181 EP and 98 GPe), were also recorded during at least 4 steps over the obstacles with each of the left and right limbs and form the database for our examination of the contribution of these two regions to the control of visually-guided gait modifications.

<Table I near here>

2.4.1.1 Pallidal cells are modulated during unobstructed locomotion (control task)

Of the 300 cells that were subject to quantitative analysis (see database and Table 1), 95/193 cells (49.2%) in EP and 65/107 cells (60.7%) in GPe, showed a non-uniform pattern of discharge activity during unobstructed locomotion, as indicated by the Rayleigh test for directionality (see Methods). Including those 114 cells that were not quantitatively analyzed because they showed no relationship to the task (see above), 95/267 EP cells (35.6%) and 65/147 GPe cells (44.2%) of the total population of isolated cells showed significant modulation during locomotion. The following sections describe the detailed pattern of activation during the step cycle as well as the relationship of these changes in activity to the resting rate (when data are available).

Cells in both the EP and the GPe showed a variety of patterns of activity, including many that were similar in the two nuclei, as indicated by the examples illustrated in Figs. 2A,B. Modulated cells included those that showed increased levels of activity (with respect to the mean activity) during the swing phase of the contralateral forelimb, either throughout the period of activity of the coCIB (Fig. 2Ai, Bi), or at the end of its period of activity (Fig. 2Aii, Bii); those that showed peak activity primarily in the reciprocal, stance, period of locomotion (Fig. 2Aiii, iv; Biii, iv); and

those that showed more than one period of activity (Fig. 2Av, vi; Bv, vi). In many of these cells, activity was tightly linked to the onset and offset of muscle activity as can be observed from the rank-ordered rasters. The increase of activity in the cell in Fig. 2Ai, for example, is tightly related to the duration of the coCIB activity while that in Fig. 2Aii is phase-locked to the end of the period of activity in the coCIB. Similar relationships to the onset and offset of coCIB activity (including reciprocal activity) can be observed in Figs. 2Aiii-v and Figs. 2Bi-iv. Note that although we use peak discharge to describe the general patterns of activity in these examples, we could as easily use the relative decreases. The former was chosen because, as will be shown later, the principal change during the gait modifications is increased activity superimposed on this background, control activity. Nonetheless, in quantifying these data we describe both relative increases and relative decreases.

<Fig. 2 near here>

The population activity in the two nuclei is shown in Fig. 3 by means of heat maps (Figs. 3A, B) and phase plots (Fig. 3C, D). These plots include only those modulated cells for which we were able to clearly identify 1 or 2 clear peaks (EP, 86/95 cells; GPe 63/65 cells). Cells that were classified as significantly modulated but which showed no clear pattern of activity were not included. Most modulated cells showed only one period of relative increase and reciprocal decrease of activity. The period of increased discharge (with respect to the mean activity) of the population therefore forms a continuum from the onset of the swing phase in the contralateral forelimb (phase =0.0) until the time of the next contralateral forelimb onset (phase = 1.0). Altogether, there were 96 periods of significantly modified activity among the 86 EP cells included in the analysis and 73 periods of modified activity among the 63 GPe cells. For reference, the cells illustrated in Fig. 2Ai-v and Fig. 2Bi-v are indicated on the phase plots of Figs. 3C, D by the red, horizontal lines and accompanying Roman numbers. The distribution of relative increases of discharge in Fig. 3C,D may be compared with the distribution of troughs in Suppl. Fig.1. As would be expected, the distribution of troughs equally forms a continuum with discharge being largely reciprocal to that observed in Fig. 3.

<Fig. 3 near here>

Despite the lack of any clear clustering of the periods of activity, the distribution was not uniform. A substantial proportion of the peaks of the relative increases (47/96, 49% for EP and 33/73, 45% for GPe) occurred at phases between -0.1 to 0.3, encompassing the major period of activity just before and during the swing phase of the contralateral forelimb (Figs. 3E, F, labelled as relative increases). Fewer cells showed their minimum discharge frequency during the same period (EP, 32/96, 33%; GPe, 17/73, 19%). In other words, there was a tendency for more cells to show increased activity during the swing phase and correspondingly to show more periods of decreased activity during stance. Moreover, the duration of the troughs was significantly longer (EP, $p=0.013$; GPe, $p=0.002$) than those of the peaks, corresponding to the increased preponderance of troughs during the longer stance period.

In cells with two periods of relative increases and in which the first burst occurred during the period of the swing phase of the contralateral forelimb, there was a tendency for the second burst to occur during the period of the ipsilateral forelimb swing (e.g. Figs. 2Av and 2Bv). Indeed, in 10/14 EP cells and 7/9 GPe cells with two periods of activity, the phase of peak activity of the first fell during the period of activity of the contralateral forelimb swing and the 2nd during the period of the ipsilateral forelimb swing.

Cells in both the EP and the GPe showed a range of discharge frequencies during unobstructed locomotion, ranging from 4Hz to 120Hz (median =37Hz), in the EP and from 11 – 140 Hz (median = 36Hz) in the GPe (Suppl. Fig. 2).

While our analysis in Fig. 3 shows the relative increase and decrease of activity during the step cycle with respect to the mean rate, ideally, we would like to know how this relates to the resting activity. Unfortunately, this information was available only for a subset of our database. Nonetheless, the data plotted in Fig. 4 show that the mean resting discharge activity of cells in both the EP and GPe was significantly and closely related to the mean discharge observed during unobstructed locomotion, as indicated in Figs 1 and in Fig. 2 (see red lines and blue circles in Fig. 2). Moreover, the majority of the sites lay close to the line of equivalence, albeit with some that showed larger variation.

<Fig. 4 near here>

More importantly, Fig. 4B shows that the maximum discharge frequency during locomotion was greater than the resting discharge frequency in all but 4/61 cells while Fig. 4C shows that the minimum discharge frequency was less than this rest rate in the majority of cells. In other words, as stated above, most cells for which data were available showed both increased and decreased discharge activity with respect to the mean resting rate.

Overall, the results from this analysis demonstrate the presence of a large proportion of cells in both pallidal nuclei that modulate their activity at the rhythm of the step cycle. Moreover, the majority of these neurons, for which data are available, exhibit both increased and decreased activity with respect to the mean resting rate. Increases and decreases in activity were observed throughout the step cycle but with a small tendency for more of the increased periods of activity to occur in the swing phase of locomotion.

2.4.2 Localization

Cells were recorded throughout the extent of both the EP and the GPe as illustrated by the filled cyan symbols in Fig. 5. In general, cells showing modulated activity during unobstructed locomotion were equally recorded throughout the extent of the EP (Fig. 5A) while there was a slight tendency for modulated cells to be located more laterally within the GPe (Fig. 5B). However, when considering only those cells with the strongest relative increases or decreases during the swing phase of the step cycle, there was some evidence of a more limited localization (Suppl Fig. 3A,B). Strongly modulated cells in the EP were located from the rostral to the caudal border but within the middle of the nucleus in the mediolateral plane. Strongly modulated cells in the GPe tended to be located more laterally and caudally within the nucleus. The location of these strongly modulated cells overlapped closely with the location of those cells for which we identified receptive fields that included the contralateral forelimb (Suppl. Fig 3C, D).

<Fig. 5 near here>

2.4.3 Pallidal neurons show strong changes in discharge activity during gait modifications

During the voluntary gait modifications, we analyzed data from 181 cells in the EP and 98 cells in the GPe (Table II). These cells included all of those that showed modulated activity during unobstructed locomotion (95 EP and 65 GPe, Table I).

Altogether, 88/181 (49%) cells in the EP and 62/98 cells in the GPe (63%) that were analyzed during voluntary gait modifications showed a change in their discharge activity during either the contralateral and/or the ipsilateral lead condition (Table II). Most of these cells were also modulated during unobstructed locomotion (63/88 EP and 48/62 GPe, leaving 25/88 EP and 14/62 GPe cells in which discharge activity was modified during the gait modification but that were not modulated during unobstructed locomotion, see Suppl. Fig. 4A, B). Conversely, in both the GPe and the EP there were populations of cells that were modulated during unobstructed locomotion but that showed no modification of that activity during the gait modifications (32/95 cells EP and 17/65 GPe).

<Table II near here>

As we will detail in the following sections, several aspects of the modified cell discharge are important in considering the pallidal contribution to voluntary gait modifications. First, cells showed both increases and decreases of cell discharge with increases in activity predominating. Second, while some cells maintained a constant relationship to the activity of one limb in both the contralateral and ipsilateral lead conditions, in other cases the discharge varied according to which limb was the first to step over the obstacle. Third, as in the PPC and the PMC, we found cells that were step advanced and others that were step-related.

2.4.3.1 Contralateral lead condition

A substantial proportion of the cells with modified discharge activity, in each nucleus (74/88, 84% EP and 57/62, 92%, GPe), showed at least one significant change in their discharge frequency either before, during or after the step over the obstacle in the contralateral lead condition (Table II). These included cells that were modulated during unobstructed locomotion as

well as those that were not. In addition, other cells showed step by step modulation of their discharge during unobstructed locomotion but showed no additional changes to that activity during the gait modification (Suppl. Fig. 4C, D).

The most common response in both nuclei was for an increase in discharge frequency during the swing phase of the step over the obstacle (30/74, 41%, EP and 22/57, 39%, GPe). Examples of such cells are illustrated by the red traces in Fig. 6Ai, ii, iii and Fig. 6B, i, ii and included cells with increased activity restricted to the swing phase as well as those that equally discharged in advance of the swing phase (see below). Other cells showed a decrease in activity during the swing phase of the step over the obstacle in the contralateral lead condition (Fig. 6Aiv, Fig 6B, iii-v). As for the periods of activity during unobstructed locomotion, several of these bursts of activity were time-locked to events in the step cycle; this is particularly evident for the illustrated cells that discharged at the end of the period of activity in the coClB (e.g. Figs. 6Ai, Figs 6Bi,ii). In some cells there were also multiple periods of modified discharge activity (e.g. Fig. 6Avi, Figs. 6Biii-v).

<Fig. 6 near here>

The changes in activity for the population of cells in the EP and GPe showing significant changes in the contralateral lead condition are illustrated in the heat maps and phase plots of Figs. 7A-D. Cells were first categorized into those showing an initial increase and those showing an initial decrease and then rank-ordered according to the phase of the onset of the activity within each category. As such we have 2 blocks of data in Figs 7A-D, the top block illustrating cells with an initial increase in activity and the lower block illustrating those with an initial decrease in activity. In each illustration we plot only the *changes* in activity with respect to those observed during unobstructed locomotion.

The majority of cells showed increased activity only just before and during the step over the obstacle, as in the examples of Fig. 6Ai, ii. Cells showing significant decreases in activity showed a similar pattern. A small population of cells showed their first and only change of activity at the end of the step cycle, corresponding to the time that the hindlimbs stepped over the obstacle (see later). Cells showing more than one period of modified activity frequently showed

changes of opposite sign in these periods (e.g. both a period of increased activity and one of decreased activity). Cells with modified activity recorded from the GPe (Fig. 7B) showed similar patterns of activity.

<Fig. 7 near here>

The most sustained changes were observed during the period of activity in the coClB, associated with the swing phase as the cat stepped over the obstacle (represented by the rectangle aligned with phase = 0.0). This propensity for modified activity during the contralateral swing was observed both in cells showing increases and those showing decreases, as can be observed in Figs 7E, F which show the total change in activity (summed activity, see legend) for each population leading up to and following the step over the obstacle. In total, for the 74 EP cells showing modified activity, there were 77 periods of increased discharge and 37 periods of decreased discharge, providing a total of 114 periods of significantly modified activity (31/74 cells showed more than one burst of activity). For the GPe, there were 54 periods of increased discharge and 30 periods of decreased activity for a total of 84 periods of significantly modified activity (24/57 cells showed more than one burst of activity). Therefore, increased activity accounted for 77/114 (68%) of the periods of modified activity for the EP cells and for 54/84 (64%) of the GPe cells. The period with the highest percentage of active cells (both for increases and decreases) occurred at phases 0.0 to 0.5, corresponding to the swing phase of the contralateral forelimb as it stepped over the obstacle. A similar distribution was observed for the maxima and minima (Figs. 7G,H). Few cells discharged earlier than 2 steps (1 step cycle) before the step over the obstacle (4/114 EP cells and 0/84 GPe cells).

2.4.3.2 Ipsilateral lead condition

Many cells also showed changes in discharge activity in the ipsilateral lead condition (green traces in Fig 6). As indicated in Table II, 55/88 EP cells showed increased activity in the ipsilateral lead condition as did 39/62 GPe cells. Some cells were active only during ipsilateral lead and others in both (Table II and Suppl. Fig. 4H). Cells showing increases of activity in both the contralateral and ipsilateral lead conditions are illustrated in Fig. 6A, i, ii, Fig. 6B, i) while others showing a reciprocal pattern of activity are illustrated in Fig. 6A, iii; Fig. 6B, iii. Cells

showing changes of activity primarily, or only, in the ipsilateral lead condition are illustrated in Fig. 6A v, vi; Fig. 6B v, vi. As in the contralateral lead condition, many of these cells showed modulated activity during unobstructed locomotion (Suppl. Fig. 4E, F).

Changes during the ipsilateral lead condition, when the ipsilateral limb preceded the contralateral limb over the obstacle, were characterized by a relative displacement of the period of maximal activity which now occurred prior to the step over the obstacle by the contralateral forelimb (Fig. 8). Moreover, both the heat maps (Fig. 8A, B) and the phase plots (Fig. 8C, D) show the presence of 2 concentrations of increased activity, one before and during the passage of the lead, ipsilateral, forelimb and one later before and during the subsequent passage of the contralateral forelimb (some cells also discharged during the period of coCIB activity in the preceding step). Two periods of activity can also be observed for those cells showing decreased activity with respect to the control activity. However, while many cells in both nuclei were clearly maximally active at the time that the lead, ipsilateral forelimb passed over the obstacle, the histograms of Fig. 8E-H show that there was no clear increase in the population activity, or of the time of peak discharge, at this time and that this holds for cells with both increased and decreased activity. Rather, there was a recruitment of activity that built to a peak just before the contralateral forelimb passed over the obstacle and which then declined. As in the contralateral limb lead condition, relatively few cells showed any change in activity earlier than 2 steps before the step over the obstacle (6/78 EP cells and 6/59 GPe cells).

<Fig. 8 near here>

2.4.4 Step-advanced and step-related cells

As in our recent publications examining the contributions of the PPC and the PMC to voluntary gait modifications (Andujar J-E *et al.* 2010; Nakajima T *et al.* 2019), we make a distinction between cells that showed a prolonged discharge in advance of the step over the obstacle and those cells that discharged more discretely (see Methods for definitions). We propose that cells that discharge in advance of the step over the obstacle can contribute to the planning of the step over the obstacle, while step-related cells are more likely to be primarily involved in the execution of that step.

2.4.4.1 Step-advanced cells

From the total of 88 cells in the EP showing modified activity in either the contralateral or the ipsilateral lead condition, 24/88 (27%) showed step-advanced activity (Table III). In the GPe, 20/62 (32%) showed step-advanced activity. Three examples of step-advanced cells from each nucleus are illustrated in Fig. 9A,B.

<Table III near here>

A variety of patterns of activity were observed, including cells that were step-advanced only in either the contralateral or ipsilateral lead condition (e.g. Fig. 9Ai and 9Bii), cells with reciprocal activity in the two conditions (e.g. Fig. 9Aii and 9Biii) and cells that showed symmetrical changes (e.g. Fig. 9Aiii). Most of the cells in the EP showed increases in activity as can be observed in Figs. 9C which illustrates the magnitude and the sign of the responses in all cells identified as step-advanced. Multiple cells showed responses only during contralateral lead (Fig. 9Ca), only during ipsilateral lead (Fig. 9Cb) or in both conditions (Fig. 9Cc). The phase of the activity of these cells is equally shown in Suppl. Fig. 5, which shows that the discharge activity in most cells finished either just before, or during, the step over the obstacle with the contralateral forelimb. Moreover, this was equally true for most cells that showed step-advanced activity in the ipsilateral lead condition. Only two cells (dotted horizontal lines in Suppl. Fig. 5A) showed step-advanced activity related to the ipsilateral, lead limb.

Cells in the GPe had qualitatively similar effects, although with a slightly higher proportion of cells that showed decreases in activity than in the EP (Fig. 9D). As in the EP, the step-advanced activity in the GPe was almost exclusively related to the onset of the step over the obstacle by the contralateral forelimb (Suppl. Fig. 5B).

Only 1 cell discharged earlier than 1 step cycle (2 steps) before the step over the obstacle in the EP but 7 cells showed activity that began > 1 step before the step over the obstacle (Suppl. Fig. 5A). In the GPe, no cells began earlier than 1 step cycle before the step over the obstacle and only 2 cells discharged > 1 step before the step over the obstacle (Suppl. Fig. 5B).

<Fig. 9 near here>

This difference in the time of discharge of the cells in the EP and GPe can also be observed in the population averages of Figs. 9E,F. In the EP (Fig. 9E), we illustrate the population average of the 18 EP cells that showed increased activity during either the contralateral or ipsilateral lead condition. Activity in both conditions deviated from control levels 1 step cycle before the step over the obstacle and continued in unison until the onset of the step over the obstacle. At that time discharge in the contralateral lead condition continued later than that in the ipsilateral lead condition, perhaps related to the difference in the duration of the swing phase as indicated by the duration of the period of activity in the coBr. In the GPe, because of the relatively large proportion of cells that showed decreases in activity, we averaged separately cells showing increased activity and those showing decreased activity. In both populations the change in activity began later than in the EP (Fig. 9F). In the contralateral lead condition, cells with increased activity predominated while in the ipsilateral lead condition the major change was a decrease in activity.

2.4.4.2 Step-related cells

All other cells in which discharge activity was significantly modified during the gait modification were defined as step-related. This included cells that discharged only just before (<0.2 step cycle) or during the step over the obstacle as well as those cells that discharged discretely at different times before, or after, that step. As such, step-related and step-advanced cells are not necessarily exclusive as a cell defined as step-advanced might show an additional, brief, step-related discharge either before or after the step advanced activity (see legend for Table III).

The most frequent response that we observed in the step-related cells was an increase in discharge frequency when the contralateral forelimb was the lead limb (e.g. Fig6Ai-iii, Fig.6Bi, ii, See Table III). Changes in activity restricted to the period just before (<0.2 step cycles) or during the period of activity of the coCIB were observed in 23/59 purely step-related cells in the EP in this condition. Averages of the activity of this population are illustrated in Fig. 10A. These averages show that despite the clear increase in activity during the step over the obstacle by the contralateral forelimb in the contralateral lead condition (red traces), there was very little change in activity in the ipsilateral lead condition (green traces), either during the step over the obstacle by the contralateral forelimb or during the preceding step over the obstacle by the ipsilateral

forelimb. In addition, in neither condition was there any noticeable change in activity following the swing phase of the contralateral forelimb that might be attributed to a contribution to the subsequent passage of the hindlimbs over the obstacle. In other words, this population appears to be almost exclusively active during the swing phase of the contralateral forelimb when it is the first to step over the obstacle.

<Fig. 10 near here>

Expanding the population to include 7 step-advanced cells in the EP that continued to discharge during the passage of the contralateral forelimb over the obstacle had little effect on the averaged activity in the contralateral lead condition beyond advancing the time that the average deviated from the control activity (Fig. 10C). However, this expanded population (30/74 cells) now showed a clear period of activity in the ipsilateral lead condition that began prior to and during the passage of the ipsilateral forelimb over the obstacle, but that continued until the step over the obstacle by the contralateral limb (Fig, 10C, see Fig. 9E). A similar change in population activity was observed in the cells recorded from the GPe (Figs. 10B, D), with 18/44 purely step-related cells showing changes in activity restricted to the step over the obstacle by the contralateral forelimb (Fig. 10B) in the contralateral lead condition. Including the 4 step-advanced cells whose activity continued into the step over the obstacle, produced little change in the population activity and changes related to the ipsilateral forelimb were not expressed at a population level (Fig. 10D).

Figs. 10 G, H show the integrated magnitude of the responses in the individual step-related neurons used to make the averages of Figs. 10A, B. It shows that the magnitude of the changes occurred on a continuum, with the cells illustrated in Figs. 6Ai, iii and 6Bi, ii having responses that were at the larger and intermediate end of the spectrum. In agreement with the lack of response in the population averages during the ipsilateral lead condition (green traces), only 5 of the EP cells showed increased activity in this condition, with a further 5 cells showing a small decrease in activity. In only 1 EP cell was there a large response during the ipsilateral lead. Similarly, in the GPe only 5 cells showed an increase in activity during the ipsilateral lead with a further one showing a decrease. Lastly, the figure illustrates that the magnitude of the responses

in the EP and GPe were comparable, but that all responses were smaller than those observed in the step-advanced cells (Figs. 9E, F), as would be expected given the longer duration of the changes in activity in the step-advanced cells.

The averaged traces in Figs. 10A and 10B show that the population discharge activity of the cells during unobstructed locomotion (blue traces) was modulated, with the maximum discharge activity occurring during the swing phase of the step over the obstacle; that is, in the same phase as the major changes in modified activity. Inspection of the discharge activity of the individual cells making up this population showed that 20/23 of the EP cells in this population showed relative increases of discharge during the swing phase of the contralateral limb during unobstructed locomotion. In the GPe, all 18 cells in the average discharged during the swing phase of the contralateral forelimb during unobstructed locomotion. In this major sub-population of cells, it therefore appears as if the changes during the step over the obstacle represent, at least in general terms, an increase of their preferential period of activity in unobstructed locomotion.

Although increased activity during the step over the obstacle with the contralateral limb leading was the most frequently observed response, we also recorded some cells that showed decreased activity at this time (see Table III), as would be expected on the basis of current models of basal ganglia function (see Introduction). In addition, we also found cells related to the ipsilateral limb, and others that discharged reciprocally in the contralateral and ipsilateral lead conditions, speaking to the complexity of the pallidal contribution to these gait modifications. Examples of these diverse patterns of activity are provided in Fig. 11.

First, while a relatively large number of cells increased their activity when the contralateral limb stepped over the obstacle (Fig. 10), substantially fewer showed decreases in activity, and these decreases were relatively weak (Figs. 11A,B and Ka,Lb). In the EP, the decrease in activity during the step over the obstacle by the contralateral forelimb (Fig. 11A) occurred without any accompanying changes during the ipsilateral lead in all 7 cells. In contrast, in the GPe, increases in activity during the ipsilateral lead were observed in 3/4 cells used in the average of Fig. 11B (see Fig. 6Biii and Fig. 11Lb), leading to the reciprocal pattern of activity in the average.

There were also a number of cells that modified their discharge with respect to the contralateral forelimb during the ipsilateral lead condition; these included both increases (Fig. 11C,D) and

decreases (Fig. 11E,F) of activity. Cells that showed increases in activity in the ipsilateral lead condition in both the EP and GPe generally also showed increased activity during the contralateral lead condition. No differences were observed if including only cells that were step-related (thinner traces) or if also including cells that were step-advanced. Cells in the EP that showed decreased activity in the ipsilateral lead condition (Fig. 11E) showed reciprocal activity in the contralateral lead condition. No such reciprocal changes were observed in the GPe, although it must be noted that the number of cells in these populations is low. Last, some cells showed their major increase during the step over the obstacle by the ipsilateral forelimb in the ipsilateral lead condition (Fig. 11G, 11H). Some of these cells in the EP also showed increases during the contralateral lead condition, but this time during the step over the obstacle with the contralateral forelimb.

<Fig. 11 near here>

Taking together the data illustrated in Figs 10 and 11A-F, 43 EP cells showed increased activity during the step over the obstacle by the contralateral forelimb (including contralateral and ipsilateral lead) while only 15 showed decreased activity. The corresponding numbers for the GPe were 29 showing an increase and 8 showing a decrease in activity.

The magnitude of the changes in activity of the individual cells making up the population averages is illustrated in Fig. 11K, L. These bar graphs plot the responses for each cell in both the contralateral and ipsilateral lead condition allowing insight into the pattern of activity in each of the cells included in the averages. For example, in the EP, none of the cells that were averaged together based on the criterion that they all showed a decrease in activity during the period of activity of the coCIB in the contralateral lead condition (Fig. 11A), showed any changes of activity at all in the ipsilateral lead condition (Fig. 11Ka). Similarly, few of the EP cells showing increased activity during the period of activity of the coCIB in the ipsilateral lead condition were active during contralateral lead (Fig. 11Kc). Although numbers are small, it is noticeable that only 13/33 (39%) of the cells included in the population averages of Figs. 11A,C,E,G showed changes in activity in both the contralateral and ipsilateral lead condition while 12/16 (75%) of the GPe cells showed such changes.

Inspection of the localization of all of those cells that modified their activity during the step over the obstacle did not reveal any evidence for selective localization (Fig. 5C, D), although as for the modulated cells (Fig. 5A,B), there was a tendency for the modified cells in the GPe to be located slightly more laterally within the total population. Restricting the analysis only to those cells that showed changes in activity during the step over the obstacle with the contralateral limb leading showed a more restricted localization, corresponding to the area from which cells with a receptive field that included the forelimb were localized (Suppl. Fig. 3C-F)

2.4.4.3 Cells related to the hindlimbs

In addition to cells that discharged during the passage of the forelimbs over the obstacle, we also recorded other cells that changed their activity solely or primarily during the passage of the hindlimbs over the obstacle. In total, 23/74 cells in the EP showed some change of activity just before or during the step over the obstacle by the contralateral hindlimb, while 12/57 cells in the GPe showed a similar pattern. In the EP, the most common pattern that was observed (14/23 cells), was a change in activity during the step over the obstacle by the hindlimbs together with a preceding change of activity either before or during the step over the obstacle by the contralateral forelimb. Two examples are illustrated in Fig. 12Ai, ii. In both the contralateral and ipsilateral lead condition, discharge was increased prior to the step over the obstacle by the hindlimbs (label 3 in Fig. 12C). However, in both examples, there was also a small increase in activity prior to the step over the obstacle by the lead, contralateral forelimb. Whether this discharge is related to regulating activity in the fore- or hindlimbs is not clear from the current experiments. An additional 4/23 EP cells fired only in relation to the passage of the hindlimbs and 5/23 discharged between the passage of the forelimbs and the hindlimbs.

<Fig. 12 near here>

An example of a GPe cell discharging only to the passage of the contralateral hindlimb is shown in Fig. 12Bi. This was one of 4/12 GPe cells that showed such a pattern. In this example there was equally an increase in activity during the ipsilateral lead condition. In contrast, in the example illustrated in Fig. 12Bii, which also discharged only during passage of the contralateral hindlimb, there was a decrease in activity in the contralateral lead condition and a reciprocal increase in the ipsilateral lead condition. A further 4/12 cells discharged to forelimbs and

hindlimbs, as in Figs. 12Aii; the other 4/212 cells discharged between the passage of the forelimbs and the hindlimbs. Thus, as for the cells discharging in relationship to the passage of the forelimbs, there was a varied pattern of activity.

2.5 Discussion

In the present study, we highlight the contribution of the pallidum to the control of locomotion. A large proportion of cells in both the EP (35%) and the GPe (44%) was strongly modulated at the frequency of the locomotor rhythm and, importantly, showed strong changes in activity when the cats modified their gait to step over obstacles in their path (EP, 49% and the GPe, 63%). The results further demonstrate that these changes in activity were tightly linked to changes in behavior required to perform this task.

2.5.1 A pallidal contribution to the execution of gait modifications

During the gait modification the cat steps over the obstacle with each limb in turn. This task requirement allows us to readily determine whether a cell discharges only when a particular limb steps over an obstacle, whether it discharges in swing or stance, and whether its activity is dependent on whether that limb is the first or second to pass over the obstacle.

On this basis, our data support a preferential contribution of both EP and GPe step-related cells to the control of the swing phase of the contralateral forelimb, when it is the first limb to pass over the obstacle. (Fig. 10; Table III). Cells in both the EP and the GPe showed both decreases and increases in their discharge activity during the gait modifications. Of those cells that showed changes in activity when the contralateral limb stepped over the obstacle, the change in the majority was one of increased discharge. Indeed, of 58 EP cells showing changes during the step over the obstacle with the contralateral forelimb, 43/58 (74%) showed increases in activity as did 29/37 (78%) of GPe cells. This relationship with activity related to the contralateral limb is in agreement with studies in primates and cats showing large changes in pallidal activity during reaching and grasping tasks, and equally the presence of a strong population of cells showing increased, rather than decreased, activity during such tasks (DeLong MR 1971; Georgopoulos A *et al.* 1983; Hamada I *et al.* 1990; Nambu A *et al.* 1990; Mink JW and WT Thach 1991b; Cheruel F *et al.* 1994; Turner RS *et al.* 1995; Dormont JF *et al.* 1997; Turner RS and ME Anderson 1997).

As illustrated in Fig.10, in many cases, this relationship with the swing phase of the contralateral forelimb was observed only when the contralateral forelimb was the lead limb led while in others it was observed only when the contralateral forelimb trailed. In only a relatively small number of

cells did individual cells discharge with respect to the contralateral forelimb in both the contralateral lead and ipsilateral lead conditions. This is different from the situation in the motor cortex in which many cells (81% in Drew T 1993) that increased their discharge activity when the contralateral forelimb leads also showed changes in activity when that limb is the second to pass over the obstacle (trails). This suggests a context-dependent discharge that might be related to the selection of the forelimb to pass over the obstacle (see also below). Moreover, although changes in discharge activity related to the contralateral limb were the most frequent relationship that we observed, we also found some cells related to the passage of the ipsilateral limb (primarily in the ipsilateral lead condition). This would also be in agreement with experiments in primates showing discharge related to movements of either arm, although with a strong bias for the contralateral limb (DeLong MR 1971; Ianssek R and R Porter 1980). Other cells were related to the passage of the hindlimbs but these were less frequently observed than cells related to the forelimbs (see also DeLong MR et al. 1985). Moreover, it is pertinent that some cells showed multiple periods of modified activity and that some cells with modified activity as the hindlimb passed over the obstacle also modified their activity when the preceding forelimb passed over the obstacle. This relationship to multiple limbs leads to speculation that some cells might be contributing to selecting or defining the sequence and temporal coordination of activity in the limbs. In this respect, it is pertinent to note that striatal lesions in the rat lead to an inability to correctly place the contralateral forelimb (and hindlimb) when stepping over an obstacle (Perrot O *et al.* 2009), a deficit that the authors link to a problem in limb selection.

2.5.2 A pallidal contribution to the planning of gait modifications

In addition to the step-related activity, we also recorded cells discharging prior to the step over the obstacle (step-advanced cells) in both the EP and the GPe. The presence of such cells has also been described by us in different cortical structures during an identical task (Andujar J-E *et al.* 2010; Marigold DM and T Drew 2017; Nakajima T *et al.* 2019) and has been attributed to a contribution to the planning of the upcoming step over the obstacle. Such precocious activity has also been observed in primates in both the pallidum (Nambu A *et al.* 1990; Jaeger D *et al.* 1993; Arimura N *et al.* 2013) and the striatum (Schultz W and R Romo 1992; Jaeger D *et al.* 1993) in the preparatory period preceding a reach and speaks to a contribution to the planning of the movement. However, the step-advanced activity that we observed in the pallidum differed in several ways from that we observed in the cortical structures. In particular, step-advanced activity

in the pallidum rarely began more than 1 step before the step over the obstacle whereas in the PPC (Marigold DM and T Drew 2017), and especially in the PMC (Nakajima T *et al.* 2019), it frequently started 2-4 steps prior to the step over the obstacle. This suggests that the contribution of the pallidum occurs relatively late in the planning processes involved in the gait modification. A similar conclusion has also been reached from studies in the primate (Nambu A *et al.* 1990; Arimura N *et al.* 2013; Thura D and P Cisek 2017).

It is also pertinent that in all except a few step-advanced cells in the pallidum, the discharge was limb-dependent, occurring almost exclusively with respect to the contralateral forelimb step over the obstacle, regardless of which limb led. In contrast, step-advanced activity in the PPC and the PMC occurred nearly always during both contralateral and ipsilateral lead conditions and was predominantly limb-independent, occurring with respect to the lead limb. However, some cells in the PMC did discharge asymmetrically in the contralateral and ipsilateral condition and were biased towards the contralateral limb (Nakajima T *et al.* 2019). We suggested that such cells might play a role in limb selection. It is possible that the step-advanced cells in the pallidum are also involved in limb selection, although probably at a later stage in the processing as argued in the preceding paragraph. Moreover, the presence of a majority of cells only showing step-advanced activity related to the contralateral limb suggests a contribution to implementing a decision made elsewhere rather than a direct contribution to the limb selection itself.

2.5.3 A contribution to unobstructed locomotion

During unobstructed locomotion, the sequence of activity in the limbs is largely under spinal and brainstem control (Grillner S 1981; Armstrong DM 1986; Rossignol S 1996). However, as shown previously for the motor cortex (Palmer C *et al.* 1980; Armstrong DM and T Drew 1984; Beloozerova IN and MG Sirota 1988), our results show the presence of neural activity in the pallidum related to limb movement during unobstructed locomotion as well as during the gait modifications. As such this activity might contribute to the regulation of limb movement even during this stereotypical behavior. This would be similar to the situation in the lamprey in which output neurons in the pallidum act through projections to the brainstem to modulate the rhythmical act of swimming (Ménard A *et al.* 2007; Stephenson-Jones M *et al.* 2011; Grillner S and B Robertson 2015). During the gait modifications, in which the relative timing of the activity in the four limbs is modified, we suggested above that some cells in the pallidum may contribute

to the regulation of the modified sequential timing. Given that several cells show activity both during the swing phase of the contralateral and the ipsilateral limb (Fig. 3), it is possible that the discharge patterns during unobstructed locomotion could equally contribute to regulate the timing and structure of the step cycle, perhaps via the pallidal projections to the pedunculopontine nucleus (see below). The presence of both relative increases and decreases of activity with respect to the resting discharge frequency would further suggest a contribution to both the facilitation and suppression of activity at different phases of the step cycle.

2.5.4 Segregate populations for the control of unobstructed locomotion and gait modifications

The major output from the EP (or GPi in primates) in the cat is primarily directed towards the thalamus (Filion M and C Harnois 1978) and forms part of a cortico-thalamo-cortical motor loop (Alexander GE et al. 1986). As such, it is likely that the discharge patterns of the cells that we recorded in the EP will act to influence cortical activity during the task. However, some of these cells also send collaterals to the pedunculopontine nucleus (PPN) and might equally act to modify details of the timing of the rhythmical activity. In this respect, we note that in addition to the large population of modified cells there was also a population of cells that were modulated during locomotion but that showed no change during the gait modifications (Suppl. Fig. 4). Possibly, cells active only in unobstructed locomotion might also project to the thalamus and might be activated in different contexts or locomotor tasks. However, it is also possible that such modulated cells might act primarily not through the thalamus but via the projection to the PPN (Filion M and C Harnois 1978; Garcia-Rill E 1986; Parent M et al. 2001; Caggiano V et al. 2018), which has been suggested to be especially important for the initiation and control of locomotion and posture (Takakusaki K *et al.* 2003; Roseberry TK *et al.* 2016). Indeed, recordings from cells in the pontomedullary reticular formation during the same task have equally shown multiple periods of modulated activity related to different limbs (Prentice SD and T Drew 2001). It is possible that the pallidal output from the basal ganglia contributes to the coordination of this pattern, which we have suggested is related to regulating postural activity in the supporting limbs as the active limb steps over the obstacle.

It should also be considered, however, that the thalamus and the PPN are not the only target of cells in the EP. There are also projections to the habenula, although in the cat this projection

seems to be weak and concentrated in the rostromedial region of the EP (Filion M and C Harnois 1978), from which we recorded few modulated cells.

2.5.5 Implications for the control of movement and locomotion

One of the prevailing theories of basal ganglia function is that an inhibition of discharge activity in a small number of neurons in the GPi releases the focal movement required while an increase in activity in other neurons inhibits competing movement and/or postures (Mink JW 1996). It was our expectation (see Introduction), that in agreement with this theory, we would observe cells with clear decreases of activity related to the changes in muscle activity that are required during the step over the obstacle. Indeed, such cells were present in the EP and formed 26% of those cells discharging during the swing phase of the contralateral limb during the step over the obstacle. These cells are likely to lead to a disinhibition of thalamic cells and facilitate movement. However, as shown in the population averages of Fig. 11, this contribution was relatively weak.

In contrast, the other 74% of EP cells showed increases in activity that were sometimes strong and tightly related to changes in EMG activity. Such a predominance of increased activity would be compatible with the proposed role for the GPi in inhibiting competing movement and postural activity, as proposed by Mink and Thach (Mink JW and WT Thach 1991b, 1991c). However, it is not clear whether the same mechanisms are required during locomotion in which the gait modification is superimposed on a background of rhythmical activity. Both biomechanical (Lavoie S et al. 1995) and neurophysiological studies (Prentice SD and T Drew 2001) suggest that the postural adjustments accompanying gait modifications involve compensatory increases in extensor muscle activity in the supporting limbs. Moreover, these postural responses are mostly enhanced when the limb steps over the obstacle rather than being suppressed. In addition, many of the neurons showing increased activity during the step over the obstacle became active in the latter part of the step rather than at its onset. This can be observed in the individual examples of Figs. 6Ai and Figs 6Bi,ii as well as in the phase plots of Figs. 7C, D. Similar, relatively late increases in GPi activity have been reported during reaching movements (see e.g. Turner RS and ME Anderson 1997; Turner RS and M Desmurget 2010).

An alternative possibility to that proposed by Mink is that the increased discharge is modulating the activity of the thalamic neurons responsible for the activation of the muscle groups with

which the discharge is so tightly related, rather than inhibiting them and suppressing movement. Such a suggestion is compatible with the finding that blockade of GPi activity with muscimol does not abolish movement-related thalamic activity (Inase M et al. 1996). More direct evidence has come from recent experiments by Turner (Schwab et al. BioRxiv) who has shown that simultaneously recorded populations of cells in the GPi and in the ventrolateral anterior nucleus of the thalamus (to which GPi projects) both overwhelmingly increase their activity during a reaching task. Such a discharge pattern is not compatible with the disinhibition hypothesis but is compatible with a role in modulating activity in the thalamus. Compelling evidence for this view also comes from experiments on the songbird where it has been explicitly demonstrated that GPi cells that project to a given thalamic cell increase their discharge activity in parallel with that thalamic cell (Person AL and DJ Perkel 2007; Goldberg JH et al. 2013).

The other major pertinent finding is that, on a population basis, cells in the GPe discharge in a very qualitatively similar manner to those in the EP (GPi). This is particularly clear for those cells that increase their discharge during the step over the obstacle with the contralateral forelimb. Similarity in the discharge patterns has been observed in several studies (e.g. Mink JW and WT Thach 1991a, 1991b; Cui G et al. 2013). Possibly, the discharge activity in the GPe is sculpting the activity of cells in the GPi (Mink JW 1996), either directly or via its connections through the subthalamic nucleus, in the same way that activity in the GPi may sculpt the activity of the thalamocortical cells. However, one must also take into consideration that in addition to the cells in the GPe that target downstream targets, such as the STN and the EP, there are other, arkypallidal, neurons that target the striatum (Mallet N et al. 2012; Gittis AH et al. 2014). It is entirely possible that some of the cells that we recorded may include this class of cell and influence activity in their major target nucleus, the striatum.

2.6 Conclusions

Overall, the results show that the discharge patterns of neurons in the pallidum are well related to the step by step changes in muscle activity during unobstructed locomotion as well as to the changes in muscle activity that occur during visually-guided gait modifications. Such a contribution to the regulation of a basic motor activity is to be expected on the basis of evolutionary considerations in that in many vertebrates the basal ganglia is the higher level controller in the absence of the neocortex (Grillner S and B Robertson 2015, 2016). It is also compatible with the major locomotor deficits observed in patients with Parkinson's disease (Knutsson E 1972; Giladi N 2001b), including problems with gait modifications (Galna B *et al.* 2010; Nutt JG *et al.* 2011), as well as the large literature showing a contribution of the basal ganglia to the control of movement in primates (see Turner RS and M Desmurget 2010 and references above). While some of these cells may make a specific contribution to locomotion regulation via their brainstem projections, the fact that ~ 40% of cells in the EP and GPe were modulated during locomotion suggests that many cells probably have a more general role in motor control, regardless of behavioral task, as do cells in the motor cortex (Yakovenko S and T Drew 2015; Miri A *et al.* 2017). As for the nature of the contribution of the pallidal output from the basal ganglia to the control of locomotion, our results suggest a contribution late in the planning stage of the gait modifications and during its execution. The bias towards the contralateral forelimb, particularly when it is the first to step over the obstacle, suggests a possible function in the selection of that limb, although the late onset of discharge activity suggests that this contribution to selection occurs only in the final stages of this process.

2.7 Acknowledgements

We would like to thank T Ariel, M. Bourdeau, N. De Sylva, P. Drapeau, F. Lebel and J. Soucy for technical assistance in the performance and analysis of these experiments. We would like to thank Stéphane Ménard for veterinary care. We would also like to acknowledge the contribution of Julia Leonard who participated in some of these experiments. We thank Drs. Elaine Chapman and Paul Cisek for helpful comments on this manuscript. This work was supported by operating grants PJT-156281, MOP 130372 and MOP 53339 from the CIHR.

2.8 Reference List

- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 9:357-381.
- Allen GI, Tsukahara N. 1974. Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev.* 54:957-1006.
- Amos A, Armstrong DM, Marple-Horvat DE. 1990. Changes in the discharge patterns of motor cortical neurones associated with volitional changes in stepping in the cat. *Neurosci Lett.* 109:107-112.
- Anderson ME, Horak FB. 1985. Influence of the globus pallidus on arm movements in monkeys. III. Timing of movement-related information. *J Neurophysiol.* 54:433-448.
- Anderson ME, Turner RS. 1991. A quantitative analysis of pallidal discharge during targeted reaching movement in the monkey. *Exp Brain Res.* 86:623-632.
- Andujar J-E, Lajoie K, Drew T. 2010. A contribution of area 5 of the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion: limb-specific and limb-independent effects. *J Neurophysiol.* 103:986-1006.
- Aoki S, Sato Y, Yanagihara D. 2012. Characteristics of leading forelimb movements for obstacle avoidance during locomotion in rats. *Neurosci Res.* 74:129-137.
- Aoki S, Sato Y, Yanagihara D. 2013. Lesion in the lateral cerebellum specifically produces overshooting of the toe trajectory in leading forelimb during obstacle avoidance in the rat. *J Neurophysiology.* 110:1511-1524.
- Arimura N, Nakayama Y, Yamagata T, Tanji J, Hoshi E. 2013. Involvement of the Globus Pallidus in Behavioral Goal Determination and Action Specification. *J Neurosci.* 33:13639-13653.
- Armstrong DM. 1986. Supraspinal contributions to the initiation and control of locomotion in the cat. *Prog Neurobiol.* 26:273-361.
- Armstrong DM. 1988. The supraspinal control of mammalian locomotion. *JPhysiol.* 405:1-37.
- Armstrong DM, Drew T. 1984. Discharges of pyramidal tract and other motor cortical neurones during locomotion in the cat. . 346:471-495.
- Armstrong DM, Edgley S. 1984a. Discharges of nucleus interpositus neurones during locomotion in the cat. *J Physiol.* 351:411-432.
- Armstrong DM, Edgley S. 1984b. Discharges of purkinje cells in the paravermal part of the cerebellar anterior lobe during locomotion in the cat. *J Physiol.* 352:403-424.
- Armstrong DM, Marple-Horvat DE. 1996. Role of the cerebellum and motor cortex in the regulation of visually controlled locomotion. *Can J Physiol Pharmacol.* 74:443-455.
- Batschelet E. 1981. Circular statistics in biology. New York: Academic Press.
- Beloozerova IN, Sirota MG. 1988. Role of motor cortex in control of locomotion. In: Gurfinkel VS, Ioffe ME, Massion J, Roll JP, editors. *Stance and Motion: Facts and concepts* New York: Plenum Press p 163-176.

- Beloozerova IN, Sirota MG. 1993. The role of the motor cortex in the control of accuracy of locomotor movements in the cat. *J Physiol.* 461:1-25.
- Beloozerova IN, Sirota MG. 2003. Integration of motor and visual information in the parietal area 5 during locomotion. *J Neurophysiol.* 90:961-971.
- Berman AL, Jones EG. 1982. The thalamus and basal telencephalon of the cat. A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates. Madison: University of Wisconsin Press.
- Boonstra TA, van der Kooij H, Munneke M, Bloem BR. 2008. Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology. *Curr Opin Neurobiol.* 21:461-471.
- Bostan AC, Strick PL. 2010. The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychol Rev.* 20:261-270.
- Burleigh-Jacobs A, Horak FB, Nutt JG, Obeso JA. 1997. Step initiation in Parkinson's disease: influence of levodopa and external sensory triggers. *Mov Disord.* 12:206-215.
- Caggiano V, Leiras R, Goñi-Erro H, Masini D, Bellardita C, Bouvier J, Caldeira V, Fisone G, Kiehn O. 2018. Midbrain circuits that set locomotor speed and gait selection. *Nature.* 553:455.
- Cheruel F, Dormont JF, Amalric M, Schmied A, Farin D. 1994. The role of putamen and pallidum in motor initiation in the cat. I. Timing of movement-related single-unit activity. *Exp Brain Res.* 100:250-266.
- Cisek P, Kalaska JF. 2010. Neural mechanisms for interacting with a world full of action choices. *Annu Rev Neurosci.* 33:269-298.
- Cui G, Jun SB, Jin X, Pham MD, Vogel SS, Lovinger DM, Costa RM. 2013. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature.* 494:238-242.
- DeLong MR. 1971. Activity of pallidal neurons during movement. *J Neurophysiol.* 34:414-427.
- DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. 1985. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J Neurophysiol.* 53:530-543.
- Dormont JF, Condé H, Cheruel F, Farin D. 1997. Correlations between activity of pallidal neurons and motor parameters. *Somatosens Mot Res.* 14:281-294.
- Drew T. 1993. Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *J Neurophysiol.* 70:179-199.
- Drew T, Andujar J-E, Lajoie K, Yakovenko S. 2008. Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Res Rev.* 57:199-211.
- Drew T, Doucet S. 1991. Application of circular statistics to the study of neuronal discharge during locomotion. *J Neurosci Methods.* 38:171-181.
- Drew T, Marigold DS. 2015. Taking the next step: cortical contributions to the control of locomotion. *Curr Opin Neurobiol.* 33:25-33.
- Filion M, Harnois C. 1978. A comparison of projections of entopeduncular neurons to the thalamus, the Midbrain and the habenula in the cat. *J Comp Neurol.* 181:763-780.

- Flaherty AW, Graybiel AM. 1991. Corticostriatal transformations in the primate somatosensory system. Projections from physiologically mapped body-part representations. *J Neurophysiol.* 66:1249-1263.
- Flaherty AW, Graybiel AM. 1993. Two input systems for body representations in the primate striatal matrix: Experimental evidence in the squirrel monkey. *JNeurosci.* 13:1120-1137.
- Galna B, Murphy AT, Morris ME. 2010. Obstacle crossing in people with Parkinson's disease: foot clearance and spatiotemporal deficits. *Hum Mov Sci.* 29:843-852.
- Garcia-Rill E. 1986. The basal ganglia and the locomotor regions. *Brain Res.* 396:47-63.
- Georgopoulos A, DeLong M, Crutcher M. 1983. Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. *J Neurosci.* 3:1586-1598.
- Giladi N. 2001a. Freezing of gait: Clinical overview. *Adv Neurol.* 87:191-197.
- Giladi N. 2001b. Gait disturbances in advanced stages of Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 86:273-278.
- Gittis AH, Berke JD, Bevan MD, Chan CS, Mallet N, Morrow MM, Schmidt R. 2014. New Roles for the External Globus Pallidus in Basal Ganglia Circuits and Behavior. *J Neurosci.* 34:15178-15183.
- Goldberg JH, Farries MA, Fee MS. 2013. Basal ganglia output to the thalamus: still a paradox. *Trends Neurosci.* 36:695-705.
- Grillner S. 1981. Control of locomotion in bipeds, tetrapods and fish. In: Brooks VB, editor. *Handbook of Physiology, Vol II, Part 2* Bethesda, Maryland: American Physiological Society p 1179-1236.
- Grillner S, Robertson B. 2015. The basal ganglia downstream control of brainstem motor centres — an evolutionarily conserved strategy. *Curr Opin Neurobiol.* 33:47-52.
- Grillner S, Robertson B. 2016. The Basal Ganglia Over 500 Million Years. *Curr Biol.* 26:R1088-R1100.
- Hamada I, DeLong MR, Mano N. 1990. Activity of identified wrist-related pallidal neurons during step and ramp wrist movements in the monkey. *J Neurophysiol.* 64:1892-1906.
- Hikosaka O, Wurtz RH. 1983. Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. IV. Relation of substantia nigra to superior colliculus. *J Neurophysiol.* 49:1285-1301.
- Iansek R, Porter R. 1980. The monkey globus pallidus: neuronal discharge properties in relation to movement. *J Physiol.* 301:439-455.
- Inase M, Buford JA, Anderson ME. 1996. Changes in the control of arm position, movement, and thalamic discharge during local inactivation in the globus pallidus of the monkey. *J Neurophysiol.* 75:1087-1104.
- Jaeger D, Gilman S, Aldridge JW. 1993. Primate basal ganglia activity in a precued reaching task: Preparation for movement. *Exp Brain Res.* 95:51-64.
- Knutsson E. 1972. An analysis of Parkinsonian gait. *Brain.* 95:475-486.

