

Université de Montréal

CONTRÔLE SUPRASPINAL DU RÉSEAU LOCOMOTEUR EXTENSOGÈNE
CHEZ LE CHAT

par

Hugues Leblond

Département de Physiologie
Faculté de Médecine

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

Juin 2000

©Hugues Leblond 2000



W

4

U58

2000

v. 070

LEONIDIL SILVARIANU BUREȘTIU LIXIDOTERIEI ESTERKALIE
CETILICAT

18/10/2000

18/10/2000

18/10/2000



18/10/2000

Université de Montréal
Faculté des Études Supérieures

Cette thèse intitulée:

Contrôle supraspinal du réseau locomoteur extensogène chez le chat

Présentée par:

Hugues Leblond

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Président-rapporteur	CASTELLUCCI, VINCENT
Directeur de recherche	GOSSARD, JEAN-PIERRE
Codirecteur	ROSSIGNOL, SERGE
Membre du jury	DREW, TREVOR BERNARD
Examineur externe	CABELGUEN, JEAN-MARIE
Représentante du Doyen de la FES	CHAPMAN, C. ELAINE

Thèse acceptée le: _____

Sommaire

Le contrôle de la locomotion découle d'une interaction complexe entre les signaux provenant des structures supraspinales et la rétroaction sensorielle provenant des membres. Le but de notre projet est d'étudier la convergence des commandes supraspinales et des signaux sensoriels sur des réseaux d'interneurones spinaux jouant un rôle crucial dans la phase d'appui du cycle de marche. L'ensemble des données suggère que ces interneurones reçoivent 1) les signaux de mise en charge des muscles extenseurs par l'intermédiaire de leurs afférences du groupe I et 2) les influences provenant des afférences controlatérales du réflexe de flexion (coFRAs). Cette étude nous permettra de mieux comprendre le fonctionnement et la connectivité du réseau interneuronal responsable des activités de la phase d'appui (réseau extensogène).

Spécifiquement, nous avons évalué la convergence des voies vestibulospinale (noyau vestibulaire latéral), réticulospinales (faisceau longitudinal médian) et corticospinales (voies pyramidales) sur le réseau extensogène par la technique de facilitation spatiale dans des motoneurones lombosacrés enregistrés intracellulairement chez les chats décérébrés et curarisés. La transmission à travers le réseau extensogène n'apparaît que lors de la locomotion et se manifeste par le renversement de l'inhibition autogénétique Ib en une excitation polysynaptique dans les motoneurones extenseurs suite à l'administration de Nialamide et L-Dihydroxyphenylalanine. Dans ces conditions, la voie supraspinale choisie a été stimulée en alternance ou en combinaison avec les afférences du groupe I des extenseurs ou les coFRAs. Il y a convergence interneuronale lorsque l'amplitude des potentiels post-synaptiques excitateurs (EPSPs) évoqués par les stimulations combinées est

plus grande que la somme algébrique de l'amplitude des EPSPs évoqués par les stimulations individuelles.

Nos résultats révèlent que la voie vestibulospinale latérale, les voies réticulospinales et corticospinales convergent tous (100% des tests) sur des interneurons communs aux afférences coFRAs et sont capables de réinitier le rythme locomoteur en extension. Ceci indique que les voies vestibulo-, réticulo- et corticospinales projettent tous sur le réseau extensogène. Nos résultats montrent aussi une convergence entre les afférences de groupe I des extenseurs et les voies réticulospinales (69% des tests) et les voies pyramidales (51% des tests). Toutefois, aucune facilitation spatiale entre la voie vestibulospinale latérale et les afférences du groupe I des extenseurs n'a été observée. Ces résultats surprenants nous forcent à réviser la connectivité du réseau extensogène. Ils démontrent en effet que les interneurons contactés par les afférences coFRAs qui composent ce réseau sont divisés en deux populations distinctes: la première est contactée par les afférences du groupe I des extenseurs et les afférences réticulospinales et corticospinales alors que la seconde est contactée uniquement par les afférences vestibulospinales.

Les résultats suggèrent d'une part, que la formation réticulée et le cortex moteur peuvent interagir avec les signaux de mise en charge afin de contrôler le niveau d'activité générée lors de la phase d'appui et d'autre part, que le noyau vestibulaire latéral a la possibilité d'ajuster cette activité de manière tout à fait indépendante. On peut donc supposer que ces deux systèmes parallèles pourraient permettre l'imposition de corrections posturales évoquées par le système vestibulaire à l'activité des muscles extenseurs au cours de la phase d'appui.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire	i
Table des matières	v
Liste des figures	ix
Remerciements	x
Dédicace	xii
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
Introduction	1
Notion du cycle locomoteur et d'activités musculaires	3
Genèse centrale des patrons locomoteurs	8
Chats spinaux et locomotion	8
Locomotion fictive	10
Rôle des afférences périphériques dans le contrôle de la locomotion	13
Système nerveux périphérique somatique: anatomie	14
Les efférences	15
Les afférences musculaire	16
Réflexes somatiques spinaux	18
Afférences primaires Ia : Réflexe d'étirement et inhibition réciproque	19
Afférences Ib: Inhibition non-réciproque	22
Afférences FRA: réflexes polysynaptiques de flexion-extension	26
Circuits polysynaptiques excitateurs.....	30
Contrôle supraspinal de la locomotion	37
Formation réticulée, MLF et voies réticulospinales	38
Voies réticulospinales: Initiation de la locomotion.....	40
Voies réticulospinales: Effet sur les patrons locomoteurs	42

NVL et voie vestibulospinale latérale.....	44
PYR et voies corticospinales	48
Voie finale de la motricité: les motoneurones, propriétés intrinsèques	54
Patrons de convergence: technique de facilitation spatiale.....	56
Hypothèse de travail et projet de recherche suggéré	60

ARTICLE 1

Supraspinal and segmental signals can be transmitted through separate spinal cord pathways to enhance locomotor activity in extensor muscles in the cat.....	61
Abstract.....	62
Introduction.....	64
Methods.....	66
Results	69
Discussion.....	72
Acknowledgements	75
References.....	76
Figure Legends	79

ARTICLE 2

Vestibulo- and reticulospinal control of the extensor half-centre in locomotion	82
Introduction.....	83
Methods.....	83
Results and Discussion.....	84
References.....	85
Figure legends.....	87

ARTICLE 3**Bulbospinal control of spinal cord pathways generating locomotor extensor**

activities in the cat	90
Summary	91
Introduction	92
Methods	94
Surgical procedures	94
Recording and stimulation	96
Spatial facilitation testing	97
Results	100
Resetting of locomotor rhythm by DN and MLF stimulation	100
Vestibulo- and reticulospinal excitation of extensor motoneurons following L-DOPA administration	103
Interactions between bulbospinal and segmental inputs	104
Modulation of bulbospinal responses during fictive locomotion.....	109
Discussion	111
The extensor half-centre and the vestibulo- and reticulospinal pathways	112
Bulbospinal inputs converge on interneurons of the polysynaptic Group I pathways.....	117
Bulbospinal EPSPs during fictive locomotion.....	119
Functional considerations	120
References	122
Acknowledgments	131
Figure legends	132

ARTICLE 4**Corticospinal control of locomotor pathways generating extensor**

activities in the cat	146
------------------------------------	------------

Summary	147
Introduction	148
Methods	152
Surgical procedures	152
Recording and stimulation	153
Spatial facilitation.....	154
Results	156
Pyramidal tract stimulation can promote locomotor bursts of activity in extensors	156
Corticospinal excitation of extensor motoneurons following L-DOPA administration.....	157
Interactions between pyramidal fibers and group I afferents from extensor muscles.....	160
Pyramidal tract lesion experiment	161
Modulation of pyramidal responses during fictive locomotion	163
Discussion	164
References	168
Acknowledgements	176
DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION	190
Afférences du groupe I des extenseurs et générateurs de rythme du CPG	199
Perspectives	200
Identification des interneurons du groupe I provenant des extenseurs	201
Autres interactions possibles au niveau segmentaire	202
Expérience chez le chat intact marchant sur un tapis roulant	203
Influence des afférences du groupe I des extenseurs chez l'humain	204
BIBLIOGRAPHIE (introduction et discussion)	206

Liste des figures:

- Figure 1: Mode d'activation des muscles de la patte postérieure du chat durant la locomotion (p.5)
- Figure 2: Technique de facilitation spatiale (p.57)
- Figure 3: Re-configuration du demi-centre extenseur (p.195)
- Figure 4: Indépendance des systèmes véhiculant les signaux de corrections posturales et les signaux de charge chez l'humain (p.197)

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du Jury de bien vouloir évaluer cette thèse.

Je remercie également mon directeur de thèse, Jean-Pierre Gossard pour la confiance qu'il m'a témoignée en m'accueillant dans son laboratoire. Disponible en tout temps, il a su m'éclairer de ses connaissances et de ses nombreux conseils tout au long de cette recherche. Son aide a été inestimable.

Je voudrais aussi remercier mon co-directeur, Serge Rossignol, pour ses précieux conseils, son support indispensable et sa patience, notamment dans le dernier droit de l'écriture de cette thèse. Il est pour moi une très grande source d'inspiration.