- Kravitz AV, Freeze BS, Parker PR, Kay K, Thwin MT, Deisseroth K, Kreitzer AC. 2010. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature*. 466:622-626.
- Kunzle H. 1975. Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia: An autoradiographic study in *Macaca fascicularis*. *Brain Res*. 88:195-209.
- Lajoie K, Andujar J-E, Pearson KG, Drew T. 2010. Neurons in area 5 of the posterior parietal cortex in the cat contribute to interlimb coordination during visually guided locomotion: a role in working memory. *J Neurophysiol*. 103:2234-2254.
- Lajoie K, Drew T. 2007. Lesions of area 5 of the of the posterior parietal cortex in the cat produce errors in the accuracy of paw placement during visually guided locomotion. *J Neurophysiol*. 97:2339-2354.
- Lavoie S, Drew T. 2002. Discharge characteristics of neurons in the red nucleus during voluntary gait modifications: a comparison with the motor cortex. *J Neurophysiol*. 88:1791-1814.
- Lavoie S, McFadyen B, Drew T. 1995. A kinematic and kinetic analysis of locomotion during voluntary gait modification in the cat. *Exp Brain Res*. 106:39-56.
- Malach R, AM G. 1986. Mosaic architecture of the somatic sensory-recipient sector of the cat's striatum. *J Neurosci*. 6:3436-3458.
- Mallet N, Micklem BR, Henny P, Brown MT, Williams C, Bolam JP, Nakamura KC, Magill PJ. 2012. Dichotomous organization of the external globus pallidus. *Neuron*. 74:1075-1086.
- Marigold DM, Drew T. 2017. Posterior parietal cortex estimates the relationship between object and body location during locomotion. *Elife*. 2017 Oct 20;6. pii: e28143.
- Marple-Horvat DE, Criado JM. 1999. Rhythmic neuronal activity in the lateral cerebellum of the cat during visually guided stepping. *J Physiol*. 518:595-603.
- Marple-Horvat DE, Criado JM, Armstrong DM. 1998. Neuronal activity in the lateral cerebellum of the cat related to visual stimuli at rest, visually guided step modification, and saccadic eye movements. *J Physiol*. 506:489-514.
- Ménard A, Auclair F, Bourcier-Lucas C, Grillner S, Dubuc R. 2007. Descending GABAergic projections to the mesencephalic locomotor region in the lamprey *Petromyzon marinus*. *J Comp Neurol*. 501:260-273.
- Middleton FA, Strick PL. 2000. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev*. 31:236-250.
- Mink JW. 1996. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*. 50:381-425.
- Mink JW, Thach WT. 1991a. Basal ganglia motor control. I. Nonexclusive relation of pallidal discharge to five movement modes. *J Neurophysiol*. 65:273-300.
- Mink JW, Thach WT. 1991b. Basal ganglia motor control. II. Late pallidal timing relative to movement onset and inconsistent pallidal coding of movement parameters. *J Neurophysiol*. 65:301-329.

- Mink JW, Thach WT. 1991c. Basal ganglia motor control. III. Pallidal ablation: Normal reaction time, muscle cocontraction, and slow movement. *J Neurophysiol.* 65:330-351.
- Miri A, Warriner CL, Seely JS, Elsayed GF, Cunningham JP, Churchland MM, Jessell TM. 2017. Behaviorally Selective Engagement of Short-Latency Effector Pathways by Motor Cortex. *Neuron.* 95:683-696.e611.
- Murray MP, Sepic S, GM G, WJ D. 1978. Walking patterns of men with Parkinsonism. *Am J Phys Med.* 57:294.
- Nakajima T, Fortier-Lebel N, Drew T. 2019. Premotor Cortex Provides a Substrate for the Temporal Transformation of Information During the Planning of Gait Modifications. *Cereb Cortex.*
- Nambu A. 2004. A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog Brain Res.* 143:461-466.
- Nambu A. 2011. Somatotopic Organization of the Primate Basal Ganglia. *Front Neuroanat.* 5:26.
- Nambu A, Yoshida S, Jinnai K. 1990. Discharge patterns of pallidal neurons with input from various cortical areas during movement in the monkey. *Brain Res.* 519:183-191.
- Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. 2011. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol.* 10:734-744.
- Ozaki M, Sano H, Sato S, Ogura M, Mushiake H, Chiken S, Nakao N, Nambu A. 2017. Optogenetic Activation of the Sensorimotor Cortex Reveals “Local Inhibitory and Global Excitatory” Inputs to the Basal Ganglia. *Cereb Cortex.* 27:5716-5726.
- Palmer CI, Marks WB, Bak MJ. 1985. The responses of cat motor cortical units to electrical cutaneous stimulation during locomotion and during lifting, falling and landing. *Exp Brain Res.* 58:102-116.
- Parent M, Lévesque M, Parent A. 2001. Two types of projection neurons in the internal pallidum of primates: Single-axon tracing and three-dimensional reconstruction. *J Comp Neurol.* 439:162-175.
- Perrot O, Laroche D, Pozzo T, Marie C. 2009. Quantitative assessment of stereotyped and challenged locomotion after lesion of the striatum: a 3D kinematic study in rats. *PloS One.* 4:e7616.
- Person AL, Perkel DJ. 2007. Pallidal Neuron Activity Increases during Sensory Relay through Thalamus in a Songbird Circuit Essential for Learning. *J Neurosci.* 27:8687-8698.
- Prentice SD, Drew T. 2001. Contributions of the reticulospinal system to the postural adjustments occurring during voluntary gait modifications. *J Neurophysiol.* 85:679-698.
- Ragsdale CW, Jr., Graybiel A. 1981. The fronto-striatal projection in the cat and monkey and its relationship to inhomogeneities established by acetylcholinesterase histochemistry. *Brain Res.* 208:259-266.
- Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S. 2014. Cortical Mechanisms Underlying the Organization of Goal-Directed Actions and Mirror Neuron-Based Action Understanding. *Physiol Rev* 94:655-706.

- Robbe D. 2018. To move or to sense? Incorporating somatosensory representation into striatal functions. *Curr Opin Neurobiol.* 52:123-130.
- Roseberry TK, Lee AM, Lalive AL, Wilbrecht L, Bonci A, Kreitzer AC. 2016. Cell-Type-Specific Control of Brainstem Locomotor Circuits by Basal Ganglia. *Cell.* 164:526-537.
- Rosell A, Giménez-Amaya J-M. 1999. Anatomical re-evaluation of the corticostriatal projections to the caudata nucleus: a retrograde labeling study in the cat. *Neurosci Res.* 34:257-269.
- Rossignol S. 1996. Neural control of stereotypic limb movements. In: Rowell LB, Sheperd JT, editors. *Handbook of physiology. Section 12. Regulation and integration of multiple systems* 5 ed. American Physiological society p 173-216.
- Sales-Carbonell C, Taouali W, Khalki L, Pasquet MO, Petit LF, Moreau T, Rueda-Orozco PE, Robbe D. 2018. No Discrete Start/Stop Signals in the Dorsal Striatum of Mice Performing a Learned Action. *Curr Biol.* 28:3044-3055.e3045.
- Schepens B, Stapley PJ, Drew T. 2008. Neurones in the pontomedullary reticular formation signal posture and movement both as an integrated behaviour and independently. *J Neurophysiol.* 100:2235-2253.
- Schultz W, Romo R. 1992. Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. I. Preparatory activity in the anterior striatum. *Exp Brain Res.* 91:363-384.
- Schwarz M, Sontag KH, Wand P. 1984. Sensory-motor processing in substantia nigra pars reticulata in conscious cats. *J Physiol.* 347:129-147.
- Selemon LD, Goldman-Rakic PS. 1985. Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J Neurosci.* 5:776-794.
- Shi LH, Luo F, Woodward DJ, Chang JY. 2004. Neural Responses in multiple basal ganglia regions during spontaneous and treadmill locomotion in rats. *Exp Brain Res.* 157:314.
- Stephenson-Jones M, Samuelsson E, Ericsson J, Robertson B., Grillner S. 2011. Evolutionary conservation of the basal ganglia as a common vertebrate mechanism for action selection. *Curr Biol.* 21:1081-1091.
- Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T. 2003. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neurosci.* 119:293-308.
- Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, Kashiwayanagi M. 2004. Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors. *Neurosci Res.* 50:137-151.
- Thura D, Cisek P. 2017. The Basal Ganglia Do Not Select Reach Targets but Control the Urgency of Commitment. *Neuron.* 95:1160-1170.e1165.
- Turner RS, Anderson ME. 1997. Pallidal Discharge Related to the Kinematics of Reaching Movements in Two Dimensions. *J Neurophysiol.* 77:1051-1074.
- Turner RS, Anderson ME. 2005. Context-Dependent Modulation of Movement-Related Discharge in the Primate Globus Pallidus. *J Neurosci.* 25:2965-2976.
- Turner RS, Desmurget M. 2010. Basal ganglia contributions to motor control: a vigorous tutor. *Curr Opin Neurobiol.* 20:704-716.

Turner RS, Owens JWM, Jr., Anderson ME. 1995. Directional variation of spatial and temporal characteristics of limb movements made by monkeys in a two-dimensional work space. *J Neurophysiol.* 74:684-697.

Yakovenko S, Drew T. 2009. A Motor cortical contribution to the anticipatory postural adjustments that precede reaching in the cat. *J Neurophysiol.* 102:853-874.

Yakovenko S, Drew T. 2015. Similar Motor Cortical Control Mechanisms for Precise Limb Control during Reaching and Locomotion. *J Neurosci.* 35:14476-14490.

Yeterian E, Pandya DN. 1993. Striatal connections of the parietal cortices in rhesus monkeys. *J Comp Neurol.* 332:175-197.

Tableau 1. – Cells recorded in the EP and GPe

	EP(tot)	EP(ana)	EP(mod)	GPe(tot)	GPe(ana)	GPe(mod)	TOTAL
BG1	17	10	1	5	5	2	22
BG2				41	41	22	41
BG3	61	55	25				61
BG5	100	74	29	25	10	5	125
BG6	89	54	40	76	51	36	165
Total	267 (74)	193	95	147 (40)	107	65	414

For each cat, we report the total (tot) number of cells recorded in each nucleus, the number that were quantitatively analyzed (ana) and the number that were modulated (mod). The values in parentheses in the bottom line indicate the number of cells that were recorded but that were not analyzed quantitatively. Note that in one cat, we recorded from both sides: to facilitate the description in the text we refer to these as two separate animals (BG2 and BG3).

Tableau 2. – Modification of cell activity during gait modifications

	EP Cells	GPe Cells
Recorded with Obstacles	181/193	98/107
Modification during gait modification	88/181	62/98
Modification in contralateral lead	74/88	57/62
Modification in ipsilateral lead	55/88	39/62
Modification in both contralateral and ipsilateral lead	41/88	34/62

We indicate the number of cells for which activity was modified in the contralateral and ipsilateral lead conditions.

Tableau 3. – Diverse populations of Modified Cells

		EP cells				GPe cell	
	Contra		Ipsi		Contra		Ipsi
Modified Cells	(74)		(55)		(57)		(39)
		(88)				(62)	
Step-Advanced Cells		24				20	
coLead	15/24				12/20		
coLead only	5/15				7/12		
iLead			20/24				14/20
iLead only			9/20				7/14
coLead and iLead		10/24				6/20	
Discharge > 1step before obstacle in coLead	4/15				2/12		
Discharge > 1step before Obstacle in iLead			7/20				0/14
Step-Related Cells							
(Not including step-advanced)	59/74		37/55		44/57		25/39
(Including step-advanced)	(66/74)		(44/55)		(52/57)		(30/39)
Increases restricted to coCIB In coLead	23/59 (30/74)				18/44 (22/57)		
Increases restricted to coCIB In iLead			10/37 (13/55)				4/25 (7/39)

Decreases during coClB In coLead	5/59 (7/74)				4/44 (4/57)		
Decreases during coClB In iLead			7/37 (8/55)				1/25 (4/39)
Increases during iClB in iLead			4/37				4/25

Numbers of step-advanced and step-related cells discharging at different times in relation to the step over the obstacle in the contralateral lead (coLead) and/or the ipsilateral lead (iLead) condition. Numbers of cells for the step-advanced condition are provided with respect to the total number of cells showing modification of their activity during the gait modification. For the step-related cells, we use two denominators. One of these provides values as a function of those cells that showed only (purely) step-related activity. The second value (in parentheses) includes in the denominator those step-advanced cells that also showed step-related activity. For example, of the 74 cells in the EP that showed modified activity in the contralateral lead condition, 15 showed step-advanced activity in this condition, theoretically leading to 59 step-related cells. However, 7/15 step-advanced cells had additional step-related activity leading to a total of 66 EP cells that showed step-related activity. Similar calculations for the other 3 combinations (GPe, EP, contralateral and ipsilateral lead) underlie the values in parentheses in Table III (“including step-advanced”).

Figure Legends:

Fig 1. Quantification of cell activity. A, B, example of a modulated (A) and unmodulated (B) cell. For each cell we show a perievent histogram (PEH) of the averaged activity of the cell during unobstructed locomotion, together with a raster display of cell activity and the averaged activity of the contralateral and ipsilateral forelimb flexors (coF, iF). The activity during the cycle is repeated 3 times to emphasize the nature of the rhythmical activity. Data are synchronized to the onset of activity in the coF. The horizontal red line indicates the mean activity during the step cycle (mean), and the red vertical line indicates the maximum discharge frequency (max) and the phase of that activity (phase). Sw and St in A indicate the swing and stance phases, respectively, of the step cycle. Rest indicates the resting rate discharge frequency measured just before locomotion. C: the cell discharge is displayed in a circular format with the onset of the step cycle beginning at 0 and moving clockwise. The arrow gives an indication of the dispersion of the discharge (r) with the maximum value for a cell discharging always in the same place being 1. The value of p indicates the probability that the discharge is directional. D, E: Averaged unit and EMG activity from a different cell when the contralateral (D) or the ipsilateral (E) limb is the first to step over the obstacle. F: contralateral and ipsilateral lead superimposed. Activity in D-F is synchronized to the onset of activity in the coF. Blue traces indicate activity during unobstructed locomotion and the shaded gray area indicates the interval of confidence ($p=0.01$) of the standard error (SE) of the mean. Red traces indicate activity when the contralateral limb is the first to step over the obstacle and green traces the activity when the ipsilateral limb leads. coFL and iFL beneath the displays in D, E indicate when the contralateral and ipsilateral limb, respectively passed over the obstacle. “Lead step over” in F indicates when the lead limb passed over the obstacle in the contralateral and ipsilateral lead condition. Rectangles on the cell trace in D, E indicate cell activity during the gait modification that is considered to be significantly different from that in unobstructed locomotion. Numbers within circles on D,E indicate the sequence of activation of the coF and iF.

Figure 2: Examples of discharge activity during unobstructed locomotion. A, B: 6 examples (i-vi) of cells recorded from the EP (A) and the GPe (B). For each cell, we illustrate perievent histograms (PEHs) and raster displays triggered on the onset of activity of the contralateral Br/CIB. In each case the central step cycle represents the cycle 2 (TM2) or 3 (TM1) steps before

the step over the obstacle, together with the preceding and the following cycle. The black vertical lines delimit the three step cycles. The horizontal red line(s) through the PEH in the central cycle indicates the mean level of activity (see Methods). Cell activity in this and all other figures is rank-ordered according to the duration of the period of CIB/Br activity (red staggered lines in the raster displays). Small blue circles, when present, indicate the discharge frequency of the cell in the absence of locomotion (resting rate: data were not available for all cells). C, D: averaged EMG activity from the coCIB and iCIB, together with that from the contralateral and ipsilateral sartorius muscles (coSrt and iSrt, hindlimb flexor muscles), recorded simultaneously with the cell illustrated in Fig Aiii for part C and simultaneously with the cell illustrated in Fig Biv for part D.

Figure 3: Population activity during unobstructed locomotion. A, B: heat maps compiled from all significantly modulated cells in the EP and GPe for which we could also visually determine clear periods of activity (see Methods). Cell activity is rank-ordered according to the phase of the onset of the period of increased activity (starting at -0.2), as determined from PEHs of the type illustrated in Fig. 2. Each horizontal line represents periods of modified activity in one cell and the discharge activity of each cell has been transformed into a Zscore (the standard deviation of the discharge in each bin with respect to the mean). Each cell is scaled to maximum and minimum values of $\pm 2.0SD$. In bins in which the values exceeded $\pm 2SD$, values were manually set to 2. Positive and negative Z scores are divided into 3 equal divisions represented by the colors in the key below Fig. 3B, with red indicating maximum peak activity. C, D: phase plots indicating the period(s) of discharge activity exceeding the mean activity of the cell (see Methods and Fig. 2). Cells are rank-ordered as in parts A, B and triangles indicate the phase of the peak activity, when detectable. Red horizontal lines indicate the phase plots for cells i – v illustrated in Fig. 2A, B. Red, vertically-oriented, rectangles in A-D indicate the averaged activity of the coCIB and the iCIB as measured from 22 cells included in the plots. E,F: Histograms showing the distribution of the phase of the maximum (for relative increases) and minimum (for relative decreases) discharge for the 86 cells in A and the 63 cells in B. Note that some cells had more than one peak during the step cycle (see C,D) so that the number of values in the histograms of E,F is greater than the number of cells. Further, maxima and minima were not valid for all cells (plateaus for example) so that the number of maxima and minima is not the same. Binwidth= 10% of the step cycle (phase difference of 0.1). Data in A-F are synchronized with respect to the onset of the coCIB/Br (phase =0.0).

Figure 4: Discharge activity at rest. A: Scatterplots of the mean discharge frequency during unobstructed locomotion (as calculated in Fig. 1) as a function of the mean discharge frequency at rest (during either quiet sitting/lying or standing: data combined). B,C: plots of the maximum (B) and minimum (C) discharge frequency during locomotion as a function of the discharge at rest. Blue symbols =EP; red symbols = GPe. Blue and red lines in A indicate the linear regressions for the EP and GPe. Black diagonal line in A-C indicates the line of equivalence.

Fig. 5: Localization of the recordings. A, B: recording sites of all cells included in our database from the EP (A, 267 cells) and the GPe (B, 147 cells) plotted on standardized representations of each nucleus in the horizontal plane (see Methods). Nuclei are positioned within the stereotaxic framework of the atlas of Berman (Berman AL and EG Jones 1982). Cells recorded in the same penetration have been slightly displaced (jittered by a maximum of 0.2 mm) one from the other to represent the number of cells recorded, rather than simply the number of tracks. The plots differentiate cells that were significantly modulated during locomotion (red circles) from those that showed no modulation (blue circles). The position of the putamen (Put) and the optic tract (OT) are also indicated. C, D. the location of those cells whose activity was modified during the gait modification (red circles).

Figure 6. Examples of cell discharge during gait modifications. We illustrate 6 examples of cell discharge (i–vi) recorded from the EP (A) and the GPe (B) during the voluntary gait modifications. For each cell, we illustrate both PEHs and rasters showing cell activity in control steps (blue traces); during steps over the obstacle in which the contralateral forelimb was the first to step over the obstacle (red traces) and trials in which the ipsilateral limb was the first to step over the obstacle (green traces). Shaded region around the control trials indicates the 0.01 interval of confidence of the standard error of the mean. Note that contralateral and ipsilateral lead trials were intermingled randomly with the control steps during the recording session. All data are synchronized to the onset of activity of the coCIB/Br in the step over the obstacle by the contralateral forelimb (solid vertical lines). We display 2 step cycles before this step and 1 step cycle after (step cycles delimited by vertical lines). Note that because we always synchronize on the coCIB, the step over the obstacle by the ipsilateral forelimb occurs following coCIB in the contralateral lead condition but precedes it in the ipsilateral lead condition (see Fig. 1). C, D: averaged EMG activity. N, indicates number of trials for each condition.

Fig. 7. Population activity during the contralateral lead condition. A-B: Heat maps of the change in activity when the cat first steps over the obstacle with the contralateral limb. Data are initially treated by subtracting the control activity (blue traces in Fig. 6) from the discharge activity during the contralateral lead condition (red traces in Fig. 6). Subsequently, we calculate the Z-score and plot the data as in Fig. 3. Data are organized so that we plot first all cells in which the initial significant change in activity was an increase (above the horizontal dotted line in A, B) and then subsequently those cells in which the initial change was a decrease (below the line). C, D: Phase plots indicating the periods of significantly modified activity (see Methods). Red horizontal lines indicate periods of significantly increased activity and blue lines indicate periods with a significant decrease. Thicker red or blue lines with associated Roman numerals indicate cells illustrated in Fig. 6. Vertical rectangles in A-D indicate the periods of activity of the coClB and iClB in the step before and the step over the obstacle, with the red rectangles indicating the period of activity of the ClB during the step over the obstacle by the contralateral forelimb and ipsilateral forelimb. E, F: Summed changes in activity for the same period (-1.0 to 1.0) as illustrated in A-D. The histogram effectively sums the periods of activity illustrated in C, D in bins equal to 0.1 of the step cycle. Data are shown separately for cells with increased (open bars) and decreased (shaded bars) activity but are shown as a percentage of the total summed activity (increases and decreases combined). G, H: Phase of maxima (increased activity) and minima (decreased activity) of the changes in activity. Note that peaks were not identifiable for all periods of significantly modified activity. A-H indicate activity for 1 step cycle (2steps) before and after the onset of activity in the coClB (phase =0, solid, black vertical line). Note that on the x-axis for G, H, we also indicate the number of steps before and after the step over the obstacle (in parentheses). Insets in E-H indicate data for all cells (increases and decreases combined) and extended to 2 step cycles before and after the step over the obstacle. N in A-D indicates the number of cells. N in E-F indicates the number of periods of significantly modified activity while N in G, H indicates the number of periods of modified activity for which the phase of peak activity could be defined.

Fig. 8. Population activity during the ipsilateral lead condition. A-H: Data are organized as in Fig. 7, with the solid black vertical line in A-H at time = 0.0 indicating the onset of the period of activity in the coClB associated with the step over the obstacle by the contralateral forelimb. However, in this condition, the step over the obstacle by the ipsilateral limb precedes this step

(see Fig. 1). As in Fig. 7, the period of activity of the coClB and the iClB during the step over the obstacle, and in the preceding step cycle, is indicated by the rectangles and bars. Thicker red bars and Roman numerals indicate the activity during the ipsilateral lead condition of the cells illustrated in Fig. 6.

Fig. 9. Step-advanced activity. A, B: Examples of step-advanced cells (i-iii) in the EP and GPe. Data are organized as for Fig. 6. EMG activity in A was recorded simultaneously with cell Aiii, EMG activity in B was recorded simultaneously with Bi. C, D: magnitude of the change in activity for cells showing step-advanced activity only in the contralateral lead condition (a), only in the ipsilateral lead condition (b), or in both conditions (c). Values indicate the total integrated value of the averaged activity during the burst minus the control activity in the same period (see box in Fig. 9Ai [INT])). Units are arbitrary but are comparable for each cell. Data are rank-ordered (left to right) according to the magnitude of the burst; in Fig. 9Cc and Fig9Dc, the values in the contralateral lead condition are used to rank-order the data. Roman numerals indicate the cells illustrated in Figs. 9A, B. E,F: population averages of the EP and GPe cells compiled from all cells that showed an increase in activity prior to the step over the obstacle, regardless of condition. In F we additionally display the average of those cells that showed a decrease in activity prior to the step over the obstacle in the ipsilateral lead condition.

Fig. 10. Example step-related population activity averages. A, B. population averages of step-related cells in the EP (A) and the GPe (B) that showed activity changes beginning just before (< 0.2 step cycles) or during the step over the obstacle, regardless of any other changes in activity. Data are displayed superimposed on the control activity in the top row and after subtraction of the control activity (before averaging) in the bottom row. C, D: similar plots, but now including selected step-advanced cells (see text). E, F: averaged EMG activity taken from the averages of A, B. The color of the traces follows the conventions of Fig. 6. N indicates the number of cells included in the averages. G, H: magnitude of the changes in activity of the step-related cells. The roman numerals identify cells illustrated in Fig. 6. The magnitude of the responses is scaled identically to those of the step-advanced cells of Fig. 9.

Fig. 11. Additional step-related population averages. A-H: population averages created from cells that showed different patterns of activity. Convention as in Fig. 10. I, J: Averaged EMG activity taken from the averages in A, B. K, L: magnitude of the responses of the changes in

activity of the individual cells included in the population averages of A-H (indicated by a-h). Magnitudes are rank-ordered according to locomotor condition and are comparable to those in Figs. 9 and 10.

Fig. 12: Cells discharging in relation to the hindlimb. A, B: Examples of cells in the EP (A) and the GPe (B) showing their major change in activity during the step over the obstacle by the contralateral hindlimb. Data organized as in Fig. 6, with data aligned on the onset of activity in the coCLB/Br. Numbers within circles indicate the sequence of activation of the contralateral fore- and hindlimb muscles in the contralateral (illustrated in C) and ipsilateral (illustrated in D) lead conditions.

Supplementary Figure 1. Phase plots showing decreases in discharge frequency during unobstructed locomotion. A,B: relative decreases in activity with respect to mean rate are plotted in the same order as for Fig. 3C,D. The data are, therefore, the reciprocal of those in Fig. 3. C,D: the data are replotted rank-ordered according to the phase of onset of the earliest decrease in activity. Data are otherwise arranged as in Figs. 3C,D.

Supplementary Figure 2: Discharge frequency during unobstructed locomotion. A, D: peak discharge frequency (1 value/cell), measured from averaged PEHs of the type illustrated in Fig. 2 for all EP (A) and GPe (D) cells. Values are expressed as a percentage of the population. Binwidth= 10Hz. B, E: the depth of modulation for EP (B) and GPe (E) cells ((maximum frequency- minimum frequency)/ minimum frequency). C, F Histograms representing the length of the vector, as calculated from the Rayleigh test of directionality for the EP (C) and GPe (F). Binwidth = 0.1. Note that the population of cells in A-F includes all cells defined as being modulated on the basis of the Rayleigh test of directionality. Abbreviations: Med, median of the populations.

Supplementary Figure 3: Localization of different groups of cells. A,B, localization of those EP and GPe cells that showed the strongest increases (red symbols) or decreases (blue symbols) of activity during the swing phase of locomotion. C,D: localization of cells with a receptive field that included the forelimb. E,F: localization of cells showing an increase (red symbols) or a decrease (blue symbols) during the step over the obstacle with the limb contralateral to the recording site when it was the lead limb.

Supplementary Fig. 4: Summary of changes in cell activity. A-H: Venn diagrams summarizing the activity of the different populations of cells in the EP and GPe. A-B: Total number of cells modulated during unobstructed locomotion and/or modified during the gait modifications in the EP and GPe. The diagrams show the number of cells activated exclusively during one of the illustrated conditions or during both. C, D: cells activated in the contralateral lead condition showing the proportions of modulated and modified cells. E, F: a similar display for cells activated in the ipsilateral lead condition. G, H. the proportion of cells that showed modification of their discharge in the contralateral and ipsilateral lead conditions.

Supplementary Fig. 5: Phase plots of step-advanced cells. A,B: phase of activity of the step-advanced cells in each nucleus. Thick solid lines indicate activity defined as step-advanced and related to the step over the obstacle by the contralateral limb; dashed lines indicate step-advanced activity related to the step over the obstacle by the ipsilateral limb; thinner lines indicate other significant, step-related, bursts of activity. Changes in activity are rank-ordered with respect to the onset of the change of step-advanced activity and, when significant activity was observed for both conditions, are displayed in pairs with activity in the contralateral lead (red) above that in the ipsilateral lead (green lines). Roman numerals identify the cells in Fig. 9A, B. X axis indicates both phases of the step cycle and steps (values in parentheses). Solid vertical line indicates onset of the swing phase of the step over the obstacle by the contralateral forelimb; dotted vertical line indicates the preceding step.

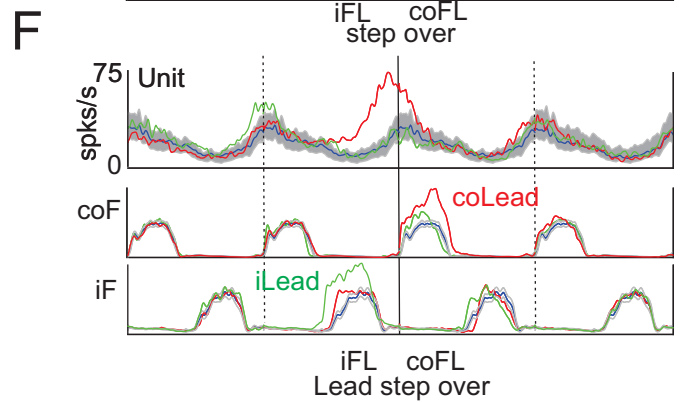
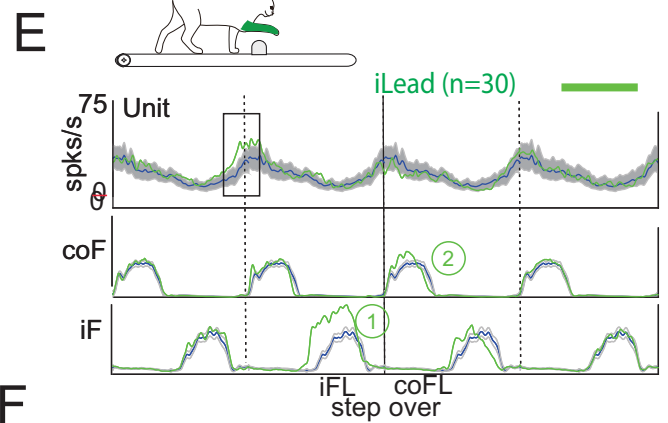
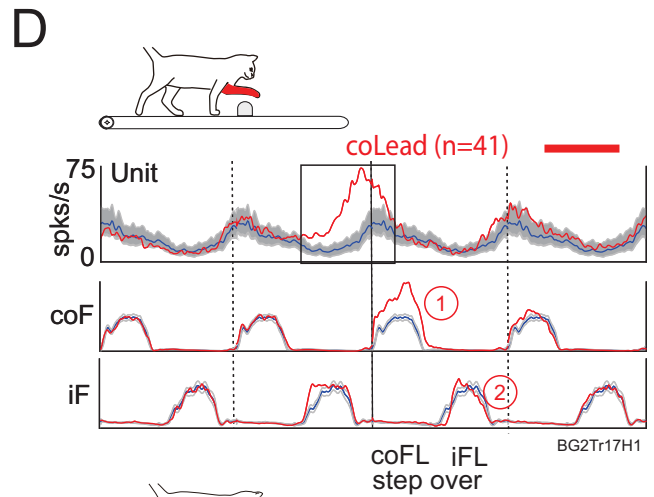
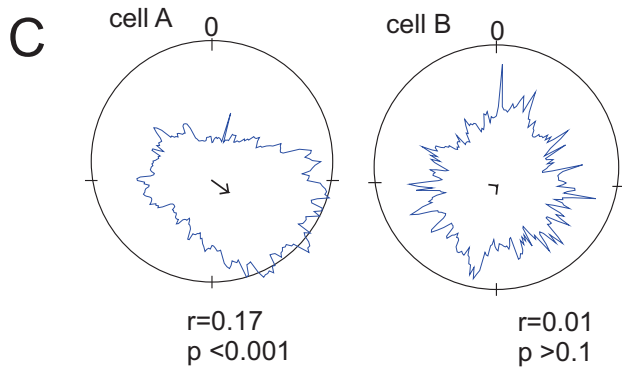
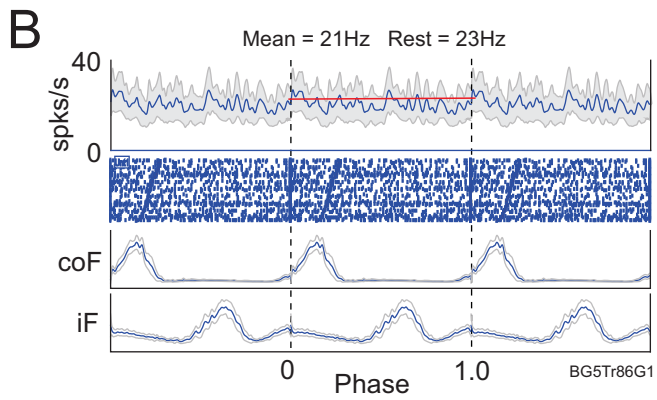
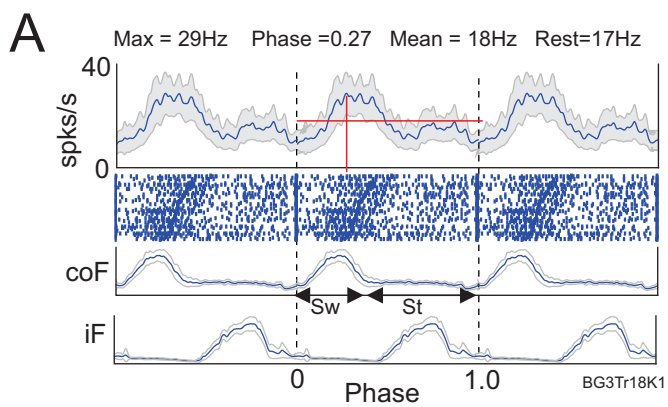


Fig. 1

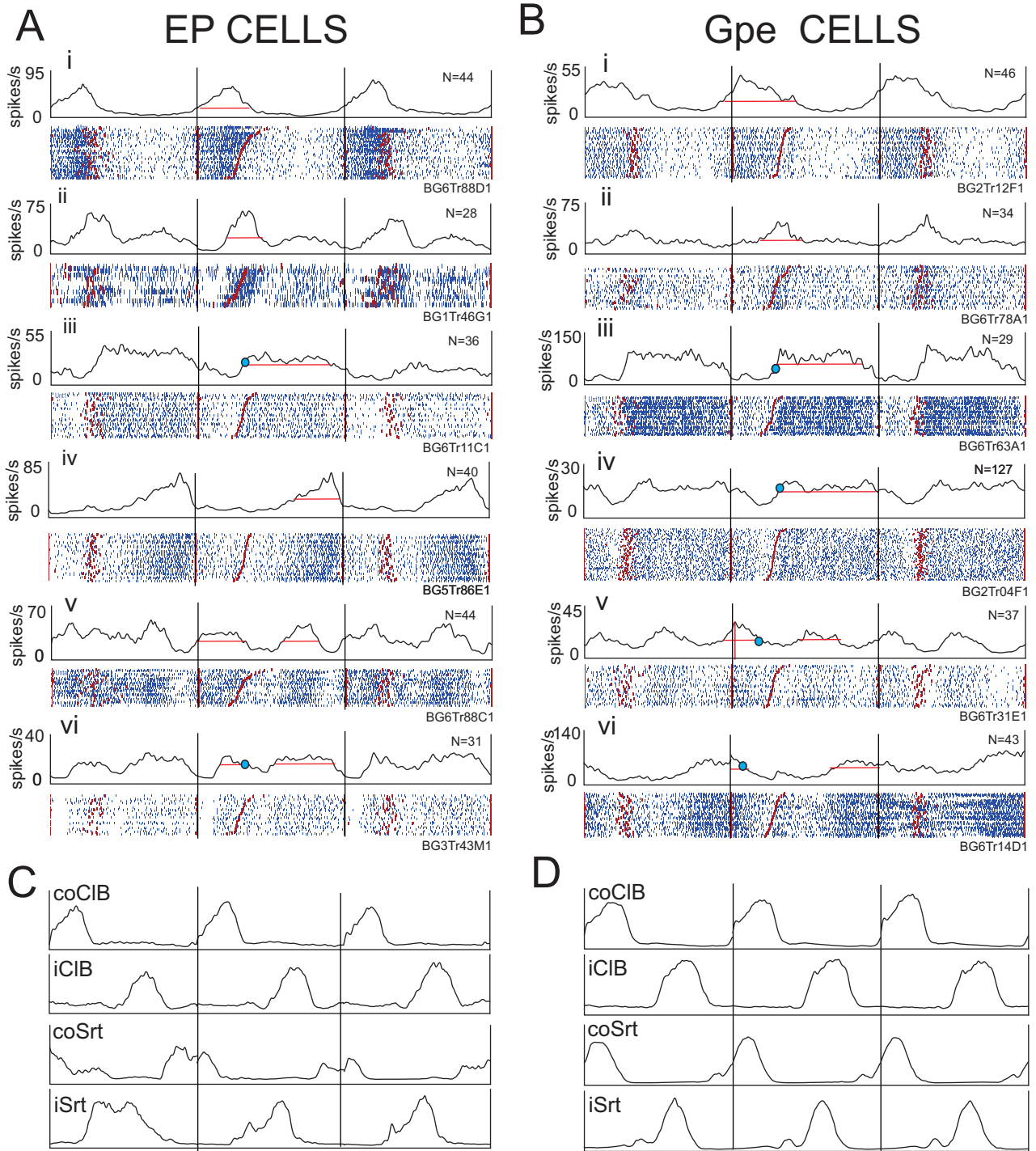


Fig. 2

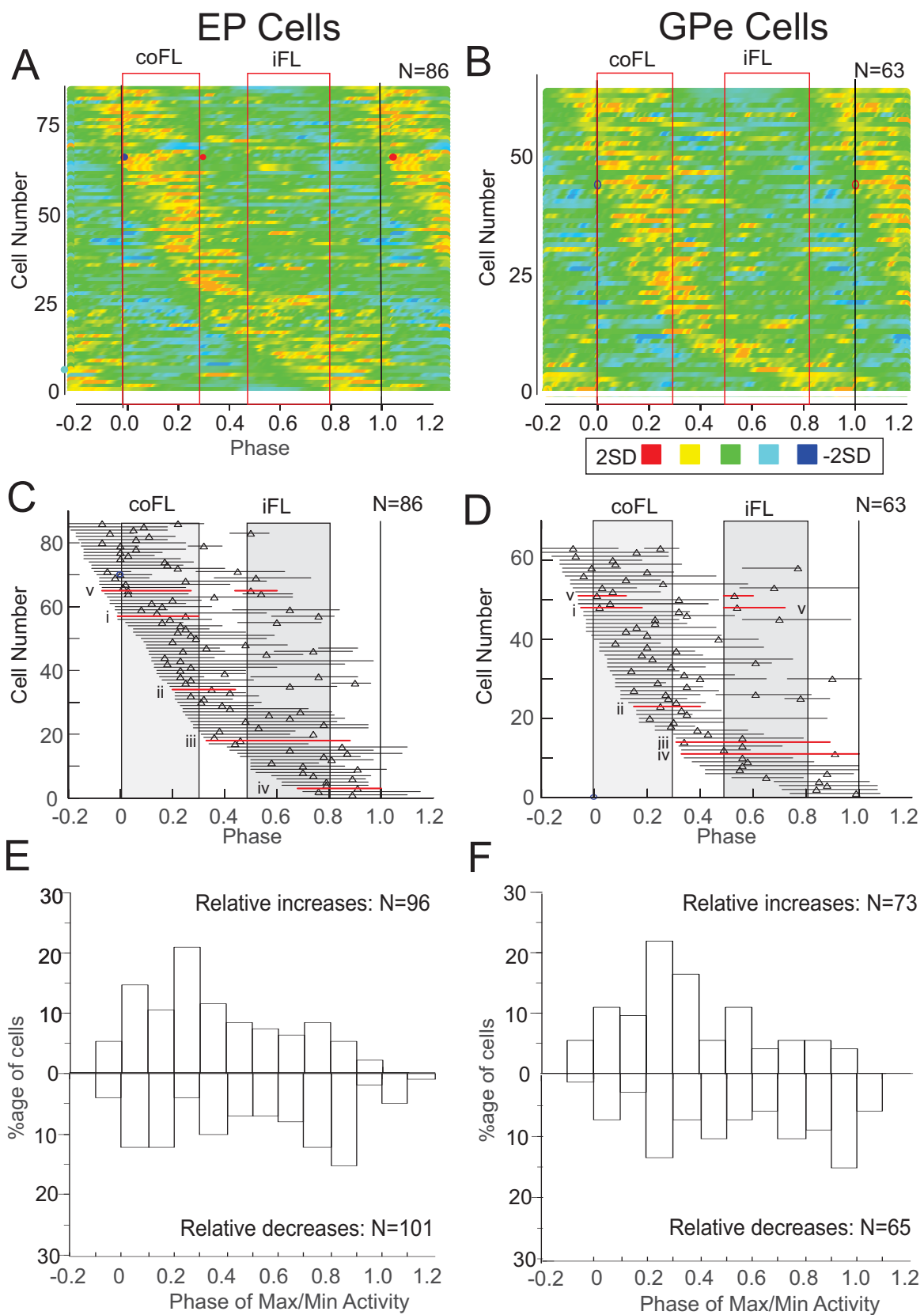


Fig. 3

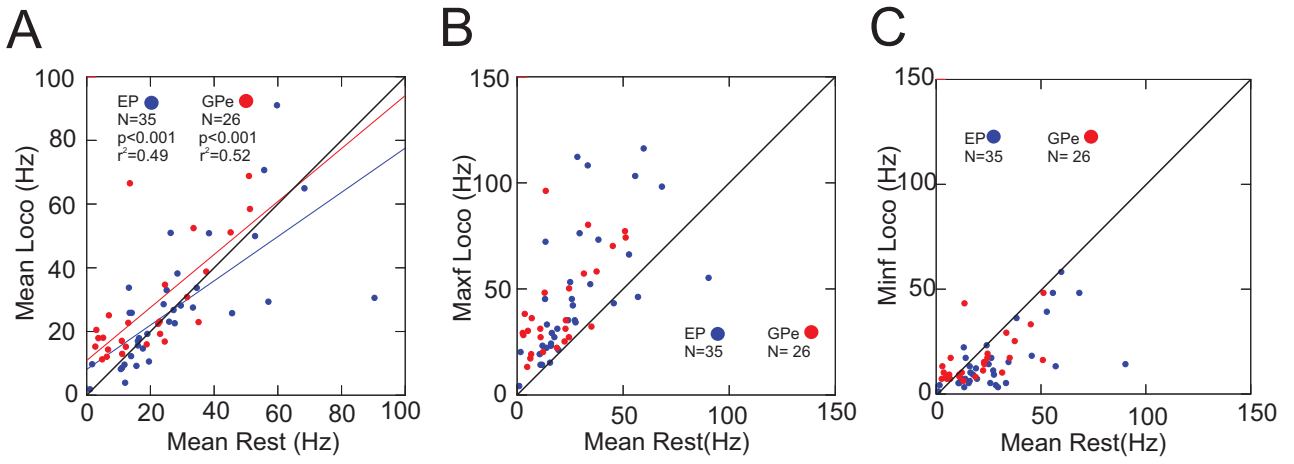


Fig. 4

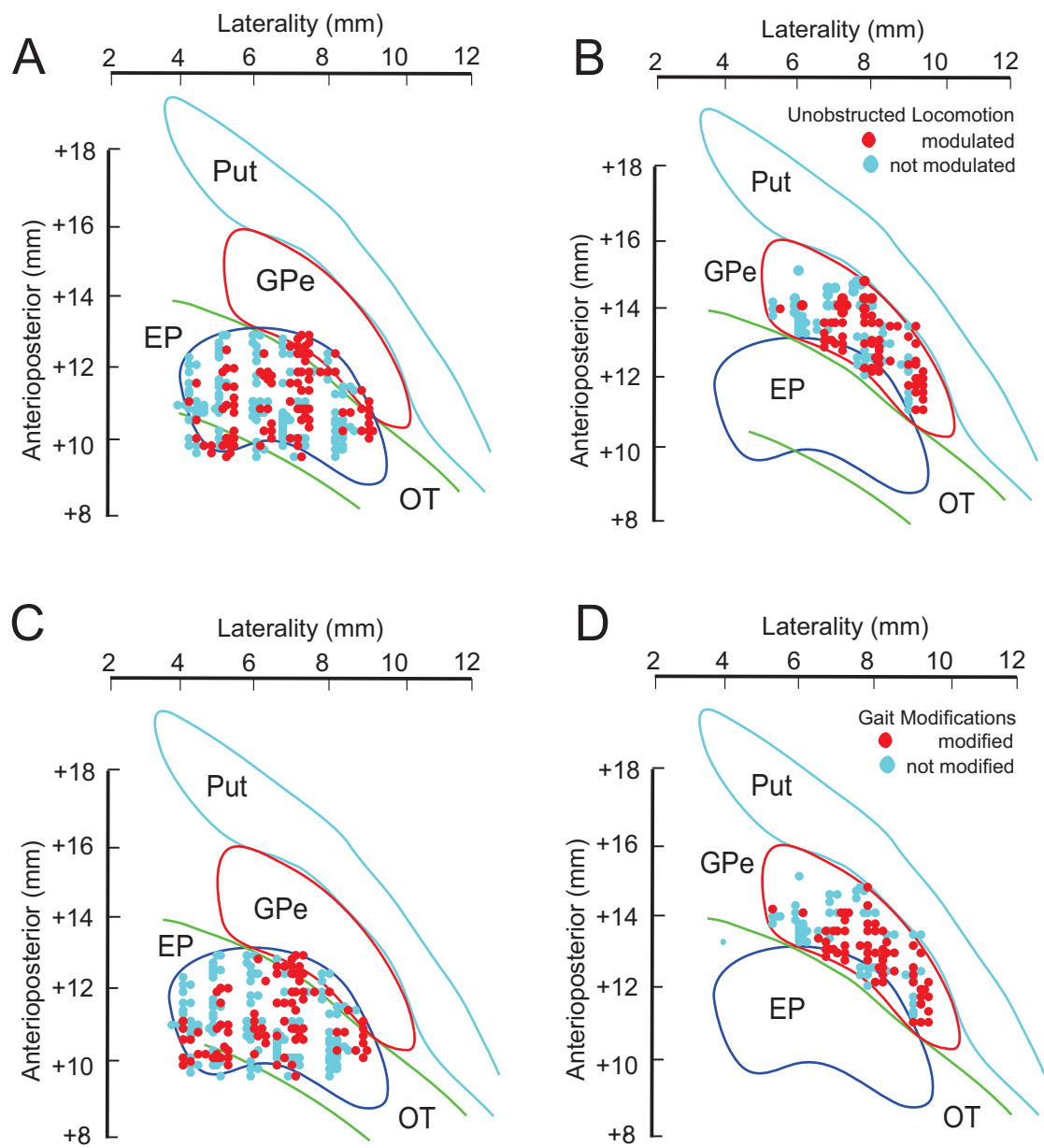


Fig. 5

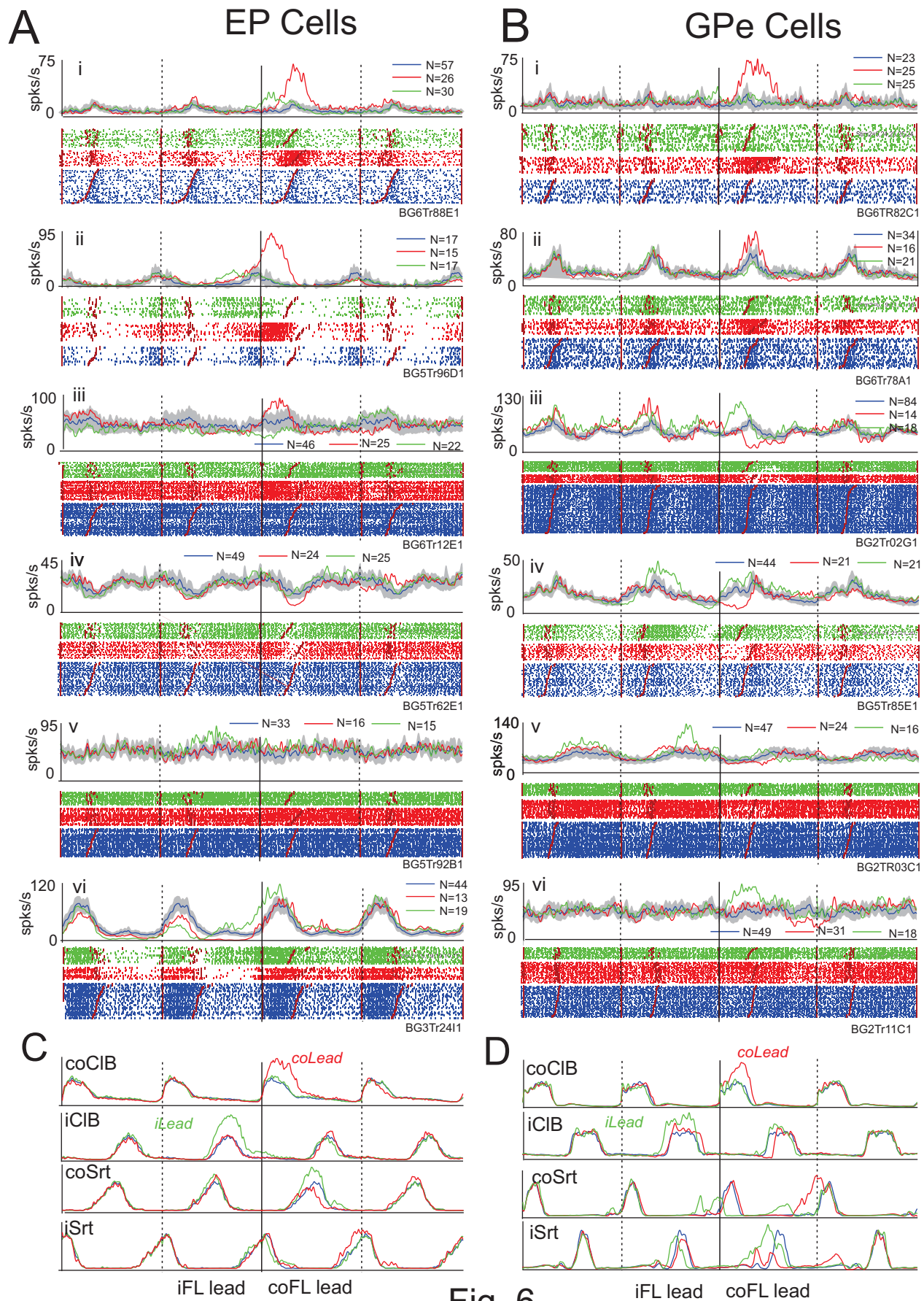


Fig. 6

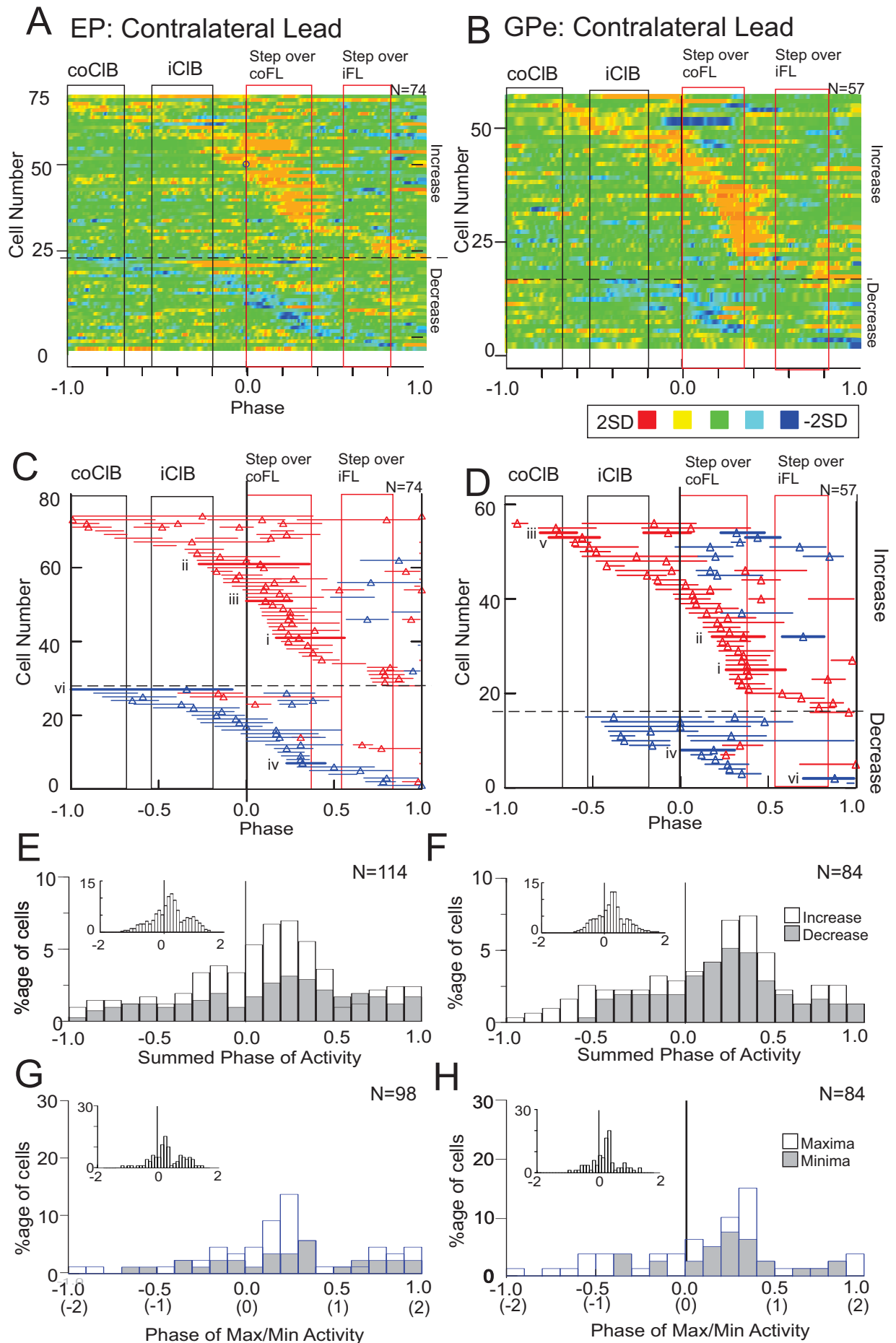


Fig. 7

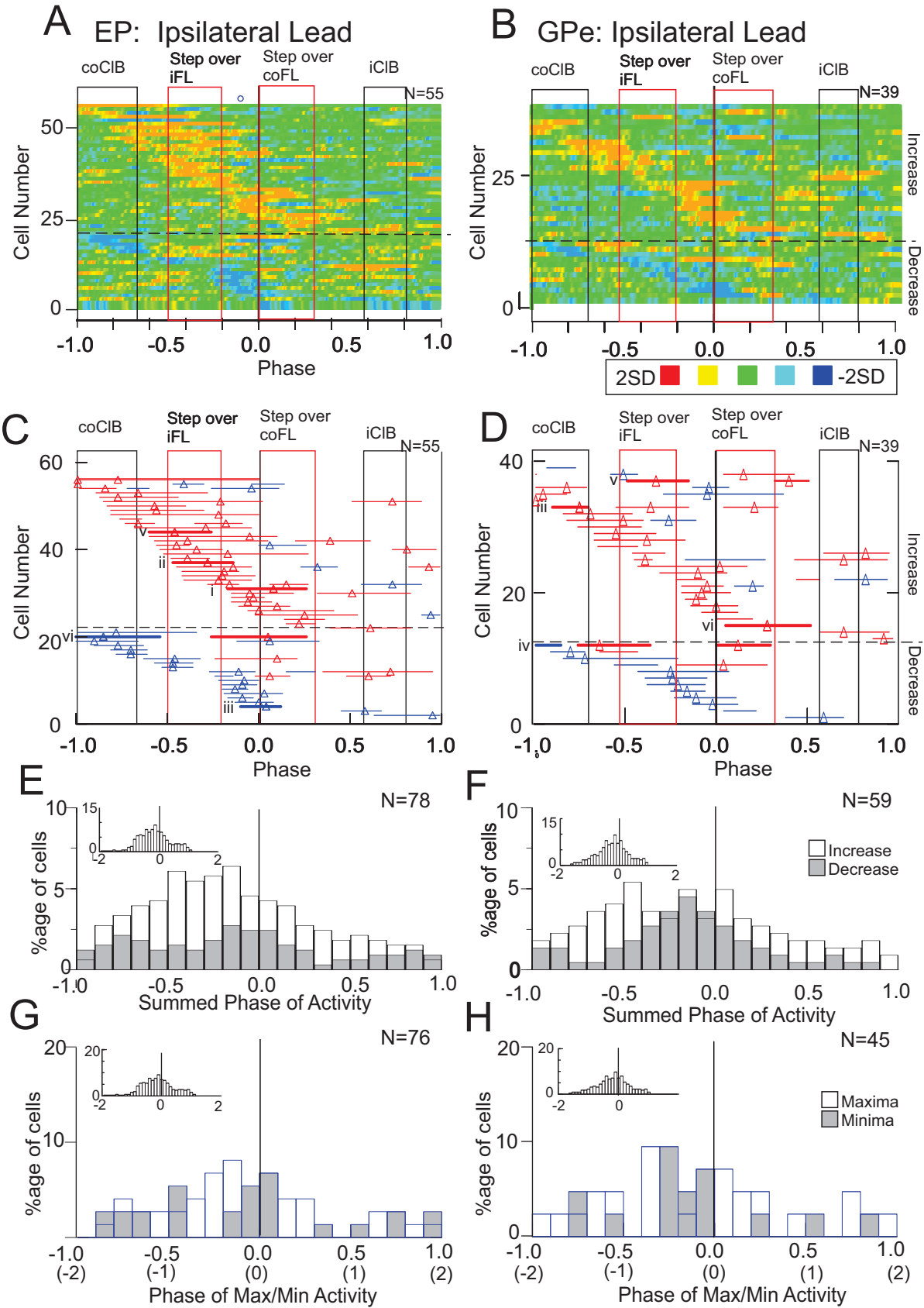


Fig. 8

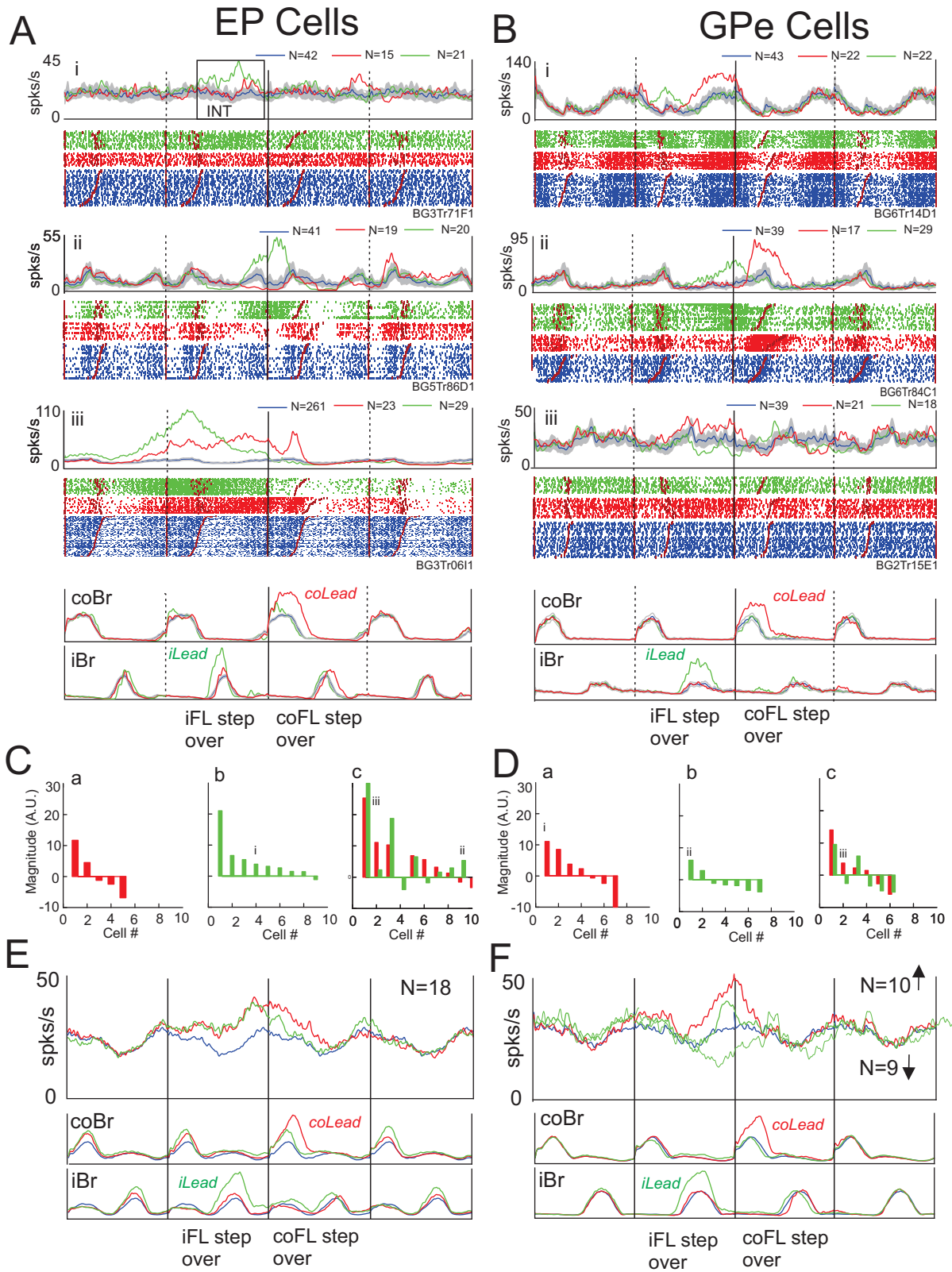


Fig. 9

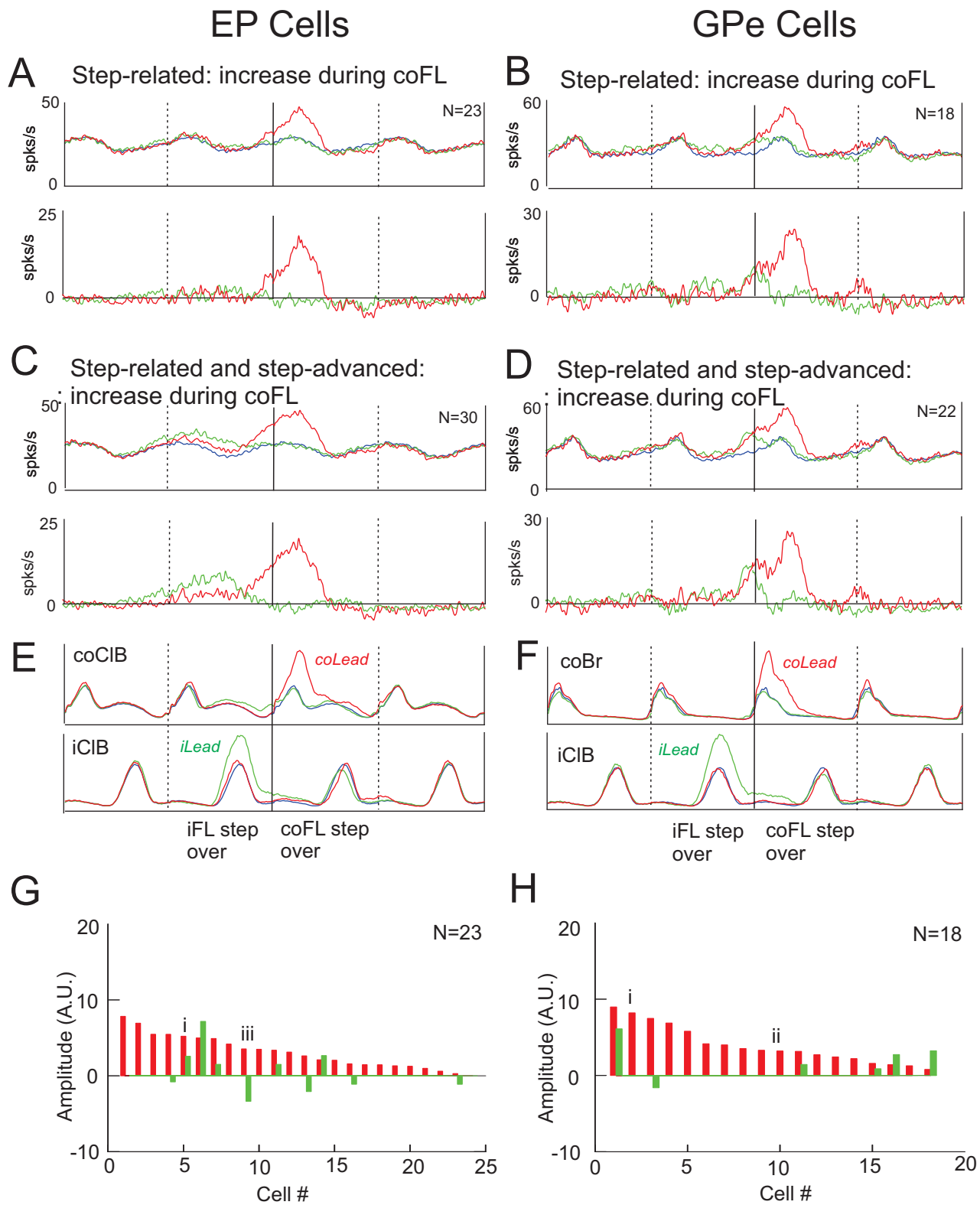


Fig. 10

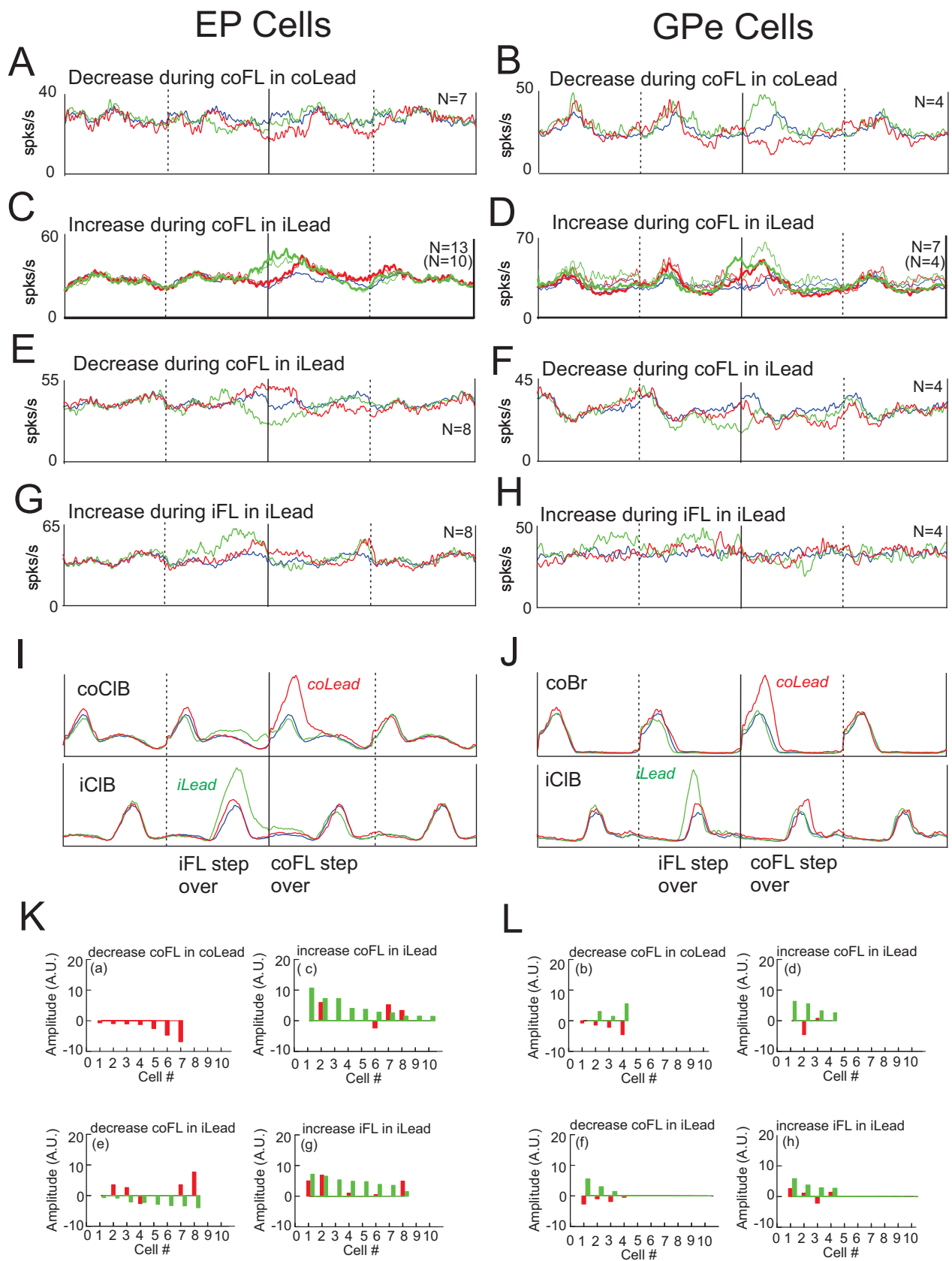


Fig. 11

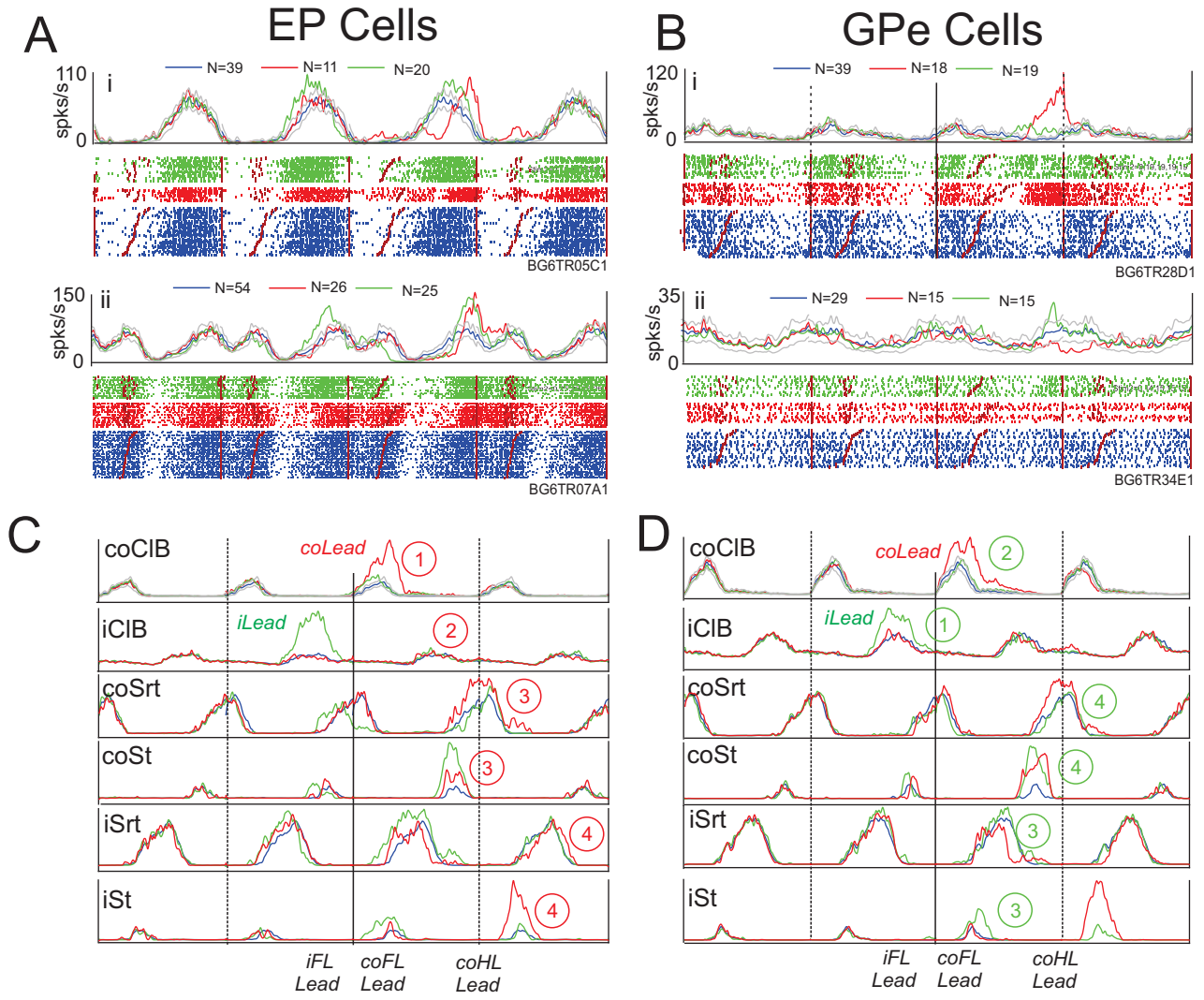
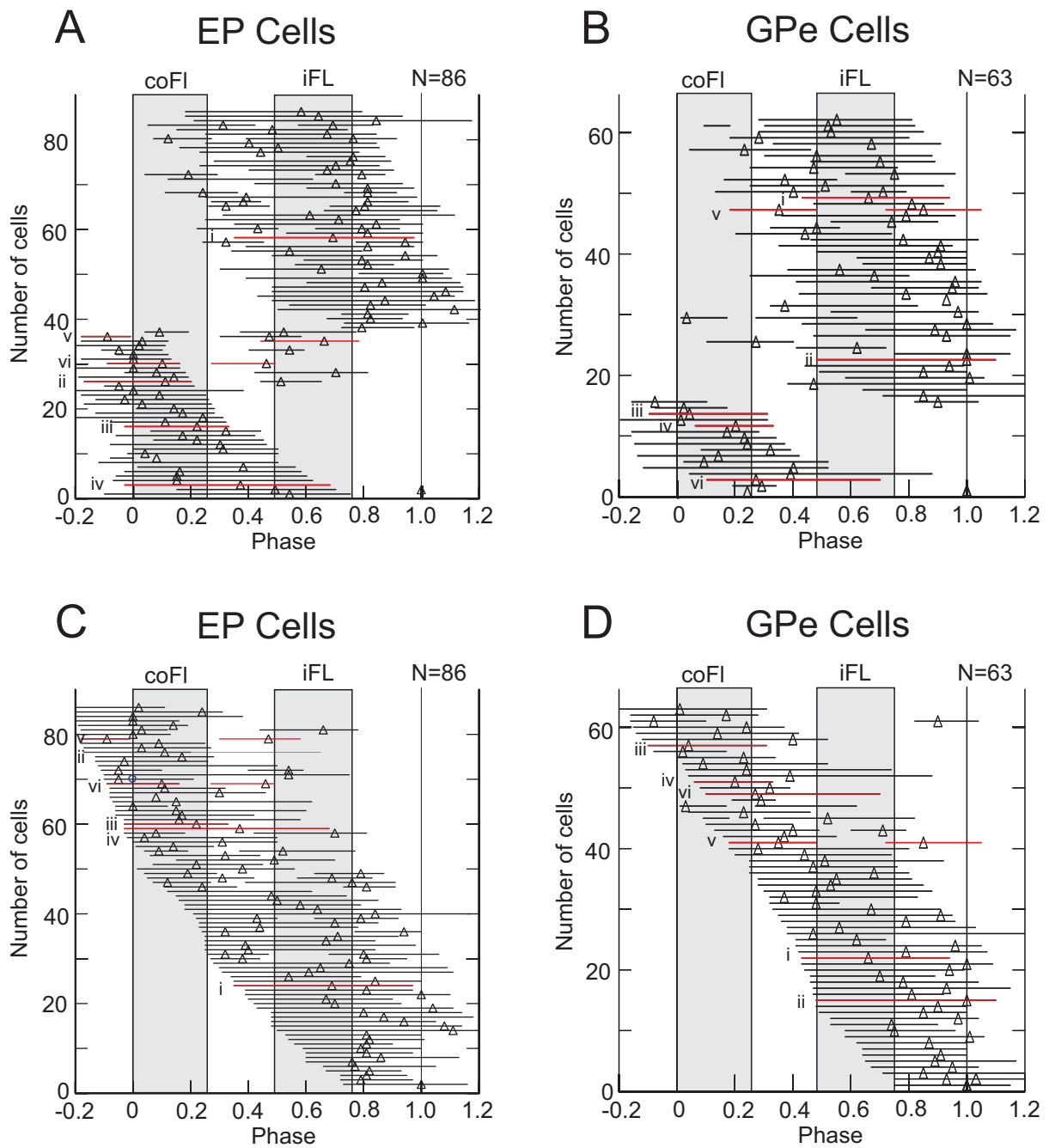
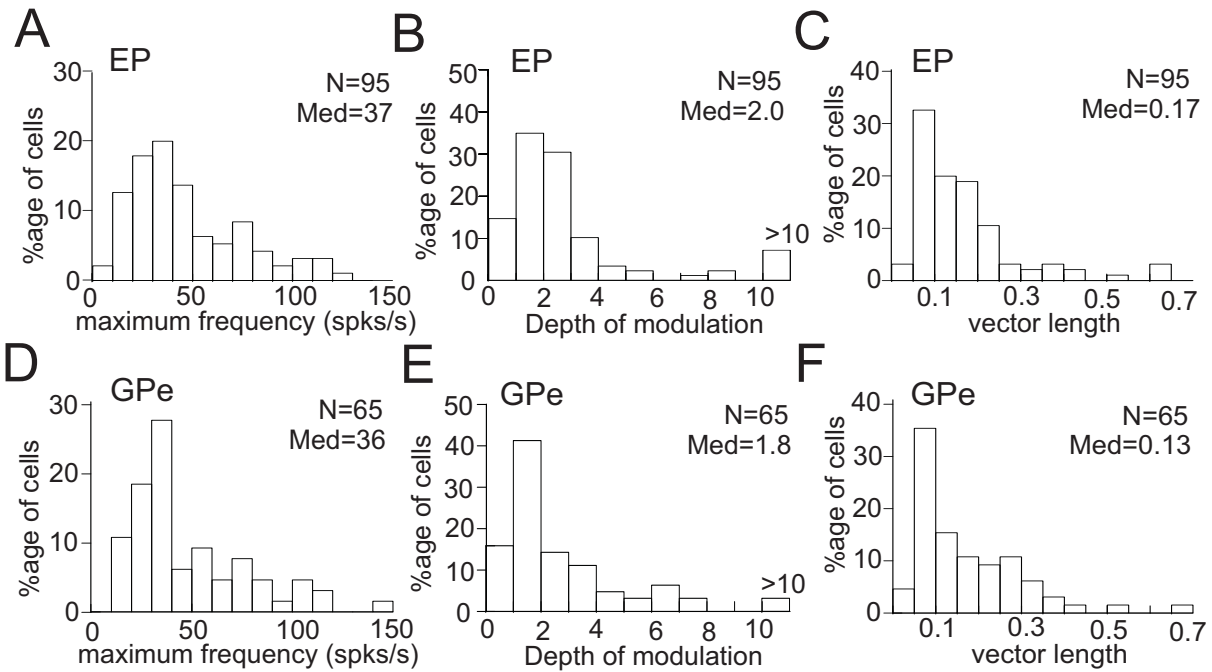


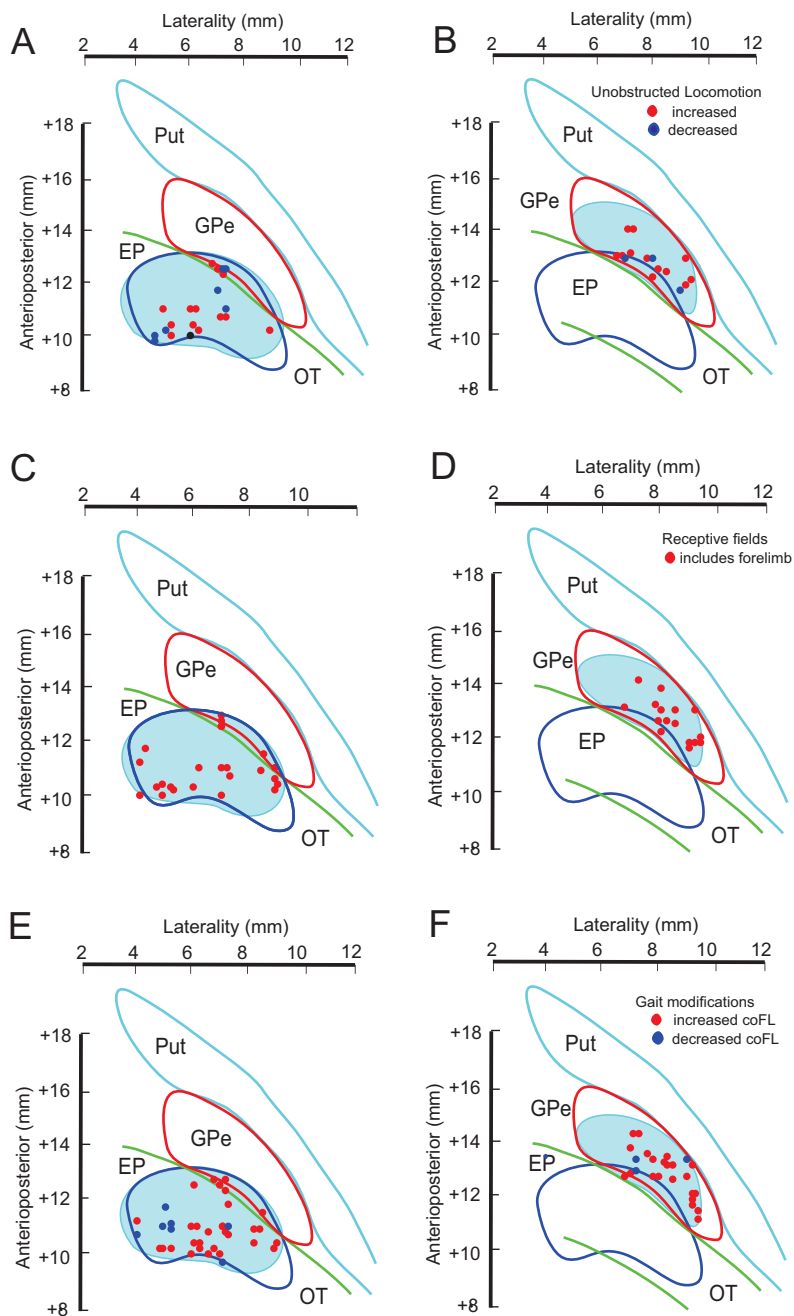
Fig. 12



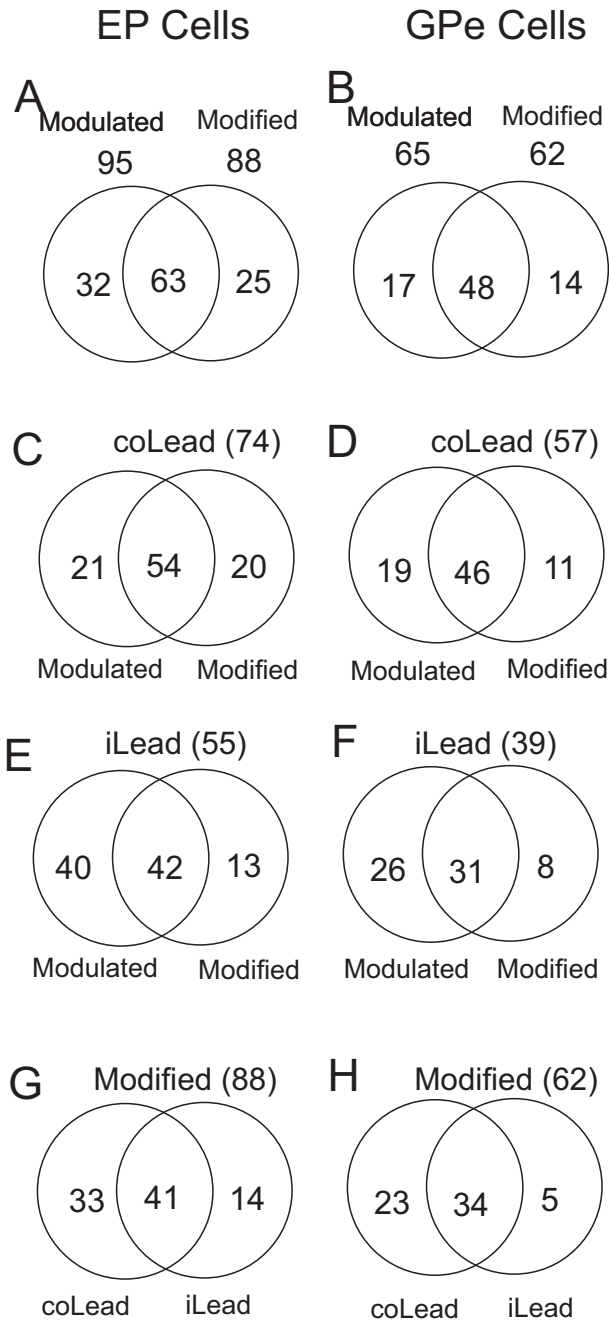
Supplementary Figure 1. Phase plots showing decreases in discharge frequency during unobstructed locomotion. A,B: relative decreases in activity with respect to mean rate are plotted in the same order as for Fig. 3C,D. The data are, therefore, the reciprocal of those in Fig. 3. C,D: the data are replotted rank-ordered according to the phase of onset of the earliest decrease in activity. Data are otherwise arranged as in Figs. 3C,D.



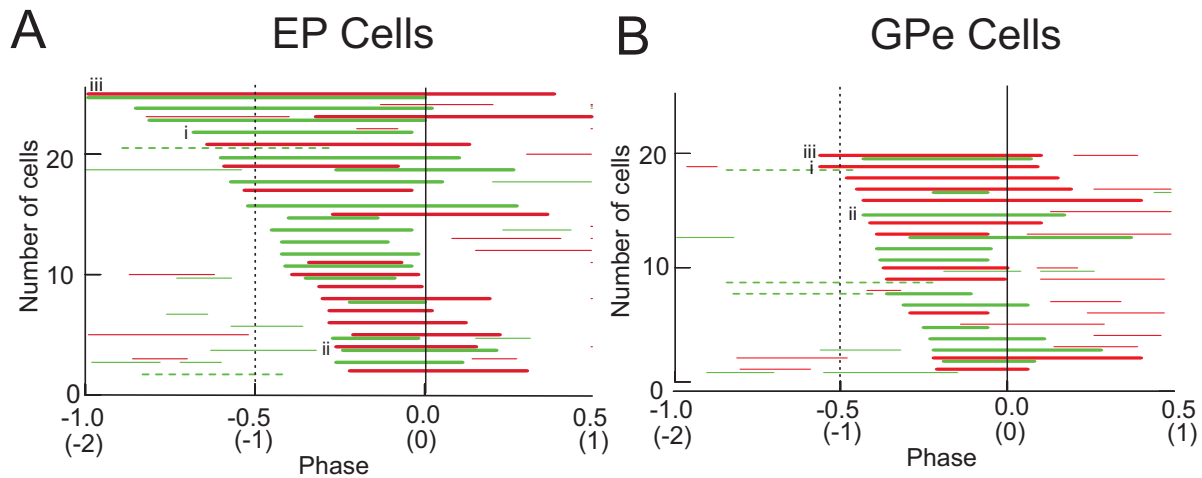
Supplementary Figure 2: Discharge frequency during unobstructed locomotion. A, D: peak discharge frequency (1 value/cell), measured from averaged PEHs of the type illustrated in Fig. 2 for all EP (A) and GPe (D) cells. Values are expressed as a percentage of the population. Binwidth=10Hz. B, E: the depth of modulation for EP (B) and GPe (E) cells ((maximum frequency- minimum frequency)/ minimum frequency). C, F Histograms representing the length of the vector, as calculated from the Rayleigh test of directionality for the EP (C) and GPe (F). Binwidth = 0.1. Note that the population of cells in A-F includes all cells defined as being modulated on the basis of the Rayleigh test of directionality. Abbreviations: Med, median of the populations.



Supplementary Figure 3: Localization of different groups of cells. A,B, localization of those EP and GPe cells that showed the strongest increases (red symbols) or decreases (blue symbols) of activity during the swing phase of locomotion. C,D: localization of cells with a receptive field that included the forelimb. E,F: localization of cells showing an increase (red symbols) or a decrease (blue symbols) during the step over the obstacle with the limb contralateral to the recording site when it was the lead limb.



Supplementary Fig. 4: Summary of changes in cell activity. A-H: Venn diagrams summarizing the activity of the different populations of cells in the EP and GPe. A-B: Total number of cells modulated during unobstructed locomotion and/or modified during the gait modifications in the EP and GPe. The diagrams show the number of cells activated exclusively during one of the illustrated conditions or during both. C, D: cells activated in the contralateral lead condition showing the proportions of modulated and modified cells. E, F: a similar display for cells activated in the ipsilateral lead condition. G, H: the proportion of cells that showed modification of their discharge in the contralateral and ipsilateral lead conditions.



Supplementary Fig. 5: Phase plots of step-advanced cells. A,B: phase of activity of the step-advanced cells in each nucleus. Thick solid lines indicate activity defined as step-advanced and related to the step over the obstacle by the contralateral limb; dashed lines indicate step-advanced activity related to the step over the obstacle by the ipsilateral limb; thinner lines indicate other significant, step-related, bursts of activity. Changes in activity are rank-ordered with respect to the onset of the change of step-advanced activity and, when significant activity was observed for both conditions, are displayed in pairs with activity in the contralateral lead (red) above that in the ipsilateral lead (green lines). Roman numerals identify the cells in Fig. 9A, B. X axis indicates both phases of the step cycle and steps (values in parentheses). Solid vertical line indicates onset of the swing phase of the step over the obstacle by the contralateral forelimb; dotted vertical line indicates the preceding step.

Chapitre 3: Context-dependent control of reaching by the pallidum in the cat

by

Yannick Mullié^{1,2} and Trevor Drew^{1,2*}

Affiliations: 1Département de Neurosciences, Faculté de médecine, Université de Montréal

2 Groupe de recherche sur le système nerveux central (GRSNC),

Running Title: Pallidal activity during locomotion

*Correspondence: Dr. Trevor Drew

Total figures: 13

Text figures: 13

Supplementary Figures: 0

Black and white figures: 0

Color figures: 13

Tables: 0

Abstract: 250 words

Contribution des auteurs : Yannick Mullié et Trevor Drew ont participé à toutes les étapes de cette recherche incluant la conceptualisation et la mise au point des expériences, l'entraînement des sujets, la cueillette et l'analyse des données, ainsi qu'à leur représentation visuelle et à l'écriture du manuscrit. Trevor Drew a en plus participé à la supervision du projet fournit le support financier nécessaire à sa réalisation.

3.1 Abstract

We tested the hypothesis that individual cells in the pallidum contribute to the control of multiple motor activities. We recorded neuronal activity from the pallidum in an instructed delay reaching task in which cats reached forward from a standing posture to depress a lever with the instructed limb to obtain a food reward. In agreement with previous studies we found that most pallidal cells 106/125 (85%), including neurons in both the entopeduncular nucleus and the Globus pallidus (external) showed significant modulations of their activity during reaching with the limb contralateral to the recording site. Different populations of cells were active during the transport or lever press phase of the task. Some additional cells only became active later in the task. A few cells (13/106) showed changes in activity during the preparatory anticipatory postural adjustments that preceded the reach. While some cells showed modified activity only during reaches with the contralateral forelimb, many cells (74/114) were also activated during reaches with the ipsilateral forelimb. Most cells (99/125) were also recorded during a locomotion task in which cats stepped over an obstacle that advanced towards them. Many of the cells active during contralateral reach also discharged during the step over the obstacle with the contralateral forelimb. Responses in different cells were sometimes consistent and other times inconsistent with the responses during reach. Our results suggest that pallidal cells make a context-dependent contribution to motor activity and further suggest the existence of parallel motor circuits that preferentially contribute to different motor activities.

Keywords:

Basal ganglia, entopeduncular nucleus, globus pallidus, pallidum, reaching

3.2 Introduction

Damage to the basal ganglia, whether the result of experimental lesion or of pathological changes, produces deficits in the production of discrete voluntary movements (Mink JW and WT Thach 1991; Wenger KK et al. 1999; Desmurget M and RS Turner 2008), the control of posture (Amalric M et al. 1994; Burbaud P et al. 1998; Grimbergen YA et al. 2004; Boonstra TA et al. 2008; Jacobs JV et al. 2009) and locomotion (Knutsson E 1972; Murray MP et al. 1978; Giladi N 2001; Perrot O et al. 2009; Galna B et al. 2010; Nutt JG et al. 2011). In agreement with the suggestion that these deficits are indicative of a contribution of the basal ganglia to the normal control of such movements, single cell recordings in different nuclei of the basal ganglia, including the pallidum, show that many cells show changes in discharge activity that are tightly related to different events during the preparation (Nambu A et al. 1990; Schultz W and R Romo 1992; Jaeger D et al. 1993) and execution (DeLong MR 1971; Georgopoulos A et al. 1983; Hamada I et al. 1990; Mink JW and WT Thach 1991, 1991; Cheruel F et al. 1994; Turner RS and ME Anderson 1997) of a given movement. Similarly, several studies show changes in cell activity during locomotion (Schwarz M et al. 1984; Shi LH et al. 2004; Robbe D 2018) and our recent detailed manuscript (Mullie et al) shows similarly tight relationships between pallidal cells discharge activity and muscle activity during voluntary modifications of gait. However, these studies leave mostly open three important questions.

First, with very few exceptions, there has been little comparison of the activity of basal ganglia neurons during movements of the contralateral and ipsilateral limb, the emphasis being generally placed on the contralateral limb. In those studies that have recorded activity to movement of the ipsilateral limb (DeLong MR 1971; Ianssek R and R Porter 1980), there is little information as to whether the discharge is qualitatively similar or, indeed, the extent to which the discharge is unidirectional or reciprocal for the two limbs. In our recent locomotor study, although we also found that cells in the pallidum were biased towards the contralateral limb, we also found a substantial proportion of cells that discharged in relationship to the gait modifications of the ipsilateral limb. This contribution to the control of each forelimb may be specific to locomotion in which the movement of the two forelimbs (and, of course, the hindlimbs) is obligatorily coupled or it may be a more general principle that the basal ganglia contributes to the control of each limb, even if they are used independently. If the latter, we

would expect to see a substantial number of cells related to the forelimb motor activity in each limb during a reaching task.

Second, on the basis of studies in Parkinson's patients (see references above), it has been suggested that the basal ganglia make a contribution to the regulation of posture, both with respect to the control of equilibrium and with respect to the control of the preparatory anticipatory postural adjustments (pAPAs) that precede movement and that provide the postural support for an upcoming movement (Massion J 1992; Dimitrova D et al. 2004; Jacobs JV *et al.* 2009). Moreover, Massion showed that the unloading reflex, which requires an anticipatory change in posture prior to a focal movement of the arm, was impaired in patients with damage to the SMA (Viallet F et al. 1992) and he suggested that the deficit was caused by a loss of SMA input to the basal ganglia. As such, one might expect to observe neurons in the pallidum that discharge with respect to the pAPAs preceding a voluntary movement that requires adjustments of the postural support. Such a discharge might occur as a separate signal (distinct from movement-related activity), or it might occur in concert with the command for movement as it does in both the pontomedullary reticular formation and the motor cortex (Schepens B and T Drew 2006; Schepens B et al. 2008; Yakovenko S and T Drew 2009).

Third, there is a question of whether information about voluntary movements and locomotion is carried by the same population or by separate populations of pallidal neurons, particularly with respect to voluntary gait modifications. Arguments for the first suggestion come from a previous study in which we demonstrated that the same neurons in the motor cortex that discharge during reaching movements equally discharge, in a qualitatively and, in some cases, quantitatively, similar manner during voluntary gait modification (Yakovenko S and T Drew 2015). The same might well be true for neurons in the pallidum transmitting information via the thalamus. However, it is equally possible that some cells might be specific for the control of locomotion and others for the control of discrete voluntary movement. An argument for some separation of information transfer may be made from our finding that there are populations of cells in the basal ganglia that discharge only during gait modifications and others that discharge only during unobstructed locomotion (Mullie et al. 2020).

To address these questions and to differentiate between the opposing hypotheses, we recorded the activity of cells in the entopeduncular nucleus (EP; feline equivalent of the GPi)

and the globus pallidus (feline equivalent of the GPe) in two different tasks. One, an instructed delay reaching task in which cats reached with either the left or right forelimb according to an auditory stimulus and the other a locomotor task, in which cats stepped over an obstacle moving towards them. The results support both segregated and common channels for the control of the contralateral and the ipsilateral limb, for the control of posture and movement, and for the control of gait modifications and discrete movements.

3.3 Methods

3.3.1 Tasks and training

Experiments were performed on two male cats (BG5 and BG6, weights, 5.6 and 5.0 kg, respectively) that were trained to walk on a treadmill at a speed of $0.45\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ and to step over two obstacles attached to that treadmill (details in Mullie et al. 2020). They were subsequently trained to perform a task in which they reached forward and depressed a lever with either the left or right forelimb (see Fig. 1A; Schepens B *et al.* 2008; Yakovenko S and T Drew 2009). In brief, cats were trained to stand quietly on a treadmill in response to an initial tone of 0.5s. A second tone (indicated by “cue” in Fig. 1A), given 1.5s later indicated which limb the cat was required to use to perform the task (left limb, tone = 400Hz; right limb, tone = 4KHz). After a random period of 0.5 -1.5s the tone stopped, and a shutter opened to provide access to a lever positioned in line with either the left or right limb. If the cat pressed on the lever with the appropriate limb, a tray containing a food reward was advanced. Trials were immediately aborted if the cats used the wrong limb. Training continued until the cats performed the task with a minimum of 85% success rate. Both cats were used in experiments detailed in a previous manuscript (Mullie et al. 2020).