Mes remerciements à Trevor Drew qui a répondu à toutes mes questions et qui a toujours accepté de réviser mes écrits. Je suis également très sensible à l'honneur qu'il m'accorde en acceptant d'être membre de mon jury.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance envers ma collègue de laboratoires et amie, Ariane Ménard. Elle a su, à l'aide de ses nombreuses idées et ses commentaires constructifs, faire de moi un meilleur scientifique. Son dynamisme, son intelligence et sa joie de vivre légendaire ont agrémenté toutes ces heures passées au laboratoire.

Laurent, Nathalie, Edna, Philippe, Connie et Jean-François, avec qui j'ai eu de nombreuses discussions, m'ont grandement aidé. Je tiens à souligner la joie que j'ai eu à échanger avec eux. Faire de la recherche en leur compagnie est un pur plaisir.

Je tiens à remercier particulièrement France Lebel et Janyne Provencher pour l'aide exceptionnelle qu'elles m'ont donné, elles ont été indispensables au bon déroulement de mon projet.

Mentionnons que le travail effectué lors de cette recherche a été facilité par le support technique de gens compétents comme Denis Sasseville, Jeanne Lavoie, Robert Cartier et Daniel Cyr. Merci à vous.

Simoneau, les vrais amis sont rares, merci!

Je tiens à souligner la compréhension ainsi que le support affectif et moral de mon épouse, Judith, qui non seulement m'a appuyé tout au long de cette recherche, mais en outre, m'a enduré avec patience lors de la centaine de "lendemains de manips". Ma fille, Emmanuelle, qui me réchauffe le cœur depuis deux ans, ton sourire est la plus grande réussite de ma vie. En dernier lieu, je tiens à remercier mes parents, Edith et Bernard. Merci pour les nombreuses corrections apportées au texte de cette thèse, merci de votre soutien, merci de votre encouragement. Ceci est pour vous.

†

à papa et maman,

Introduction Générale

Les mouvements rythmiques observés chez les vertébrés sont générés par des réseaux nerveux qui procurent le décours temporel et l'amplitude des décharges rythmiques aux motoneurones. Les interneurones qui composent ces réseaux font partie d'ensembles nommés "générateurs central de patron rythmique" ou "central pattern generator" (CPG; voir Grillner, 1981; Harris-Warrick et Marder, 1991; Marder et Calabrese, 1996; Rossignol 1996). Une grande variété de comportements rythmiques et stéréotypés sont générés par les CPGs. Parmi ceux-ci on retrouve notamment la locomotion, le vomissement, la déglutition, la respiration et la mastication (Marder et Calabrese, 1996). Ici, nous nous concentrerons sur la locomotion, plus spécifiquement chez le chat.

Le contrôle de la locomotion découle d'une interaction complexe entre les signaux descendants provenant des structures supraspinales et de la rétroaction sensorielle provenant des membres. Les données sur les différents circuits spinaux impliqués dans une telle interaction ne sont que fragmentaires encore aujourd'hui. En effet, bien que l'on sache que les inputs sensoriels ont une influence majeure sur le patron et les rythmes locomoteurs, on connaît peu les mécanismes neurophysiologiques qui contrôlent leur transmission à travers la moelle épinière. C'est pourquoi nous avons tenté, dans cette thèse, de caractériser fonctionnellement des réseaux interneuronaux spinaux qui sont au centre de l'interaction entre les centres supraspinaux et les afférences périphériques au cours de la locomotion.

Plus spécifiquement, nous avons évalué l'interaction entre différentes voies descendantes et les afférences musculaires de gros diamètre lorsque la moelle épinière est dans un état locomoteur en étudiant leur convergence sur des interneurons communs identifiés comme faisant partie du CPG locomoteur. Cette étude devrait nous aider à comprendre la modulation de la transmission synaptique dans les voies sensorielles au cours du mouvement mais aussi l'organisation interneuronale spinale du CPG locomoteur.

En guise d'introduction générale, je ferai une brève description du cycle de marche et des concepts concernant la genèse de ce dernier. Suivra une description des afférences périphériques ayant un rôle à jouer dans la régulation du patron du cycle de marche avec une emphase sur les afférences musculaires qui sont à l'étude dans nos travaux. Ensuite, une description anatomique et physiologique des voies supraspinales concernées, soit les voies vestibulospinales, réticulospinales et corticospinales aideront à mieux comprendre pourquoi il est nécessaire d'étudier, durant la locomotion, leurs interactions avec les interneurons intercalés dans les voies sensorielles. Dans la dernière partie de cette introduction, dans le dessein de bien comprendre les conditions et les techniques utilisées pour interpréter l'interaction entre les voies supraspinales et périphériques, une récapitulation sur certains mécanismes motoneuronaux ainsi qu'une description de la technique de facilitation spatiale seront présentées.

Notez que dans cette introduction générale, je me limiterai aux données de la littérature qui sont nécessaires à la compréhension de nos travaux.