3.3.2 Surgery

Once the cats were trained, they were prepared for surgery in aseptic conditions and under general anesthesia. Details are provided in a previous manuscript (Mullie et al. 2020). In brief, cats were appropriately pre-medicated, intubated, and anaesthetized with 2-3% isoflurane with oxygen. Respiration and heart rate, together with temperature, were monitored, and analgesia was provided by buprenorphine ($5\mu\text{g}/\text{kg}$). Stainless-steel, Teflon-insulated wires were inserted into the belly of selected muscles of the four limbs as well as into nuchal muscles. A stainless-steel recording chamber was placed over the parietal cortex providing access to the Entopeduncular Nucleus and the Globus pallidus. A connector was placed on the cranium to accept a small pre-amplifier during experimental sessions. All wires and connectors were held in place on the cranium with dental acrylic. Antibiotics and analgesia were provided post-surgery following the advice of the institutional veterinary service. All experiments followed the

guidelines of the Canadian Council for the Protection of Animals (CPPA) and were approved by the Universite de Montreal animal ethics committee.

3.3.3 Protocol

During each experimental session, an electrode was driven through the parietal cortex to the location of the GP or EP. The nuclei were identified based on their depth and their relationship to the surrounding pattern of neuronal activity (see Mullie et al. 2020 for details). Once a single unit was isolated in the respective nucleus, the cell activity was recorded while the cat walked on the treadmill and stepped over each of the two obstacles attached to that treadmill. Data were ideally recorded for sufficient time (3-10 mins) to ensure that the cat stepped over each obstacle, with each forelimb leading, a minimum of 10 times. Once data from the locomotor task were obtained, and assuming that the cell was still isolated, the cat was transferred to the reaching apparatus, which was positioned adjacent to the treadmill. The cell waveform was monitored carefully during the transfer period as well as during the reach to ensure that the same cell was being recorded throughout the process. We then collected data during 10 reaches with each forelimb, with 5 reaches recorded with the left forelimb, 10 reaches with the right forelimb and then another 5 with the left forelimb. Occasionally, further reaches were recorded for each limb. Subsequently, the cat was transferred back to the treadmill and, in the few cases in which the cell was still present, its activity was again recorded during a short period of treadmill locomotion. We then searched for other cells.

For each task, EMGs activity was digitized to disk at 1 KHz while cell activity was sampled at 100KHz to allow the full form of the action potential to be recorded for offline analysis. All experiments were filmed and recorded to CD disk or to the computer. A digital timecode was recorded with both the analog data and the video to allow synchronization of the two records.

3.3.4 Data analysis

Data during the reaching task were analyzed using methods similar to those that we used in previous papers (Schepens B and T Drew 2003, 2004; Schepens B *et al.* 2008; Yakovenko S and T Drew 2009). In brief, we first discriminated neuronal activity using an off-

line spike sorter (Plexon, TX). For most recordings, only a single cell was discriminated; in a few cases it was possible to discriminate 2 cells. We then examined each trial, for each cell, and eliminated those trials in which the cat moved a paw following the instruction cue but before the Go signal, as well as those trials in which the cat initiated the reach less than 200ms after the Go signal. For the remaining trials we always identified the onset of the activity in the ClB (BG5) or Br (BG6) of the reaching limb, which we identified as the onset of the reach; the time at which the paw left the support surface (vertical ground-reaction force, F_v , fell to <3 Newtons); and the onset of the lever press (detected by a mechanical switch on the lever arm). Other events (onset and offset of different muscles) were measured depending on the pattern of activity of the cell. Averaged changes in the activity of the cell discharge and the muscle activity were calculated for each cell, triggered on the Go signal and/or the onset of the reach. Data were filtered at 25 Hz (dual pass, 2nd order digital Butterworth filter) and significant changes in activity were defined as responses that deviated from the background resting discharge (confidence limit of $p=0.05$) during quiet standing. Background discharge was calculated from a 500ms period of discharge activity occurring before the onset of the instruction (cue) stimulus.

<Figure 1 near here>

For each cell, we calculated linear regressions for the onset of the change in cell activity as a function of the onset of the reach (onset of ClB/Br) or, depending on the pattern of cell activity, the onset and/or offset of activity in other selected muscles. For this analysis, measurements were made from unfiltered cell activity from individual trials (see Fig. 1E,H) and latencies were always measured from the onset of the Go signal for both cell and muscle activity. Cells that showed a significant relationship ($p < 0.05$) with a given muscle were defined as EMG-related (see Fig. 1C-E). Cells that discharged prior to the onset of the reach but that were not EMG-related were examined to see if they were related to the pAPA that precedes movement. As the pAPA generally occurs at a constant latency following the Go signal (Schepens B and T Drew 2003), it is difficult to use a linear regression to show such a fixed relationship. We therefore, used 2 complementary methods to define such cells. First, we plotted the onset of the change in activity of cell discharge as a function of the leadtime of the cell (defined as the difference between the onset of the ClB/Br and the onset of the cell activity; see Vicario DS et al.

1983; Schepens B and T Drew 2004, 2006; Schepens B *et al.* 2008). A significant relationship ($p < 0.05$) is indicative of a constant time of discharge after the Go signal but is compromised by the repetition of the same variable (onset of cell activity) on both axes. We therefore calculated the latency of the onset of change in cell discharge for all of those cells that showed significant relationships to the leadtime and we calculated the variance of the latency for those cells. Cells that showed a significantly reduced variance with respect to the variance of the onset of the CIB/Br were classified as being related to the Go stimulus.

Scatterplots of cell activity were made by plotting the time of the offset of the significant changes cell activity as a function of the time of their onset (Krouchev N et al. 2006) and that with respect to the onset of the Reach. Although these were made on the basis of time, and not the phase of activity, we refer to these as phaseplots for consistency with our previous studies. To examine the distribution of the population activity of the database we constructed heat maps using the Z score of cell discharge from the period of 1.5s prior to the onset of the reach to 2.5s after that point. Population averages were calculated from cells identified as belonging to different cell classes (see Results).

As one method to compare the similarity of the pattern of cell activity during contralateral and ipsilateral reaches we calculated normalized cross-correlations using the cross-correlation functions in Systat (v13) and in the International Mathematics Scientific Library (IMSL). Cross-correlations were made for a period of activity beginning 500ms before the onset of the reach and for 2000 ms after. This included the major period of time encompassing cell activity in all cells except those that discharged after the lever press (see Results). Cross-correlations were made on data filtered at 25Hz.

Data during locomotion were analyzed in a similar manner to that used in previous manuscripts (Drew T 1993; Andujar J-E et al. 2010). Cell activity was discriminated as for the reach data and we measured the time of the onset and offset of the period of activity of the contralateral and ipsilateral CIB/Br. Step cycles were then categorized to indicate step cycles in which the cat stepped over the obstacle and whether the contralateral or the ipsilateral limb was the first to do so (lead limb). In addition, we identified the 2-3 step cycles preceding the step over the obstacle. Cell and EMG activity were then averaged and filtered and synchronized with respect to the onset of the period of activity of the CIB/Br of the leading limb. In these

experiments, data during locomotion were not normalized and averages were made of data for 1500ms prior to the onset of the CLB activity and for 2500 ms after, as for the reaching data. Note that because of the nature of the task, steps over the obstacle with the contralateral limb leading are interspersed randomly with those in which the ipsilateral leads, as well as with the control cycles.

3.3.5 Histology

All cells used in this manuscript were recorded from the same penetrations as those used in our previous publication on the activity of pallidal cells during locomotion. Details concerning the identification of such cells as being contained within the EP or GP can be found in that manuscript (Mullie et al, 2020).

3.4 Results

3.4.1 Behavioral Activity

The behavioral changes observed during the reach were similar to those that we have detailed previously in this task (Schepens B and T Drew 2004; Yakovenko S and T Drew 2009) and another similar task (Schepens B and T Drew 2003, 2004) and will not be described in detail here. In brief, following the Go cue, cats made anticipatory postural adjustments (pAPAs) in preparation for the upcoming movement. These changes were characterized by an initial shift of weight over the instructed forelimb and an unloading of weight in the other forelimb, revealed by changes in the vertical ground reaction forces (F_v) under each forelimb and changes in the extensor muscle activity of the forelimbs (see shaded bars in Fig. 1B). These changes in activity generally began at a relatively short latency after the Go signal (mean of 83-122 ms in Schepens B and T Drew 2003). Subsequently, activity in the flexor muscles of the instructed limb (IBr in Fig. 1B) caused the limb to be lifted from the support surface and moved forward to depress the lever (transport phase of the reach). Extensor muscles such as the long head of triceps (Tri) in the reaching limb were activated towards the end of the transport phase and remained active as the cat depressed the lever to obtain a food reward. Flexor muscles were then again activated as the cat lifted the limb from the lever and replaced it on the support surface at its own rhythm. The reach was accompanied by changes in the extensor muscles (not illustrated) and the vertical ground reaction forces (F_v in Fig. 1B) of the supporting limb that compensated for the shift in the center of mass produced by the reach.

3.4.2 Database

We recorded the activity of 125 pallidal cells (85 from the EP and 40 from the GP) for which we had at least 4 reaches with the contralateral limb. Of these, 106/125 (85%; 74/85 EP and 29/40 GP cells) showed a significant modification of their discharge at one or more periods of the reach. Most of these cells were also recorded during locomotion.

3.4.3 General characteristics of the changes in cell activity

The changes in discharge activity of the majority of modified cells showed a relationship to either the onset and/or offset of the activity of flexor or extensor muscles active during the reach (Reach-related, see e.g. Fig. 1C-E). In total 77/106 (73%) of the cells discharged either during the transport phase of the reach (as indicated by the period of activity of the flexor muscles) or during the lever press and in the following sections we place the emphasis on these cells. In addition, however, we identified 3 other cell classes. These included: cells that showed an initial change in activity with respect to the Go signal, as in Figs. 1F-H; those that showed a change in activity following the instruction cue; and those that showed a maintained change in activity that began late in the reach and that continued until the end of the trial (4s after the Go signal). These 3 classes included 48/106 cells (note that many cells showed significant changes in activity at multiple times during the reach). A few cells did not fit into any of these categories and remained unclassified.

3.4.4 Reach-related cells

3.4.4.1 Cells related to the transport phase of the reach

An important proportion of Reach-related cells showed a dynamic increase or decrease of their discharge frequency such that the maximum (or minimum) discharge frequency occurred during the transport phase of the reach. Cells were included in this class if the onset of the significant change occurred <200 ms before the onset of the reach (change in ClB/Br activity) and the offset of this significant change occurred within 200ms after the end of the period of activity in this muscle. An example of such a cell showing a simple, monotonic, increase in activity during the transport phase is illustrated in Fig. 2A. The time of onset of the change in activity was well correlated with the onset of the coClB activity (Fig 2Bi) as well as to the time at which the paw left the support surface (Fig. 2Bii). The cell discharge ended before the end of the period of activity in the ClB (Fig. 2Biii), coinciding with the time that the paw contacted and depressed the lever (Fig. 2Biv).

<Fig. 2 near here>

More complex changes in activity during the transport phase, involving bimodal or trimodal changes in activity were observed in some other cells, as illustrated in Fig. 2C, E. In the cell illustrated in Fig. 2C, there was an increase in cell activity that was well correlated to the loss of contact of the support surface by the contralateral paw (Fig. 2Dii). As in the cell in Fig 2A, cell discharge stopped as the cat pressed the lever (Fig. 2Div) and then fell below baseline from that point until the end of the period of activity in the Br. There was then a subsequent increase in activity as the cat pressed on the lever and activity in the extensor muscles increased. The cell in Fig. 2E, showed a variation on this pattern in that the initial increase in activity occurred prior to the onset of the reach and there was then a decrease in activity during the transport phase of the reach. The beginning of this decrease in activity was well correlated with the onset of the period of activity in the Br (Fig. 2Fi) and the lifting of the paw from the support surface (Fig. 2Fii) while the end of this trough was well related to the end of the period of the coBr and the depression of the lever (Fig. 2Fiii, iv).

Altogether, 12 EP and 3 GP cells showed a dynamic increase in discharge frequency similar to those in Figs. 2A, C. The waveforms of these cells, together with their population averages, are illustrated in Fig. 3A, B. A further 6 EP cells and 4 GP cells showed a dynamic decrease in activity during the transport phase and their waveforms and population averages are shown in Fig. 3C, D. Figs. 3E, F illustrate the slopes of those linear regressions (EP and GP combined) that showed a significant relationship with either the onset and/or the offset of the period of activity of the CIB/Br. Similar relationships to those with the onset of the period of activity in the CIB/Br were found with respect to paw lift while similar relationships to those with respect to the offset of the period of activity in the CIB/Br were found with respect to the lever press (not illustrated but see Fig. 2). Note that in most cases the change in activity of these cells occurred at or after the onset of activity in the CIB/Br, as indicated by the positive intercepts of the regressions in Figs. 3Ei and 3Fi (see Fig. 3G). Fig 3H plots the period of activity of the cells dynamically active during the transport phase (dark blue symbols) as a phase plot (offset vs onset of activity with respect to the Go signal, see Krouchev N *et al.* 2006), emphasizing that this population of cells forms a homogenous cluster with respect to timing, as would be expected on the basis of our definition of this category.

<Fig. 3 near here>

In addition to those cells showing relationships both to the onset and to the offset of activity, a further 15 cells showed significantly modified activity that occurred during the transport phase but that was not confined to this period of the reach. In other words, these cells showed changes in activity that began < 200ms before the onset of the period of activity in the CIB/Br and/or that terminated > 200 ms after the end of the period of activity in the CIB. An example of such a cell is illustrated in Fig. 8D and these data are plotted as cyan symbols in Fig. 3H.

3.4.4.2 Cells related to the extension of the limb

A large number of the modified cells (49/106) showed phasic changes in discharge activity that were maximal following the end of the transport phase, during the time that the lever was depressed. We divided these cells into those that showed significant increases in discharge activity (37/49) and those that showed significant decreases (12/49). Fig. 4A, for example, shows a cell recorded in the EP in which there was a phasic increase in discharge activity that began following the end of the period of activity in the Br. Linear regression analyses (Fig. 4C) showed that the onset and offset of the period of increased discharge in this cell correlated well with the onset and offset of the period of the extensor muscle activity (coTri). Similarly, in the example illustrated in Fig. 4B, the cell showed a significant decrease in activity that was also significantly related to the onset and offset of the activity of the extensor muscle (Fig. 4D). Note that although both cells showed maximal changes in activity during the lever press and that both showed a linear relationship to the extensor muscle activity, the profile of the period of modified activity was quite different. The example in Fig. 4A began to discharge 138ms (intercept of linear regression) after the onset of the coTri, while that in Fig. 4C began to discharge 110 ms before the onset of the coTri activity. Thus, although in both cases activity covaried with the onset and the duration of the coTri, it was not necessarily directly controlling the activity of this muscle, or its synergists. Note also, that in Fig. 4B, there was a significant increase in cell discharge prior to the onset of the Br that occurred at the same time as the change in coTri activity associated with the pAPA (red arrow).

<Fig. 4 near here>

The profile of all of those cells showing decreased activity during the lever press is shown in Fig. 5 for all of those EP (Fig. 5A, N=7) and GP (Fig. 5B, N=5) cells that we recorded. The profiles were similar for EP and GP cells and most of these cells showed a significant relationship to the onset and offset of the period of activity in the long head of triceps (Fig. 5E, EP and GP combined). Note that several cells showed a relationship to only the onset or the offset of the coTri explaining why the number of regressions is less than 12. Note also that because of the relationships between different muscles, in most cells there were also significant relationships with the end of the period of activity in the ClB/Br and the peak of the unloading of the ipsilateral vertical ground force during the depression of the lever (not illustrated). Similarly, Figs. 5C, D show the profiles of EP and GP cells showing increases of activity during the period of extension. However, in order to avoid making these figures too cluttered, we have illustrated only those cells that had a monophasic increase in activity and that showed significant relationships to the onset and/or offset of the period of activity of the coTri. The slopes of those cells that had significant relationships are illustrated in Fig 5F; as for the cells showing decreases some cells were related only to the onset or the offset of the period of activity in the coTri. Fig 5G shows the slopes for cells that showed a significant relationship to the onset or offset of coTri but which exhibited a triphasic pattern of activation (as in Figs. 2C,E).

<Fig. 5 near here>

It is noteworthy from Fig 5H that the intercepts for the regressions for the onset of activity of those cells with increased activity that showed significant relationships with the onset of the coTri varied quite considerably but were mostly greater than 0. This means that in most cases cells discharged after the onset of the activity of coTri, and frequently several hundreds of ms following the onset. While this would not be expected for cells that were regulating the onset of the period of activity of these muscles, one also has to take into consideration that coTri onset occurred several hundred ms before the lever press and before the end of the flexor muscle activity (see e.g. Fig. 4A). It should therefore be considered that some cells might be better related to the active press of the lever than to the period of muscle activity (see Discussion). In

addition, many cells showed an almost equally good relationship with the end of the period of activity in the Br and the onset of the subsequent burst of activity that contributes to lifting the leg from the lever and replacing it on the support surface.

In contrast, other cells showing their period of maximal activity during the depression of the lever, showed no significant relationship to the period of extensor muscle activity. For example, the late burst of activity in the cell illustrated in Fig. 2C showed no clear relationship to any of the EMGs or forces that we measured. Similarly, although the second peak of activity in the cell in Fig. 2D began at the offset of the period of activity in the Br, the end of the phase of offset, at least of the principal peak, was not related to any of the behavioral events that we monitored.

Fig. 5I plots the phase of activation of the cells active during the extension phase together with those cells active during the transport phase (blue). The cells are divided into three populations. The most homogeneous population is that containing those cells showing a simple, monophasic discharge of activity (cyan symbols and ellipse). This population contains all of the cells illustrated in Figs. 5C,D as well as those discharging at a similar time but without necessarily showing a significant relationship to the extensor muscles. The red ellipse encompasses those 12 cells showing decreased activity during the lever press, while the green ellipse encompasses the period of extensor related activity of cells with a triphasic waveform, such as those in Figs. 2C, E. These cells showed the most varied times of activation.

3.4.4.3 Other patterns of cell activity

In addition to the cells discharging during the reach and showing relationships to muscle activity during the reach, there were also 3 other classes of cells that did not show tight relationships to muscle activity or events during the transport or extension phase of the reach.

Among these cells were those that showed a short-latency change in activity following the Go signal that did not covary with the onset of the ClB/Br and that occurred at a relatively constant latency (see Fig 1F-H). Such cells are compatible with a contribution to the production of the pAPA that precedes the onset of the movement. Altogether, we found only 13/101 cells that discharged at short, constant, latency following the Go signal and that were not related to the onset of the activity in the flexor muscles. In the example illustrated in Fig. 6A, the

cell discharged at a fixed latency (mean = 141ms, SD = 33ms) following the Go signal as in the example illustrated in Fig. 1F-H. Again, as in the example in Fig. 1F-H, linear regressions showed no relationship between the onset of activity of the cell and the activity of the CIB/Br. However, there was a significant relationship with the leadtime (not illustrated). Triggering the discharge on the onset of the CIB/Br (Fig. 6B) shows that the cell showed a small, but significant, decrease in discharge during the period of activity of the flexor muscle and then a significant increase that continued past the phasic activity of the coTri as the cat pressed on the lever, but stopped when the paw was replaced on the support surface. Such a pattern of activity would be compatible with a contribution to the production of posture both during the pAPA and during the movement.

Overall, the cells with short latency responses to the Go signal formed a heterogeneous population with respect to their pattern of activity. Three other cells discharged similarly to the cell in Figs. 6A,B, with a transient increase following the go signal and a more prolonged burst at the end of the period of flexion. The other cells included 6 that discharged from the onset of the Go signal to the onset of flexion and 2 that discharged from the onset of the Go signal to the end of the flexion. As a population, the variance of the cell discharge of these cells was relatively small (mean 4,461) and significantly less than the variance of either the onset of the flexor muscle (mean 86,230) or the mean of those cells classified as showing a dynamic increase in activity related to flexor muscle activity (153,696). This shows that the cells discharged at a relatively constant latency following the Go stimulus.

<Fig. 6 near here>

A small population of cells (8/106) discharged following the onset of the Instruction cue and continued either until the onset of the Go signal (4 cells) or until the end of the transport phase (4 cells, see Fig. 6C, D). Note that in Fig. 6C, the cell increases its discharge activity consistently at the time of the instruction cue (indicated by the orange squares) and that there is no noticeable increase in Fv at this time. This suggests that this cell is not discharging in association with changes in the general posture of the cat. Indeed, no clear changes in Fv were observed in any of the cells showing changes in activity during this period.

A substantial population of cells (27/106) either began to discharge following the end of the dynamic phase of the lever press (defined as the end of the period of activity in the coTri) until the end of the recording period (4s after the Go signal), or if the discharge began earlier, it continued until the end of the recording period. An example of such a cell is shown in Fig 6E. In this case the cell showed decreased activity during the transport phase and then showed a period of increased activity that continued until the end of the trial. The cell in Figs. 6A,B shows a qualitatively similar discharge in that activity remains above control until the end of the recording period. Conversely, in the cell illustrated in Fig, 6 C,D the discharge frequency following the transport phase falls below the control level and remains below that level until the end of the recording period.

The phaseplot in Fig. 6F shows the activity of all of the classes of cells that we defined with the exception of the late cells that fall outside the boundaries used in this plot. The figure shows that the time of activation of most of these cells is separate from that of their nearest neighbors. Thus, the cells active during the instruction cue (orange) are the earliest activated and are separate from the cells discharging in relation to the Go signal (brown) that are the next to be activated. The only major overlap in the populations is between these Go-related cells (brown) and the cells modulated during the transport phase of the reach (blue). However, these two population of cells are differentiated not on the basis of differences in their time of activity but whether the onset of the change in activity is significantly related to the onset of the activity of the flexor muscle or not (Fig 1G-H and above). The next three clusters include all cells active during the lever press, including those that show a significant relationship to the dynamic phase of activity of the coTri. As described with respect to Fig. 5I, the 3 clusters differentiate cells showing a decrease in activity from two populations showing an increase at this time.

A summary of all of those cells showing significantly modulated activity during the contralateral reach is illustrated in Fig. 7 for the 74 modified cells in the EP and the 29 cells in the GP. The figure shows heat maps that illustrate both the phase and the relative discharge frequency of the cells (Figs. 7A,B) as well as phase plots that indicate the periods during the reach during which significant changes of activity were observed. In both cases these plots are synchronized to the onset of the reach. The data show that most of the dynamic changes in cell activity during the task (indicated by the most intense warm and cold colors), for both EP and GP

cells, occur during the period in which the limb is being transported towards the lever (red rectangle). This population includes cells that are active mostly during the transport phase as well as cells that begin to discharge during this phase and then continue to discharge during the subsequent lever press when the forelimb is being extended. Activity during this period is dominated by cells showing increased activity although cells showing decreased activity are also well represented.

The phase plots also emphasize the number of cells that show prolonged discharge activity in the later stages of the reach and then continue to discharge until the end of the recording period, 4s after the onset of the reach.

<Fig. 7 near here>

3.4.4.4 Activity during ipsilateral reach

Most of the cells recorded during reaching with the contralateral limb were also recorded during reaching of the ipsilateral limb. In total, we recorded 77 EP cells and 37 GP cells during both contralateral and ipsilateral reaching. Of these 58/77 (75%) EP cells and 16/37 (43%) GP cells showed significant changes in activity during reaching with each limb. A further 5 EP cells and 3 GP cells were significantly modulated only during reaches with the ipsilateral limb. As detailed below, cell activity during ipsilateral reach showed both similarities and differences to that observed in the same cells during contralateral reach.

3.4.4.5 Cells active during the transport phase

Cells that were dynamically active during the transport phase of the contralateral limb did not behave as a homogeneous group during reaches of the ipsilateral limb. This was particularly true for those cells that showed dynamic increases in discharge activity during the contralateral reach. In most cases, such cells showed no increased activity during the transport phase of the ipsilateral limb. For example, the cell in Fig.8A showed a strong increase in activity during the contralateral reach (red trace) but no changes in activity during the ipsilateral reach (green trace). Cross-correlation of the signals during contralateral and ipsilateral reach showed a

correlation coefficient close to 0 at zero lag (Fig. 8Fi). The example illustrated in Fig. 8B showed significant changes in activity during the ipsilateral reach but the large increase in activity observed during the transport phase of the contralateral reach was replaced during the ipsilateral reach by a decrease in activity at the same phase and a small increase prior to onset of activity in the ClB/Br. In contrast, the activity observed after the transport phase in this cell was maintained during the ipsilateral reach. The complex change in the activity pattern is reflected in the complex pattern of the cross-correlation (Fig. 8Fii). The change in the pattern of activity cells showing dynamic increases of activity during the contralateral reach can be appreciated from Figs. 8 G,H.

Most of the correlation coefficients at zero lag were less than 0.5 and several of them were negative (red bars in Fig 8G). Consequently, in a plot of maximum correlation as a function of the correlation at zero lag (Fig. 8H) very few cells with a dynamic increase during the transport phase of the contralateral reach (red symbols) lie on, or close to, the line of equivalence and only 2/14 of these had a coefficient greater than 0.5. The population activity of these cells during contralateral and ipsilateral reach will be further discussed when comparing the reach activity with that during locomotion (see Fig. 11Ci).

In contrast, many of the cells that showed decreased activity during the transport phase of the contralateral limb showed a similar decrease of activity during the right reach. This can be seen from both the example illustrated in Fig. 8C (see also Fig. 8Fiii) and from the plot of Fig. 8H (filled blue symbols) that shows maximum positive coefficients were generally observed at zero lag in this population (symbols on the line of equivalence). In total 7/9 cells that showed decreased activity during the transport phase of the contralateral limb also showed decreases in the transport phase of the ipsilateral limb, although responses were generally smaller in the ipsilateral limb (see also Fig. 11Di).

<Fig. 8 near here>

Cells showing more diffuse changes in activity that overlapped the transport phase, but that were not tightly linked to that period, showed a mix of patterns. Some cells, such as that illustrated in Fig. 8D showed very similar patterns during the right reach, while others showed

quite different patterns (open symbols in Fig. 8H). The preponderance of similar discharge patterns among those cells showing decreased activity during reach and those showing diffuse activity results in the preponderance of coefficients for this population of cells being greater than 0, with many being higher than 0,5 and lying on the line of equivalence(Figs. 8G,H).

In addition, we recorded 8 cells that showed dynamic changes during the transport phase of the ipsilateral limb but not during the contralateral reach. Most of these changes were relatively small compared to those observed during contralateral reach.

The change in the phase of activity of the population can be appreciated from the phaseplots of Fig. 8I. The blue symbols and blue ellipse show the phase of the dynamically active (increased and decreased) cells during the transport phase of the contralateral limb (as in Fig. 3H). The small red symbols and the red ellipse show the phase of activity of these same cells during the ipsilateral reach indicating the greater variation in the phase of activity of the cells. Similarly, the cyan symbols and ellipse show the activity of the cells showing more diffuse patterns during contralateral reach (as in Fig. 8D) while the small green symbols and the green ellipse show the same cells during the ipsilateral reach, again indicating a large overlap in the phase of activity albeit with a greater dispersion.

3.4.4.6 Cells active during the lever press

Cells that had significant changes (either increases or decreases) in discharge activity during the lever press during the contralateral reach likewise showed various patterns of activity when recorded during ipsilateral reach. In some cases, cells showed similar activity during reach with either limb, regardless of whether the change during the contralateral reach was a decrease (Fig. 9A) or an increase (Figs. 9C-D). In other cases, there was a change in the sign of the response. For example, the cell in Fig. 9B showed a significant decrease in activity during the reach with the contralateral limb but an increase in activity during the reach with the ipsilateral limb.

<Fig. 9 near here>

Overall, examining the entire population, the majority of cells had positive correlation coefficients at zero lag (Figs. 9G, H) indicating that they discharged with the same sign of activity (i.e. both increased their activity or both decreased). Moreover, in many cases, both for cells showing a decrease (blue symbols) and those showing a monotonic increase (red symbols), the cells lie on the line of equivalence (Fig. 9H). Only 7 cells (4 decreases and 3 increases) showed a negative correlation at zero lag, indicating a reciprocal change in activity during the ipsilateral reach (See Fig. 9B and the symbol 'b' in Fig. 9H).

The phaseplots of the population activity show that although several cells showed differences in the type of responses evoked during contralateral and ipsilateral reach, the timing of the responses, with respect to the onset of the reach remained relatively constant for most cells. In some cases, however, there were differences in the time of the response leading to a greater dispersion of the responses during ipsilateral reach (green and red responses) than during the ipsilateral reach (blue and cyan responses). This is shown more clearly by the relative size of the ellipses describing the dispersion of the responses.

3.4.4.7 Other cell types

Among the 13 cells that were classified as discharging in response to the Go signal during the contralateral reach, 6/13 showed similar responses during the ipsilateral reach (not illustrated). A further 6 cells showed no Go-related activity during the ipsilateral reach and 1 cell had insufficient data to analyze the pattern of activity. A further 3 cells showed activity related to the Go stimulus only during the ipsilateral reach.

During the contralateral reach, 8 cells showed changes in discharge activity that followed the instruction cue and preceded the Go stimulus. Half of these cells (4/8) showed similar changes during the ipsilateral reach while the other half showed no significant change in activity during the ipsilateral reach (Fig. 10A). A further 7 cells showed changes during the instruction period only during the ipsilateral reach.

Last, 27 cells exhibited changes during the contralateral reach that were maintained until the end of the 4s recording period. Of these, 13/27 equally showed maintained changes also during ipsilateral reach as in the examples of Fig. 10B, C. A further 14 cells showed such changes only during the ipsilateral reach. Note further that in some cases, these changes were

independent of the pattern of activity in the limbs. In Fig 10B during the contralateral reach, for example, the cat does not replace its limb on the support surface during the entire 4s period illustrated (red trace, Fv), while in the ipsilateral reach, the limb is rapidly replaced. The cell discharged in the same manner in both cases.

<Fig. 10 near here>

An overall summary of the phase of activation of the population of cells is illustrated in Figs 10D-F. Fig. 10D repeats the illustration (from Fig. 6F) of the activity of the different populations of cells in which the discharge activity was significantly modulated during reach of the contralateral forelimb. This can be compared with the pattern of activation of the population during reach with the ipsilateral forelimb (Fig. 10 E) in which the classification of cells as reach-related, flexor-related etc. was made independently of their pattern of activity during contralateral reach. This analysis shows that the overall activation of the population during the ipsilateral reach was comparable to that during contralateral reach in that cells showed significant modulation of their discharge patterns during reach of either arm. Lastly, Fig. 10F plots the phase of activation of the population during ipsilateral reach based on their classification during contralateral reach. This shows for example that cells that discharged during the transport phase of the contralateral arm equally discharged during the transport phase of the ipsilateral arm, and similarly for cells discharging during extension. However, it is important to note that this graph provides no information on the sign of the discharge which, as noted above, was sometimes reciprocal with reaches of each limb.

3.4.5 Comparison with locomotion

Many of the cells that we recorded during the reaching task were equally recorded during the locomotion task (see Methods, Mullie et al, in revision). Further, many of the cells that showed significant changes during reach equally showed significant changes in activity during locomotion.

To illustrate the relationship of the activity during reach and locomotion, we concentrate on the two major cell classes analyzed in the previous sections, namely the

populations that changed their activity during the transport phase of the contralateral reach and those that showed significant changes during the extension and the lever press period. However, we also present some data for cells showing changes in activity that continued to the end of the recording period.

Fig. 11A shows an example of a cell that showed a dynamic increase of activity during the reach of the contralateral limb (Ai, red trace). During the voluntary gait modification, this same cell equally showed a dynamic increase of activity during the step over the obstacle by the leading, contralateral forelimb (red trace in Fig. 11Aii), although the response was appreciably smaller than during the reach. During the ipsilateral reach, the cell showed a small increase (over control levels) just prior to the reach (green trace in Fig. 11Ai), at the same time as the production of the pAPA (not illustrated), and a small, non-significant, decrease during the transport phase of the ipsilateral limb. When the ipsilateral limb was the first to step over the obstacles during the locomotor task (green trace in Fig. 11Aiii), there was very little change in the activity of the cell except for a small increase in activity just before the swing phase of the ipsilateral limb as it stepped over the obstacle. Note that the steps over the obstacle by the contralateral and the ipsilateral limb were interspersed during the recording session.

<Fig. 11 near here>

Similarity in discharge patterns during reach and locomotion can also be observed in the cell illustrated in Fig. 11B. In this case, both during contralateral reach (red trace Fig. 11Di) and the step over the obstacle by the contralateral limb (red trace Fig. 11Bii) there was a significant decrease in activity, although the large increase in activity that preceded this decrease during reach was not observed during locomotion. During the ipsilateral reach there was no change in activity of the cell during the transport phase of the movement (green trace, Fig. 11Bi). During locomotion there was no change in the activity of the cell when the ipsilateral (lead) limb stepped over the obstacle, but there was a significant decrease in activity as the contralateral limb subsequently did. (green arrow in Fig. 11Biii).

That these changes in activity are representative of the population during reach is shown in Figs. 11Ci and Di. Averaging the activity of all 15 neurons that showed a dynamic increase during the contralateral reach (red trace, Fig. 11Ci) shows a clear peak of activity similar to that observed in the example of Fig. 11Ai. During the ipsilateral reach, the population activity shows little indication of change, again similar to the example of Fig. 11Ai (see also Fig. 8A). Averaging the activity of the 14/15 cells from the same population that were recorded during locomotion showed a small but clear peak of activity during the step over the obstacle by the contralateral limb (Fig. 11Cii) but little, if any, change in activity during the step over by the ipsilateral limb (Fig. 11Ciii). It should be emphasized, however, that the pattern of discharge activity during the step over the obstacle was not completely homogeneous. Altogether 11/14 cells that showed increased activity in the transport phase of the contralateral reach also showed increased activity during the swing phase of locomotion when the contralateral limb was the first to step over the obstacle. Only one cell showed decreased activity during the step over the obstacle, the other two cells showed no change in activity. The relative magnitude of the changes in each cell is summarized in Fig. 13A (blue symbols) which shows that there is a tendency for cells showing large changes in one behavior to show equally large changes in the other.

A similar phenomenon can be seen when comparing the discharge of the cells that showed a decrease in activity during the contralateral reach. As described earlier, cells showing a dynamic decrease in activity during the contralateral reach equally showed decreased activity during the ipsilateral reach (Fig. 11Di). Eight of these cells were also recorded during locomotion and while 2 of these cells showed a decrease in activity during the step over the obstacle in the contralateral limb leads condition, as in Fig. 11Bii, 3 others showed increased activity during the step over the obstacle by the contralateral limb; the other 3 cells showed no change in activity. In the ipsilateral limb leads condition, 1 cell showed a decrease in activity, 2 cells showed an increase and the other 5 had no change in their pattern of discharge activity. The result of averaging this population is shown in Fig. 11Dii which shows a small decrease at the onset of the swing phase during the step over the obstacle followed by a small increase. During the right lead condition, there was no clear change in activity compared to the control level. A summary of the changes in the individual cells is provided in Fig. 13A (cyan symbols).

Cells that were active during the lever press showed less concordant patterns of activity during reach and locomotion than those activated during the transport phase. Fig. 12Ai shows the activity of a cell that showed a decrease in activity during the contralateral reach and, to a lesser extent, also during the ipsilateral reach (same example as in Fig 4B). However, during the voluntary gait modification, when the cat stepped over the obstacle with the contralateral limb, this same cell showed not a decrease in activity, but a strong increase (Fig. 12Aii). Moreover, this increase occurred not in the stance phase preceding or following the step over the obstacle but during the swing phase when the flexor muscles were activated (although there was also a subsequent increase during the following stance phase). No change was observed when the ipsilateral limb was the first to step over the obstacle (Fig, 12Aiii).

Cells with increased activity during the contralateral reach also showed non-concordant patterns of activity during locomotion. For example, in Fig. 12Bi, the cell discharged strongly during the lever press during both the contralateral and ipsilateral reach. During locomotion, when the contralateral limb stepped over the obstacle (Fig. 12Bii), however, the cell failed to change its discharge pattern with respect to the activity during unobstructed locomotion (blue traces), despite the fact that the cell was clearly the same as indicated by the distinctive waveform of this cell (see insets in Fig. 12Bi, ii). However, when the ipsilateral limb was the first to step over the obstacle (Fig. 12Biii), there was a clear increase in activity that peaked at the onset of the swing phase. This was then followed by a decrease of activity that occurred surrounding the end of the period of activity in the iBr.

<Fig. 12 near here>

The population activity of these cells is illustrated in Fig. 12C,D. Fig. 12Ci shows the population activity of 11/12 cells showing decreased activity during the extension phase of the reach that were also recorded during locomotion. Activity during the contralateral and ipsilateral reach were similar as also seen in the individual examples (see earlier). During the steps over the obstacle when the contralateral limb led, 7/11 cells showed increased activity just before or during swing. A further 2/11 cells showed decreased activity, again during the swing phase and 2 cells showed no change in activity. A summary of the magnitude of the cell

discharge in these 11 cells in the two behaviors is illustrated in Fig. 13B (red symbols). The population average of these 11 cells during the step over the obstacle when the contralateral limb leads (Fig. 12Cii) shows increased activity during the swing phase, as for the individual example of Fig. 12Aii and in agreement with the most common pattern of activity in these cells. When the ipsilateral limb led, there was equally a small increase during the swing phase of the population activity (Fig. 12Ciii).

A similar pattern of activity was observed when considering only those cells that showed a simple, monophasic increase of activity during the contralateral reach. Fig. 12Di plots the averaged cell activity during reaching of 18 of the cells showing a monophasic pattern of activity that were also recorded during locomotion. Similar patterns of activation were seen in the population during contralateral and ipsilateral reach as for the individual cell examples. During the voluntary gait modifications when the contralateral limb led, there was an increase in the population activity beginning just before the onset of the step over the obstacle, with a further increase at the end of the swing phase (Fig. 12Dii). A small increase preceding and during the swing phase was also present when the ipsilateral limb led (Fig. 12Diii). Similar population averages were observed if the averages were made with all cells showing increased activity during the extension phase and if averages were made separately for cells with significant changes in the EP and GP (not illustrated).

In addition to the cell classes on which we have placed an emphasis, 9 cells showed a triphasic pattern of activity similar to that illustrated in Figs. 2C, E. The population activity of these cells during contralateral reach resulted in a broad increase of activity from before the reach onset until the end of the extension period (not illustrated). During ipsilateral reach there was a weak and unorganized increase of activity over the control levels. During locomotion, the population averages for both contralateral and ipsilateral lead resulted in a small increase of activity preceding and during the swing phase of locomotion. On an individual basis, 2 cells showed decreased activity in swing during the contralateral lead, 1 cell had no change in activity and the other 6 showed increases. These values are indicated by the green symbols in Fig. 13B.

Taking together all cells that showed increased activity during the lever phase of the reach, and which were recorded during locomotion, 11/27 showed increases of activity during the gait modification, 6/27 showed a decrease in activity, and 10/27 showed no significant change in

their discharge frequency. The relative amplitude of these changes is illustrated in Fig. 13B (cyan symbols). Most of the changes in activity during locomotion (15/17) occurred during the swing phase during the step over the obstacle.

<Fig, 13 near here>

The other major class of cells comprised those cells that showed long-lasting discharges as in Figs. 10B, C. Taken together, the population average of the cells during contralateral and ipsilateral reach were almost identical, while in both the contralateral and ipsilateral lead condition during locomotion, there was a small increase in the population activity just before and during the swing phase of locomotion (not illustrated). However, we observed a difference when examining the population activity of cells that showed long-lasting increases in activity compared to those that showed long-lasting decreases. Of the 15/25 cells that showed long-lasting increases, 5 cells showed substantial changes during the swing phase, 3 showed weak decreases in the swing phase and 7 cells showed no change in activity (dark gray responses in Fig. 13A). The population average is biased by the responses in swing and showed increased activity before and during swing, as in the overall population. All of the other 10/15 cells, showing decreased activity, showed no change in activity during the gait modifications (Fig. 13A, light gray responses).

Taking all cells together, it is also important to note that there was segregation in the populations of cells that were modified during the reaching task and those that were active during locomotion. For the majority of cases, 53/93 cells that were modified during the contralateral reach (and that were recorded in the locomotion task) were also modified during the steps over the obstacle when the contralateral limb led. On the other hand, this means that 40/93 cells that were significantly modulated during the contralateral reach showed no change in activity during the gait modifications when the contralateral limb led. Only 6 cells that were modified during the steps over the obstacle with the contralateral limb leading were not modified during the contralateral reach.

Figure Legends

Fig. 1: Task and identification of Go- and EMG-related cells. A: Reaching task (see text). B: averaged activity of selected EMGs and vertical ground reaction forces (Fv) from one experiment, triggered on the onset of the period of the activity of the left brachialis (lBr, reach onset). C, D: peri-event histograms (PEHs), raster displays, average Br activity, and averaged Fv for an EMG-related cell triggered, respectively, on the Go-signal and the onset of the Br activity of the reaching limb, contralateral (co) to the recording site. E: (*top*) 2 examples of individual trials triggered on the Go-signal showing cell activity, Br and Fv traces from the reaching limb. E (*bottom*): scatterplots and linear regressions of the relationship between the onset of phasic activity in the cell (vertical red lines in E) as a function of the latency of the onset of activity in the Br and of lead-time (see Methods) as a function of the onset of activity in the Br. F-H: similar illustrations for a Go-related cell recorded during ipsilateral reach. Solid vertical black lines in C-H indicate the onset of the Go signal (C, E, F, H) or the onset of the Reach (D,G). Staggered red lines in C,F indicate the onset of the period of activity in the Br, rank-ordered according to the duration of the period of activity; staggered red lines in D,G indicate the offset of activity in the Br. Vertical shaded bars in B, H indicate the approximate duration of the anticipatory postural adjustments that precede the movement. Abbreviations: i, ipsilateral to the recording site; l, left; N, number of trials; Nw, Newtons; m, slope of the linear regression; p, probability; R^2 , coefficient of determination; Tri, long head of Triceps.

Fig 2. Examples of cell activity during the transport phase of the reach. A, C, E 3 examples of cells showing a significant change of activity during the transport phase of the task. For each cell, we display the PEH and raster of cell activity together with the averaged ClB/Br and Fv of the contralateral, reaching, limb. The thick red line on the PEH illustrates the cell activity filtered at 50Hz. Data are synchronized to the onset of the period of activity in the ClB/Br (black vertical line). Red staggered lines on the rasters indicate the end of the period of activity in the ClB/Br; the green staggered lines indicate the time that the cat pressed on the lever and the cyan staggered lines the time of the Go-signal relative to the onset of the period of activity in the ClB/Br. Cyan horizontal lines indicate the mean and 2SD of the control activity. B,D,F: linear regressions of the time of cell onset (i and ii) as a function of the onset of activity in the ClB/Br (i) or the time that the paw was lifted from the support surface (ii, $F_v = 0$) or of the time of cell offset (iii, iv) as

a function of the end of the period of CIB/Br activity (iii) or the time of the lever press (iv). The red asterisk on the PEHs indicates the period of cell activity that was measured.

Fig. 3. Population analyses of cells active during the transport phase. A-D: waveforms (black lines) and population averages (thick red lines) for those cells in the EP (A, C) and GP (B, D) showing significant increases (A, B) or decreases in activity (C,D). Time = 0 indicates the onset of the reach. E, F: slopes of the linear regressions for those cells that showed a significant linear relationship between the onset and/or offset of cell activity as a function of CIB/Br onset and offset ($p < 0.05$). EP and GP cells are included together. G: histogram of the intercepts of the linear regressions illustrated in Figs. 3Ei and 3Fi. H: phaseplot of the time of the end of the period of modified cell activity as a function of the time on the onset. Measures are made with respect to the onset of the Go signal. Blue symbols cells that show a dynamic change in activity; cyan symbols those that show a more prolonged discharge that overlaps the transport phase. Ellipses indicate 0.68 confidence limits.

Fig. 4: Two examples of cells active during the lever press. A: cell showing increased discharge during the lever press. B: cell showing a decrease of activity during the same period. In both examples data are organized as in Fig. 2. C, D: linear regressions showing the relationship between the onset and offset of cell activity as a function of the onset (i) and offset (ii) of the period of activity in the Tri. Colored rectangles on the raster displays as in Fig. 2. Black arrows indicate the measured onset and offset of the coTri. Red arrow indicates the period of activity in the coTri associated with the pAPA (see Fig. 1).

Fig. 5: Population changes in cells discharging maximally during the lever press. Waveforms and population averages for cells showing decreased activity during the lever press in the EP (A) and GP (B). C, D: waveforms and population averages for those cells showing both a monotonic increase of activity during the lever press and a significant relationship between the onset or offset of the modified cell activity and, respectively, the onset or offset of activity on the coTri. All traces synchronized to the onset of activity in the CIB/Br (vertical solid line). E, F, G: linear regressions between the onset and offset of cell activity and of the onset or offset of coTri for different populations of cells showing modified activity during the lever press. H: intercepts of the linear regressions shown in in E, F, G. I: phaseplots of the activity of the cells active during

the transport phase (blue) as well as those showing modified activity during the lever press (see key). Abbr. decr, decrease; extn, extension; incr, increase; trip, triphasic.

Fig. 6: Examples of other cell types: A, B: An example of a cell in which the initial period of activity is related to the Go signal. Activity is triggered on the Go signal in A and on the onset of the CIB/Br activity in B. C, D: Example of a cell that discharged following the onset of the Instruction cue. Triggered on Go signal (C) and the onset of the CIB/Br in D. E: Example of a cell that had a pronged increase in discharge that continued until the end of the recording period (4000ms). Red staggered squares in A, C indicate the onset of activity in CIB/Br; orange squares in A, B indicate the onset of the instruction cue. Staggered squares in B, D, E as in Fig. 2. F: Phaseplot including all cells classified into one of our categories, excluding those with a prolonged, late, discharge (as in part E).

Fig. 7: Population activity in the EP and GP. A, B: heat maps of the activity of the population of modulated cells in the EP (A) and GP (B) during reaches with the contralateral arm. Cells are divided into two categories: those with an initial increase in activity and those within initial decrease. Discharge frequency is transformed into a Z-score prior to the creation of the heat plots (see Methods). C, D: phase of the significant changes in activity of the cells. Data in A-D are synchronized to the onset of the reach. Cells in C, D are arranged in the same order as in A, B. Red horizontal lines in C,D indicate activity significantly increased above control, blue lines those that show decreased activity. Red rectangles in A-D indicate the approximate duration of the transport phase.

Fig. 8: Comparison of the activity of cells related to the transport phase during contralateral and ipsilateral reach. A-D: 4 examples of cell discharge during contralateral (red traces) and ipsilateral (green traces) reach. For each cell we illustrate PEHs showing the filtered envelopes of the averaged cell discharge and the rasters of cell activity triggered on the onset of the CIB/Br activity in the reaching limb. E: averaged EMG activity from the cells in B, C for both contralateral (red) and ipsilateral (green) reach. Red and green staggered symbols indicate the end of the period of activity in the CIB/Br. F: cross-correlations between the activity of the cells in A-D (i-iv, respectively) during contralateral and ipsilateral reach; red horizontal lines indicate the 0.01 interval of confidence of the correlation. G: Correlation coefficients at zero lag for all cells classified as being related to the transport phase of the reach. Red bars indicate cells showing a

dynamic increase during the transport phase. H. Maximum correlation coefficient as a function of the correlation coefficient at zero lag; diagonal line is the line of equivalence. Red symbols, cells showing a dynamic increase; blue symbols, cells showing a dynamic increase, open symbols, other cells. I: phaseplots of cells showing dynamic changes during contralateral reach (blue symbols and ellipses and more diffuse activity (cyan symbols and ellipse) as in Fig. 3H. Red symbols and ellipses show the phase of activity of those cells with a dynamic increase during contralateral reach when the cat performs the ipsilateral reach. Green symbols and ellipse, same calculation for the cells with more diffuse activity during the contralateral reach.

Fig. 9: Comparison of the activity of cells related to the lever press during contralateral and ipsilateral reach. A-E: five examples of cells active during the lever press during contralateral reach showing their activity during the ipsilateral reach (*left* column), together with the cross-correlations between the activity during contralateral and ipsilateral reach (*right* column). F: EMGs and vertical ground reaction forces during contralateral and ipsilateral reach; Fvr, forces recorded from the reaching limb (contralateral or ipsilateral); FVs, forces recorded from the supporting limb. Solid vertical line in A-F, onset of the reach; Two dotted vertical lines, onset and offset of averaged Tri activity. Data in A-F organized as in Fig. 8. G: Histogram of the correlation coefficients of the population at zero-lag. H: maximum correlation coefficient as a function of the correlation coefficient at zero lag. Red symbols, cells showing a simple monotonic increase in activity during the contralateral reach and with a significant relationship with coTri onset; blue symbols, cells showing a decrease in activity; open symbols, all other cells active during the lever press. I: phaseplots comparing the time of the activity of the cells during right reach with those during the left reach. Larger circles indicate the time of activation of the cells during left reach (as in Fig. 5). The small circles indicate the time of activation of the same cells during the right reach. Key: *decr*, cells with decreased activity; *Extn*, extensor-related cells; *incr*, cells with a simple increase in activity during the lever press; *triph*, cells with a triphasic pattern of activity; *rl*, time of activation of cells during the right reach.

Fig 10. Other cells types and summary of the time of cell activation. A: cell discharging during the instruction (cue) period. B, C: cells discharging until the end of the recording period. Organization as in Fig, 8. D-F summary of the time of activation of classified cells. E: activity during contralateral reach (repeat of Fig. 6F). F: activity of cells classified independently during

the right reach. G: time of activation of cells designated into the different classes during the left reach but recorded during the ipsilateral reach.

Fig. 11. Comparison of flexor-related cells during reach and locomotion. A: Example of a cell showing increased activity during the transport phase of the contralateral reach (Ai). Aii: Activity of the same cell during voluntary gait modifications in which the contralateral leg was the first to step over the obstacle. Aiii. Activity of the same cell in trials in which the ipsilateral leg was the first to step over the obstacle. Red traces and rasters indicate activity when the contralateral limb led or reached; green traces when the ipsilateral limb led or reached. B: A similar series of displays for a cell showing decreased activity during the transport phase of the contralateral reach. Green arrow in Biii indicates decrease in activity (see text). Insets in A, B illustrate the waveforms of the cells recorded at the end of the locomotion sequence and during the first reach trial. C: (i) population averages of the 15 cells showing dynamic increases in activity during the contralateral reach (red traces). Green traces show the population activity of the same cells during the ipsilateral reach. ii and iii, population averages of the same cells during the voluntary gait modifications showing the activity when the contralateral limb led (ii) and when the ipsilateral limb led (iii). D: similar displays for the 10 cells that showed a decrease in activity during the transport phase during contralateral reaches. Shaded regions in A-Bii, iii indicate the interval of confidence (0.01) of the standard error of the mean for the control traces. E. averaged EMG activity taken from the cell illustrated in A. Fl, forelimb flexor muscle (CIB/Br). Note that N in A, B indicates the number of trails illustrated for each cell while N in C, D indicates the number of cells included in the population average.

Fig. 12. Comparison of extensor-related cells during reach and locomotion. A, B, two examples of extensor-related cells showing either a decrease (A) or an increase (B) of activity during the lever press. C, D: population average of cells showing decreased activity (C) or a simple, monotonic increase of activity during the lever press. E: averaged EMG activity. Figure organized as for Fig. 11.

Fig. 13 Comparison of the amplitude of activity during reach and locomotion. A: the change in maximum discharge frequency (with respect to control activity) during locomotion is plotted as function of the change in maximum discharge frequency during reach (see key). Ellipses in A, B indicate the 0.68 confidence limit.

3.5 Reference List

- Amalric M, Farin D, Dormont JF, Schmied A. 1994. GABA-receptor activation in the globus pallidus and entopeduncular nucleus: Opposite effects on reaction time performance in the cat. *ExpBrain Res.* 102:244-258.
- Andujar J-E, Lajoie K, Drew T. 2010. A contribution of area 5 of the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion: limb-specific and limb-independent effects. *JNeurophysiol.* 103:986-1006.
- Boonstra TA, van der Kooij H, Munneke M, Bloem BR. 2008. Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology. *CurrOpinNeurol.* 21:461-471.
- Burbaud P, B B, D. G, A L, Bioulac B. 1998. Movement disorders induced by gamma-aminobutyric agonist and antagonist injections into the internal globus pallidus and substantia nigra pars reticulata of the monkey. *Brain Res.* 780:102-107.
- Cheruel F, Dormont JF, Amalric M, Schmied A, Farin D. 1994. The role of putamen and pallidum in motor initiation in the cat. I. Timing of movement-related single-unit activity. *ExpBrain Res.* 100:250-266.
- DeLong MR. 1971. Activity of pallidal neurons during movement. *Journal of Neurophysiology.* 34:414-427.
- Desmurget M, Turner RS. 2008. Testing basal ganglia motor functions through reversible inactivations in the posterior internal globus pallidus. *JNeurophysiol.* 99:1057-1076.
- Dimitrova D, Nutt J, Horak FB. 2004. Abnormal force patterns for multidirectional postural responses in patients with Parkinson's disease. *ExpBrain Res.* 156:183-195.
- Drew T. 1993. Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *JNeurophysiol.* 70:179-199.
- Galna B, Murphy AT, Morris ME. 2010. Obstacle crossing in people with Parkinson's disease: foot clearance and spatiotemporal deficits. *HumMov Sci.* 29:843-852.
- Georgopoulos A, DeLong M, Crutcher M. 1983. Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. *The Journal of Neuroscience.* 3:1586-1598.
- Giladi N. 2001. Freezing of gait: Clinical overview. *AdvNeurol.* 87:191-197.
- Grimbergen YA, Munneke M, Bloem BR. 2004. Falls in Parkinson's disease. *CurrOpinNeurol.* 17:405-415.
- Hamada I, DeLong MR, Mano N. 1990. Activity of identified wrist-related pallidal neurons during step and ramp wrist movements in the monkey. *Journal of Neurophysiology.* 64:1892-1906.
- Iansek R, Porter R. 1980. The monkey globus pallidus: neuronal discharge properties in relation to movement. *The Journal of Physiology.* 301:439-455.

- Jacobs JV, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Stephens M, Horak FB. 2009. Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *ExpNeurol*. 215:334-341.
- Jaeger D, Gilman S, Aldridge JW. 1993. Primate basal ganglia activity in a precued reaching task: Preparation for movement. *ExpBrain Res*. 95:51-64.
- Knutsson E. 1972. An analysis of Parkinsonian gait. *Brain*. 95:475-486.
- Krouchev N, Kalaska J, Drew T. 2006. Sequential activation of muscle synergies during locomotion in the intact cat as revealed by cluster analysis and direct decomposition. *JNeurophysiol*. 96:1991-2010.
- Massion J. 1992. Movement, posture and equilibrium: Interaction and coordination. *ProgNeurobiol*. 38:35-56.
- Mink JW, Thach WT. 1991. Basal ganglia motor control. I. Nonexclusive relation of pallidal discharge to five movement modes. *JNeurophysiol*. 65:273-300.
- Mink JW, Thach WT. 1991. Basal ganglia motor control. II. Late pallidal timing relative to movement onset and inconsistent pallidal coding of movement parameters. *JNeurophysiol*. 65:301-329.
- Mink JW, Thach WT. 1991. Basal ganglia motor control. III. Pallidal ablation: Normal reaction time, muscle cocontraction, and slow movement. *JNeurophysiol*. 65:330-351.
- Murray MP, Sepic S, GM G, WJ D. 1978. Walking patterns of men with Parkinsonism. *Am J Phys Med*. 57:294.
- Nambu A, Yoshida S, Jinnai K. 1990. Discharge patterns of pallidal neurons with input from various cortical areas during movement in the monkey. *Brain Res*. 519:183-191.
- Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. 2011. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol*. 10:734-744.
- Perrot O, Laroche D, Pozzo T, Marie C. 2009. Quantitative assessment of stereotyped and challenged locomotion after lesion of the striatum: a 3D kinematic study in rats. *PLoS One*. 4:e7616.
- Robbe D. 2018. To move or to sense? Incorporating somatosensory representation into striatal functions. *Current Opinion in Neurobiology*. 52:123-130.
- Schepens B, Drew T. 2003. Independent and convergent pathways for the control of the integration of posture and movement during reaching in the cat. *SocNeurosciAbst*.
- Schepens B, Drew T. 2003. Strategies for the integration of posture and movement during reaching in the cat. *JNeurophysiol*. 90:3066-3086.
- Schepens B, Drew T. 2004. Independent and convergent signals from the pontomedullary reticular formation contribute to the control of posture and movement during reaching in the cat. *JNeurophysiol*. 92:2217-2238.
- Schepens B, Drew T. 2006. Descending signals from the pontomedullary reticular formation are bilateral, asymmetric and gated during reaching movements in the cat. *JNeurophysiol*. 96:2229-2252.

- Schepens B, Stapley PJ, Drew T. 2008. Neurons in the pontomedullary reticular formation signal posture and movement both as an integrated behaviour and independently. *JNeurophysiol.* 100:2235-2253.
- Schultz W, Romo R. 1992. Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. I. Preparatory activity in the anterior striatum. *ExpBrain Res.* 91:363-384.
- Schwarz M, Sontag KH, Wand P. 1984. Sensory-motor processing in substantia nigra pars reticulata in conscious cats. *JPhysiol.* 347:129-147.
- Shi LH, Luo F, Woodward DJ, Chang JY. 2004. Neural Responses in multiple basal ganglia regions during spontaneous and treadmill locomotion in rats. *ExpBrain Res.* 157:314.
- Turner RS, Anderson ME. 1997. Pallidal Discharge Related to the Kinematics of Reaching Movements in Two Dimensions. *Journal of Neurophysiology.* 77:1051-1074.
- Viallet F, Massion J, Massarino R, Khalil R. 1992. Coordination between posture and movement in a bimanual load lifting task: Putative role of a medial frontal region including the supplementary motor area. *ExpBrain Res.* 88:674-684.
- Vicario DS, Martin JH, Ghez C. 1983. Specialized subregions in the cat motor cortex: a single unit analysis in the behaving animal. *ExpBrainRes.* 51:351-367.
- Wenger KK, Musch KL, Mink JW. 1999. Impaired reaching and grasping after focal inactivation of globus pallidus pars interna in the monkey. *JNeurophysiol.* 82:2049-2060.
- Yakovenko S, Drew T. 2009. A Motor cortical contribution to the anticipatory postural adjustments that precede reaching in the cat. *JNeurophysiol.* 102:853-874.
- Yakovenko S, Drew T. 2015. Similar Motor Cortical Control Mechanisms for Precise Limb Control during Reaching and Locomotion. *The Journal of Neuroscience.* 35:14476-14490.