Notion du cycle locomoteur et d'activités musculaires

Dès le début du 20^e siècle, Phillipson (1905) a décortiqué la cinématique du membre postérieur du chien lors de l'activité locomotrice en utilisant une série de clichés photographiques. Ainsi, il a pu déterminer que le "cycle locomoteur", qui correspond à la période entre deux contacts successifs du pied, peut être segmenté en deux grandes phases principales: la phase d'appui ("stance") et la phase de balancement ("swing"). Selon différents événements se produisant à la cheville et au genou, chaque phase est subdivisée en deux sous-phases.

La phase de balancement débute par la sous-phase de flexion (F), survenant lorsque toutes les articulations fléchissent au moment où le pied quitte le sol. Elle se poursuit tandis que la hanche continue sa flexion. La cheville et le genou débutent alors une extension donnant naissance à la première partie de la sous-phase d'extension (E1) qui se continue jusqu'à ce que le pied touche le sol. C'est ici que se termine la phase de balancement qui contient donc deux sous-phases: F et E1. Aussitôt que le pied touche le sol, débute la phase d'appui caractérisée par l'extension progressive de la hanche et par une légère flexion passive du genou et de la cheville; c'est la deuxième sous-phase d'extension (E2 ou "yield"). La sous-phase E2 se poursuit jusqu'à ce que l'articulation de la hanche passe au-dessus du point d'appui. Suit ensuite la troisième et dernière sous-phase d'extension (E3 ou "push off") où toutes les articulations du membre s'étendent afin de propulser l'animal (c.f. Rossignol 1996). La phase d'appui est donc composée de deux sous-phases: E2 et E3.

Durant ces différentes phases du cycle locomoteur, il est possible d'enregistrer l'activité électrique des différents muscles (EMG) des membres postérieurs et ainsi de déterminer un patron "normal" d'activation des muscles (voir figure 1), lorsque le chat marche sur une surface plane (Engberg et Lundberg 1969; Wetzel et Stuart, 1976; Forssberg et al. 1980a; Abraham et Loeb 1985; Pratt et al. 1991; Pratt et Loeb 1991; Loeb 1993; Rossignol 1996). Fonctionnellement, on sépare les muscles antigravitaires, nommés «extenseurs», des muscles qui ont une fonction antagoniste, qu'on nomme «fléchisseurs».

L'ensemble des muscles extenseurs s'active 20 à 80 ms avant le contact du pied (Halbertsma, 1983), activation qui se poursuit tout au long de la phase d'appui, soit jusqu'à 40 à 50 ms avant la fin de E3. Le fait que les bouffées d'activité soient observées dans les muscles extenseurs avant le contact du pied suggère fortement que l'activité extensogène n'est pas déclenchée par un input sensoriel provenant des récepteurs périphériques mais bien par un mécanisme central (Engberg et Lundberg 1969; voir section suivante). Cette hypothèse a été vérifiée et confirmée plus récemment par Gorassini et collaborateurs (1994) chez le chat intact marchant. L'utilisation d'un système de trappe, s'ouvrant sous le pied de l'animal juste avant le contact du pied au sol, a permis de démontrer qu'une initiation des bouffées d'activité dans les extenseurs de la cheville a toujours lieu, que le membre touche le sol ou qu'elle tombe dans le vide.

Quant à eux, les muscles fléchisseurs sont généralement actifs à différents moments durant la phase de balancement et leurs patrons de décharge sont beaucoup moins homogènes. Ceci vient particulièrement du fait que plusieurs muscles actifs durant cette

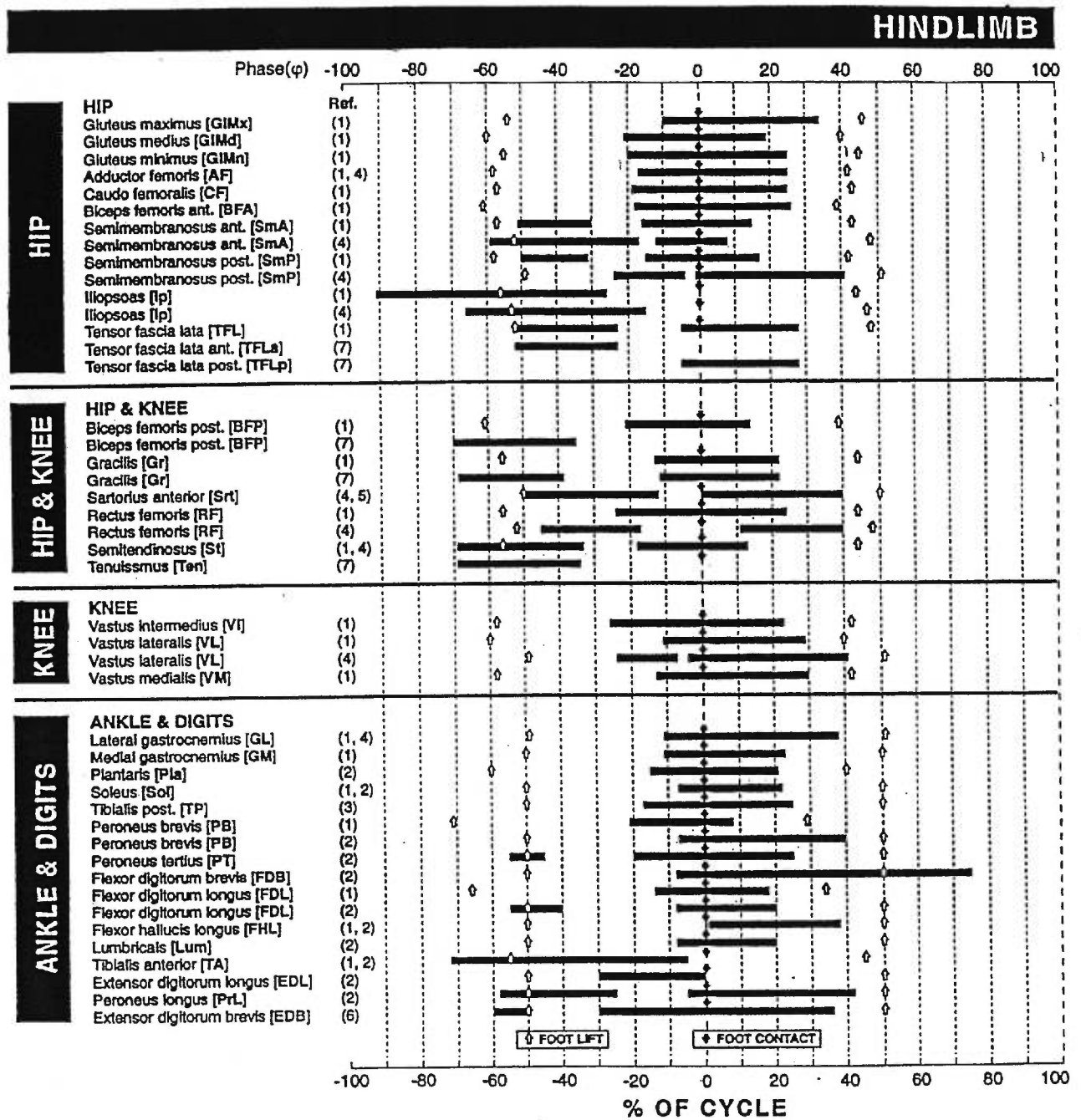


Figure 1

Activité des muscles de la patte postérieure du chat durant la locomotion

Les barres noires représentent l'activité de différents muscles de la patte postérieure du chat lors de la marche. Elles sont alignées avec le contact du pied (flèches vers le bas), le soulèvement du pied du cycle précédent et du cycle suivant est également indiqué (flèches vers le bas). Tiré de Rossignol, 1996.

phase sont biarticulaires. Par exemple, le muscle semitendineux agit comme fléchisseur du genou et comme extenseur de la hanche. Il en résulte un patron de décharge assez particulier: une première bouffée d'activité débutant à la fin de E3, permettant le balancement du membre au-dessus du sol, et une seconde bouffée en E1, juste avant le contact du pied au sol, probablement dans le but de décélérer la hanche et le genou à la fin de la phase de balancement (Engberg et Lundberg, 1969; Perret et Cabelguen, 1976; English et Week, 1987; Pratt et al., 1991; Smith et al., 1993). Une autre muscle, sartorius, en plus d'être un muscle biarticulaire, possède deux portions qui sont anatomiquement distinctes (Hoffer et al., 1987; Pratt et Loeb, 1991). Une première portion, plus antérieure, agit comme fléchisseur de la hanche et extenseur du genou, tandis que sa portion plus médiale agit comme fléchisseur de la hanche et du genou. Il n'est donc pas surprenant de constater que des enregistrements d'unités musculaires ont révélé que l'activité EMG de ce muscle était plutôt complexe lors de la locomotion, certaines portions du muscle déchargent au début de F pour fléchir la hanche et le genou, d'autres déchargent à la fin de la phase de balancement pour étendre le genou et fléchir la hanche, alors que d'autres déchargent durant la phase de support pour étendre le genou (Hoffer et al., 1987; Pratt et Loeb, 1991).