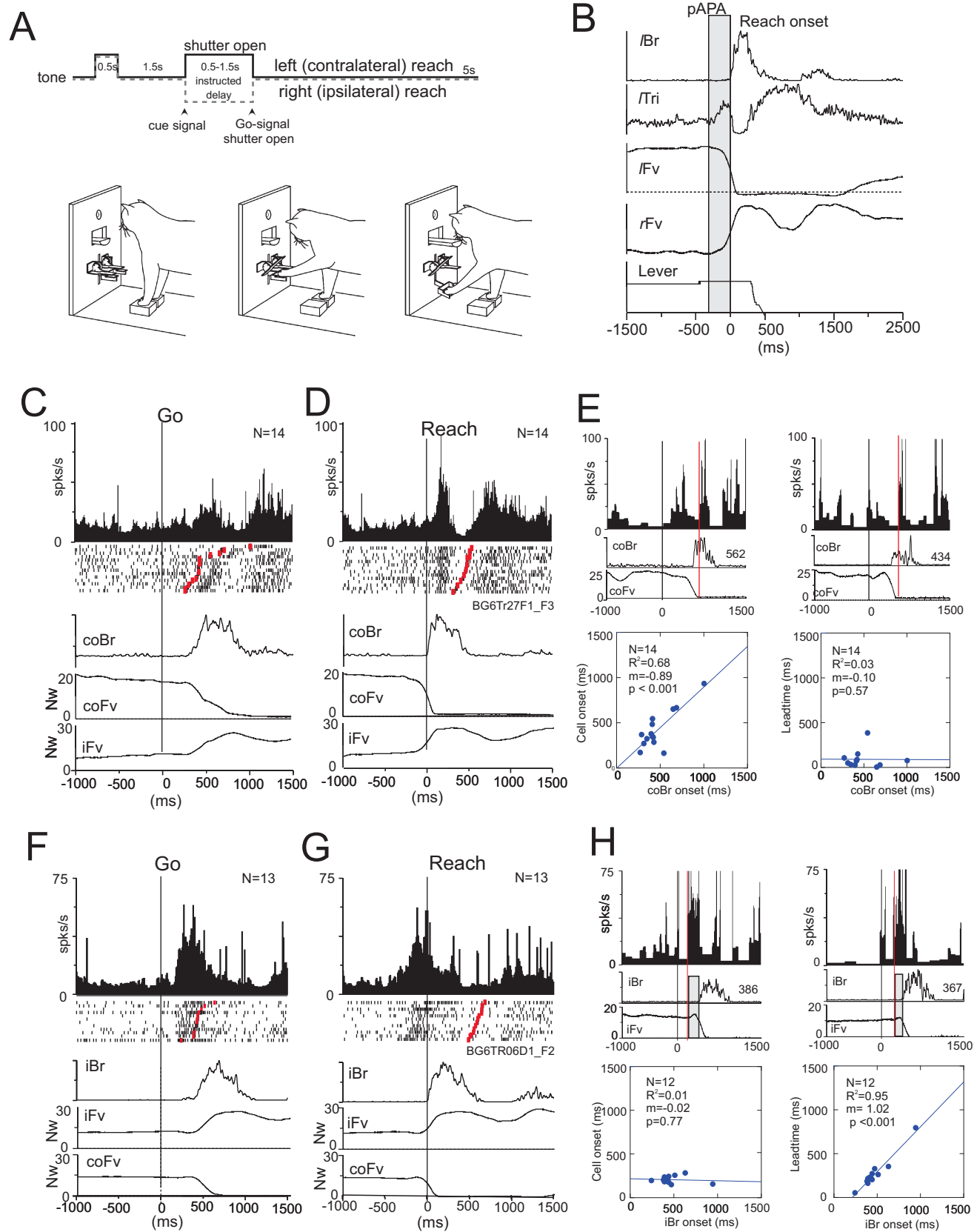


Fig. 1

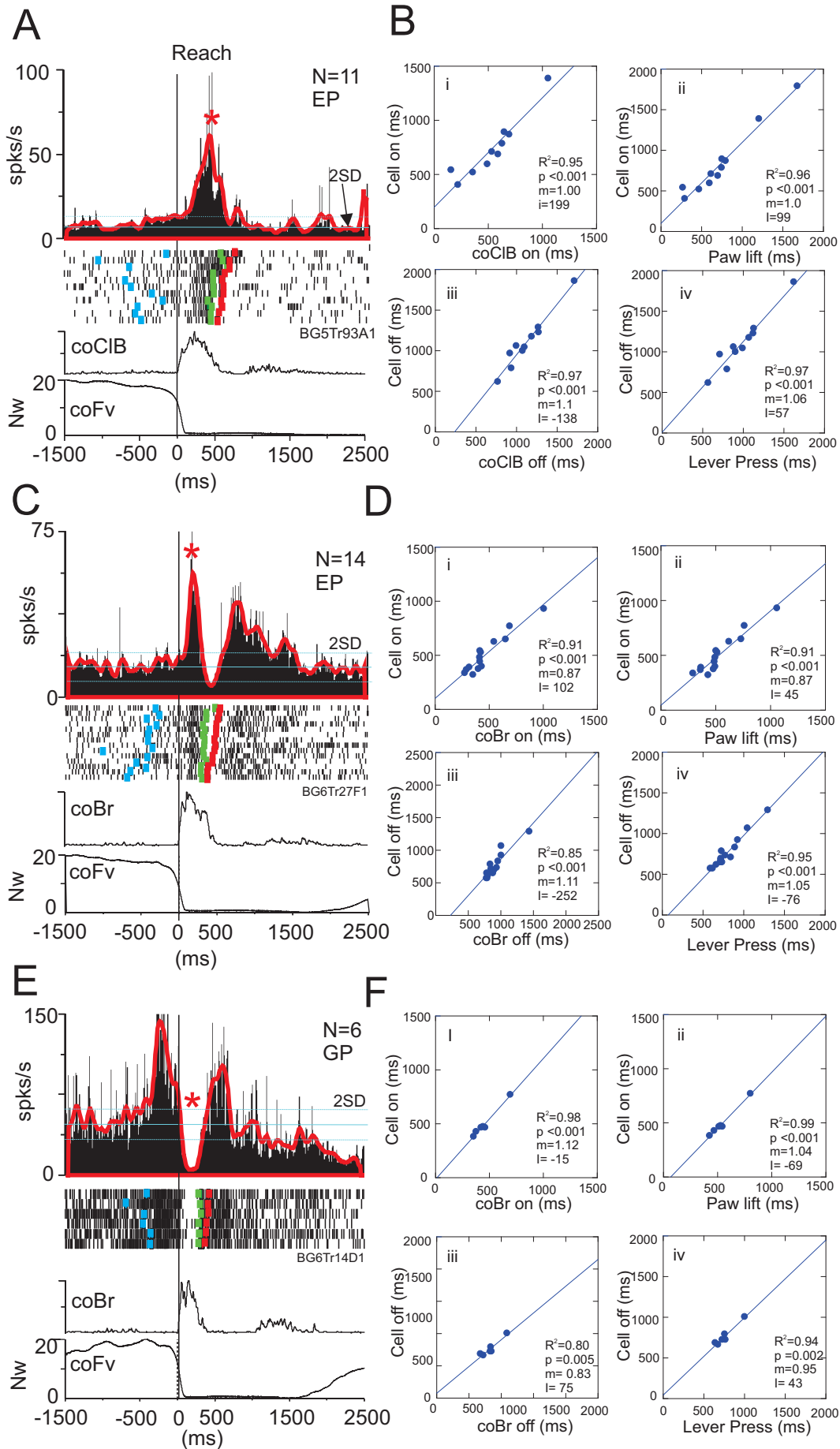


Fig. 2

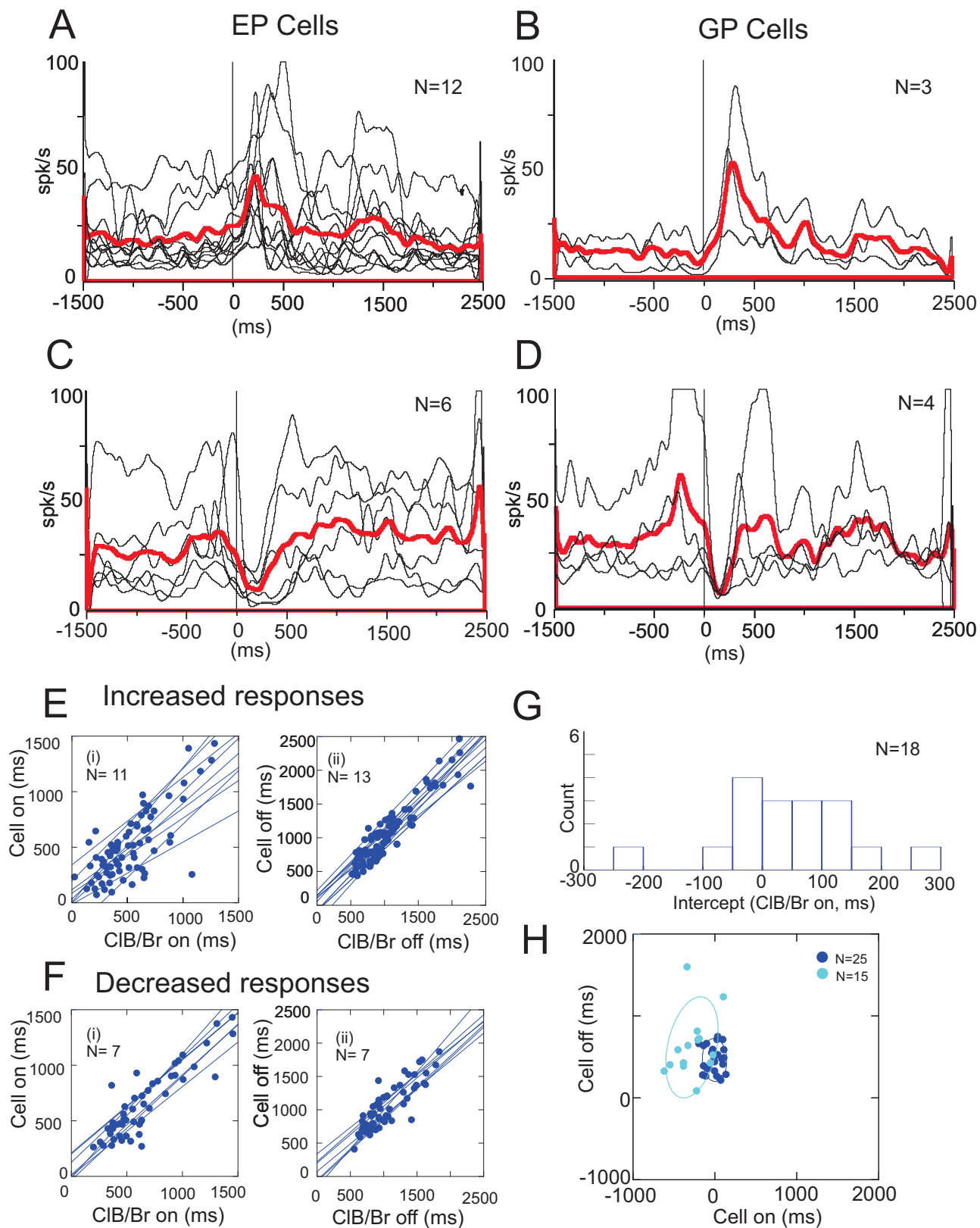


Fig. 3

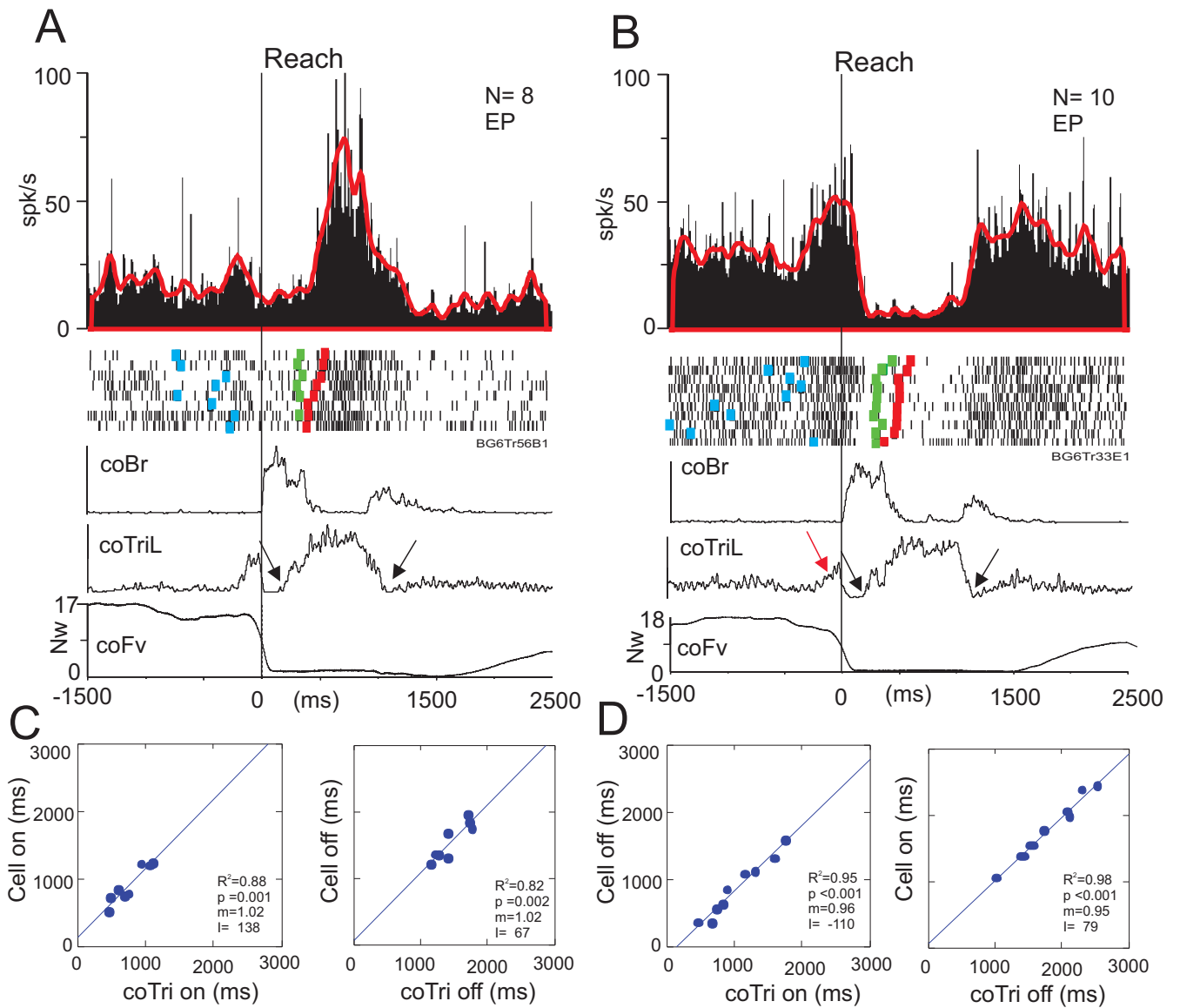


Fig. 04

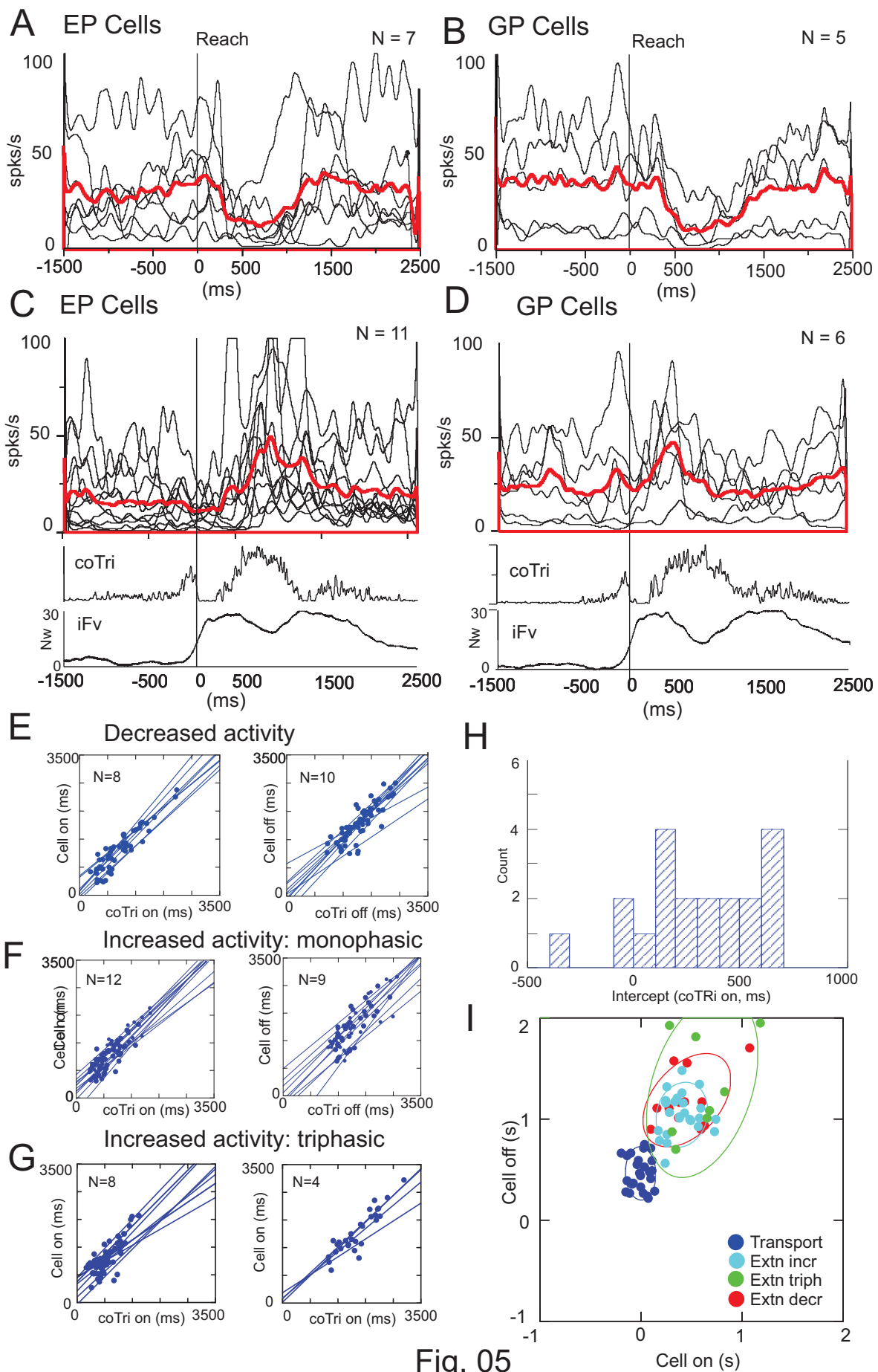


Fig. 05

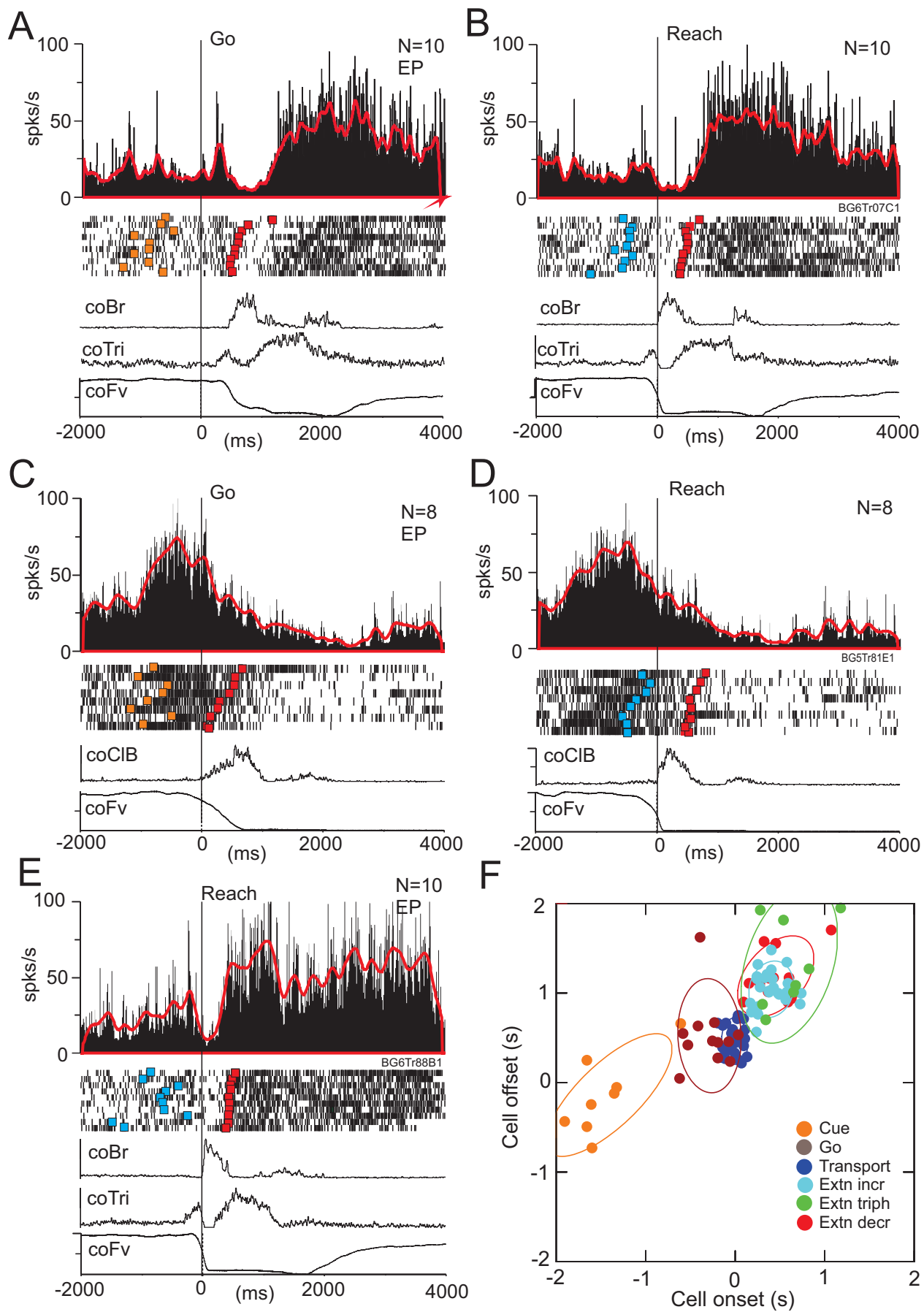


Fig. 6

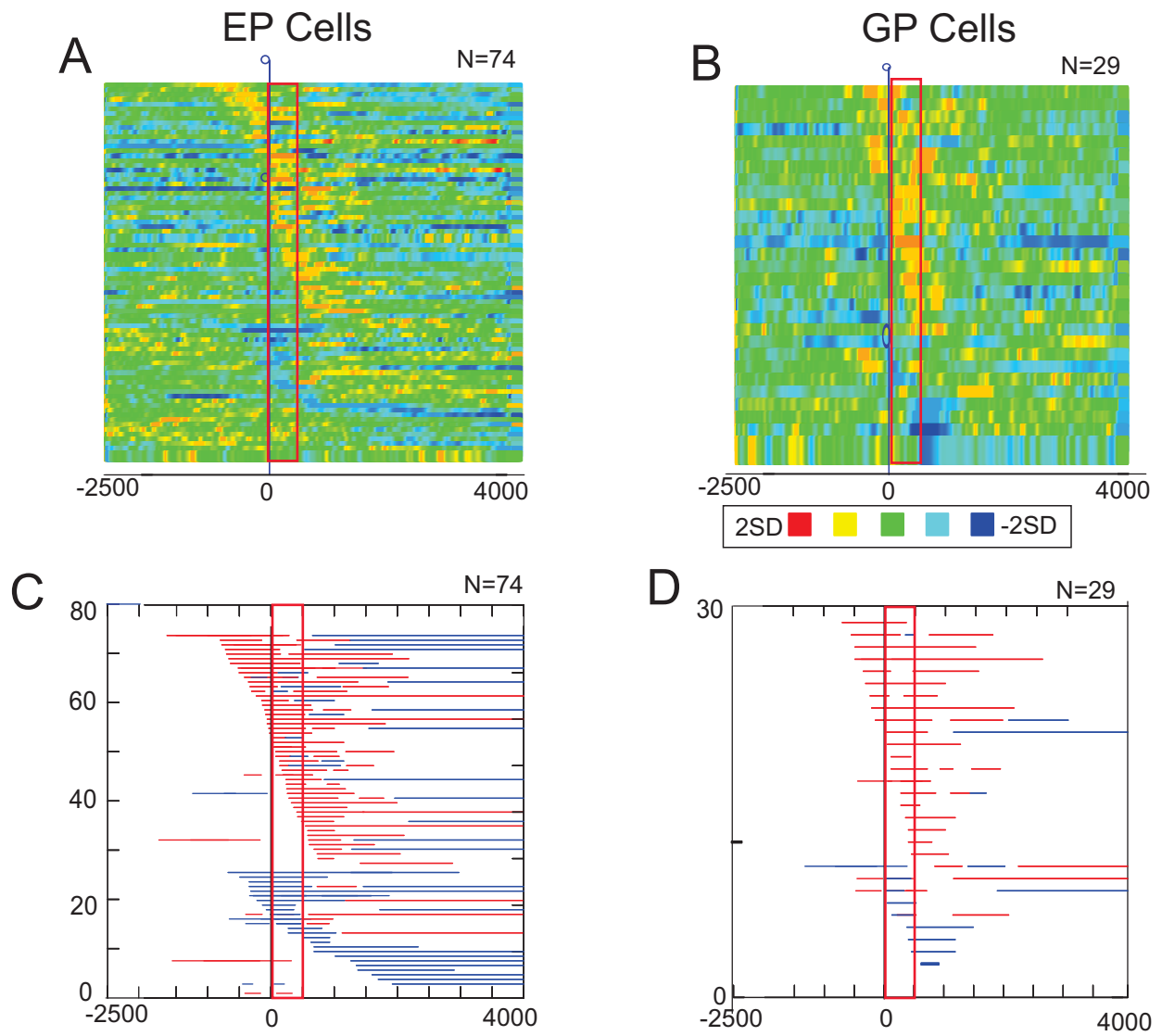


Fig. 07

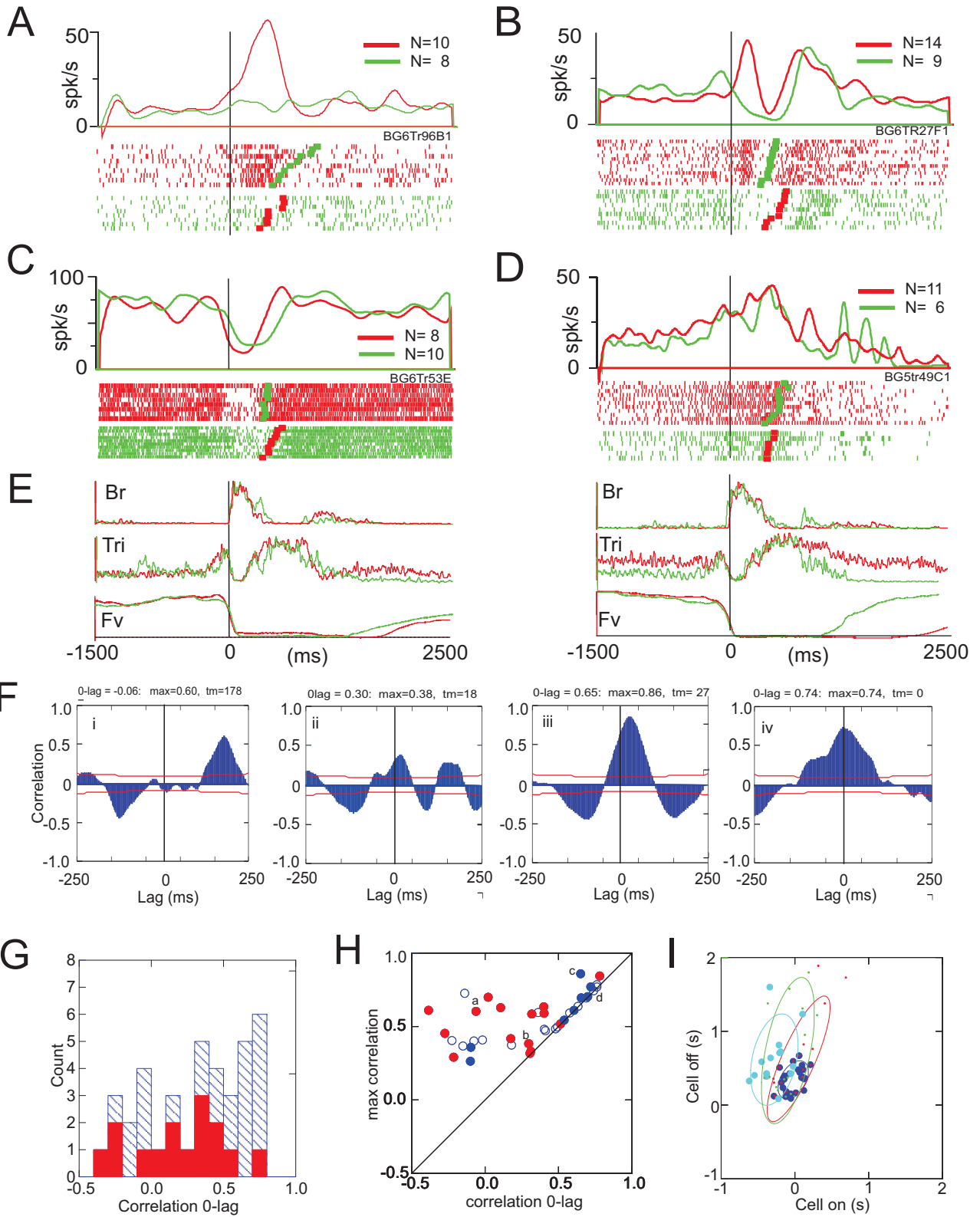


Fig 08

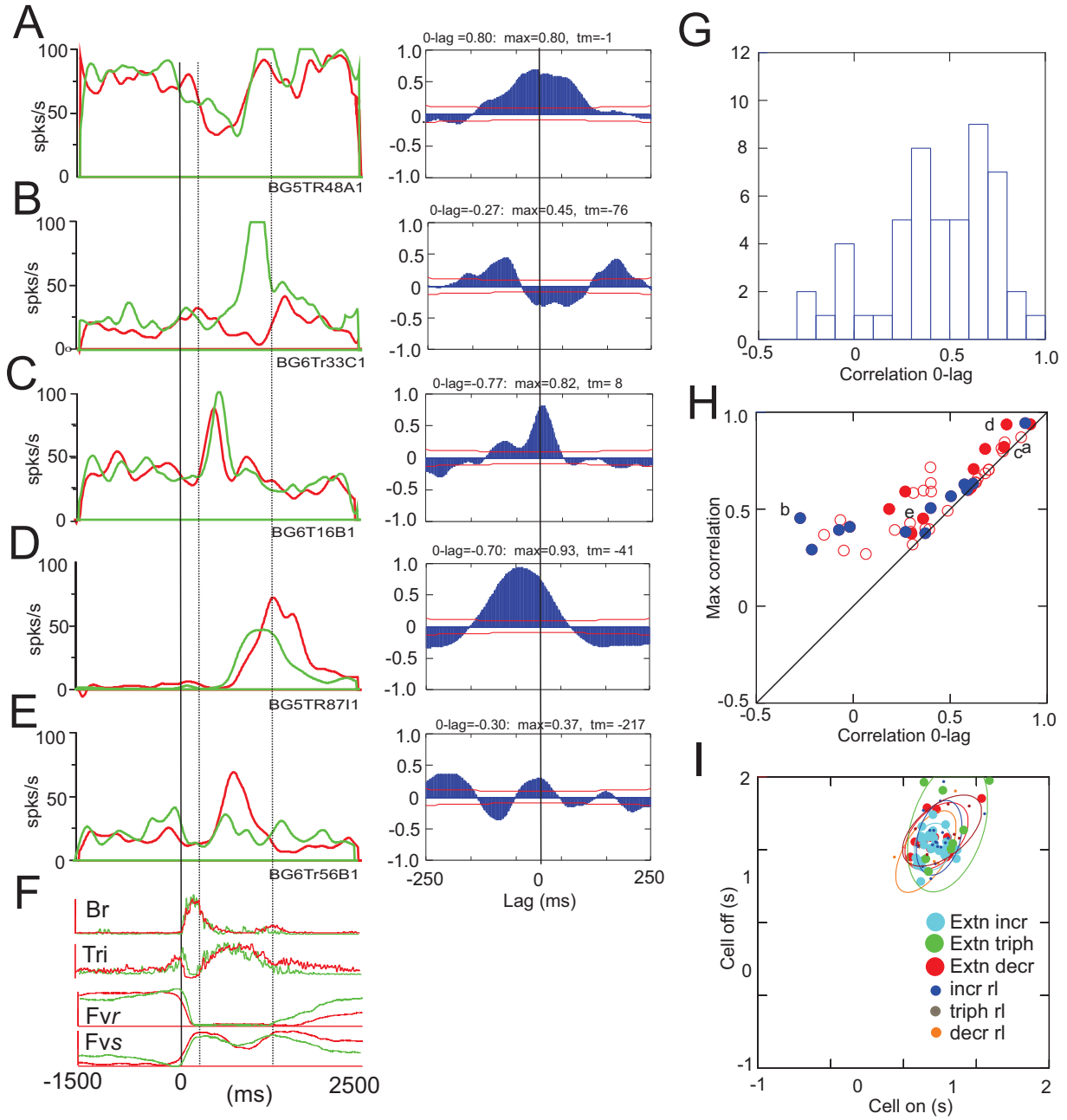


Fig. 09

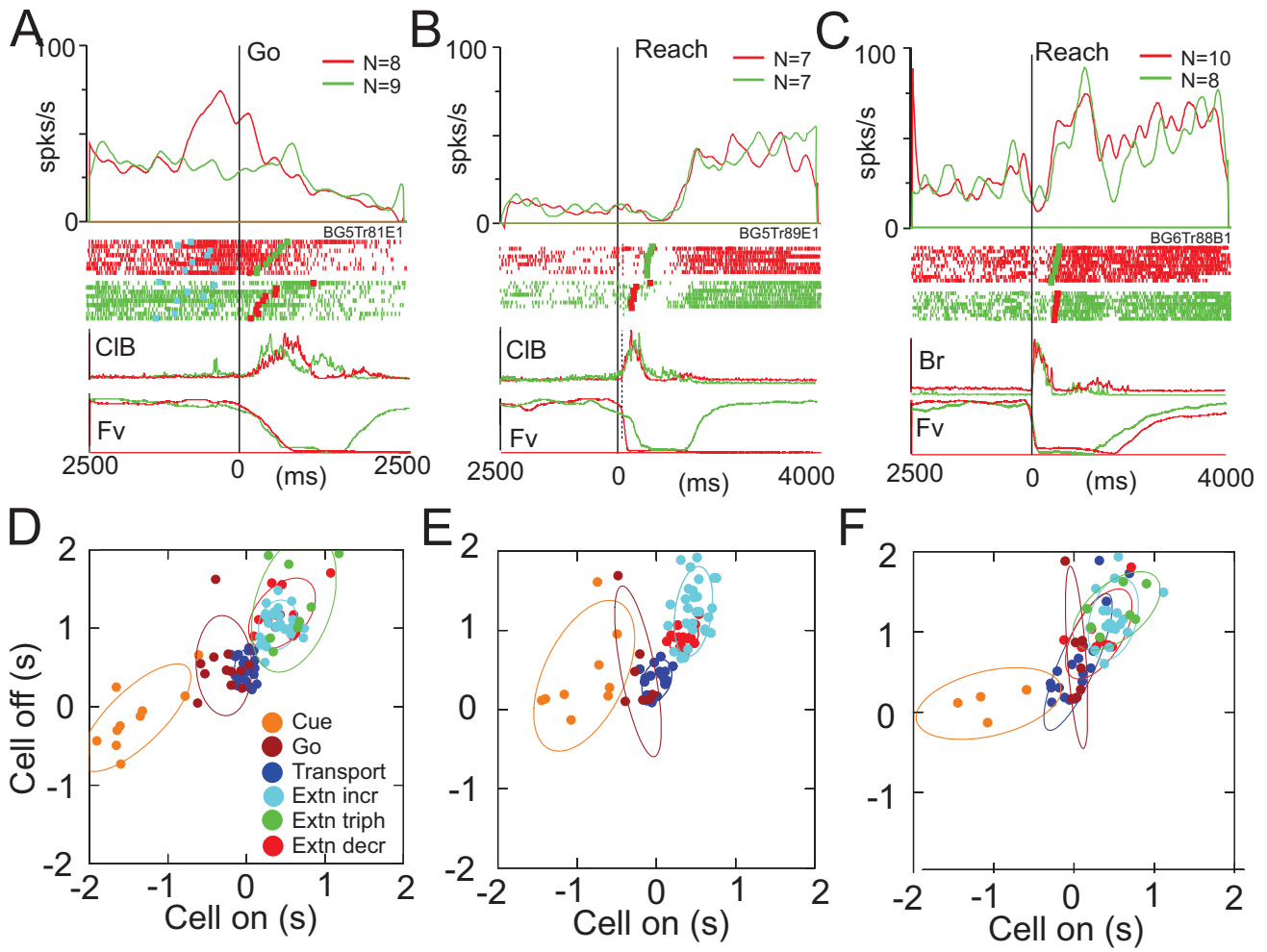


Fig. 10

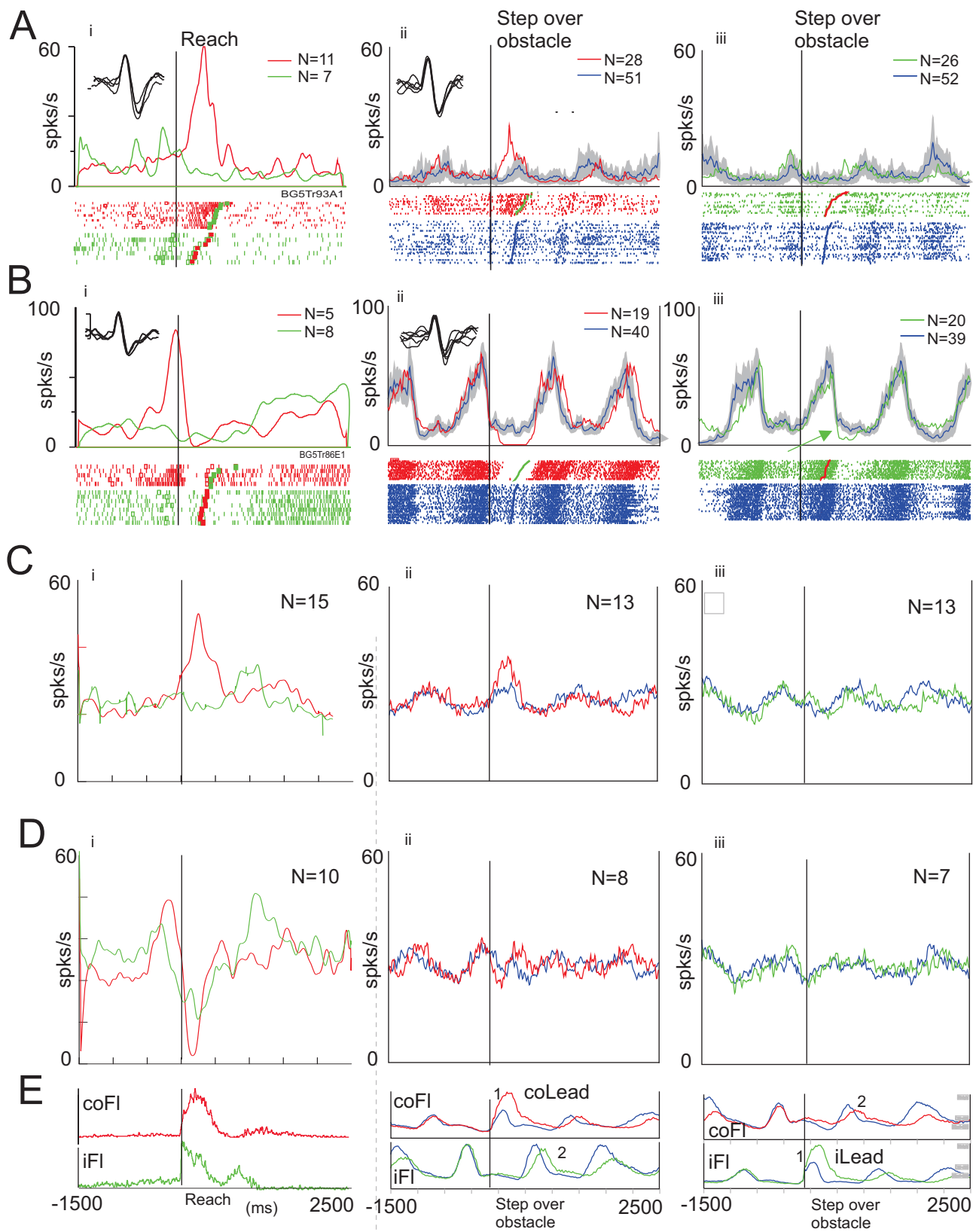


Fig.11

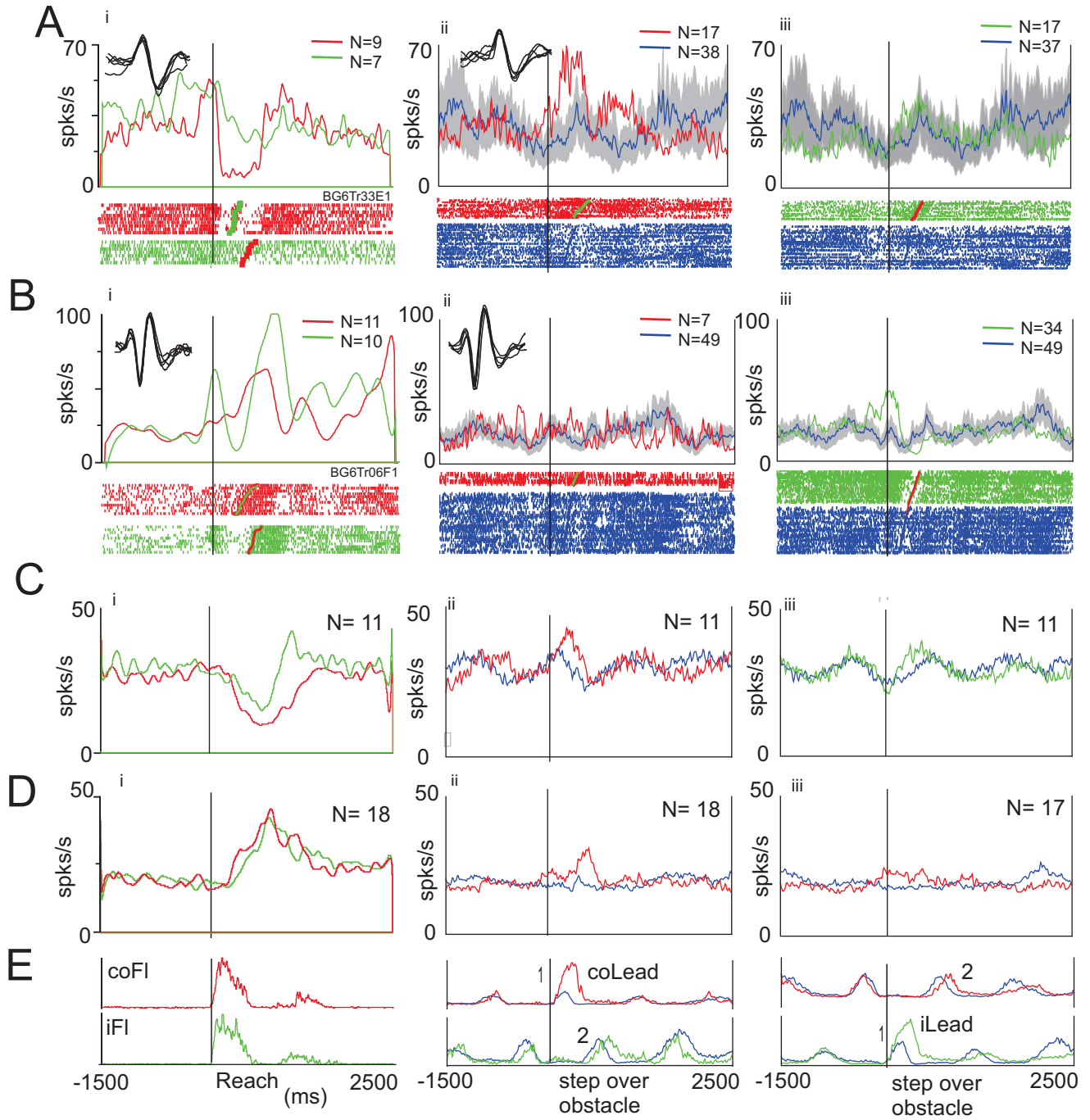


Fig. 12

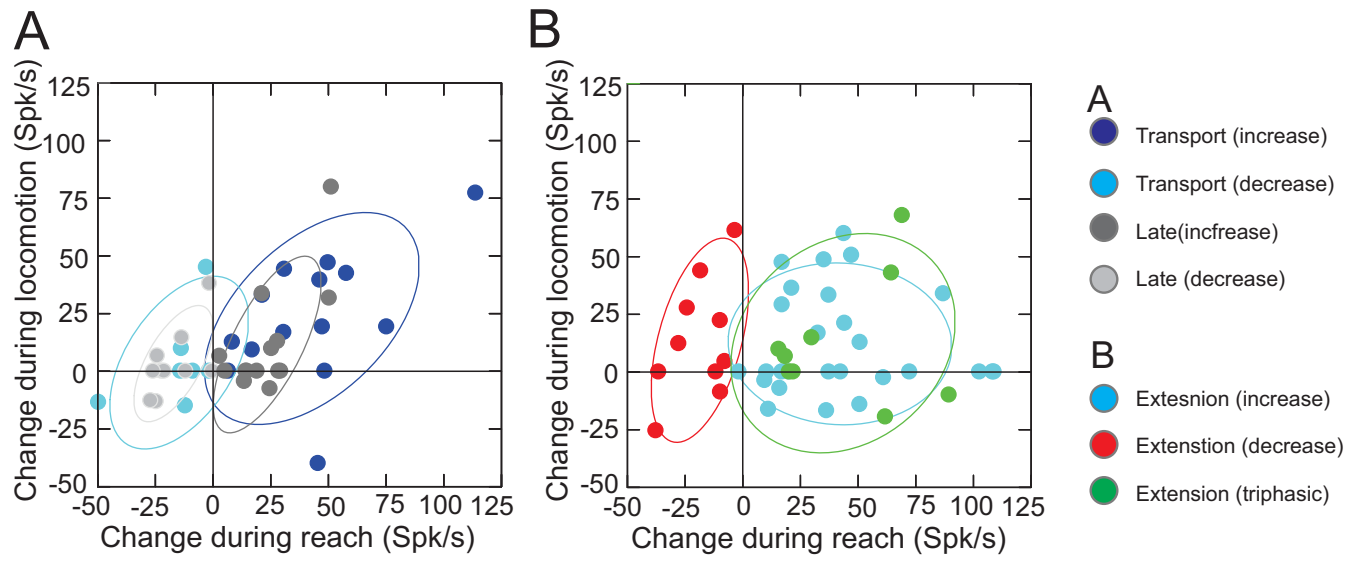


Fig. 13

Chapitre 4 : Discussion générale et conclusion

Deux études abordant la participation du pallidum au contrôle de la locomotion et du mouvement d'atteinte ont été respectivement présentées dans cette thèse. La première montre que certaines populations de neurones participent à la marche élémentaire et/ou aux modifications locomotrices nécessaires à l'enjambement d'un obstacle. Elle montre aussi que l'activité du pallidum est plutôt en rapport avec le membre controlatéral et l'exécution de l'enjambement de l'obstacle, plutôt qu'avec la planification du franchissement. Les modifications observées suggèrent que le pallidum module l'activité de ses cibles plus qu'il ne les maintient sous un contrôle inhibiteur.

La deuxième étude nous informe sur la participation pallidale aux pAPAs et aux mouvements d'atteinte, et permet de différencier le rôle du pallidum dans le contrôle de la posture et dans celui du mouvement. Cette étude nous informe aussi sur le contrôle de l'activité du membre contro-, ipsi-, ou bilatéral et met l'emphase sur les ressemblances et les différences de participation à deux comportements essentiels, que sont la locomotion et le mouvement d'atteinte. Nous montrons ici que le pallidum est plutôt concerné par la production de l'atteinte que par les pAPAs et que, si certains neurones participent à l'atteinte indépendamment du membre utilisé, d'autres sont reliés à l'utilisation exclusive d'un des deux membres.

Les prochaines sections discuteront nos résultats par rapport aux différents modèles de fonctionnement des NGCs, et permettront d'examiner jusqu'où les mécanismes d'action du pallidum se ressemblent dans sa contribution à la locomotion et à l'atteinte.

4.1 Contribution du pallidum à la locomotion

Nos résultats montrent qu'une large proportion de neurones dans le pallidum participe à la marche non obstruée et/ou aux modifications nécessaires au franchissement de l'obstacle. Nous détaillerons ces différentes activités dans les prochaines sections et commencerons par les données concernant le franchissement de l'obstacle puisqu'elles nous fournissent les informations les plus importantes quant à la contribution fonctionnelle du pallidum.

4.1.1 Contribution du pallidum aux modifications de la locomotion

Pendant les modifications locomotrices, nous avons observé que parmi les cellules analysées une large proportion (49 % et 63 %, respectivement pour EP et GP) modifiait leur activité juste avant (« *step-advanced* ») ou pendant le franchissement de l'obstacle (*step-related*) (voir chapitre 2 pour définition complète). Le plus grand pourcentage de cellules déchargeait quand le membre controlatéral était le premier à franchir l'obstacle (i.e. « *lead condition* »). Ceci est compatible avec les enregistrements pallidaux réalisés chez le primate, qui, lors d'une tâche d'atteinte, ont montré une activité modifiée dans les deux membres, mais avec une prépondérance marquée pour le bras controlatéral (DeLong, 1971; Iansek and Porter, 1980). Nos changements d'activité prenaient le plus souvent la forme d'une augmentation, ce qui a déjà été retrouvé dans une tâche d'atteinte, chez le chat (Cheruel et al., 1994; Dormont et al., 1997) ou le primate (DeLong, 1971; Georgopoulos et al., 1983a; Hamada et al., 1990; Nambu et al., 1991; Mink and Thach, 1991^b; Turner and Anderson, 1997).

C'est pendant la phase de balancement du membre controlatéral (i.e. « *swing phase* ») que la plus forte proportion de cellules augmentait son activité. Notre étude est la première à renseigner la contribution du pallidum aux modifications de la locomotion, et montre des résultats comparables avec des données préliminaires enregistrées, dans les mêmes conditions et par notre laboratoire, dans le striatum et le noyau sous-thalamique. Les neurones enregistrés dans ces deux structures montrent, eux aussi, une augmentation de l'activité pendant la phase de « *swing* » lors de l'enjambement par le membre controlatéral en condition de « *lead* » (Leonard et al., 2014; Yahiaoui et al., 2017). Ceci généralise au contexte locomoteur l'idée vastement soutenue dans la littérature, selon laquelle le pallidum est fonctionnellement connecté avec le striatum et le STN (Alexander and Crutcher, 1990^a; Bolam et al., 2000; Lanciego et al., 2012). Ceci suggère aussi que la relation entre l'activité neuronale et celle du membre controlatéral (i.e. « *swing-phase lead condition* ») est partagée par l'ensemble du réseau des NGCs. Ces données étant néanmoins préliminaires, nous ne pouvons nous rendre plus loin dans les comparaisons entre les patrons de décharge.

Certaines de nos cellules « *step-related* » maintiennent leur relation avec la phase de balancement lors de l'enjambement par le membre controlatéral, que celui-ci franchisse l'obstacle en première ou en seconde position (condition respectivement de « *lead* » ou de « *trail* »). Ceci

indique que l'activité pallidale est fortement associée avec l'activité du membre controlatéral. Il a été suggéré que, dans ces deux conditions, la cinématique et la séquence d'activation des muscles étaient différentes (Drew, 1993). Il est possible que notre tâche ne suffise pas à faire ressortir de différences entre ces deux conditions, tout comme il est aussi possible que l'activité pallidale soit en relation avec d'autres paramètres du mouvement (Turner and Desmurget, 2010). D'autres cellules ont montré une modification de leur activité, mais uniquement lorsque le membre controlatéral enjambait l'obstacle en condition de « *lead* », suggérant une influence du contexte de la tâche dans la décharge pallidale.

Même si les changements majoritaires dans le patron de décharge sont en rapport avec le membre controlatéral en condition de *lead*, un nombre important de cellules (Table II, chapitre 2) montraient aussi un changement de l'activité lors du franchissement par le membre ipsilatéral, là aussi, en condition de « *lead* » (Chapitre 2, Suppl. Fig 1H). DeLong (DeLong, 1971) puis Iansek (Iansek and Porter, 1980) ont eux aussi rapporté de l'activité pallidale en rapport avec les deux membres, lors d'une tâche d'atteinte chez le primate. Dans ces deux études cependant, les proportions sont nettement moins importantes et s'élevaient à, respectivement, moins de 15 % et de 29 %. Ces différences peuvent s'expliquer par la différence de nature entre les deux tâches. Ces mêmes différences pourraient aussi expliquer pourquoi nous avons observé, dans notre étude, qu'environ 15 % de nos cellules (i.e. 14/88 et 5/34 cellules respectivement pour EP et GP) présentaient une activité ipsilatérale spécifique, alors que Iansek n'en fait pas état et que DeLong ne mentionne qu'une seule cellule (1/105 ; < 1 %) qui engagée bilatéralement, présentait une meilleure affinité pour le membre ipsilatéral (DeLong, 1971; Iansek and Porter, 1980).

Nos résultats, dans leur ensemble, suggèrent que le pallidum comporte une part majoritaire de cellules dont l'activité est spécifiquement reliée au membre controlatéral en plus d'une part minoritaire de cellules reliée à l'activité du membre ipsilatéral. Dans les deux populations, l'activité signale la phase de balancement du membre qui enjambe l'obstacle en condition de « *lead* ». Nous suggérons donc qu'un des rôles du pallidum dans les modifications locomotrices est de signaler les phases de balancement dans les pattes avant et ainsi participer à définir la séquence de mouvement.

En parallèle, certaines cellules pallidales, en plus de décharger en rapport avec le passage des deux membres au-dessus de l'obstacle, déchargeaient aussi lors du passage du

membre postérieur controlatéral (i.e. 23/74, 31 % et 12/57, 21 %, respectivement pour EP et GP). Plus particulièrement, la modification de signal en rapport avec le membre postérieur s'accompagnait, dans la majeure partie des cas, de discrètes modifications en relation avec le passage au préalable du membre antérieur controlatéral. Cette relation avec l'activité des différents membres, suggère qu'en plus de signaler certaines phases du cycle de pas, le pallidum coordonnerait l'activité du membre (avant) controlatéral avec celle des autres membres. Cette suggestion est compatible avec les résultats d'expérience de lésions striatales chez le rat qui montrent une incapacité de l'animal, à placer convenablement les membres controlatéraux antérieurs et postérieurs, lors de l'enjambement de l'obstacle (Perrot et al., 2009).

Étant donné que le signal principal reçu par les NGCs provient du cortex, il est utile de comparer les caractéristiques de décharge retrouvées dans ces structures. Les 3 zones corticales précédemment étudiées dans les mêmes conditions (CM, PPC et PMC) montrent toutes une activité « *step-related* » reliée à l'enjambement, quand celui-ci est réalisé par le membre controlatéral, et pourrait constituer l'information principale communiquée aux NGCs. En ce qui concerne le CM, par exemple, les changements de patrons d'activités les plus observés étaient en rapport avec le membre controlatéral, mais déchargeaient dans les conditions de « *lead* » pour le membre contro- et ipsilatéral (appelées « *lead* » et « *trail* » dans Drew 1993). À cet égard, les caractéristiques des patrons de décharge sont similaires dans les deux structures. Nous ne pouvons cependant pas dire si les cellules pallidales présentent la même spécificité dans le contrôle des synergies musculaires spécifiques que dans le cortex moteur (Drew, 1993; Krouchev and Drew, 2013; Drew and Marigold, 2015).

Il en va de même pour le PPC pour lequel 34 % des cellules sont « *step-related* » et très similaires à celles du cortex moteur (Drew, 1993). Ceci suggère un contrôle étroit de l'activité musculaire (i.e. fléchisseur controlatéral de l'épaule et des extenseurs des orteils) signalant le début et la fin de la phase de swing (i.e. « *limb-specific* ») (Drew, 1993; Andujar et al., 2010). Il en va également de même pour les 30 % des cellules « *step-related* » du PMC relié au membre controlatéral.

On observe cependant deux autres types de cellules spécifiques au PMC que l'on ne retrouve pas dans l'activité pallidale. Les premières sont reliées à l'activité du membre controlatéral et déchargent juste avant le franchissement, permettant le placement adéquatement

le membre qui servira de support à l'enjambement (i.e. « *Plant-limb* ») (Nakajima et al., 2019). Les autres, minoritaires, déchargent lors du franchissement de l'obstacle par la patte avant et continuent de décharger jusqu'au passage du membre postérieur, suggérant un rôle dans la coordination entre les membres (Nakajima et al., 2019).

Bien qu'il soit maintenant établi que les 3 zones corticales étudiées déchargent principalement avec le membre controlatéral, nous avons trouvé une proportion substantielle de cellules qui décharge en rapport avec l'activité des membres contro- et ipsilatéral et présentant de multiples pics. Cela suggérerait que la décharge dans les NGCs est entraînée par des entrées bilatérales et convergentes et nous suggérons que c'est l'intégration de ces entrées qui contribuerait supposément à la coordination des membres.

Il est aussi utile de comparer les décharges pallidales avec les structures vers lesquelles projettent les NGCs. Le pallidum projette vers le PPN, qui à son tour projettera vers la formation réticulaire. Les multiples périodes d'activité observées dans les NGCs rappellent celles précédemment observées par notre laboratoire dans la PMRF (Prentice and Drew, 2001). Dans cette étude, il a été suggéré que les multiples pics serviraient également à coordonner l'activité entre les membres et en particulier à coordonner la posture et le mouvement. Puisque le pallidum est situé en amont de la MRF, il se peut que ce soit lui qui transmette le signal de timing de phase et de coordination de l'activité du membre controlatéral par rapport aux trois autres membres à la PMRF.

4.2 Planification du mouvement

En plus des cellules « *step-related* » que nous avons présentées précédemment, nous avons aussi enregistré un certain nombre de cellules qui déchargeaient en préparation à l'enjambement (i.e. « *step-advanced* », voir notre article, chapitre 2 pour définition). Ceci serait compatible avec les résultats précédemment enregistrés dans le pallidum (Nambu et al., 1990; Jaeger et al., 1993; Lee and Assad, 2003; Arimura et al., 2013) chez le primate, ainsi que dans le striatum, là aussi, du primate (Schultz and Romo, 1992; Jaeger et al., 1993) ou du rat (Matell et al., 2003; Meck, 2005) et dans lesquels des cellules déchargeaient avant le mouvement, suggérant une participation à la planification du mouvement subséquent.

La proportion de neurones pallidaux « *step-advanced* » représente environ 30 % des cellules enregistrées (Table III). Cette proportion est significativement plus faible que celle observée dans le PMC et le PPC (i.e. 63 % et 50 %, respectivement), mais plus élevée que dans le CM (i.e. 13%) (Drew, 1993; Andujar et al., 2010; Nakajima et al., 2019).

Nos cellules déchargeaient dans le cycle qui précède le franchissement de l'obstacle. Ces modifications de l'activité n'étaient pourtant pas reliées aux informations visuelles, puisque l'obstacle était visible préalablement aux premiers changements du patron de décharge. Par conséquent, comme pour le PPC et le PMC, nous suggérons que ces cellules contribuent à la planification des modifications locomotrices à venir. En effet, à l'exception de quelques cellules (3/44, 6 %), l'activité préparatoire dans le pallidum se produit dans le pas qui précède l'enjambement. En comparaison, PMC et PPC déchargent respectivement entre deux et trois pas, et jusqu'à quatre pas avant l'obstacle (Andujar et al., 2010; Nakajima et al., 2019). Cette activité suggère que le pallidum intervient dans les derniers stades de la planification de l'enjambement.

Nous postulons que les NGCs, et en particulier le pallidum, pourraient participer à la sélection du membre. En effet, l'activité préparatoire recueillie dans PMC et PPC montre une activité « *limb-independent* », alors que celle du pallidum est majoritairement « *limb-dependent* » et principalement quand le membre controlatéral est en position de « *lead* ». Ainsi, certaines cellules pallidales pourraient refléter l'activité du membre, alors que d'autres pourraient transformer au sein des NGCs une activité « *limb-independent* » en « *limb-dependent* ».

Cette constatation s'accorderait avec le modèle de Marigold et Drew (Marigold and Drew, 2017), pour qui la sélection du membre découle de l'intégration d'un premier signal traduisant les caractéristiques spatio-temporelles séparant l'obstacle de l'animal (i.e. « *ratio of gap closure* »), avec un second signal renseignant l'état du membre. Les auteurs suggèrent que le premier est fourni par les aires corticales, notamment le PPC, et spéculent sur le fait que les structures sous-corticales pourraient fournir le second et participer à l'intégration et la transformation de ces signaux. Nous suggérons qu'en considération des caractéristiques de l'activité pallidale, celles-ci soient compatibles avec cette hypothèse. La transformation en signal « *limb-dependent* » exprimée dans le pallidum garantirait que la modification de la marche n'est

possible que lorsque le membre est dans un état approprié et participerait au processus de sélection du membre.

Cette suggestion est renforcée par l'idée que les NGCs peuvent être considérés comme étant alternativement situés en aval du cortex (i.e. « *downstream* »), et donc offrir un rôle d'intégrateur, ou en amont (i.e. « *upstream* ») et au travers de leurs projections thalamo-corticales, influencer l'activité de décharge corticale. Cette même suggestion est aussi renforcée par les observations déjà mentionnées ci-dessus et selon lesquelles les lésions striatales chez le rat (à l'image des lésions du PPC chez le chat (Lajoie and Drew, 2007)) entraînaient une incapacité à placer correctement la patte antérieure controlatérale (et la patte arrière) lors du franchissement d'un obstacle (Perrot et al., 2009), déficits que les auteurs relient à un problème de sélection du membre.

Nos résultats s'accordent aussi avec certaines études cliniques dans lesquelles, en comparaison avec les sujets sains, les sujets parkinsoniens modifient leur patron de marche en préparation aux franchissements d'obstacles (Orcioli-Silva et al., 2017; Barbieri et al., 2018). Par exemple, ceux-ci augmentent le temps passé en double appui ainsi que la durée du cycle de marche, quand il faut franchir un deuxième obstacle à la suite du premier (Orcioli-Silva et al., 2017). Ceci semble indiquer l'utilisation d'une stratégie visant à maximiser le temps utilisé pour intégrer les informations visuelles (Orcioli-Silva et al., 2017). De plus, les parkinsoniens, lors de l'évitement d'obstacles, augmentent leur temps de fixation visuelle du sol et diminuent celui passé à fixer l'obstacle, a fortiori quand le membre le plus atteint est utilisé pour éviter l'obstacle (Barbieri et al., 2018). Ceci semble également indiquer que l'objectif est, en plus, de veiller à utiliser convenablement les informations relatives à l'activité du membre (i.e. trajectoire et placement adéquat). Ces observations mises ensemble renforcent notre hypothèse selon laquelle les NGCs sont de bons candidats pour intégrer les signaux visuels avec ceux relatifs à l'activité du membre.

4.2.1 Contribution du pallidum à la locomotion non obstruée

La plupart des cellules qui modifiaient leur activité pendant l'enjambement étaient aussi modulées à la locomotion non obstruée, suggérant une participation du pallidum à ces deux comportements. Sur l'ensemble des données enregistrées, ce sont respectivement 49 et 61 % des neurones pour EN et GP qui montraient une modulation significative lors de la locomotion non

obstruée. La plupart de nos cellules modulées montraient une augmentation et une diminution de l'activité moyenne et de la fréquence de décharge par rapport à celles enregistrées pour la même cellule au repos (i.e. en position debout sur quatre pattes ou assise).

Sans nul doute, l'augmentation comme la diminution de l'activité contribuent toutes les deux à moduler, et ce dans les deux sens, l'activité de décharge des neurones cibles, qu'ils appartiennent au thalamus ou au PPN. Ainsi, les patrons de décharge des cellules peuvent être décrits par le timing de l'augmentation d'activité (renseignant implicitement celui de la diminution), ou inversement.

Bien qu'en ce qui concerne le GPi, on associe généralement la diminution de l'activité de décharge au mouvement, la plupart des études présentent des diminutions et des augmentations de l'activité, pendant le mouvement (Anderson and Turner, 1991^a, 1991^b; Turner and Anderson, 2005). Ceci est d'autant plus important dans une tâche locomotrice, car une même cellule pourrait alors faciliter ou inhiber différentes phases du cycle de marche. Dans notre étude (Figure 2.4), nous avons mis l'accent sur les pics d'activité plutôt que sur les dépressions, puisque, comme discuté dans la section précédente, l'observation subséquente des modifications de la marche a montré que le patron d'activité le plus fréquemment retrouvé en rapport avec le franchissement de l'obstacle par le membre controlatéral était une augmentation de l'activité.

Nous avons observé que la plupart des cellules montrent un pic d'activité relié au membre controlatéral et pendant la phase de « *swing* » (i.e. bouffée EMG du fléchisseur) (Figure 2.4). Plus rarement, les cellules étaient actives à d'autres moments du cycle de pas indiquant une contribution à la phase d'appui ou à l'activité des membres postérieurs. Certaines cellules pouvaient présenter deux pics, et dans ce cas-là, ceux-ci étaient en rapport avec la phase de balancement de chaque membre antérieur (Figure 2.3), donc à nouveau avec l'activité des muscles fléchisseurs. Quelques cellules montraient une période d'augmentation prolongée pendant la phase d'appui de la locomotion suggérant, à l'image des cellules présentant deux pics d'activité, que certaines de ces périodes pourraient servir à réguler l'activité des muscles du membre antérieur ipsilatéral. Ceci serait aussi compatible avec nos constatations précédentes selon lesquelles les cellules ipsilatérales déchargent fréquemment lorsque chacun des deux membres franchissait l'obstacle.

Nos résultats élargissent ceux retrouvés dans les études précédentes. Par exemple, Shi et al. ont retrouvé chez le rat une augmentation de la décharge dans les différents noyaux des NGCs lors de l'initiation et l'arrêt de la locomotion (Shi et al., 2004). Bien que dans cette étude, l'accent ait été mis sur le changement général du niveau d'activité à l'initiation et pendant la marche, les auteurs ont également noté la présence de cellules qui montraient une modulation de l'activité en rapport avec l'activité du membre (i.e. « *limb-related cells* »). Cependant, peu de détails sur l'activité cellulaire, et en particulier celle associée aux différentes phases du cycle de marche, ont été fournis.

Notre analyse va plus loin et montre dans le détail, à l'échelle unicellulaire, au moyen des périodes et des pics de modulation, de quelle façon varie le signal en fonction des phases de la marche. De plus, l'analyse de l'activité de décharge même non détaillée, dans l'étape qui précède le premier cycle de pas complet, n'a pas montré de changement de l'activité de décharge au-dessus de ceux retrouvés pendant la locomotion (Figure 2.6).

Nos résultats sont aussi complémentaires avec les données d'enregistrement dans d'autres régions des NGCs, et qui montrent, elles aussi, de la modulation en rapport avec la locomotion non obstruée. Par exemple, Schwarz et al. ont observé qu'à la locomotion non obstruée, les neurones de la SNpr augmentaient leurs décharges, juste avant et au début de la phase de balancement (Schwarz et al., 1984). Ils ont observé aussi que lors de l'hyperflexion (i.e. quand le chat marchait sur du papier adhésif ou quand il devait se dégager de la prise effectuée par l'expérimentateur), les activités musculaire et cellulaire augmentaient toutes les deux (Schwarz et al., 1984). Ces résultats d'expérience montrent que de l'activité reliée à la locomotion a été observée dans les deux noyaux principaux de la couche de sortie des NGCs que sont l'EN et la SNpr. Cependant, l'étendue de la similarité des propriétés de décharge des cellules de ces deux structures est difficile à déterminer sur la base des informations présentées dans l'article de Schwarz.

Les structures qui projettent vers le pallidum (i.e. striatum et STN) montrent également de l'activité modulée lors de la locomotion. Les neurones striataux augmentent leurs décharges et font fluctuer leur activité pendant le déplacement sans présenter de regroupement ou « *cluster* » d'activation en rapport avec l'initiation ou l'arrêt de la locomotion (Sales-Carbonell et al., 2018). Ces données sont comparables avec nos résultats préliminaires, car elles montrent la

présence de cellules fortement modulées, non seulement reliées à différentes parties du cycle de pas, mais aussi dont le pic d'activité est concentré dans la phase de balancement du membre antérieur controlatéral. Notre laboratoire a aussi présenté certaines données en rapport avec l'activité striatale et sous-thalamique lors de la locomotion. Dans les deux cas, et comme dans notre étude, l'activité était modulée à la locomotion et en relation avec la phase de balancement (Leonard et al., 2014; Yahiaoui et al., 2017).

Nous ignorons la provenance exacte du signal responsable de la locomotion de base. Cependant, nous savons que le striatum reçoit les signaux de la part du cortex moteur, prémoteur et pariétal postérieur (Drew, 1993; Andujar et al., 2010; Nakajima et al., 2019). Ceci n'exclut pourtant pas qu'une autre partie corticale, comme le cortex somatosensoriel, puisse participer ou fournir le signal de base.

Pallidum, CM et PPC ont en commun qu'une grande partie de leurs cellules modulent leurs activités pendant la locomotion, mais il existe des différences dans le nombre et la phase de variation parmi ces structures. Par exemple, en ce qui concerne le CM, les différences majeures sont observées lors des modifications de la locomotion et ont déjà été présentées. À la locomotion non obstruée, cependant, les caractéristiques de décharge sont qualitativement comparables à celle du pallidum. Les deux structures montrent une grande variation dans leurs périodes de modulation (Drew, 1993), et, quand celles-ci prennent la forme d'une augmentation, elles ont tendance à se produire pendant la phase de balancement du membre controlatéral (i.e. période d'activité du fléchisseur) (Armstrong and Drew, 1984^a, 1984^b; Beloozerova IN and MG, 1988; Drew, 1993). La seule différence notable est que les modulations corticales sont unimodales, alors que certaines des modulations pallidales présentaient un second pic, le plus souvent en rapport avec l'activité du fléchisseur ipsilatéral. Ceci suggérerait un niveau de contrôle différent sur l'activité des membres.

La bimodalité des décharges est aussi retrouvée dans le PPC. Dans les deux structures, le deuxième pic est relié à l'activité du fléchisseur ipsilatéral (Andujar and Drew, 2007) et seule la proportion de cellules est différente (25 contre 14 % dans le pallidum). Puisque les NGCs sont situés en aval du cortex et reçoivent ses projections, il semble au moins, concernant la locomotion non obstruée, que les deux structures sont fonctionnellement associées et partagent certaines caractéristiques. La situation est différente en ce qui concerne le PMC. La

faible proportion de cellules modulées enregistrées dans la circonvolution dorsale à la locomotion non obstruée suggère que le PMC ne semble pas, dans ce contexte, contribuer au signal pallidal.

4.3 Contribution du pallidum à la tâche d'atteinte

Les résultats de notre deuxième étude montrent qu'une large partie des neurones pallidaux participent au mouvement de l'atteinte en modifiant leurs décharges en rapport avec l'activité des deux membres. Nous avons également observé que l'activité neurale était majoritairement en rapport avec l'exécution du mouvement, plutôt qu'en relation avec les ajustements posturaux qui le précèdent. Comme la tâche d'atteinte succédait à la locomotion, nous avons pu comparer les activités des mêmes neurones dans ces deux comportements moteurs. Nous montrons que les patrons de décharge d'une partie des cellules, enregistrées lors de l'atteinte, sont comparables avec ceux retrouvés à la locomotion. Ceci suggère qu'une partie de ces cellules participent aux deux comportements, et que les autres sont spécifiquement engagées dans l'un d'entre eux. Nous présenterons le détail de ces différentes activités dans les prochaines sections.

4.3.1 Décharges pallidales et activité des membres

4.3.1.1 Patrons de décharge pendant l'atteinte controlatérale

L'enregistrement de l'activité pallidale pendant le mouvement d'atteinte a montré qu'une large majorité de cellules (85 %, 106/125) modifiait significativement son signal lors de la tâche, en comparaison avec l'activité au repos. Ces modifications pour la plupart d'entre elles (73 %, 77/106) intervenaient soit pendant la phase de transport, soit lorsque l'animal tendait le membre et appuyait sur le levier (i.e. « *lever press* »). De plus, nous avons observé que dans la majorité de ces modifications (68 %, 52/77), la décharge était généralement exprimée sous la forme d'une augmentation de l'activité. Ces caractéristiques générales des patrons de décharge enregistrés pendant l'atteinte réalisée par le membre controlatéral étaient généralement compatibles avec les données pallidales rapportées chez le chat (Cheruel et al., 1994; Dormont et al., 1997) et le primate (DeLong, 1971; Ianssek and Porter, 1980; Georgopoulos et al., 1983a; Anderson and Horak, 1985; Turner and Anderson, 1997, 2005) dans le sens où l'activité cellulaire était corrélée avec la production du mouvement. Dans ces études, les auteurs ont également trouvé un nombre important de cellules qui modifient leur activité pendant le

mouvement d'atteinte, et ces changements prenaient aussi préférentiellement la forme d'une augmentation.

4.3.1.1.1 Phase de transport

Pendant la phase de transport, 25/77 (32 %) des neurones montraient une modification phasique, celle-ci correspondant à la bouffée des muscles fléchisseurs. Parmi ces cellules, 60 % (12/18 et 3/7 pour EP et GP, respectivement) augmentaient leurs décharges alors que 40 % (6/18 et 4/7 pour EP et GP) les diminuaient, en comparaison avec l'activité au repos.

Les modifications de décharge des cellules étaient temporellement reliées avec l'onset et/ou l'offset des bouffées musculaires des muscles fléchisseurs controlatéraux qui participent à cette phase (Figure 3.2 et 3.3), et suggèrent une contribution spécifique au contrôle de l'activité musculaire. En ce sens, ces cellules sont susceptibles de correspondre plus étroitement à celles présentées, chez le primate, dans les expériences où la tâche principale consistait en un mouvement du bras vers la cible (DeLong, 1971; Brotchie et al., 1991; Turner and Anderson, 1997). De nombreuses cellules montrent des augmentations ou des diminutions qui se produisent en même temps que la période d'activité du muscle, ou qui sont corrélées à la direction et/ou l'étendue du mouvement.

Nos patrons de décharge sont également comparables avec certaines données enregistrées chez le chat, et dans une tâche comparable à la nôtre (Cheruel et al., 1994; Dormont et al., 1997). Dans ces expériences, le chat devait appuyer, avec la patte de son choix sur un levier puis le relâcher en réponse à un stimulus, pour ensuite revenir à sa position de départ et recevoir sa récompense. Dans cette tâche aussi, les cellules montraient des augmentations et des diminutions dans l'activité de décharge, avec néanmoins une prépondérance à l'augmentation (49 % de la population totale) en comparaison avec la diminution (23 %).

4.3.1.1.2 Phase d'appui sur le levier

En plus des cellules reliées à la phase de transport, la population majoritaire enregistrée était celle dont l'activité (i.e. augmentation ou diminution) était reliée à la phase d'extension, c'est-à-dire quand le chat tendait son membre en appuyant sur le levier (i.e. « *lever press* ») (Figure 3.4). L'importance de leur nombre suggère donc une contribution importante à cette activité. En effet, 46 % (49/106) des cellules montraient un pic de décharge après la fin de

l'activité du fléchisseur controlatéral, et parmi elles, 75 % (37/49) présentaient une augmentation et 25 % (12/49) une diminution.

La corrélation des cellules pallidales avec le mouvement d'extension a déjà fait l'objet d'un certain nombre d'études, notamment chez le primate et dans une tâche d'atteinte (DeLong, 1971; Aldridge et al., 1980; Iansek and Porter, 1980; Georgopoulos et al., 1983a; Hamada et al., 1990; Brothie et al., 1991). Toutes ces études impliquaient un mouvement de flexion ou d'extension centré sur une articulation (i.e. poignet) ou un mouvement d'atteinte impliquant le membre en entier. Les différents résultats rapportent qu'une partie substantielle de neurones, de 20 % (DeLong, 1971), à 56 % (Aldridge et al., 1980), déchargent en relation avec une des phases du mouvement (i.e. flexion ou extension). Ces résultats sont comparables aux nôtres et indiquent que, chez le primate comme le chat, le pallidum est constitué d'ensembles de cellules qui modifient leur activité en relation avec le mouvement de flexion et d'extension.

4.3.2 Activité de décharge et corrélation musculaire et cinématique

Une question persiste quant à savoir si les décharges neuronales encodent précisément les paramètres du mouvement (i.e. amplitude, vitesse, temps de réaction) ou si elles contrôlent l'activité du membre (i.e. patrons musculaires).

Un grand nombre de nos régressions linéaires montrent des relations significatives avec l'activité musculaire des premiers muscles impliqués dans la phase de transport (fléchisseurs) ou d'appui sur le levier (extenseurs) et suggèrent une relation avec l'activité musculaire. Cependant dans un grand nombre de ces relations l'activité cellulaire débute après l'initiation de l'activité musculaire. Par exemple, comme illustré à la figure 3.5H, l'intersection entre l'onset de l'activité cellulaire et musculaire de l'extenseur varie considérablement, mais est inférieure à 0, indiquant qu'il existe un décalage entre les deux mesures, qui peut être important dans certains cas. Ceci serait en accord avec les études sur les primates qui ont montré des relations similaires (Horak and Anderson, 1984; Mink and Thach, 1991^b; Inase et al., 1996; Mink, 1996; Turner and Anderson, 1997) et qui suggèrent que les décharges cellulaires pourraient réguler plutôt qu'initier l'activité musculaire.

Cependant, nous avons aussi observé que l'activité de certaines de ces mêmes cellules était corrélée avec certains événements de la tâche (i.e. décollement de la patte, appui

avec le levier) et que dans certains cas, ces corrélations étaient plus importantes que celles avec l'activité musculaire en elle-même. Par exemple, étant donné que l'activité du triceps (coTRI) commence avant l'appui sur le levier, si les modifications de l'activité cellulaire commencent après celle du muscle, alors les modifications de décharges cellulaires sont plutôt compatibles avec l'appui sur le levier qu'avec l'activité musculaire en tant que telle.

Considéré ensemble, ceci suggère la possibilité que certaines cellules encodent une activité plus générale en relation avec le mouvement effectué par le chat, plutôt que l'activité musculaire spécifiquement requise pour produire ce même mouvement. Il n'est cependant pas à exclure que certaines cellules reliées à la tâche puissent malgré tout être reliées à l'activité de certains muscles que nous n'avons pas enregistrés dans cette étude.

4.3.3 Décharge et activité bilatérale

Un des points saillants dans cette étude est que nos cellules (i.e. 75 % (58/77) et 43 % (16/37) pour EP et GP, respectivement) modifiaient en grand nombre leur activité bilatéralement pendant le mouvement d'atteinte. Ceci n'est pas complètement surprenant, puisque nous avons déjà décrit de telles implications pour ces mêmes neurones enregistrés à la locomotion dans le premier papier de cette thèse (Mullie et al., 2020). En revanche, ces résultats sont plus difficilement comparables avec les données disponibles chez le primate qui montrent, en fonction des études, une proportion de cellules avec une activité bilatérale bien inférieure à la nôtre. Par exemple, Ianssek et Porter ont rapporté que seulement 29 % des cellules reliées aux mouvements étaient associées à l'activité dans les deux membres (Ianssek and Porter, 1980), alors que DeLong, en a observé une part encore plus minoritaire (12 et 18 % pour GPe et GPi, respectivement) (DeLong, 1971).

Ces différences peuvent être présentes pour plusieurs raisons. La première d'entre elles concerne un biais d'échantillonnage. En effet, dans notre paradigme expérimental, nous avons sélectionné toutes les cellules reliées à la tâche. Il n'est donc pas impossible que les décharges d'une partie d'entre elles surviennent pendant le mouvement, sans pour autant être reliées au contrôle moteur du membre controlatéral (i.e. rôle dans le contrôle moteur des pattes arrière, des mouvements de la tête ou dans la posture). La seconde concerne la nature de la tâche. En effet, dans les tâches d'atteinte chez le singe, dans lesquelles celui-ci est assis, l'activité des

pattes arrière et de la posture est marginale. Dans ce cas, seules les activités reliées au mouvement du membre supérieur, voire d'une articulation spécifique sont observables (DeLong, 1971; Ianssek and Porter, 1980). Alors que notre tâche implique un chat en appui sur ces quatre pattes et chez qui tout le corps est susceptible de participer à la tâche.

La proportion de cellules bilatérales varie parmi les différentes classes de cellules que nous avons enregistrées. Parmi les cellules qui modifient leur activité pendant la phase de transport, par exemple, celles qui augmentent leur activité déchargent uniquement en rapport avec le mouvement du membre controlatéral (figure 3.2A, 3.8A), et sont généralement inactives pendant le mouvement du membre ipsilatéral.

De telles cellules pourraient être comparables à celles généralement rapportées chez le primate comme étant unilatérales (DeLong, 1971; Ianssek and Porter, 1980). D'un autre côté, des cellules montrant une forte diminution pendant la phase de transport de l'atteinte controlatérale présentent aussi le même patron d'activité pendant l'atteinte ipsilatérale. Les différences constatées suggèrent un rôle plus spécifique pour les cellules qui augmentent leur activité en comparaison avec celles qui la diminuent.

En ce qui concerne notre population majoritaire et reliée à l'appui sur le levier, la plupart des cellules montraient des changements d'activité de même signe pendant le mouvement des deux membres. Les raisons qui pourraient expliquer un tel comportement sont multiples. Premièrement, on peut considérer que la décharge cellulaire représente la nécessité d'exécuter un mouvement particulier indépendamment du membre à utiliser, et dans ce cas les cellules augmentant leur activité pendant la phase de transport seraient une exception. De telles cellules sont communément décrites dans les aires cérébrales, comme le cortex prémoteur et pariétal postérieur (Rizzolatti et al., 1990; Andujar et al., 2010; Nakajima et al., 2019), tous deux projetant vers les NGCs (Yoshida et al., 1993; Strick et al., 1995; Lanciego et al., 2012). Dans ce cas, il se peut que nos cellules expriment une fonction de contrôle moteur indépendante du membre. Dans notre étude, le contexte ne varie pas entre les deux membres. Ce faisant, les signaux produits sont identiques, quel que soit le membre utilisé.

Deuxièmement, cela pourrait aussi représenter la contribution cellulaire à l'activité des muscles axiaux. Lors d'un mouvement, ici un mouvement d'atteinte, l'activité posturale doit

être ajustée en permanence, non seulement pour permettre le mouvement, mais aussi pour assurer la stabilité pendant sa réalisation (Mink, 1996). Il se peut que certains muscles axiaux déchargent en même temps que les muscles extenseurs, quel que soit le membre utilisé.

Troisièmement, et ce qui nous paraît le plus probable, l'activité cellulaire pourrait représenter la contribution à différents composants du mouvement, mais chacun nécessitant une activation des muscles controlatéraux. Par exemple, lors d'un mouvement d'atteinte controlatérale, les extenseurs augmentent leur activité pour appuyer sur le levier. De la même façon lors du mouvement d'atteinte ipsilatéral, l'activité des extenseurs ipsilatéraux augmente, et dans le même temps, les extenseurs controlatéraux ajustent leur tonus musculaire pour assurer la stabilité pendant le mouvement. L'activité des deux groupes d'extenseurs, étant consubstantielles au mouvement et identiques dans le timing de leur production, il est très difficile de les différencier l'une de l'autre dans le paradigme expérimental que nous avons utilisé.

4.4 Décharges pallidales et ajustements posturaux anticipatoires

Sur la base des études cliniques menées auprès des parkinsoniens, il a été suggéré que les NGCs pouvaient contribuer à la posture, ainsi qu'aux ajustements posturaux anticipatoires (pAPAs). Cette suggestion est supportée par certaines expériences. Massion a par exemple montré que les patients avec des altérations de l'aire motrice supplémentaire (SMA) ou parkinsoniens montraient une diminution comparable des réponses posturales, associées au réflexe de délestage lors d'une tâche bi manuelle (Massion et al., 1989; Viallet et al., 1992). Il a suggéré que les déficits étaient causés par un manque de signal de la SMA en direction des NGCs.

De plus, Horak a mis en évidence que la perturbation de l'activité de la SMA par la rTMS, diminuait le timing des APAs chez les parkinsoniens lors de l'initiation de la locomotion (Jacobs et al., 2009^b). Ils ont aussi montré que les parkinsoniens multipliaient les APAs lors de la translation de la base de support préalable à l'initiation de la locomotion (Jacobs et al., 2009^a). Ceci serait un signe de l'incapacité à coordonner APA et initiation à la marche.

Nous avons suggéré dans le chapitre 3 de cette thèse que les cellules temporellement reliées avec une courte latence au Go signal, participaient à la production des APAs précédant le mouvement. Dans nos expériences, seule une faible proportion (13/101, 13 %)

des cellules était reliée aux APAs. À titre de comparaison, une plus grande proportion de cellules a été enregistrée dans la formation réticulaire pontomédullaire (PMRF, 39 %) (Schepens and Drew, 2006), et dans le cortex (46 %) (Yakovenko and Drew, 2009). L'absence d'une contribution importante au contrôle des pAPAs est aussi appuyée par les résultats de Cheruel. Dans son expérience, il a observé que seuls 3 % des cellules étaient compatibles avec les APAs (i.e. modification de leur décharge quand le chat augmentait la pression exercée sur le levier avant de le relâcher, « *over press cells* ») (Cheruel et al., 1994).

Une si faible proportion de cellules (i.e. pallidales), compatibles avec les APAs, pourrait être une indication que les NGCs, ou au moins le pallidum, ne contribuent pas significativement à leur contrôle. Il n'est cependant pas à exclure que nous puissions avoir fait preuve d'un biais d'échantillonnage, ou que les APAs soient régulés par l'autre structure de sortie, la SNpr, comme l'indiquent certaines données d'enregistrement chez le singe (Lestienne and Caillier, 1986) et de stimulation chez l'humain (Heilbronn et al., 2019). Il est aussi possible que les décharges pallidales reliées aux pAPAs soient plus difficiles à identifier du fait de l'intensité du bruit de fond. En effet, dans la PMRF et le cortex, les changements de décharges sont superposés sur un bruit de fond relativement faible, alors que dans les NGCs, celui-ci est plus important et rend plus difficile à observer les modifications comparables à celles retrouvées dans la PMRF et le cortex.