Lorsque l'animal marche plus rapidement, le patron d'activation EMG des muscles extenseurs et fléchisseurs est différent de celui qui est illustré à la figure 1. Règle générale, la durée des bouffées des muscles extenseurs va varier linéairement (diminution de la durée de la bouffée) avec la vitesse du chat (diminution de la durée du cycle locomoteur) tandis que les bouffées des muscles fléchisseurs restent approximativement de même durée (Halbertsma 1983). Cette relation est une caractéristique essentielle de la locomotion qui est

aussi observée chez plusieurs espèces (Grillner 1981). De plus, le patron d'activation des EMGs sera différent si le chat marche sur une pente ou s'il recule. Puisque la durée des bouffées d'activité électromyographique des extenseurs varie proportionnellement avec la durée de la phase du cycle de marche, il est traditionnellement accepté d'utiliser l'activité des muscles fléchisseurs pour représenter la phase de balancement (F, E1) et celle des muscles extenseurs pour représenter la phase d'appui (E2, E3) du cycle de la marche.

Ainsi, dans nos travaux, l'activité électromyographique d'un muscle comme le tibialis anterior (TA) sera utilisé pour indiquer la phase de flexion tandis que celle du medial gastrocnemius (MG) ou et du lateral gastrocnemius-soleus (LGS) seront utilisées comme indicateurs de la phase d'extension.

Genèse centrale des patrons locomoteurs

Il a été brièvement mentionné à la section précédente que l'activité extensogène n'était pas déclenchée par des inputs périphériques mais bien centralement. En fait, il est aujourd'hui accepté que l'ensemble du patron rythmique caractérisant la locomotion est généré par un ensemble de neurones confinés à la moelle épinière nommé CPG. Nous tracerons ici un bref historique des différents travaux qui ont mené à de telles conclusions pour ensuite introduire la préparation qui est utilisée pour élucider les mécanismes neuronaux qui sont responsables de tels patrons rythmiques.

Chats spinaux et locomotion

Vers la fin du 19^e siècle et au début du 20^e siècle, les travaux pionniers de Philipsson (1905), de Sherrington (1899, 1910) et de Graham-Brown (1911) ont su démontrer qu'il était possible d'évoquer des mouvements qui pouvaient s'apparenter à la locomotion chez un animal dont la moelle épinière était complètement sectionnée. Entre autres, Sherrington (1910) a montré qu'une stimulation cutanée était capable de déclencher des périodes d'activité alternées entre les fléchisseurs et les extenseurs des membres postérieurs, suggérant une participation de certains réflexes proprioceptifs dans la genèse de mouvements locomoteurs. Il proposa ainsi sa théorie des "enchaînements de réflexes" voulant qu'un mouvement de flexion pouvait être induit par une stimulation extéroceptive de la peau («primary stimulus») et que l'alternance entre la flexion et l'extension subséquente était produite par des réflexes proprioceptifs qui s'opposent (Sherrington 1910).

Un peu plus tard, cette théorie de réflexe à la chaîne a été réfutée par Graham-Brown (1911) qui a rapporté qu'il était possible d'observer une même alternance suivant une rhizotomie complète des racines dorsales. La conclusion s'imposait alors d'elle-même: il existe des circuits neuronaux, confinés à la moelle épinière, capables de générer des mouvements s'apparentant à la locomotion sans la participation d'inputs provenant de la périphérie. Notez que nous parlons ici de mouvements de membre impliquant simplement une alternance grossière entre l'activité des muscles fléchisseurs et extenseurs d'un membre, caractéristique de la locomotion, et non d'une locomotion au sol montrant un haut degré d'individualité dans le patron d'activité de chaque muscle.

Subséquentement, vers les années 1950, Shurrager et Dykman (1951) ont montré que des chatons spinalisés dès l'âge de 2 jours pouvaient marcher au sol après un certain temps, surtout lorsqu'entraînés adéquatement. Ils ont montré qu'il était également possible, mais beaucoup plus difficile, de faire la même chose avec des chats spinalisés à un âge plus avancé, soit vers l'âge de 12 semaines. D'autres travaux publiés dans les années 1940-50 menèrent à la même conclusion: les animaux spinaux sont capables d'exécuter des mouvements locomoteurs au sol (TenCate, 1939; 1962; Kellog et al., 1946; Freeman 1952). On constate donc que les chatons ont une capacité plus grande que les chats adultes pour ce qui est du recouvrement de la marche après spinalisation.

Ce n'est que vers les années 1970-80 que Grillner et collaborateurs (Forssberg et al., 1980a, b; voir Grillner 1981) ont effectué une étude détaillée illustrant, pour la première fois, les détails de la cinématique et du patron des activations musculaires au sein du membre

postérieur du chaton, spinalisé peu après la naissance, marchant avec ses membres postérieurs sur un tapis roulant, leurs membres antérieurs étant immobiles sur une plateforme. Ainsi, ils ont démontré que le patron de marche des chatons spinaux correspondait au patron de marche du chaton intact. Les chatons avaient même la capacité d'ajuster la durée de leur cycle locomoteur à la vitesse du tapis roulant (Forsberg et al. 1980a,b). La moelle épinière, ainsi dépourvue de toute contribution des commandes provenant de l'encéphale, peut donc générer une activité musculaire assez forte pour soutenir le poids de l'animal et générer un patron d'activité EMG dont la cinématique est similaire à celui du chat intact (Forsberg et al. 1980a,b; Grillner 1981). Toutefois, plusieurs déficits chez les chats spinaux soulignent la contribution des centres supérieurs dans l'élaboration appropriée du patron de marche, notamment un sérieux déficit d'équilibre, une absence de locomotion volontaire et le fait que l'animal n'a pas la capacité d'anticiper des obstacles. Si la spinalisation est effectuée alors que le chat est d'âge adulte, on constate qu'il est beaucoup plus difficile d'obtenir une locomotion robuste qu'avec les chatons (Eidelberg et al., 1980; Smith et al. 1982; Goldberger 1986). Il a été démontré qu'un entraînement adéquat et intensif était nécessaire pour que le chat adulte récupère un patron de marche initial (Barbeau et Rossignol, 1987; Lovely et al. 1986, 1990; Rossignol et al. 1989; Edgerton et al. 1991).

Locomotion fictive

Grillner et Zanger (1979) ont confirmé que la genèse de l'activité rythmique était possible chez le chat spinal en l'absence totale d'afférences périphériques suite à une rhizotomie (voir Graham-Brown, 1911). Ils ont démontré que le patron efférent de

locomotion n'est pas *fondamentalement* modifié chez le chat spinal après avoir coupé les racines dorsales bilatéralement. Des conclusions similaires découlent des travaux effectués sur des chats décérébrés paralysés, où les inputs afférents phasiques sont bloqués par curarisation. Dans de telles préparations, on constate qu'il est quand même possible d'observer une activité locomotrice qui est enregistrée non pas dans les muscles mais plutôt dans les nerfs musculaires (ENG). On désignera cette activité locomotrice sous le nom de "locomotion fictive" puisque l'animal n'exécute aucun mouvement. La séquence d'activation des bouffées locomotrices dans les nerfs musculaires du membre postérieur du chat est comparable à celle qui est enregistrée dans les muscles de l'animal intact (Perret, 1976, 1983; Perret et Cabelguen 1976, 1980; Grillner et Zanger 1979, Cabelguen et al. 1981; O'Donovan et al. 1982; Dum et al., 1982; Fleshman et al. 1984; Dubuc et al. 1987).

Le rythme de locomotion fictive est habituellement plus lent que celui du chat qui marche mais l'asymétrie mentionnée plus haut entre différentes phases du cycle est conservée, à l'exception de quelques nerfs comme, par exemple, le sartorius dont la bouffée d'activité ENG est présente seulement en flexion lors de la locomotion fictive mais qui a un patron d'activité EMG beaucoup moins homogène lors de la locomotion (voir ci-haut). En outre, à l'instar de la locomotion "normale", la phase de flexion est plus courte que la phase d'extension et c'est cette dernière qui diminue lorsque la marche fictive est plus rapide. De plus, des muscles bi-articulaires, tels le semitendineux et le biceps postérieur, qui sont des fléchisseurs du genou et des extenseurs de la hanche, qui déchargent normalement de façon beaucoup plus brève que les autres fléchisseurs au début de la phase de flexion, préservent cette caractéristique durant la locomotion fictive (Grillner et Zangger, 1979). Outre

l'abolition totale d'influences sensorielles rythmique liées à l'exécution des mouvements, le fait que l'animal soit paralysé présente un avantage de taille: celui de pouvoir effectuer des enregistrements intracellulaires.

La locomotion fictive peut avoir lieu spontanément suite à une décérébration de l'animal (voir Whelan 1996 pour revue). Elle peut également être déclenchée de plusieurs façons, soit en stimulant des régions spécifiques dans le tronc cérébral, soit suite à l'injection de différentes substances pharmacologiques, comme la Nialamide et la L-Dopa après spinalisation aiguë (Jankowska et al. 1967a, b; Grillner et Zanger 1979; Baker et al., 1984; Conway et al., 1987; Dubuc et al., 1987), soit après spinalisation chronique et injection de clonidine (Barbeau et al., 1987; Pearson et Rossignol, 1991; Rossignol et al., 1998; Chau et al., 1998) ou autres monoamines (Viala et Buser 1971).