En plus de leurs contributions, même faible à la production des pAPAs, il se peut que les NGCs contribuent aux réponses posturales qui accompagnent les mouvements (i.e. aAPAs) comme suggéré plus haut. Nous pourrions alors postuler que les cellules reliées à l'activité des extenseurs, et qui montrent le même genre de réponses dans le mouvement d'atteinte ipsi- ou controlatérale, pourraient contribuer à cette fonction. Ainsi, dans les deux cas, le timing des activités serait similaire et difficilement dissociable, puisque l'un compense l'autre. Ceci est appuyé par le fait que certaines cellules (comme illustré à la Figure 3.6 A) qui déchargent pendant l'appui sur le levier montrent aussi des changements de courte latence après le Go. Ceci confirmerait alors une contribution des NGCs aux deux activités.

4.5 Contribution pallidale commune à l'atteinte et à la locomotion

Un des objectifs de cette thèse était de déterminer si les mêmes cellules contribuaient à la régulation d'activités motrices similaires pendant deux comportements essentiels du répertoire moteur, que sont la locomotion et le mouvement d'atteinte. Nous anticipions un tel résultat, néanmoins certains doutes persistent puisqu'à la locomotion, nous avons identifié différentes populations ségréguées. Nous avons notamment observé une population active pendant la locomotion non obstruée, mais qui ne montre pas de changement pendant l'atteinte et inversement (Mullie et al., 2020).

Dans le présent manuscrit, nous avons néanmoins trouvé une proportion importante de cellules qui déchargeaient similairement dans les deux comportements, suggérant une fonction commune à l'atteinte et à la locomotion. À l'inverse d'autres cellules étaient actives pendant l'atteinte sans montrer de changement à la locomotion et quelques cellules modulaient leurs décharges pendant l'atteinte sans pour autant montrer de modifications pendant la locomotion.

Une de nos préoccupations majeures était de savoir si nous enregistrions la même cellule dans les deux comportements. Pour nous en assurer, nous avons: 1) étroitement surveillé l'activité cellulaire pendant le transfert du tapis à la plateforme, et 2) vérifié offline que la forme des cellules à la fin de la locomotion et au début de l'atteinte, étaient similaires. Nous manquions cependant d'identification antidromique pour confirmer l'isolation et la stabilité de la cellule, comme notre laboratoire l'a auparavant fait avec le cortex moteur (Drew, 1988, 1993). Dans cette dernière étude, l'identification antidromique des cellules a cependant démontré que la stabilité et l'isolation étaient maintenues dans la plupart des cas. Pour finir, nous avons, dans de rares cas, eu l'opportunité d'enregistrer l'activité pendant la locomotion, avant et après la tâche d'atteinte. Or dans chacun d'entre eux, le patron d'activité pendant les deux périodes de locomotion était identique.

Parmi nos différentes classes de cellules, certaines d'entre elles n'ont pas montré de changement d'activité pendant la locomotion, alors que d'autres ont montré un patron de décharge très cohérent entre les deux tâches. En effet, les cellules qui montraient une augmentation de l'activité, pendant la phase de transport du mouvement d'atteinte controlatérale, montraient aussi une augmentation de l'activité pendant la phase de swing quand le membre

controlatéral enjambait l'obstacle en condition de lead. De la même façon, les cellules étaient inactives pendant l'atteinte et l'enjambement en condition de lead ipsilatéral. De plus, comme illustré dans la figure 3.11A, il ne s'agit pas là uniquement d'une moyenne, mais également d'un résultat cellulaire individuel. Une certaine cohérence a été retrouvée parmi les cellules qui diminuaient leur activité (Figure 3.11B). Cependant, la moyenne populationnelle ne montrant qu'une très légère baisse lors du swing, et uniquement en condition de lead controlatéral, nous ne pouvons exclure que cela soit, en partie, en raison d'un faible échantillon de cellules.

Toutes nos cellules n'ont pourtant pas montré la même activité dans les deux conditions. C'était notamment le cas pour les cellules montrant une activité reliée à la phase d'extension lors du mouvement d'atteinte. Par exemple, celles-ci, au niveau populationnel, pouvaient augmenter ou diminuer leur activité en relation avec celle des extenseurs pendant l'atteinte. À la locomotion cependant, ces deux sous-populations déchargeaient de façon comparable pendant la phase de balancement, et lors de l'enjambement.

Même s'il paraît contre-intuitif que deux cellules se comportent de façon diamétralement opposée dans une tâche, et de façon similaire dans une autre, nous suggérons que ceci pourrait être le reflet d'un rôle fonctionnel de la cellule. Par exemple, il se peut que ces cellules déchargent pendant la phase de balancement du membre controlatéral pour faciliter les compensations posturales survenant dans les muscles extenseurs du membre ipsilatéral, ou alors, dans des muscles plus proximaux et qui sont activés pendant l'appui sur le levier et pendant l'enjambement. Les cellules seraient alors activées dans le but de coordonner les activités posturales avec le mouvement, à mesure qu'il s'effectue. Cependant, cet argument est moins solide pour les cellules qui montrent une diminution de l'activité pendant l'appui du levier, puisque celles-ci sont actives pendant la phase de swing lors de l'enjambement, et augmentent leur activité.

Les raisons d'une telle hétérogénéité ne sont pas évidentes. Les résultats suggèrent que les décharges cellulaires dépendent fortement du contexte, et qu'elles ne se limitent peut-être pas au signalement du timing de phase ou du niveau d'activité musculaire indépendamment de la tâche. Cela suggère plutôt que les signaux qui dirigent l'activité de ces cellules doivent eux-mêmes être dépendants du contexte (i.e. « *context-dependent* »), et donc différer en fonction de la tâche. Ceci n'est pas le cas du cortex moteur, pour lequel notre laboratoire a montré dans les

mêmes paradigmes expérimentaux que l'output moteur, similaire pendant les modifications locomotrices et l'atteinte, est indépendant de la tâche. Bien que fortement biaisé vers les cellules actives pendant la phase de transport, il est alors possible qu'alternativement d'autres structures corticales comme les aires prémotrices fournissent le signal attendu, et/ou qu'il s'agisse de la fonction intégratrice des NGCs.

Considérés ensemble, ces résultats suggèrent l'existence de canaux fonctionnels distincts à l'intérieur de la circuiterie du contrôle moteur. Certaines cellules, comme celles qui augmentent leur activité pendant la phase de transport et les modifications de la marche, se comportent de manière très similaire dans les deux tâches. Ceci refléterait possiblement la nécessité commune de contrôler précisément le déplacement du membre.

La même constatation peut être faite pour les cellules qui augmentent leur activité pendant l'appui sur le levier et pendant la phase de balancement. Dans ce cas, néanmoins, cette nécessité commune s'exprimerait dans des conditions différentes. Par exemple, l'absence de décharge pendant la phase d'appui de la locomotion pourrait être reliée à l'absence d'exigence spécifique à ce stade de la tâche, et les changements dans l'activité des muscles extenseurs survenant pendant l'appui seraient entièrement permis par les voies du tronc cérébral via les projections corticoréticulospinales (Kably and Drew, 1998⁴¹; Matsuyama et al., 2004).

Certaines incohérences persistent néanmoins. En effet, les populations de cellules qui diminuent leur activité pendant la phase de transport ou d'appui sur le levier augmentent leur activité pendant la phase de swing lors de l'enjambement. Ces différences ne semblent pas traduire la nécessité d'un rôle fonctionnel différent dans les deux tâches. Peut-être s'agit-il alors d'un phénomène de « *gating* » provoqué par une structure qui projette vers le pallidum dans des circonstances spécifiques au mouvement d'atteinte, absentes à la locomotion et que notre paradigme expérimental n'a pas été en mesure de relever.

4.6 Populations ségréguées et contrôle moteur

Nous avons détaillé dans les sections précédentes que le pallidum comportait des cellules qui modulaient leurs décharges à la locomotion de base, d'autres qui modifiaient leurs décharges lors de l'enjambement de l'obstacle, et une troisième population qui modulait et modifiait sa décharge dans les deux conditions de marche.

Il est possible que les modifications de la locomotion s'effectuent via le thalamus à destination du cortex, ou via le PPN à destination du tronc cérébral. Nous suggérons qu'une première population de cellules, les modulées/non modifiées, pourraient avoir un rôle préférentiel dans la régulation du patron d'activité locomoteur de base par l'intermédiaire des projections vers le PPN (voir plus bas); et d'autre part, les cellules non modulées/modifiées exerceraient leur influence préférentiellement à destination du cortex. Notons que la population majoritaire de nos cellules sont celles qui sont à la fois modulées à la locomotion contrôle et modifiées à la locomotion obstruée, ce qui suggère qu'il n'est pas à exclure que les projections descendantes puissent aussi abriter les mécanismes nécessaires à la modification de la locomotion.

L'importance des projections descendantes a été mise en évidence dans de nombreuses espèces et leur présence a aussi été trouvée parmi les premiers vertébrés, comme la lamproie. Celle-ci diverge de notre ligne d'évolution depuis plus de 560 millions d'années (Grillner and Robertson, 2016) et possède un réseau de NGCs identique au nôtre (Grillner et al., 2013; Robertson et al., 2014; Grillner and Robertson, 2015). Son pallidum exercerait un contrôle inhibiteur sur la MLR, par ses projections GABAergiques, et qui à son tour projetterait un signal bilatéral et symétrique vers la PMRF, permettant d'expliquer son déplacement ondulatoire (Brocard et al., 2010).

Chez le chat et le primate, le pallidum projette aussi vers la MLR et plus particulièrement le PPN (Filion and Harnois, 1978; Parent et al., 2001), dont les neurones cholinergiques (Mitani et al., 1988) ciblent plus spécifiquement la PMRF (Takakusaki et al., 2016). La stimulation électrique (Takakusaki et al., 2003) ou optogénétique (Caggiano et al., 2018) du PPN a permis de démontrer sa fonction dans l'inhibition du tonus postural et l'initiation de la locomotion (Takakusaki et al., 2003) ainsi que de la vitesse de déplacement (Caggiano et al., 2018). Celui-ci, engagé dans la modulation de la vitesse de marche par l'intermédiaire de ses neurones glutamatergiques (Josset et al., 2018) et la régulation du tonus postural grâce à ses neurones cholinergiques (Takakusaki et al., 2016), projette vers les neurones réticulospinaux. Ces derniers plutôt en rapport avec l'activité musculaire des membres ajusteraient le patron musculaire dans un but de coordination intermembre. Or, bien que n'ayant pas enregistré dans le PPN, nos observations sont comparables à celles précédemment réalisées par notre laboratoire dans la formation réticulaire (MRF) et dans les mêmes conditions (Drew et al., 1986).

Ces différentes études montrent une contribution des NGCs à la locomotion, et suggèrent une implication dans le contrôle de la vitesse, du tonus musculaire et possiblement dans la coordination. Ces suggestions bénéficient cependant des résultats complémentaires observés lors des modifications de la marche, qui suggèrent une forte influence sur le timing de certaines phases dans le cycle de pas et les séquences de mouvement. Ces différentes suggestions laissent cependant ouverte la nature exacte de cette contribution.

Aux caractéristiques de notre première population que nous avons précédemment décrite, s'ajoutent les deux autres populations de cellules qui sont respectivement modulées/modifiées et non modulées/modifiées. Il est possible que les cellules impliquées dans les deux comportements supportent les suggestions de Georgopoulos, pour qui le mouvement d'atteinte se serait développé à partir de la locomotion (Georgopoulos and Grillner, 1989). Il est aussi possible, comme nous l'avons suggéré précédemment, que les cellules impliquées uniquement dans la locomotion contrôle soient le reflet des projections pallidales descendantes et que leurs fonctions puissent nous avoir été phylogénétiquement transmises par les premiers vertébrés, comme l'indique Grillner (Robertson et al., 2014). Il est tout aussi possible que celles impliquées dans les modifications locomotrices ou les deux comportements soient le reflet des projections pallidales ascendantes et se soient développées et différenciées, à partir de l'adaptation à la locomotion terrestre.

Le passage du milieu aquatique au milieu terrestre a provoqué des modifications du système corporel (i.e. transformation des nageoires en membres) (Lu et al., 2012), parallèlement à l'expansion du répertoire comportemental (Puelles et al., 2013) et au développement des circuits neuronaux pour contrôler la locomotion (Cisek, 2019). Par exemple, les circuits sensori-moteurs se sont différenciés pour donner naissance au pallium dorsal (cortex du mammifère) (Puelles et al., 2013), et les connexions thalamo-corticales du mammifère se sont verticalisées pour former des colonnes aisément répétables, chacune gardant ses connexions primitives (Striedter, 2005).

Par la suite, Grillner a mis l'accent sur l'importance des NGCs dans ce phénomène. Il a suggéré que la similarité de structure et de connexions des NGCs entre la lamproie et l'humain (Robertson et al., 2014) est la base primitive sur laquelle se développe le pallium. Le développement du système se ferait alors par répliation (i.e. exaptation) et non par

développement sériel (i.e. création d'un circuit pour chaque nouveau comportement) (Stephenson-Jones et al., 2011; Grillner and Robertson, 2016).

Ainsi, l'adaptation au milieu terrestre du mammifère marin a provoqué la multiplication et le développement des projections ascendantes à destination du thalamus et du cortex. Ceci permettant à différents ensembles de cellules l'acquisition, le contrôle puis la spécialisation de certains comportements complexes, tels que les modifications nécessaires à la locomotion sur terrain accidenté, l'enjambement, l'atteinte ou la saisie. Ainsi, en considérant la différenciation et la réplication des circuits sensori-moteurs par exaptation, il est possible d'envisager que certaines cellules sont impliquées dans plusieurs comportements moteurs (i.e. locomotion contrôle et modifications locomotrices), et que d'autres, qui constituent notre troisième population soient devenues hautement spécialisées dans le contrôle du mouvement volontaire et ne soient impliquées que dans les modifications de la locomotion. Cette « évolution comportementale » formant ainsi la base des trois populations observées dans nos expériences.

Certaines observations lors de notre tâche d'atteinte renforcent cette hypothèse d'« évolution » comportementale. En effet, certaines cellules enregistrées qui ont montré une absence de décharge aux modifications locomotrices ont, à l'inverse, présenté une modification de décharge exclusivement pendant le mouvement d'atteinte. Ce faisant, à nos trois populations ségréguées de cellules retrouvées à la locomotion (i.e. modulées, modifiées, et modulée/modifiées), s'ajoute une dichotomie supplémentaire. Celle-ci pourrait indiquer que certaines cellules se seraient spécialisées dans un comportement spécifique et ne déchargeraient que dans ce cas-là, à savoir ici, celui du mouvement d'atteinte. Il est alors possible que ceci puisse représenter un mécanisme de sélection de différents patrons moteurs.

4.7 Fonctions « *driver* » et « *modulator* » du pallidum

Comme nous l'avons présenté dans l'introduction de cette thèse, l'un des modèles prévalents de fonctionnement des NGCs suggère qu'un petit nombre de neurones du GPi est inhibé pour permettre l'exécution du mouvement, alors que dans le même temps un grand nombre de neurones augmentent la leur pour inhiber les patrons de mouvements compétiteurs et les activités posturales (Mink, 1996). Il n'est cependant pas évident que ce modèle s'applique lors

des modifications locomotrices, puisque celles-ci se superposent à une activité rythmique en cours d'exécution. En effet, les études montrent que les modifications locomotrices doivent s'exécuter sur une augmentation du tonus postural des membres porteurs (i.e. augmentation du tonus des extenseurs) (Prentice and Drew, 2001). En d'autres mots, il n'est pas certain qu'il existe un besoin pour les NGCs d'inhiber une posture afin d'initier les modifications de la locomotion. Au contraire, les activités posturales, en général associées au mouvement des membres pendant la locomotion non obstruée doivent être renforcées ou augmentées.

Ceci s'accorde plus difficilement avec le modèle de Mink pour qui l'initiation du mouvement est conditionnelle à l'inhibition des mécanismes de maintien de la posture, et pour qui le retour de ceux-ci coïncide avec l'arrêt du mouvement (Mink, 1996). Tout d'abord dans ce modèle, nous supposons que les cellules qui diminuent leur activité auront tendance à augmenter l'activité thalamique. Cependant, le nombre de cellules qui montrent une diminution est faible et cette même diminution est relativement faible elle aussi. Bien qu'il ne fasse aucun doute que la diminution de l'activité pallidale entraîne une augmentation de l'activité thalamique, la question est cependant de savoir si les réponses excitatrices que nous avons enregistrées produisent une inhibition réciproque ou si elles produisent une activité complémentaire.

De récentes expériences ont contesté l'hypothèse selon laquelle l'effet principal de l'activation pallidale avait pour effet de diminuer l'activité thalamique (Zimnik and Turner, 2015; Schwab et al., 2019). Les auteurs ont montré que, chez le primate et lors de l'enregistrement simultané des cellules pallidales et thalamiques (i.e. VA vers lequel le GPi projette), non seulement ces deux structures augmentent leur activité, mais qu'en plus VA modifie sa décharge avant le GPi (Zimnik and Turner, 2015; Schwab et al., 2019). Ceci suggère que le cortex qui projette massivement vers le thalamus en comparaison avec les projections thalamo-corticales (Jones, 2007), en plus d'envoyer un signal cortico-striatal, envoie en parallèle un signal cortico-thalamique (Yamawaki and Shepherd, 2015). Celui-ci excite le thalamus, qui à son tour reçoit le signal pallidal qui viendra sculpter son activité. Un tel rôle est aussi compatible avec les résultats d'expériences chez le « *zebra finch* » qui montrent qu'à l'augmentation de l'activité pallidale correspond un rebond d'activité dans la cellule thalamique vers laquelle elle projette (Person and Perkel, 2005), et que l'activité des cellules thalamiques qui reçoivent les inputs pallidales est dépendante de la quantité d'informations corticales reçues (Goldberg et al., 2012).

En conséquence de quoi et en accord avec nos résultats, nous suggérons qu'au lieu de libérer l'inhibition sur ces cibles thalamiques, l'augmentation de la décharge entopédonculaire a plutôt pour fonction de moduler son activité. Ceci aurait l'avantage d'expliquer de manière plus adéquate, pourquoi l'inactivation thalamique n'empêche pas l'exécution du mouvement (Inase et al., 1996). Ceci permettrait aussi d'expliquer pourquoi autant la pallidotomie que la DBS (DeLong and Wichmann, 2007) améliorent l'expression clinique des atteintes des NGCs telles que Parkinson, Huntington ou Tourette (Vonsattel, 2008; Tanabe et al., 2009).

En effet, si la première suggère qu'il est préférable d'interrompre le signal pallidal, plutôt que de permettre à un signal défectueux de pervertir les opérations normales effectuées par le thalamus et les aires motrices qui reçoivent ses projections (DeLong and Wichmann, 2007), la seconde propose de restaurer la fidélité des communications cortico-baso-thalamiques (Dorval et al., 2010). Ce phénomène précédemment connu sous le nom de «*paradoxe de la chirurgie stéréotaxique*» (Marsden and Obeso, 1994) suggère que l'efficacité thérapeutique des deux techniques permet de normaliser le mouvement en bloquant la propagation d'activité pathologique des NGCs vers les aires thalamiques et cérébrales (Turner and Desmurget, 2010). Or, si le pallidum avait une action «d'exécution ou de driver», la pallidotomie ou la thalamotomie aurait alors pour effet de supprimer les signaux générateurs de mouvement et empêcherait donc tout mouvement consécutif à l'intervention.

4.8 Conclusion et futures perspectives

Les résultats présentés dans cette thèse ont permis de démontrer que le pallidum joue un rôle important dans le contrôle de la locomotion non obstruée ainsi que dans les modifications locomotrices. Ils apportent des éléments nouveaux aux résultats précédemment observés chez le chat, en démontrant l'importance du pallidum dans la planification et l'exécution des modifications locomotrices. Une contribution à la régulation du patron locomoteur élémentaire était attendue sur la base des expériences précédentes chez le chat, ainsi qu'à partir de considérations évolutionnistes, dans lesquelles les noyaux gris centraux représentent le niveau supérieur de contrôle de l'activité motrice, en l'absence de néocortex. En revanche, une participation du pallidum aux modifications de la locomotion n'avait jamais été renseignée.

Nos résultats indiquent un biais envers le membre controlatéral, et particulièrement lorsqu'il est le premier à franchir l'obstacle, ce qui indique une participation dans la sélection de ce membre, même si l'initiation tardive de la modification de décharge suggère que cette contribution à la sélection se produit dans les étapes finales de ce processus. De plus, le fait qu'un grand nombre de cellules montrent de multiples périodes d'activité suggère que le pallidum joue un rôle important dans la séquence de mouvement en assurant la coordination du membre controlatéral avec l'activité des autres membres. Nos résultats indiquent aussi que sur la base de la corrélation entre l'activité cellulaire et EMG, mais aussi du fait des exigences posturales indissociables à la marche (i.e. augmentation du tonus musculaire), le rôle du pallidum dans le contrôle moteur soit plutôt celui d'un modulateur que d'un déclencheur d'activité motrice (i.e. par inhibition des cibles thalamiques), comme suggéré dans certains modèles de fonctionnement des noyaux gris centraux.

L'utilisation d'un second appareillage nous a également permis de confirmer que, comme le suggérait la littérature chez le primate, le pallidum était impliqué dans la tâche d'atteinte, mais aussi qu'un même neurone était impliqué à la fois dans les modifications locomotrices et dans le mouvement d'atteinte. Dans certains cas, les patrons de décharge entre la locomotion étaient homogènes avec, par exemple, un neurone qui modifiait son patron de décharge pendant la phase de balancement du membre controlatéral lors de l'enjambement ainsi que pendant la phase de transport du mouvement d'atteinte. Dans d'autres, les patrons étaient moins homogènes et semblaient plutôt suggérer une coordination entre le mouvement et les activités posturales qui les accompagnent. En revanche, en termes d'activité posturale et contrairement à une hypothèse popularisée par Massion, seul un faible pourcentage de nos cellules présentait une modification de décharge compatible avec des APAs qui précèdent le mouvement. Ceci laissant entendre que si le pallidum contribue aux APAs, il le fait de façon très marginale.

Cette étude étant la première du genre, ces résultats ont également soulevé plusieurs questions dont certaines demeurent sans réponse. Par exemple, puisque certaines indications tendaient à montrer que les modifications de décharges pallidales sont dépendantes du contexte, il se serait important de poursuivre les travaux dans différentes tâches comportementales et en faisant varier certains aspects contextuels. Autre exemple, certains de nos résultats entrent en

conflit avec plusieurs hypothèses influentes de fonctionnement des noyaux gris centraux. En effet, nos résultats suggèrent un rôle de modulateur ce qui, à première vue, n'est pas entièrement compatible avec l'hypothèse de sélection de l'action popularisée par Mink. Il n'est cependant pas à exclure que le pallidum puisse sculpter l'activité de ces cibles au sein d'un mécanisme de sélection de l'action. De la même façon, sans exclure l'hypothèse de Massion pour qui les NGCs intégreraient les informations relatives aux pAPAs et celles relatives aux mouvements, véhiculés par des canaux parallèles, nous pourrions, sur la base de nos résultats, proposer que la contribution pallidale à ce processus y soit minoritaire.

De plus, et de sorte à préciser son rôle, il serait aussi profitable de poursuivre l'étude du pallidum au moyen des études de lésions et de microstimulation, recherche que nous ne pouvons qu'encourager. Enfin, l'étude plus poussée des relations qu'entretient le pallidum avec ses cibles thalamiques semble importante puisque certains résultats récents semblent indiquer l'absence de consensus sur la relation qui unit le pallidum et ses cibles thalamiques. Ces différentes données, ajoutées aux résultats que nous avons retrouvés et leurs interprétations possibles, pourraient indiquer que de nombreuses études seront nécessaires, dans les années à venir, pour éclaircir et confirmer/redéfinir quel type de relation unit ces deux structures.

Chapitre 5 : Références bibliographiques

- Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson P, Dyhre-Poulsen P (2002) Neural adaptation to resistance training: changes in evoked V-wave and H-reflex responses. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 92:2309-2318.
- Adkins RJ, Cegnar MR, Rafuse DD (1971) Differential effects of lesions of the anterior and posterior sigmoid gyri in cats. *Brain research* 30:411-414.
- Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences* 12:366-375.
- Albin RL, Young AB, Penney JB (1995) The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. *Trends in neurosciences* 18:63-64.
- Aldridge JW, Anderson RJ, Murphy JT (1980) Sensory-motor processing in the caudate nucleus and globus pallidus: a single-unit study in behaving primates. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 58:1192-1201.
- Alexander GE (1987) Selective neuronal discharge in monkey putamen reflects intended direction of planned limb movements. *Experimental brain research* 67:623-634.
- Alexander GE, Crutcher MD (1990^a) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in neurosciences* 13:266-271.
- Alexander GE, Crutcher MD (1990^b) Preparation for movement: neural representations of intended direction in three motor areas of the monkey. *J Neurophysiol* 64:133-150.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience* 9:357-381.
- Allen GI, Tsukahara N (1974) Cerebrocerebellar communication systems. *Physiological reviews* 54:957-1006.
- Allen LF, Inglis WL, Winn P (1996) Is the cuneiform nucleus a critical component of the mesencephalic locomotor region? An examination of the effects of excitotoxic lesions of the cuneiform nucleus on spontaneous and nucleus accumbens induced locomotion. *Brain research bulletin* 41:201-210.

- Allert N, Volkmann J, Dotse S, Hefter H, Sturm V, Freund HJ (2001) Effects of bilateral pallidal or subthalamic stimulation on gait in advanced Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 16:1076-1085.
- Amalric M, Farin D, Dormont JF, Schmied A (1994) GABA-receptor activation in the Globus Pallidus and Entopeduncular Nucleus: opposite effects on reaction time performance in the cat. *Experimental brain research* 102:244-258.
- Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P (2008) Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23:395-400.
- Amos A, Armstrong DM, Marple-Horvat DE (1990) Changes in the discharge patterns of motor cortical neurones associated with volitional changes in stepping in the cat. *Neuroscience letters* 109:107-112.
- Andersen RA, Buneo CA (2002) Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annual review of neuroscience* 25:189-220.
- Andersen RA, Buneo CA (2003) Sensorimotor integration in posterior parietal cortex. *Advances in neurology* 93:159-177.
- Anderson ME, Horak FB (1985) Influence of the Globus Pallidus on arm movements in monkeys. III. Timing of movement-related information. *J Neurophysiol* 54:433-448.
- Anderson ME, Turner RS (1991^a) Activity of neurons in cerebellar-receiving and pallidal-receiving areas of the thalamus of the behaving monkey. *J Neurophysiol* 66:879-893.
- Anderson ME, Turner RS (1991^b) A quantitative analysis of pallidal discharge during targeted reaching movement in the monkey. *Experimental brain research* 86:623-632.
- Andersson O, Grillner S (1981) Peripheral control of the cat's step cycle. I. Phase dependent effects of ramp-movements of the hip during "fictive locomotion". *Acta physiologica Scandinavica* 113:89-101.
- Andersson O, Grillner S (1983) Peripheral control of the cat's step cycle. II. Entrainment of the central pattern generators for locomotion by sinusoidal hip movements during "fictive locomotion". *Acta physiologica Scandinavica* 118:229-239.

- Andujar JE, Drew T (2007) Organization of the projections from the posterior parietal cortex to the rostral and caudal regions of the motor cortex of the cat. *The Journal of comparative neurology* 504:17-41.
- Andujar JE, Lajoie K, Drew T (2010) A contribution of area 5 of the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion: limb-specific and limb-independent effects. *J Neurophysiol* 103:986-1006.
- Arimura N, Nakayama Y, Yamagata T, Tanji J, Hoshi E (2013) Involvement of the globus pallidus in behavioral goal determination and action specification. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33:13639-13653.
- Armstrong DM (1986) Supraspinal contributions to the initiation and control of locomotion in the cat. *Progress in neurobiology* 26:273-361.
- Armstrong DM, Drew T (1984^a) Discharges of pyramidal tract and other motor cortical neurones during locomotion in the cat. *The Journal of physiology* 346:471-495.
- Armstrong DM, Drew T (1984^b) Locomotor-related neuronal discharges in cat motor cortex compared with peripheral receptive fields and evoked movements. *The Journal of physiology* 346:497-517.
- Armstrong DM, Drew T (1985) Forelimb electromyographic responses to motor cortex stimulation during locomotion in the cat. *The Journal of physiology* 367:327-351.
- Asanuma H, Ward JE (1971) Patterns of contraction of distal forelimb muscles produced by intracortical stimulation in cats. *Brain research* 27:97-109.
- Ashour R, Jankovic J (2006) Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21:1856-1863.
- Avdelidis D, Spyraiki C (1986) Dopamine dependent behaviours in rats with bilateral ibotenic acid-induced lesions of the globus pallidus. *Brain research bulletin* 16:25-32.
- Avendano C, Isla AJ, Rausell E (1992) Area 3a in the cat. II. Projections to the motor cortex and their relations to other corticocortical connections. *The Journal of comparative neurology* 321:373-386.

- Ayalon L, Doron R, Weiner I, Joel D (2004) Amelioration of behavioral deficits in a rat model of Huntington's disease by an excitotoxic lesion to the globus pallidus. *Experimental neurology* 186:46-58.
- Barbarulo AM, Grossi D, Merola S, Conson M, Trojano L (2007) On the genesis of unilateral micrographia of the progressive type. *Neuropsychologia* 45:1685-1696.
- Barbieri FA, Polastri PF, Gobbi LTB, Simieli L, Pereira VIA, Baptista AM, Moretto GF, Fiorelli CM, Imaizumi LFI, Rodrigues ST (2018) Obstacle circumvention and eye coordination during walking to least and most affected side in people with Parkinson's disease. *Behavioural brain research* 346:105-114.
- Bastian AJ, Kelly VE, Revilla FJ, Perlmutter JS, Mink JW (2003) Different effects of unilateral versus bilateral subthalamic nucleus stimulation on walking and reaching in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 18:1000-1007.
- Beaubaton D, Trouche E, Amato G, Legallet E (1981) [Impairments in initiation and execution of a visually-guided movement in baboon during cooling or after lesion of the internal pallidal segment (author's transl)]. *Journal de physiologie* 77:107-118.
- Bejjani BP, Gervais D, Arnulf I, Papadopoulos S, Demeret S, Bonnet AM, Cornu P, Damier P, Agid Y (2000) Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 68:595-600.
- Beloozerova IN, Sirota MG (1993) The role of the motor cortex in the control of accuracy of locomotor movements in the cat. *The Journal of physiology* 461:1-25.
- Beloozerova IN, Sirota MG (1998) Cortically controlled gait adjustments in the cat. *Annals of the New York Academy of Sciences* 860:550-553.
- Beloozerova IN, Sirota MG (2003) Integration of motor and visual information in the parietal area 5 during locomotion. *J Neurophysiol* 90:961-971.
- Beloozerova IN, Sirota MG, Swadlow HA, Orlovsky GN, Popova LB, Deliagina TG (2003) Activity of different classes of neurons of the motor cortex during postural corrections. *Journal of Neuroscience* 23:7844-7853.

- Beloozerova IN, MG S (1988) Role of motor cortex in control of locomotion. In: *Stance and Motion: Facts and concepts* (Gurfinkel VS IM, Massion J RJ, editors, eds), pp p 163-176. New York: Plenum Press.
- Bem T, Gorska T, Majczynski H, Zmyslowski W (1995) Different patterns of fore-hindlimb coordination during overground locomotion in cats with ventral and lateral spinal lesions. *Experimental brain research* 104:70-80.
- Berardelli A, Sabra AF, Hallett M (1983) Physiological mechanisms of rigidity in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 46:45-53.
- Berrevoets CE, Kuypers HG (1975) Pericruciate cortical neurons projecting to brain stem reticular formation, dorsal column nuclei and spinal cord in the cat. *Neuroscience letters* 1:257-262.
- Bessou P, Dupui P, Montoya R, Pages B (1988) Simultaneous recording of longitudinal displacements of both feet during human walking. *Journal de physiologie* 83:102-110.
- Blin O, Ferrandez AM, Pailhous J, Serratrice G (1990) [A new method of quantitative analysis of parkinsonian gait: report of 6 patients]. *Revue neurologique* 146:48-50.
- Bolam JP, Smith Y (1992) The striatum and the globus pallidus send convergent synaptic inputs onto single cells in the entopeduncular nucleus of the rat: a double anterograde labelling study combined with postembedding immunocytochemistry for GABA. *The Journal of comparative neurology* 321:456-476.
- Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD (2000) Synaptic organisation of the basal ganglia. *Journal of anatomy* 196 (Pt 4):527-542.
- Boonstra TA, Van Der Kooij H, Munneke M, Bloem BR (2008) Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: Clinical update and pathophysiology. *Current opinion in neurology* 21:461-471.
- Bouisset S, Zattara M (1981) A sequence of postural movements precedes voluntary movement. *Neuroscience letters* 22.
- Bouyer LJ, Rossignol S (1998) The contribution of cutaneous inputs to locomotion in the intact and the spinal cat. *Annals of the New York Academy of Sciences* 860:508-512.

- Bouyer LJ, Rossignol S (2003^a) Contribution of cutaneous inputs from the hindpaw to the control of locomotion. I. Intact cats. *J Neurophysiol* 90:3625-3639.
- Bouyer LJ, Rossignol S (2003^b) Contribution of cutaneous inputs from the hindpaw to the control of locomotion. II. Spinal cats. *J Neurophysiol* 90:3640-3653.
- Bouyer LJ, Whelan PJ, Pearson KG, Rossignol S (2001) Adaptive locomotor plasticity in chronic spinal cats after ankle extensors neurectomy. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21:3531-3541.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 24:197-211.
- Bradfield LA, Bertran-Gonzalez J, Chieng B, Balleine BW (2013) The thalamostriatal pathway and cholinergic control of goal-directed action: interlacing new with existing learning in the striatum. *Neuron* 79:153-166.
- Bretzner F, Drew T (2005^a) Changes in corticospinal efficacy contribute to the locomotor plasticity observed after unilateral cutaneous denervation of the hindpaw in the cat. *Journal of Neurophysiology* 94:2911-2927.
- Bretzner F, Drew T (2005^b) Contribution of the motor cortex to the structure and the timing of hindlimb locomotion in the cat: a microstimulation study. *J Neurophysiol* 94:657-672.
- Brito GN, Thomas GJ, Davis BJ, Gingold SI (1982) Prelimbic cortex, mediodorsal thalamus, septum, and delayed alternation in rats. *Experimental brain research* 46:52-58.
- Brocard F, Ryczko D, Fenelon K, Hatem R, Gonzales D, Auclair F, Dubuc R (2010) The transformation of a unilateral locomotor command into a symmetrical bilateral activation in the brainstem. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30:523-533.
- Brotchie P, Ianssek R, Horne MK (1991) Motor function of the monkey globus pallidus. 1. Neuronal discharge and parameters of movement. *Brain : a journal of neurology* 114 (Pt 4):1667-1683.
- Brustein E, Rossignol S (1998) Recovery of locomotion after ventral and ventrolateral spinal lesions in the cat. I. Deficits and adaptive mechanisms. *J Neurophysiol* 80:1245-1267.

- Buneo CA, Andersen RA (2006) The posterior parietal cortex: sensorimotor interface for the planning and online control of visually guided movements. *Neuropsychologia* 44:2594-2606.
- Burbaud P, Bonnet B, Guehl D, Lagueny A, Bioulac B (1998) Movement disorders induced by gamma-aminobutyric agonist and antagonist injections into the internal Globus Pallidus and Substantia Nigra pars reticulata of the monkey. *Brain research* 780:102-107.
- Caggiano V, Leiras R, Goni-Erro H, Masini D, Bellardita C, Bouvier J, Caldeira V, Fisone G, Kiehn O (2018) Midbrain circuits that set locomotor speed and gait selection. *Nature* 553:455-460.
- Carrier L, Brustein E, Rossignol S (1997) Locomotion of the hindlimbs after neurectomy of ankle flexors in intact and spinal cats: model for the study of locomotor plasticity. *J Neurophysiol* 77:1979-1993.
- Chastan N, Westby GW, Yelnik J, Bardinet E, Do MC, Agid Y, Welter ML (2009) Effects of nigral stimulation on locomotion and postural stability in patients with Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 132:172-184.
- Cheruel F, Dormont JF, Farin D (1996) Activity of neurons of the subthalamic nucleus in relation to motor performance in the cat. *Experimental brain research* 108:206-220.
- Cheruel F, Dormont JF, Amalric M, Schmied A, Farin D (1994) The role of putamen and pallidum in motor initiation in the cat. I. Timing of movement-related single-unit activity. *Experimental brain research* 100:250-266.
- Chouinard PA, Paus T (2006) The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 12:143-152.
- Cisek P (2019) Resynthesizing behavior through phylogenetic refinement. *Attention, perception & psychophysics*.
- Cisek P, Kalaska JF (2002) Simultaneous encoding of multiple potential reach directions in dorsal premotor cortex. *J Neurophysiol* 87:1149-1154.

- Cisek P, Kalaska JF (2005) Neural correlates of reaching decisions in dorsal premotor cortex: specification of multiple direction choices and final selection of action. *Neuron* 45:801-814.
- Colby CL, Duhamel JR (1991) Heterogeneity of extrastriate visual areas and multiple parietal areas in the macaque monkey. *Neuropsychologia* 29:517-537.
- Collomb-Clerc A, Welter ML (2015) Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease: A systematic neurophysiological review. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 45:371-388.
- Conway BA, Hultborn H, Kiehn O (1987) Proprioceptive input resets central locomotor rhythm in the spinal cat. *Experimental brain research* 68:643-656.
- Cordo PJ, Nashner LM (1982) Properties of postural adjustments associated with rapid arm movements. *J Neurophysiol* 47:287-302.
- Crammond DJ, Kalaska JF (2000) Prior information in motor and premotor cortex: activity during the delay period and effect on pre-movement activity. *J Neurophysiol* 84:986-1005.
- Crenna P, Frigo C, Massion J, Pedotti A (1987) Forward and backward axial synergies in man. *Experimental brain research* 65:538-548.
- Defebvre LJ, Krystkowiak P, Blatt JL, Duhamel A, Bourriez JL, Perina M, Blond S, Guieu JD, Destee A (2002) Influence of pallidal stimulation and levodopa on gait and preparatory postural adjustments in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 17:76-83.
- DeLong M, Wichmann T (2009) Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism & related disorders* 15 Suppl 3:S237-240.
- DeLong MR (1971) Activity of pallidal neurons during movement. *J Neurophysiol* 34:414-427.
- DeLong MR (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in neurosciences* 13:281-285.
- DeLong MR, Wichmann T (2007) Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Archives of neurology* 64:20-24.

- DeLong MR, Wichmann T (2015) Basal Ganglia Circuits as Targets for Neuromodulation in Parkinson Disease. *JAMA neurology* 72:1354-1360.
- DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP (1983) Relations between movement and single cell discharge in the substantia nigra of the behaving monkey. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 3:1599-1606.
- DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP (1985) Primate Globus Pallidus and Subthalamic Nucleus: functional organization. *J Neurophysiol* 53:530-543.
- Demain A, Westby GW, Fernandez-Vidal S, Karachi C, Bonneville F, Do MC, Delmaire C, Dormont D, Bardinet E, Agid Y, Chastan N, Welter ML (2014) High-level gait and balance disorders in the elderly: a midbrain disease? *Journal of neurology* 261:196-206.
- Denny-Brown D, Yanagisawa N (1976) The role of the basal ganglia in the initiation of movement. *Research publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease* 55:115-149.
- Desmurget M, Turner RS (2008) Testing basal ganglia motor functions through reversible inactivations in the posterior internal Globus Pallidus. *J Neurophysiol* 99:1057-1076.
- DeVito JL, Anderson ME (1982) An autoradiographic study of efferent connections of the globus pallidus in *Macaca mulatta*. *Experimental brain research* 46:107-117.
- Dimitrova D, Nutt J, Horak FB (2004) Abnormal force patterns for multidirectional postural responses in patients with Parkinson's disease. *Experimental brain research* 156:183-195.
- Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, Silveira-Moriyama L, Azulay JP, Gershanik OS, Bloem BR (2011) Postural deformities in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 10:538-549.
- Donoghue JP, Herkenham M (1986) Neostriatal projections from individual cortical fields conform to histochemically distinct striatal compartments in the rat. *Brain research* 365:397-403.
- Dormont JF, Conde H, Cheruel F, Farin D (1997) Correlations between activity of pallidal neurons and motor parameters. *Somatosensory & motor research* 14:281-294.

- Dorval AD, Kuncel AM, Birdno MJ, Turner DA, Grill WM (2010) Deep brain stimulation alleviates parkinsonian bradykinesia by regularizing pallidal activity. *J Neurophysiol* 104:911-921.
- Doya K (1999) What are the computations of the cerebellum, the basal ganglia and the cerebral cortex? *Neural networks : the official journal of the International Neural Network Society* 12:961-974.
- Drew T (1988) Motor cortical cell discharge during voluntary gait modification. *Brain research* 457:181-187.
- Drew T (1991) Visuomotor coordination in locomotion. *Current opinion in neurobiology* 1:652-657.
- Drew T (1993) Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *J Neurophysiol* 70:179-199.
- Drew T, Rossignol S (1984) Phase-dependent responses evoked in limb muscles by stimulation of medullary reticular formation during locomotion in thalamic cats. *J Neurophysiol* 52:653-675.
- Drew T, Rossignol S (1987) A kinematic and electromyographic study of cutaneous reflexes evoked from the forelimb of unrestrained walking cats. *J Neurophysiol* 57:1160-1184.
- Drew T, Marigold DS (2015) Taking the next step: cortical contributions to the control of locomotion. *Current opinion in neurobiology* 33:25-33.
- Drew T, Dubuc R, Rossignol S (1986) Discharge patterns of reticulospinal and other reticular neurons in chronic, unrestrained cats walking on a treadmill. *J Neurophysiol* 55:375-401.
- Drew T, Prentice S, Schepens B (2004) Cortical and brainstem control of locomotion. In, pp 251-261: Elsevier.
- Drew T, Kalaska J, Krouchev N (2008) Muscle synergies during locomotion in the cat: a model for motor cortex control. *The Journal of physiology* 586:1239-1245.
- Drew T, Jiang W, Kably B, Lavoie S (1996) Role of the motor cortex in the control of visually triggered gait modifications. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 74:426-442.

- Dubrovsky B, Garcia-Rill E, Surkes MA (1974) Effects of discrete precruciate cortex lesions on motor behavior. *Brain research* 82:328-333.
- Dudman JT, Krakauer JW (2016) The basal ganglia: from motor commands to the control of vigor. *Current opinion in neurobiology* 37:158-166.
- Duysens J, Pearson KG (1980) Inhibition of flexor burst generation by loading ankle extensor muscles in walking cats. *Brain research* 187:321-332.
- Evans B, Ingram WR (1939) The effects of combined red nucleus and pyramidal lesions in cats. *The Journal of comparative neurology* 70:461-476.
- Fabre M, Buser P (1981) Effects of lesioning the anterior suprasylvian cortex on visuo-motor guidance performance in the cat. *Experimental brain research* 41:81-88.
- Fan D, Rossi MA, Yin HH (2012) Mechanisms of action selection and timing in substantia nigra neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32:5534-5548.
- Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR (2015) Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nature reviews Neurology* 11:98-110.
- Feger J, Crossman AR (1984) Identification of different subpopulations of neostriatal neurones projecting to globus pallidus or substantia nigra in the monkey: a retrograde fluorescence double-labelling study. *Neuroscience letters* 49:7-12.
- Ferraye MU, Debu B, Fraix V, Goetz L, Ardouin C, Yelnik J, Henry-Lagrange C, Seigneuret E, Piallat B, Krack P, Le Bas JF, Benabid AL, Chabardes S, Pollak P (2010) Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 133:205-214.
- Ferrer I, Martinez A, Blanco R, Dalfo E, Carmona M (2011) Neuropathology of sporadic Parkinson disease before the appearance of parkinsonism: preclinical Parkinson disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 118:821-839.
- Filion M, Harnois C (1978) A comparison of projections of entopeduncular neurons to the thalamus, the midbrain and the habenula in the cat. *The Journal of comparative neurology* 181:763-780.

- Flaherty AW, Graybiel AM (1991) Corticostriatal transformations in the primate somatosensory system. Projections from physiologically mapped body-part representations. *J Neurophysiol* 66:1249-1263.
- Flaherty AW, Graybiel AM (1993a) Output architecture of the primate putamen. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 13:3222-3237.
- Flaherty AW, Graybiel AM (1993b) Two input systems for body representations in the primate striatal matrix: experimental evidence in the squirrel monkey. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 13:1120-1137.
- Flaherty AW, Graybiel AM (1994) Input-output organization of the sensorimotor striatum in the squirrel monkey. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 14:599-610.
- 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* 124:571-586.
- Forsberg H (1979) Stumbling corrective reaction: a phase-dependent compensatory reaction during locomotion. *J Neurophysiol* 42:936-953.
- Forsberg H, Grillner S, Rossignol S (1975) Phase dependent reflex reversal during walking in chronic spinal cats. *Brain research* 85:103-107.
- Forsberg H, Grillner S, Rossignol S (1977) Phasic gain control of reflexes from the dorsum of the paw during spinal locomotion. *Brain research* 132:121-139.
- Forsberg H, Grillner S, Halbertsma J, Rossignol S (1980^b) The locomotion of the low spinal cat. II. Interlimb coordination. *Acta physiologica Scandinavica* 108:283-295.
- Freeze BS, Kravitz AV, Hammack N, Berke JD, Kreitzer AC (2013) Control of basal ganglia output by direct and indirect pathway projection neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33:18531-18539.
- Gage WH, Winter DA, Frank JS, Adkin AL (2004) Kinematic and kinetic validity of the inverted pendulum model in quiet standing. *Gait and Posture* 19:124-132.

- Galvan A, Smith Y (2011) The primate thalamostriatal systems: Anatomical organization, functional roles and possible involvement in Parkinson's disease. *Basal ganglia* 1:179-189.
- Gantchev N, Viallet F, Aurenty R, Massion J (1996) Impairment of posturo-kinetic coordination during initiation of forward oriented stepping movements in parkinsonian patients. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 101:110-120.
- Gao Z, Davis C, Thomas AM, Economo MN, Abrego AM, Svoboda K, De Zeeuw CI, Li N (2018) A cortico-cerebellar loop for motor planning. *Nature* 563:113-116.
- Garcia-Rill E (1986) The basal ganglia and the locomotor regions. *Brain research* 396:47-63.
- Garcia-Rill E, Skinner RD, Gilmore SA, Owings R (1983) Connections of the mesencephalic locomotor region (MLR) II. Afferents and efferents. *Brain research bulletin* 10:63-71.
- Garcia-Rill E, Saper CB, Rye DB, Kofler M, Nonnekes J, Lozano A, Valls-Sole J, Hallett M (2019) Focus on the pedunculopontine nucleus. Consensus review from the May 2018 brainstem society meeting in Washington, DC, USA. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 130:925-940.
- Georgopoulos AP, Grillner S (1989) Visuomotor coordination in reaching and locomotion. *Science (New York, NY)* 245:1209-1210.
- Georgopoulos AP, DeLong MR, Crutcher MD (1983a) Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the Globus Pallidus and Subthalamic Nucleus of the behaving monkey. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 3:1586-1598.
- Georgopoulos AP, Caminiti R, Kalaska JF, Massey JT (1983b) Spatial coding of movement: A hypothesis concerning the coding of movement direction by motor cortical populations. *Experimental Brain research, Supplement* 7.
- Gerfen CR (1988) Synaptic organization of the striatum. *Journal of electron microscopy technique* 10:265-281.
- Gerfen CR (1992) The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends in neurosciences* 15:133-139.

- Gerfen CR, Young WS, 3rd (1988) Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: an in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. *Brain research* 460:161-167.
- Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ, Jr., Sibley DR (1990) D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science (New York, NY)* 250:1429-1432.
- Ghez C (1975) Input-output relations of the red nucleus in the cat. *Brain research* 98:93-308.
- Ghosh S (1997^a) Comparison of the cortical connections of areas 4 gamma and 4 delta in the cat cerebral cortex. *The Journal of comparative neurology* 388:371-396.
- Ghosh S (1997^b) Cytoarchitecture of sensorimotor areas in the cat cerebral cortex. *The Journal of comparative neurology* 388:354-370.
- Ghosh S (1997^c) Ipsilateral cortical connections of area 6 in the cat cerebral cortex. *The Journal of comparative neurology* 388:397-414.
- Gibson AR, Houk JC, Kohlerman NJ (1985) Magnocellular red nucleus activity during different types of limb movement in the macaque monkey. *The Journal of physiology* 358:527-549.
- Giladi N, McMahon D, Przedborski S, Flaster E, Guillory S, Kostic V, Fahn S (1992) Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 42:333-339.
- Goldberg JH, Farries MA, Fee MS (2012) Integration of cortical and pallidal inputs in the basal ganglia-recipient thalamus of singing birds. *J Neurophysiol* 108:1403-1429.
- Goldman-Rakic PS, Selemon LD (1990) New frontiers in basal ganglia research. Introduction. *Trends in neurosciences* 13:241-244.
- Gorska T, Bem T, Majczynski H, Zmyslowski W (1993) Unrestrained walking in cats with partial spinal lesions. *Brain research bulletin* 32:241-249.
- Gossard JP, Brownstone RM, Barajon I, Hultborn H (1994) Transmission in a locomotor-related group Ib pathway from hindlimb extensor muscles in the cat. *Experimental brain research* 98:213-228.
- Grabli D (2017) *Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens : les signes moteurs*. Presse medicale (Paris, France : 1983) 46:187-194.

- Graham Brown T (1911) The Intrinsic Factors in the Act of Progression in the Mammal. *Proc Roy Soc Lond B Biol Sci* 84:308-319.
- Graham Brown T (1914) On the nature of the fundamental activity of the nervous centres; together with an analysis of the conditioning of rhythmic activity in progression, and a theory of the evolution of function in the nervous system. *The Journal of physiology* 48:18-46.
- Grandas F (2011) Hemiballismus. *Handbook of clinical neurology* 100:249-260.
- Graybiel AM (1984) Correspondence between the dopamine islands and striosomes of the mammalian striatum. *Neuroscience* 13:1157-1187.
- Graybiel AM (1990) Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in neurosciences* 13:244-254.
- Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M (1994) The basal ganglia and adaptive motor control. *Science (New York, NY)* 265:1826-1831.
- Grillner S (1976) Some aspect on the descending control of the spinal circuits generating locomotor movements. In: *Neural control of locomotion*. New-york: Plenum Press.
- Grillner S (1981) Control of locomotion in bipeds, tetrapods, and fish. In: *Handbook of physiology- The nervous system* pp 1179-1236: American Physiological Society.
- Grillner S, Zangger P (1975) How detailed is the central pattern generation for locomotion? *Brain research* 88:367-371.
- Grillner S, Rossignol S (1978) On the initiation of the swing phase of locomotion in chronic spinal cats. *Brain research* 146:269-277.
- Grillner S, Zangger P (1979) On the central generation of locomotion in the low spinal cat. *Experimental brain research* 34:241-261.
- Grillner S, Wallen P (1985) Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrates. *Annual review of neuroscience* 8:233-261.
- Grillner S, Robertson B (2015) The basal ganglia downstream control of brainstem motor centres--an evolutionarily conserved strategy. *Current opinion in neurobiology* 33:47-52.

- Grillner S, Robertson B (2016) The Basal Ganglia Over 500 Million Years. *Current biology* : CB 26:R1088-R1100.
- Grillner S, Robertson B, Stephenson-Jones M (2013) The evolutionary origin of the vertebrate basal ganglia and its role in action selection. *The Journal of physiology* 591:5425-5431.
- Grimbergen YA, Munneke M, Bloem BR (2004) Falls in Parkinson's disease. *Current opinion in neurology* 17:405-415.
- Groenewegen HJ, Berendse HW (1994) Anatomical relationship between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat. In: *Motor and cognitive functions of the prefrontal cortex* (Christen SGG-Ra, ed). Berlin: Springer.
- Groenewegen HJ, Berendse HW, Wolters JG, Lohman AH (1990) The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organization. *Progress in brain research* 85:95-116; discussion 116-118.
- Guigon E, Baraduc P, Desmurget M (2007) Computational motor control: redundancy and invariance. *J Neurophysiol* 97:331-347.
- Habib M (2004) Athymhormia and disorders of motivation in Basal Ganglia disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 16:509-524.
- Hallett M, Khoshbin S (1980) A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain : a journal of neurology* 103:301-314.
- Hamada I, DeLong MR (1992) Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in reduced pallidal neuronal activity during active holding. *J Neurophysiol* 68:1859-1866.
- Hamada I, DeLong MR, Mano N (1990) Activity of identified wrist-related pallidal neurons during step and ramp wrist movements in the monkey. *J Neurophysiol* 64:1892-1906.
- Harnois C, Filion M (1982) Pallidofugal projections to thalamus and midbrain: a quantitative antidromic activation study in monkeys and cats. *Experimental brain research* 47:277-285.

- Hasan SS, Robin DW, Szurkus DC, Ashmead DH, Peterson SW, Shiavi RG (1996) Simultaneous measurement of body center of pressure and center of gravity during upright stance. Part I: Methods. *Gait and Posture* 4:1-10.
- Hassler R, Muhs-Clement K (1964) [ARCHITECTONIC CONSTRUCTION OF THE SENSOMOTOR AND PARIETAL CORTEX IN THE CAT]. *J Hirnforsch* 7:377-420.
- Hayashi A, Kagamihara Y, Nakajima Y, Narabayashi H, Okuma Y, Tanaka R (1988) Disorder in reciprocal innervation upon initiation of voluntary movement in patients with Parkinson's disease. *Experimental brain research* 70:437-440.
- Hazrati LN, Parent A (1992) Differential patterns of arborization of striatal and subthalamic fibers in the two pallidal segments in primates. *Brain research* 598:311-315.
- Hedreen JC, DeLong MR (1991) Organization of striatopallidal, striatonigral, and nigrostriatal projections in the macaque. *The Journal of comparative neurology* 304:569-595.
- Heilbronn M, Scholten M, Schlenstedt C, Mancini M, Schollmann A, Cebi I, Potter-Nerger M, Gharabaghi A, Weiss D (2019) Anticipatory postural adjustments are modulated by substantia nigra stimulation in people with Parkinson's disease and freezing of gait. *Parkinsonism & related disorders* 66:34-39.
- Hermann A, Walker RH (2015) Diagnosis and treatment of chorea syndromes. *Current neurology and neuroscience reports* 15:514.
- Hiebert GW, Whelan PJ, Prochazka A, Pearson KG (1996) Contribution of hind limb flexor muscle afferents to the timing of phase transitions in the cat step cycle. *J Neurophysiol* 75:1126-1137.
- Hikosaka O, Sakamoto M, Usui S (1989) Functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements. *J Neurophysiol* 61:780-798.
- Hong S, Hikosaka O (2014) Pedunculopontine tegmental nucleus neurons provide reward, sensorimotor, and alerting signals to midbrain dopamine neurons. *Neuroscience* 282:139-155.
- Hoover JE, Strick PL (1993) Multiple output channels in the basal ganglia. *Science (New York, NY)* 259:819-821.

- Horak FB, Anderson ME (1984) Influence of globus pallidus on arm movements in monkeys. I. Effects of kainic acid-induced lesions. *J Neurophysiol* 52:290-304.
- Horak FB, Macpherson JM (1996) *Postural orientation and equilibrium*: New York: Oxford University Press.
- Horak FB, Esselman P, Anderson ME, Lynch MK (1984^C) The effects of movement velocity, mass displaced, and task certainty on associated postural adjustments made by normal and hemiplegic individuals. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 47:1020-1028.
- Hore J, Vilis T (1980) Arm movement performance during reversible basal ganglia lesions in the monkey. *Experimental brain research* 39:217-228.
- Hoshi E, Shima K, Tanji J (2000) Neuronal activity in the primate prefrontal cortex in the process of motor selection based on two behavioral rules. *J Neurophysiol* 83:2355-2373.
- Houk JC, Barto AG (1995) *A model of how the basal ganglia generate and use neural signals that predict reinforcement*. Boston: The MIT press.
- Houk JC, Gibson AR, Harvey CF, Kennedy PR, van Kan PL (1988) Activity of primate magnocellular red nucleus related to hand and finger movements. *Behavioural brain research* 28:201-206.
- Hyvarinen J (1982) Posterior parietal lobe of the primate brain. *Physiological reviews* 62:1060-1129.
- Iansek R, Porter R (1980) The monkey Globus Pallidus: neuronal discharge properties in relation to movement. *The Journal of physiology* 301:439-455.
- Ilinsky IA, Kultas-Ilinsky K (1987) Sagittal cytoarchitectonic maps of the *Macaca mulatta* thalamus with a revised nomenclature of the motor-related nuclei validated by observations on their connectivity. *The Journal of comparative neurology* 262:331-364.
- Inase M, Buford JA, Anderson ME (1996) Changes in the control of arm position, movement, and thalamic discharge during local inactivation in the Globus Pallidus of the monkey. *J Neurophysiol* 75:1087-1104.

- Ingram W, Ranson SW (1932) EFFECTS OF LESIONS IN THE RED NUCLEI IN CATS. Arch neurol Psychiatry 28:483-512.
- Ioffe ME, Frolov AA, Gahery Y, Frolov AG, Coulmance M, Davydov VI (1982) Biomechanical study of the mechanisms of postural adjustment accompanying learned and induced limb movements in cats and dogs. Acta neurobiologiae experimentalis 42:469-482.
- Jackson A, Crossman AR (1983) Nucleus tegmenti pedunculopontinus: efferent connections with special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. Neuroscience 10:725-765.
- Jacobs JV, Lou JS, Kraakevik JA, Horak FB (2009^b) The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. Neuroscience 164:877-885.
- Jacobs JV, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Stephens M, Horak FB (2009^a) Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. Experimental neurology 215:334-341.
- Jaeger D, Gilman S, Aldridge JW (1993) Primate basal ganglia activity in a precued reaching task: preparation for movement. Experimental brain research 95:51-64.
- Jankowska E, Jukes MG, Lund S, Lundberg A (1967^a) The effect of DOPA on the spinal cord. 6. Half-centre organization of interneurons transmitting effects from the flexor reflex afferents. Acta physiologica Scandinavica 70:389-402.
- Jankowska E, Jukes MG, Lund S, Lundberg A (1967^b) The effect of DOPA on the spinal cord. 5. Reciprocal organization of pathways transmitting excitatory action to alpha motoneurons of flexors and extensors. Acta physiologica Scandinavica 70:369-388.
- Jeljeli M, Strazielle C, Caston J, Lalonde R (1999) Effects of electrolytic lesions of the lateral pallidum on motor coordination, spatial learning, and regional brain variations of cytochrome oxidase activity in rats. Behavioural brain research 102:61-71.
- Jellinger KA (2002) Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. Journal of neural transmission Supplementum:347-376.

- Jiang W, Drew T (1996) Effects of bilateral lesions of the dorsolateral funiculi and dorsal columns at the level of the low thoracic spinal cord on the control of locomotion in the adult cat. I. Treadmill walking. *J Neurophysiol* 76:849-866.
- Jinnai K, Nambu A, Tanibuchi I, Yoshida S (1993) Cerebello- and pallido-thalamic pathways to areas 6 and 4 in the monkey. *Stereotactic and functional neurosurgery* 60:70-79.
- Joel D, Weiner I (1994) The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience* 63:363-379.
- Joel D, Weiner I (1997) The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain research Brain research reviews* 23:62-78.
- Jones EG (2007) *The thalamus, second edition*: Cambridge University Press.
- Jones EG, Powell TP (1970) An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain : a journal of neurology* 93:793-820.
- Jones EG, Coulter JD, Burton H, Porter R (1977) Cells of origin and terminal distribution of corticostriatal fibers arising in the sensory-motor cortex of monkeys. *The Journal of comparative neurology* 173:53-80.
- Josset N, Roussel M, Lemieux M, Lafrance-Zoubga D, Rastqar A, Bretzner F (2018) Distinct Contributions of Mesencephalic Locomotor Region Nuclei to Locomotor Control in the Freely Behaving Mouse. *Current biology : CB* 28:884-901.e883.
- Judaš M, Capanec M, Sedmak G (2012) Brodmann's map of the human cerebral cortex — or Brodmann's maps? *Translational Neuroscience* 3:67-74.
- Kably B, Drew T (1998^a) Corticoreticular pathways in the cat. I. Projection patterns and collaterization. *J Neurophysiol* 80:389-405.
- Kably B, Drew T (1998^b) Corticoreticular pathways in the cat. II. Discharge activity of neurons in area 4 during voluntary gait modifications. *J Neurophysiol* 80:406-424.
- Kalaska JF, Caminiti R, Georgopoulos AP (1983) Cortical mechanisms related to the direction of two-dimensional arm movements: relations in parietal area 5 and comparison with motor cortex. *Experimental brain research* 51:247-260.

- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (2013) Principles of neural science, Fifth Edition. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Kato M, Kimura M (1992) Effects of reversible blockade of basal ganglia on a voluntary arm movement. *J Neurophysiol* 68:1516-1534.
- Kawaguchi Y, Wilson CJ, Augood SJ, Emson PC (1995) Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends in neurosciences* 18:527-535.
- Kemp JM, Powell TP (1971^a) The connexions of the striatum and globus pallidus: synthesis and speculation. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 262:441-457.
- Kemp JM, Powell TP (1971^b) The structure of the caudate nucleus of the cat: light and electron microscopy. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 262:383-401.
- Kim R, Nakano K, Jayaraman A, Carpenter MB (1976) Projections of the globus pallidus and adjacent structures: an autoradiographic study in the monkey. *The Journal of comparative neurology* 169:263-290.
- Kim S, Horak FB, Carlson-Kuhta P, Park S (2009) Postural feedback scaling deficits in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 102:2910-2920.
- Kinnier-Wilson SA (1925) Disorders of motility and tone. *The Lancet Neurology* 1:1-103.
- Kita H (1994) Physiology of two disynaptic pathways from the sensorimotor cortex to the basal ganglia output nuclei. In: *Basal Ganglia IV: New Ideas and Data on Structure and Function* (Percheron G, McKenzie, J.S., Feger, J., ed), pp 263-276. New-york: plenum.
- Krack P, Hariz MI, Baunez C, Guridi J, Obeso JA (2010) Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends in neurosciences* 33:474-484.
- Kravitz AV, Freeze BS, Parker PR, Kay K, Thwin MT, Deisseroth K, Kreitzer AC (2010) Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 466:622-626.

- Krouchev N, Drew T (2013) Motor cortical regulation of sparse synergies provides a framework for the flexible control of precision walking. *Frontiers in computational neuroscience* 7:83.
- Krouchev N, Kalaska JF, Drew T (2006) Sequential activation of muscle synergies during locomotion in the intact cat as revealed by cluster analysis and direct decomposition. *J Neurophysiol* 96:1991-2010.
- Kuo JS, Carpenter MB (1973) Organization of pallidothalamic projections in the rhesus monkey. *The Journal of comparative neurology* 151:201-236.
- Kurata K, Hoffman DS (1994) Differential effects of muscimol microinjection into dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of monkeys. *J Neurophysiol* 71:1151-1164.
- Kuypers HG (1963) THE ORGANIZATION OF THE "MOTOR SYSTEM". *International journal of neurology* 4:78-91.
- Kuypers HG (1982) A new look at the organization of the motor system. *Progress in brain research* 57:381-403.
- Lajoie K, Drew T (2007) Lesions of area 5 of the posterior parietal cortex in the cat produce errors in the accuracy of paw placement during visually guided locomotion. *J Neurophysiol* 97:2339-2354.
- Lamoreaux L (1971) Kinematic measurements in the study of human walking. *Bull Prosthet Res* 15:3-8.
- Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA (2012) Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2:a009621.
- Lavoie B, Parent A (1994^a) Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *The Journal of comparative neurology* 344:210-231.
- Lavoie B, Parent A (1994^b) Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: cholinergic and glutamatergic projections to the substantia nigra. *The Journal of comparative neurology* 344:232-241.

- Lavoie S, Drew T (2002) Discharge characteristics of neurons in the red nucleus during voluntary gait modifications: a comparison with the motor cortex. *J Neurophysiol* 88:1791-1814.
- Lawrence DG, Kuypers HG (1968^a) The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain : a journal of neurology* 91:1-14.
- Lawrence DG, Kuypers HG (1968^b) The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways. *Brain : a journal of neurology* 91:15-36.
- Lee IH, Assad JA (2003) Putaminal activity for simple reactions or self-timed movements. *J Neurophysiol* 89:2528-2537.
- Lemieux M, Bretzner F (2019) Glutamatergic neurons of the gigantocellular reticular nucleus shape locomotor pattern and rhythm in the freely behaving mouse. *PLoS biology* 17:e2003880.
- Lemon RN (1984) *Methods for neuronal recording in conscious animals*. New-York: John Wiley and sons.
- Lemon RN (2008) Descending pathways in motor control. *Annual review of neuroscience* 31:195-218.
- Leonard JA, Arto I, Drew T (2014) Discharge Characteristics of striatal neurons during visually guided locomotion in the cat. In: *Soc Neurosci Abstr* 442.21.
- Lestienne F, Caillier P (1986) Role of the monkey substantia nigra pars reticulata in orienting behaviour and visually triggered arm movements. *Neuroscience letters* 64:109-115.
- Liddell E, Phillips C (1944) Pyramidal section in the cat. *Brain : a journal of neurology* 67:1-9.
- Lu J, Zhu M, Long JA, Zhao W, Senden TJ, Jia L, Qiao T (2012) The earliest known stem-tetrapod from the Lower Devonian of China. *Nature communications* 3:1160.
- Lundberg A (1969) Convergence of excitatory and inhibitory action on interneurons in the spinal cord. *UCLA forum in medical sciences* 11:231-265.

- Lutjens G, Krauss JK, Schwabe K (2011) Lesions of the entopeduncular nucleus in rats prevent apomorphine-induced deficient sensorimotor gating. *Behavioural brain research* 220:281-287.
- MacKay WA, Crammond DJ (1987) Neuronal correlates in posterior parietal lobe of the expectation of events. *Behavioural brain research* 24:167-179.
- MacKinnon CD, Bissig D, Chiusano J, Miller E, Rudnick L, Jager C, Zhang Y, Mille ML, Rogers MW (2007) Preparation of anticipatory postural adjustments prior to stepping. *J Neurophysiol* 97:4368-4379.
- Macpherson JM (1988) Strategies that simplify the control of quadrupedal stance. I. Forces at the ground. *J Neurophysiol* 60:204-217.
- Magarinos-Ascone C, Buno W, Garcia-Austt E (1992) Activity in monkey substantia nigra neurons related to a simple learned movement. *Experimental brain research* 88:283-291.
- Mancini M, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Horak FB (2009) Anticipatory postural adjustments prior to step initiation are hypometric in untreated Parkinson's disease: an accelerometer-based approach. *European journal of neurology* 16:1028-1034.
- Manckoundia P, Mourey F, Pfitzenmeyer P (2008) [Gait and dementias]. *Annales de readaptation et de medecine physique : revue scientifique de la Societe francaise de reeducation fonctionnelle de readaptation et de medecine physique* 51:692-700.
- Marigold DS, Drew T (2011) Contribution of cells in the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion in the cat: effects of temporary visual interruption. *J Neurophysiol* 105:2457-2470.
- Marigold DS, Drew T (2017) Posterior parietal cortex estimates the relationship between object and body location during locomotion. *eLife* 6.
- Marsden CD (1987) What do the basal ganglia tell premotor cortical areas? *Ciba Foundation symposium* 132:282-300.
- Marsden CD, Obeso JA (1994) The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 117 (Pt 4):877-897.

- Massion J (1992) Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination. *Progress in neurobiology* 38:35-56.
- Massion J, Alexandrov A, Frolov A (2007) Why and how are posture and movement coordinated? *Progress in brain research* 143:13-27.
- Massion J, Viallet F, Massarino R, Khalil R (1989) [The supplementary motor area is implicated in the coordination between posture and movement in man]. *Comptes rendus de l'Academie des sciences Serie III, Sciences de la vie* 308:417-423.
- Matell MS, Meck WH, Nicolelis MA (2003) Interval timing and the encoding of signal duration by ensembles of cortical and striatal neurons. *Behavioral neuroscience* 117:760-773.
- Matsumura M, Nambu A, Yamaji Y, Watanabe K, Imai H, Inase M, Tokuno H, Takada M (2000) Organization of somatic motor inputs from the frontal lobe to the pedunculopontine tegmental nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience* 98:97-110.
- Matsuyama K, Drew T (1997) Organization of the projections from the pericruciate cortex to the pontomedullary brainstem of the cat: a study using the anterograde tracer Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *The Journal of comparative neurology* 389:617-641.
- Matsuyama K, Drew T (2000^a) Vestibulospinal and reticulospinal neuronal activity during locomotion in the intact cat. I. Walking on a level surface. *J Neurophysiol* 84:2237-2256.
- Matsuyama K, Drew T (2000^b) Vestibulospinal and reticulospinal neuronal activity during locomotion in the intact cat. II. Walking on an inclined plane. *J Neurophysiol* 84:2257-2276.
- Matsuyama K, Mori F, Nakajima K, Drew T, Aoki M, Mori S (2004) Locomotor role of the corticoreticular-reticulospinal-spinal interneuronal system. *Progress in brain research* 143:239-249.
- Mazzone P, Sposato S, Insola A, Dilazzaro V, Scarnati E (2008) Stereotactic surgery of nucleus tegmenti pedunculopontine [corrected]. *British journal of neurosurgery* 22 Suppl 1:S33-40.

- Mazzoni P, Hristova A, Krakauer JW (2007) Why don't we move faster? Parkinson's disease, movement vigor, and implicit motivation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27:7105-7116.
- McVea DA, Pearson KG (2006) Long-lasting memories of obstacles guide leg movements in the walking cat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26:1175-1178.
- McVea DA, Pearson KG (2009^a) Object avoidance during locomotion. *Advances in experimental medicine and biology* 629:293-315.
- McVea DA, Taylor AJ, Pearson KG (2009^b) Long-lasting working memories of obstacles established by foreleg stepping in walking cats require area 5 of the posterior parietal cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29:9396-9404.
- Meck WH (2005) Neuropsychology of timing and time perception. *Brain and cognition* 58:1-8.
- Mena-Segovia J, Micklem BR, Nair-Roberts RG, Ungless MA, Bolam JP (2009) GABAergic neuron distribution in the pedunculopontine nucleus defines functional subterritories. *The Journal of comparative neurology* 515:397-408.
- Middleton FA, Strick PL (2000a) Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain and cognition* 42:183-200.
- Middleton FA, Strick PL (2000b) Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain research Brain research reviews* 31:236-250.
- Mink JW (1996) The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in neurobiology* 50:381-425.
- Mink JW, Thach WT (1991^a) Basal ganglia motor control. I. Nonexclusive relation of pallidal discharge to five movement modes. *J Neurophysiol* 65:273-300.
- Mink JW, Thach WT (1991^b) Basal ganglia motor control. II. Late pallidal timing relative to movement onset and inconsistent pallidal coding of movement parameters. *J Neurophysiol* 65:301-329.

- Mink JW, Thach WT (1991^c) Basal ganglia motor control. III. Pallidal ablation: normal reaction time, muscle cocontraction, and slow movement. *J Neurophysiol* 65:330-351.
- Mishkin M, Ungerleider L, Macko K (1983) Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in neurosciences* 6.
- Mitani A, Ito K, Hallanger AE, Wainer BH, Kataoka K, McCarley RW (1988) Cholinergic projections from the laterodorsal and pedunclopontine tegmental nuclei to the pontine gigantocellular tegmental field in the cat. *Brain research* 451:397-402.
- Mitchell SJ, Richardson RT, Baker FH, DeLong MR (1987) The primate globus pallidus: neuronal activity related to direction of movement. *Experimental brain research* 68:491-505.
- Moersch FP (1939) Hemiballismus A clinicopathologic study. *Arch NeurPsych* 41:365-372.
- Moll L, Kuypers HG (1977) Premotor cortical ablations in monkeys: contralateral changes in visually guided reaching behavior. *Science (New York, NY)* 198:317-319.
- Monakow KH, Akert K, Kunzle H (1978) Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Experimental brain research* 33:395-403.
- Moreau C, Cantiniaux S, Delval A, Defebvre L, Azulay JP (2010) [Gait disorders in Parkinson's disease: and pathophysiological approaches]. *Revue neurologique* 166:158-167.
- Mori S (1987) Integration of posture and locomotion in acute decerebrate cats and in awake, freely moving cats. *Progress in neurobiology* 28:161-195.
- Mori S, Sakamoto T, Ohta Y, Takakusaki K, Matsuyama K (1989) Site-specific postural and locomotor changes evoked in awake, freely moving intact cats by stimulating the brainstem. *Brain research* 505:66-74.
- Morris M, Ianssek R, Matyas T, Summers J (1998) Abnormalities in the stride length-cadence relation in parkinsonian gait. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 13:61-69.

- Morris ME, Ianssek R, Matyas TA, Summers JJ (1994a) Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 57:1532-1534.
- Morris ME, Ianssek R, Matyas TA, Summers JJ (1994b) The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 117 (Pt 5):1169-1181.
- Mouchnino L, Aurenty R, Massion J, Pedotti A (1992) Coordination between equilibrium and head-trunk orientation during leg movement: a new strategy build up by training. *J Neurophysiol* 67:1587-1598.
- Mullie Y, Arto I, Yahiaoui N, Drew T (2020) Contribution of the entopeduncular nucleus and the globus pallidus to the control of locomotion and visually-guided gait modifications in the cat, accepted for publication. *cerebral cortex*.
- Mussen AT (1927) Experimental Investigations on the Cerebellum. *Brain, behavior and evolution* 50:313.
- Nakajima T, Fortier-Lebel N, Drew T (2019) Premotor Cortex Provides a Substrate for the Temporal Transformation of Information During the Planning of Gait Modifications. *Cerebral cortex* (New York, NY : 1991).
- Nambu A (2004) A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Progress in brain research* 143:461-466.
- Nambu A (2011) Somatotopic organization of the primate Basal Ganglia. *Frontiers in neuroanatomy* 5:26.
- Nambu A, Yoshida S, Jinnai K (1990) Discharge patterns of pallidal neurons with input from various cortical areas during movement in the monkey. *Brain research* 519:183-191.
- Nambu A, Yoshida S, Jinnai K (1991) Movement-related activity of thalamic neurons with input from the globus pallidus and projection to the motor cortex in the monkey. *Experimental brain research* 84:279-284.
- Nambu A, Tokuno H, Takada M (2002^a) Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience research* 43:111-117.
- Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H (1996) Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map

- transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16:2671-2683.
- Nambu A, Tokuno H, Inase M, Takada M (1997) Corticosubthalamic input zones from forelimb representations of the dorsal and ventral divisions of the premotor cortex in the macaque monkey: comparison with the input zones from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *Neuroscience letters* 239:13-16.
- Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, Ikeuchi Y, Hasegawa N (2000) Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 84:289-300.
- Narayanan S, Thirumalai V (2019) Contributions of the Cerebellum for Predictive and Instructional Control of Movement. *Current opinion in physiology* 8:146-151.
- Nashner LM (1977) Fixed patterns of rapid postural responses among leg muscles during stance. *Experimental brain research* 30:13-24.
- Nashner LM, Forssberg H (1986) Phase-dependent organization of postural adjustments associated with arm movements while walking. *J Neurophysiol* 55:1382-1394.
- Nauta HJ, Cole M (1978) Efferent projections of the subthalamic nucleus: an autoradiographic study in monkey and cat. *The Journal of comparative neurology* 180:1-16.
- Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A (2011) Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *The Lancet Neurology* 10:734-744.
- Obeso JA, Lanciego JL (2011) Past, present, and future of the pathophysiological model of the Basal Ganglia. *Frontiers in neuroanatomy* 5:39.
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, Rodriguez M (2008) Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23 Suppl 3:S548-559.
- Okuma Y (2006) Freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of neurology* 253 Suppl 7:Vii27-32.

- Orcioli-Silva D, Barbieri FA, Simieli L, Vitorio R, Santos P, Beretta VS, Gobbi LTB (2017) Walking behavior over multiple obstacles in people with Parkinson's disease. *Gait & posture* 58:510-515.
- Orlovskii GN (1970) [Work of reticulo-spinal neurons during locomotion]. *Biofizika* 15:728-737.
- Orlovsky GN (1972^a) The effect of different descending systems on flexor and extensor activity during locomotion. *Brain research* 40:359-371.
- Orlovsky GN (1972^b) Activity of vestibulospinal neurons during locomotion. *Brain research* 46:85-98.
- Orlovsky GN (1972^c) Activity of rubrospinal neurons during locomotion. *Brain research* 46:99-112.
- Orlovsky GN, Deliagina TG, Grillner S (1999) *Neuronal control of Locomotion From mollusc to Man*. New-York: Oxford University Press.
- Pandya DN, Seltzer B (1982) Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *The Journal of comparative neurology* 204:196-210.
- Paradiso G, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE, Chen R (2003) Involvement of the human subthalamic nucleus in movement preparation. *Neurology* 61:1538-1545.
- Parent A (1990) Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in neurosciences* 13:254-258.
- Parent A, Smith Y (1987) Organization of efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as revealed by retrograde labeling methods. *Brain research* 436:296-310.
- Parent A, Hazrati LN (1993) Anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia. *Trends in neurosciences* 16:111-116.
- Parent A, Hazrati LN (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain research Brain research reviews* 20:91-127.
- Parent A, Pare D, Smith Y, Steriade M (1988) Basal forebrain cholinergic and noncholinergic projections to the thalamus and brainstem in cats and monkeys. *The Journal of comparative neurology* 277:281-301.

- Parent A, Smith Y, Filion M, Dumas J (1989) Distinct afferents to internal and external pallidal segments in the squirrel monkey. *Neuroscience letters* 96:140-144.
- Parent M, Levesque M, Parent A (2001) Two types of projection neurons in the internal pallidum of primates: single-axon tracing and three-dimensional reconstruction. *The Journal of comparative neurology* 439:162-175.
- Pasquereau B, Nadjar A, Arkadir D, Bezdard E, Goillandeau M, Bioulac B, Gross CE, Boraud T (2007) Shaping of motor responses by incentive values through the basal ganglia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27:1176-1183.
- Patla A (2003) Strategies for dynamic stability during adaptive human locomotion. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 22:48-52.
- Pearson KG (2008) Role of sensory feedback in the control of stance duration in walking cats. *Brain research reviews* 57:222-227.
- Pearson KG, Rossignol S (1991) Fictive motor patterns in chronic spinal cats. *J Neurophysiol* 66:1874-1887.
- Pearson KG, Misiaszek JE, Fouad K (1998) Enhancement and resetting of locomotor activity by muscle afferents. *Annals of the New York Academy of Sciences* 860:203-215.
- Pearson KG, Fouad K, Misiaszek JE (1999) Adaptive changes in motor activity associated with functional recovery following muscle denervation in walking cats. *J Neurophysiol* 82:370-381.
- Percheron G, Filion M (1991) Parallel processing in the basal ganglia: up to a point. *Trends in neurosciences* 14:55-59.
- Percheron G, Yelnik J, Francois C (1984) The Primate Striato-Pallido-Nigral System: An Integrative System for Cortical Information. In: *The Basal Ganglia. Advances in Behavioral Biology* (J.S. IM, R.E. K, (eds) WLN, eds). Boston, MA: Springer.
- Perreault MC, Drew T, Rossignol S (1993) Activity of medullary reticulospinal neurons during fictive locomotion. *J Neurophysiol* 69:2232-2247.
- Perreault MC, Rossignol S, Drew T (1994) Microstimulation of the medullary reticular formation during fictive locomotion. *J Neurophysiol* 71:229-245.

- Perrot O, Laroche D, Pozzo T, Marie C (2009) Quantitative assessment of stereotyped and challenged locomotion after lesion of the striatum: a 3D kinematic study in rats. *PLoS one* 4:e7616.
- Person AL, Perkel DJ (2005) Unitary IPSPs drive precise thalamic spiking in a circuit required for learning. *Neuron* 46:129-140.
- Pfann KD, Buchman AS, Comella CL, Corcos DM (2001) Control of movement distance in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 16:1048-1065.
- Pons TP, Kaas JH (1986) Corticocortical connections of area 2 of somatosensory cortex in macaque monkeys: a correlative anatomical and electrophysiological study. *The Journal of comparative neurology* 248:313-335.
- Popovic M, Pappas IPI, Nakazawa K, Keller T, Morari M, Dietz V (2000) Stability criterion for controlling standing in able-bodied subjects. *Journal of biomechanics* 33:1359-1368.
- Prentice SD, Drew T (2001) Contributions of the reticulospinal system to the postural adjustments occurring during voluntary gait modifications. *Journal of Neurophysiology* 85:679-698.
- Puelles L, Harrison M, Paxinos G, Watson C (2013) A developmental ontology for the mammalian brain based on the prosomeric model. *Trends in neurosciences* 36:570-578.
- Purdon Martin J (1927) Hemichorea resulting from a local lesion of the brain (The syndrome of the body of Luys). *Brain : a journal of neurology* 50:637-651.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A-S, McNamara JO, Williams SM (2004) *Neuroscience*, 3rd ed. Sunderland, MA, US: Sinauer Associates.
- Ragsdale CW, Jr., Graybiel AM (1988) Fibers from the basolateral nucleus of the amygdala selectively innervate striosomes in the caudate nucleus of the cat. *The Journal of comparative neurology* 269:506-522.
- Rho MJ, Cabana T, Drew T (1997) Organization of the projections from the pericruciate cortex to the pontomedullary reticular formation of the cat: a quantitative retrograde tracing study. *The Journal of comparative neurology* 388:228-249.

- Rho MJ, Lavoie S, Drew T (1999) Effects of red nucleus microstimulation on the locomotor pattern and timing in the intact cat: a comparison with the motor cortex. *J Neurophysiol* 81:2297-2315.
- Ribak CE, Vaughn JE, Roberts E (1979) The GABA neurons and their axon terminals in rat corpus striatum as demonstrated by GAD immunocytochemistry. *The Journal of comparative neurology* 187:261-283.
- Riehle A, Requin J (1989) Monkey primary motor and premotor cortex: single-cell activity related to prior information about direction and extent of an intended movement. *J Neurophysiol* 61:534-549.
- Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S (2014) Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. *Physiological reviews* 94:655-706.
- Rizzolatti G, Gentilucci M, Camarda RM, Gallese V, Luppino G, Matelli M, Fogassi L (1990) Neurons related to reaching-grasping arm movements in the rostral part of area 6 (area 6a beta). *Experimental brain research* 82:337-350.
- Robertson B, Kardamakis A, Capantini L, Perez-Fernandez J, Suryanarayana SM, Wallen P, Stephenson-Jones M, Grillner S (2014) The lamprey blueprint of the mammalian nervous system. *Progress in brain research* 212:337-349.
- Rocchi L, Chiari L, Cappello A, Gross A, Horak FB (2004) Comparison between subthalamic nucleus and globus pallidus internus stimulation for postural performance in Parkinson's disease. *Gait & posture* 19:172-183.
- Rogers MW, Kennedy R, Palmer S, Pawar M, Reising M, Martinez KM, Simuni T, Zhang Y, MacKinnon CD (2011) Postural preparation prior to stepping in patients with Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 106:915-924.
- Rolland AS, Karachi C, Muriel MP, Hirsch EC, Francois C (2011) Internal pallidum and substantia nigra control different parts of the mesopontine reticular formation in primate. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26:1648-1656.

- Romo R, Scarnati E, Schultz W (1992) Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. II. Movement-related activity in the anterior striatum. *Experimental brain research* 91:385-395.
- Rossignol S (1996) Neural control of stereotypic limb movements. In: *Handbook of physiology* (Shepherd JT, Rowell LB, eds), pp 173-216.
- Rossignol S, Dubuc R, Gossard JP (2006) Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. *Physiological reviews* 86:89-154.
- Routtenberg A, Sloan M (1972) Self-stimulation in the frontal cortex of *Rattus norvegicus*. *Behavioral biology* 7:567-572.
- Rouzaire-Dubois B, Hammond C, Hamon B, Feger J (1980) Pharmacological blockade of the globus pallidus-induced inhibitory response of subthalamic cells in the rat. *Brain research* 200:321-329.
- Ryczko D, Dubuc R (2013) The multifunctional mesencephalic locomotor region. *Current pharmaceutical design* 19:4448-4470.
- Sadikot AF, Parent A, Smith Y, Bolam JP (1992) Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a light and electron microscopic study of the thalamostriatal projection in relation to striatal heterogeneity. *The Journal of comparative neurology* 320:228-242.
- Sakai ST, Inase M, Tanji J (2002) The relationship between MI and SMA afferents and cerebellar and pallidal efferents in the macaque monkey. *Somatosensory & motor research* 19:139-148.
- Salamone JD, Correa M, Farrar AM, Nunes EJ, Pardo M (2009) Dopamine, behavioral economics, and effort. *Frontiers in behavioral neuroscience* 3:13.
- Sales-Carbonell C, Taouali W, Khalki L, Pasquet MO, Petit LF, Moreau T, Rueda-Orozco PE, Robbe D (2018) No Discrete Start/Stop Signals in the Dorsal Striatum of Mice Performing a Learned Action. *Current biology* : CB 28:3044-3055.e3045.
- Schepens B, Drew T (2003) Strategies for the Integration of Posture and Movement during Reaching in the Cat. *Journal of Neurophysiology* 90:3066-3086.

- Schepens B, Drew T (2004) Independent and convergent signals from the pontomedullary reticular formation contribute to the control of posture and movement during reaching in the cat. *Journal of Neurophysiology* 92:2217-2238.
- Schepens B, Drew T (2006) Descending signals from the pontomedullary reticular formation are bilateral, asymmetric, and gated during reaching movements in the cat. *Journal of Neurophysiology* 96:2229-2252.
- Schepens B, Stapley P, Drew T (2008) Neurons in the pontomedullary reticular formation signal posture and movement both as an integrated behavior and independently. *Journal of Neurophysiology* 100:2235-2253.
- Schmidt L, d'Arc BF, Lafargue G, Galanaud D, Czernecki V, Grabli D, Schupbach M, Hartmann A, Levy R, Dubois B, Pessiglione M (2008) Disconnecting force from money: effects of basal ganglia damage on incentive motivation. *Brain : a journal of neurology* 131:1303-1310.
- Schultz W (2004) Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Current opinion in neurobiology* 14:139-147.
- Schultz W, Romo R (1988) Neuronal activity in the monkey striatum during the initiation of movements. *Experimental brain research* 71:431-436.
- Schultz W, Romo R (1992) Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. I. Preparatory activity in the anterior striatum. *Experimental brain research* 91:363-384.
- Schwab BC, Kase D, Zimnik A, Rosenbaum R, Rubin JE, Turner RS (2019) Weak modulation of thalamic discharge by basal ganglia output in association with a reaching task. *bioRxiv:546598*.
- Schwarz M, Sontag KH, Wand P (1984) Sensory-motor processing in substantia nigra pars reticulata in conscious cats. *The Journal of physiology* 347:129-147.
- Sebille SB, Belaid H, Philippe AC, Andre A, Lau B, Francois C, Karachi C, Bardinet E (2017) Anatomical evidence for functional diversity in the mesencephalic locomotor region of primates. *NeuroImage* 147:66-78.

- Selemon LD, Goldman-Rakic PS (1985) Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 5:776-794.
- Shadmehr R, Krakauer JW (2008) A computational neuroanatomy for motor control. *Experimental brain research* 185:359-381.
- Sherrington CS (1910^a) Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *The Journal of physiology* 40:28-121.
- Sherrington CS (1910^b) Remarks on the reflex mechanism of the step. *Brain : a journal of neurology* 33:1-25.
- Shi LH, Luo F, Woodward DJ, Chang JY (2004) Neural responses in multiple basal ganglia regions during spontaneous and treadmill locomotion tasks in rats. *Experimental brain research* 157:303-314.
- Shik ML, Severin FV, Orlovskii GN (1966) [Control of walking and running by means of electric stimulation of the midbrain]. *Biofizika* 11:659-666.
- Shik ML, Severin FV, Orlovsky GN (1969) Control of walking and running by means of electrical stimulation of the mesencephalon. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 26:549.
- Shima K, Tanji J (2000) Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements. *J Neurophysiol* 84:2148-2160.
- Shimamura M, Kogure I (1983) Discharge patterns of reticulospinal neurons corresponding with quadrupedal leg movements in thalamic cats. *Brain research* 260:27-34.
- Shink E, Sidibe M, Smith Y (1997) Efferent connections of the internal globus pallidus in the squirrel monkey: II. Topography and synaptic organization of pallidal efferents to the pedunculopontine nucleus. *The Journal of comparative neurology* 382:348-363.
- Shink E, Bevan MD, Bolam JP, Smith Y (1996) The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience* 73:335-357.
- Smith AD, Bolam JP (1990) The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends in neurosciences* 13:259-265.

- Smith Y, Parent A (1986) Differential connections of caudate nucleus and putamen in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Neuroscience* 18:347-371.
- Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP (1998) Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86:353-387.
- Smith Y, Raju D, Nanda B, Pare JF, Galvan A, Wichmann T (2009) The thalamostriatal systems: anatomical and functional organization in normal and parkinsonian states. *Brain research bulletin* 78:60-68.
- Sofuwa O, Nieuwboer A, Desloovere K, Willems AM, Chavret F, Jonkers I (2005) Quantitative gait analysis in Parkinson's disease: comparison with a healthy control group. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 86:1007-1013.
- Spraker MB, Yu H, Corcos DM, Vaillancourt DE (2007) Role of individual basal ganglia nuclei in force amplitude generation. *J Neurophysiol* 98:821-834.
- Stephenson-Jones M, Samuelsson E, Ericsson J, Robertson B, Grillner S (2011) Evolutionary conservation of the basal ganglia as a common vertebrate mechanism for action selection. *Current biology* : CB 21:1081-1091.
- Steriade M, Pare D, Parent A, Smith Y (1988) Projections of cholinergic and non-cholinergic neurons of the brainstem core to relay and associational thalamic nuclei in the cat and macaque monkey. *Neuroscience* 25:47-67.
- Sterio D, Beric A, Dogali M, Fazzini E, Alfaro G, Devinsky O (1994) Neurophysiological properties of pallidal neurons in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 35:586-591.
- Strick PL, Kim CC (1978) Input to primate motor cortex from posterior parietal cortex (area 5). I. Demonstration by retrograde transport. *Brain research* 157:325-330.
- Strick PL, Dum RP, Mushiake H (1995) Basal Ganglia 'Loops' with the Cerebral Cortex. In: *In: Functions of the Cortico-Basal Ganglia Loop* (pp. 106–124): Springer Japan.
- Striedter GF (2005) *Principles of brain evolution*. Sunderland, MA, US: Sinauer Associates.
- Suarez JI, Metman LV, Reich SG, Dougherty PM, Hallett M, Lenz FA (1997) Pallidotomy for hemiballismus: efficacy and characteristics of neuronal activity. *Annals of neurology* 42:807-811.

- Sugimoto T, Hattori T (1983^a) Confirmation of thalamosubthalamic projections by electron microscopic autoradiography. *Brain research* 267:335-339.
- Sugimoto T, Hattori T, Mizuno N, Itoh K, Sato M (1983^b) Direct projections from the centre median-parafascicular complex to the subthalamic nucleus in the cat and rat. *The Journal of comparative neurology* 214:209-216.
- Takakusaki K (2017) Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *Journal of movement disorders* 10:1-17.
- Takakusaki K, Chiba R, Nozu T, Okumura T (2016) Brainstem control of locomotion and muscle tone with special reference to the role of the mesopontine tegmentum and medullary reticulospinal systems. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 123:695-729.
- Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T (2003) Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience* 119:293-308.
- Tanabe LM, Kim CE, Alagem N, Dauer WT (2009) Primary dystonia: molecules and mechanisms. *Nature reviews Neurology* 5:598-609.
- Taylor W, Faisal A (2011) Does the cost function of human motor control depend on the internal metabolic state? *BMC neuroscience* 12.
- Thobois S, Ballanger B, Baraduc P, Le Bars D, Lavenne F, Broussolle E, Desmurget M (2007) Functional anatomy of motor urgency. *NeuroImage* 37:243-252.
- Thura D, Cisek P (2017) The Basal Ganglia Do Not Select Reach Targets but Control the Urgency of Commitment. *Neuron* 95:1160-1170.e1165.
- Thura D, Beauregard-Racine J, Fradet CW, Cisek P (2012) Decision making by urgency gating: theory and experimental support. *J Neurophysiol* 108:2912-2930.
- Turner RS, Anderson ME (1997) Pallidal discharge related to the kinematics of reaching movements in two dimensions. *J Neurophysiol* 77:1051-1074.

- Turner RS, DeLong MR (2000) Corticostriatal activity in primary motor cortex of the macaque. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:7096-7108.
- Turner RS, Anderson ME (2005) Context-dependent modulation of movement-related discharge in the primate globus pallidus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25:2965-2976.
- Turner RS, Desmurget M (2010) Basal ganglia contributions to motor control: a vigorous tutor. *Current opinion in neurobiology* 20:704-716.
- Turner RS, Desmurget M, Grethe J, Crutcher MD, Grafton ST (2003) Motor subcircuits mediating the control of movement extent and speed. *J Neurophysiol* 90:3958-3966.
- Viala D, Vidal C (1978) Evidence for distinct spinal locomotion generators supplying respectively fore- and hindlimbs in the rabbit. *Brain research* 155:182-186.
- Viallet F, Massion J, Massarino R, Khalil R (1992) Coordination between posture and movement in a bimanual load lifting task: putative role of a medial frontal region including the supplementary motor area. *Experimental brain research* 88:674-684.
- Vidal C, Viala D, Buser P (1979) Central locomotor programming in the rabbit. *Brain research* 168:57-73.
- Vonsattel JP (2008) Huntington disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta neuropathologica* 115:55-69.
- Wakabayashi K, Hansen LA, Masliah E (1995) Cortical Lewy body-containing neurons are pyramidal cells: laser confocal imaging of double-immunolabeled sections with anti-ubiquitin and SMI32. *Acta neuropathologica* 89:404-408.
- Wang HL, Morales M (2009) Pedunclopontine and laterodorsal tegmental nuclei contain distinct populations of cholinergic, glutamatergic and GABAergic neurons in the rat. *The European journal of neuroscience* 29:340-358.
- Watson GDR, Hughes RN, Petter EA, Yin HH (2019) A diencephalic pathway for movement initiation and rescue of Parkinsonian symptoms. *bioRxiv:395277*.

- Wenger KK, Musch KL, Mink JW (1999) Impaired reaching and grasping after focal inactivation of Globus Pallidus pars interna in the monkey. *J Neurophysiol* 82:2049-2060.
- Whelan PJ, Hiebert GW, Pearson KG (1995^a) Stimulation of the group I extensor afferents prolongs the stance phase in walking cats. *Experimental brain research* 103:20-30.
- Whelan PJ, Hiebert GW, Pearson KG (1995^b) Plasticity of the extensor group I pathway controlling the stance to swing transition in the cat. *J Neurophysiol* 74:2782-2787.
- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR (1994) The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 72:494-506.
- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR (2017) Basal ganglia, movement disorders and deep brain stimulation: advances made through non-human primate research. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996).
- Wickens J (1997) Basal Ganglia: Structure and Computations. *Network: Computation in Neural Network* 8:R77-R109.
- Winter DA (1991) *The biomechanics and motor control of human gait: Normal, Elderly and pathological*. Waterloo: University of Waterloo Press.
- Winter DA (1995) Human balance and posture in standing and walking. *Gait & posture* 3:193-214.
- Wise SP, Mauritz KH (1985) Set-related neuronal activity in the premotor cortex of rhesus monkeys: effects of changes in motor set. *Proceedings of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 223:331-354.
- Wise SP, Kurata K (1989) Set-related activity in the premotor cortex of rhesus monkeys: effect of triggering cues and relatively long delay intervals. *Somatosensory & motor research* 6:455-476.
- Yahiaoui N, Mullie Y, drew T (2017) Characteristics of neural activity in the subthalamic nucleus during unobstructed visually-guided locomotion in the awake intact cat In: *Can Assoc Neurosci* 2-D-157.

- Yakovenko S, Drew T (2009) A motor cortical contribution to the anticipatory postural adjustments that precede reaching in the cat. *Journal of Neurophysiology* 102:853-874.
- Yamawaki N, Shepherd GM (2015) Synaptic circuit organization of motor corticothalamic neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 35:2293-2307.
- Yanagihara D, Udo M, Kondo I, Yoshida T (1993) A new learning paradigm: adaptive changes in interlimb coordination during perturbed locomotion in decerebrate cats. *Neuroscience research* 18:241-244.
- Yelnik J, Damier P, Bejjani BP, Francois C, Gervais D, Dormont D, Arnulf I, A MB, Cornu P, Pidoux B, Agid Y (2000) Functional mapping of the human globus pallidus: contrasting effect of stimulation in the internal and external pallidum in Parkinson's disease. *Neuroscience* 101:77-87.
- Yoshida S, Nambu A, Jinnai K (1993) The distribution of the globus pallidus neurons with input from various cortical areas in the monkeys. *Brain research* 611:170-174.
- Yu J, Eidelberg E (1981) Effects of vestibulospinal lesions upon locomotor function in cats. *Brain research* 220:179-183.
- Zehr EP, Stein RB (1999) What functions do reflexes serve during human locomotion? *Progress in neurobiology* 58:185-205.
- Zimnik A, Turner R (2015) Basal ganglia output is not the determinant of movement-related activity in the pallidal-recipient thalamus. In: *Society for Neuroscience (Neuroscience Sf, ed). Chicago, IL, USA.*