Notons que la L-Dopa est un précurseur de monoamines tandis que la Nialamide est un inhibiteur de la monoamine oxydase, permettant un effet prolongé des substances monoaminergiques. Il a été suggéré que la L-Dopa produit son effet en permettant la libération de noradrénaline des systèmes descendants noradrénergiques (Lundberg, 1982) mais il est possible que l'action de la L-Dopa soit plutôt médié par des systèmes serotoninergiques (voir Jankowska, 1992).

Nous avons choisi la préparation de locomotion fictive L-Dopa afin de pouvoir effectuer des enregistrements intracellulaires dans les motoneurones de la moelle épinière lombaire du chat.

Rôle des afférences périphériques d'origine musculaire dans le contrôle de la locomotion

L'ensemble des résultats qui découlent des travaux mentionnés dans la section précédente suggère que les neurones qui constituent le CPG locomoteur sont capables de générer un patron locomoteur sans la participation d'inputs phasiques ou toniques provenant des centres supraspinaux ou de la périphérie. Il n'en reste pas moins qu'en temps normal, le CPG locomoteur est continuellement soumis à une modulation venant des afférences périphériques. En effet, la rétroaction que procure les inputs sensoriels joue un rôle crucial dans l'établissement du patron de marche final (voir revues de Pearson et al. 1998; Rossignol 1996). Le fait qu'un chat spinal marchant sur un tapis roulant puisse s'adapter aux différentes vitesses de tapis roulant en est un indice indéniable (Severin et al., 1967; Grillner et Rossignol, 1978; Forssberg et al. 1980a,b).

Ceci implique donc qu'un signal provenant des afférences primaires est capable de d'influencer le rythme de la locomotion. Avant de décrire l'influence des afférences périphériques sur les réseaux neuronaux spinaux et plus spécifiquement de celles qui pourraient réguler la transition entre la phase d'appui et la phase de balancement, donnons un bref aperçu de l'organisation générale des fibres afférentes et efférentes du système nerveux périphérique somatique.

Système nerveux périphérique somatique : anatomie

Les corps cellulaires des neurones sensorielles se situent dans les ganglions rachidiens de part et d'autre de la moelle épinière à chaque segment. Chacun possède un prolongement dit "proximal", qui, avec les autres prolongements proximaux des neurones d'un même ganglion, forment la racine dorsale pénétrant la moelle épinière, et un prolongement "distal" qui rejoint la cible périphérique. Les prolongements distaux et les racines ventrales s'entremêlent distalement au ganglion rachidien pour former le nerf rachidien, dans lequel les deux composantes (motrice et sensorielle) sont indissociables l'une de l'autre anatomiquement. Plusieurs nerfs rachidiens se réunissent ensuite pour former des nerfs communs qui pénètrent ensemble dans les membres de l'animal. Ce n'est qu'encore plus distalement que les nerfs se subdivisent pour se diriger vers des muscles précis.

Notez que c'est à ce niveau, juste avant le point d'entrée des nerfs de certains muscles du membre postérieur du chat, que nous effectuons les stimulations et/ou enregistrements de l'activité des nerfs périphériques dans nos expériences.

Pour bien comprendre l'organisation morpho-fonctionnelle des différents types de fibres musculaires, une courte description de la morphologie de l'effecteur des mouvements, le muscle squelettique strié, serait utile. Le mot "muscle" désigne un certain nombre de fibres musculaires liées entre elles par du tissu conjonctif. Chaque extrémité d'un muscle squelettique est fixée à l'os par des faisceaux de fibres de collagène appelés tendons. Ces dernières sont enfermées dans une capsule conjonctive à l'intérieur du muscle et l'ensemble est appelé "fuseau neuromusculaire"; ces fibres sont donc dites "intrafusales". Les fibres

musculaires squelettiques qui forment la masse du muscle sont elles, dites "extrafusales". Les fibres intrafusales possèdent une région centrale non-contractile entourée de terminaisons sensorielles, et des régions polaires qui sont contractiles, innervées par des fibres motrices (gamma). Les fibres intrafusales étant parallèles aux fibres extrafusales, l'étirement du muscle tire sur toutes les fibres et active de ce fait les terminaisons sensorielles du fuseau neuromusculaire.

Les efférences

Ce sont les motoneurones qui donnent naissance aux fibres motrices. Ils sont regroupés en population ("pools") à des segments bien précis de la corne ventrale de la matière grise de la moelle épinière (voir Vanderhost et Holstege, 1997). Grâce à des études neurophysiologiques et neuroanatomiques, la localisation précise de ces motoneurones a été révélée (Vanderhost et Holstege, 1997; voir également Romanes, 1951; Boyd et Davey 1968).

Particulièrement visés par nos travaux sont les motoneurones qui contrôlent les muscles extenseurs distaux des membres postérieurs du chat. Ils sont situés dans le renflement lombosacré, au niveau du 6^e et 7^e segment de la moelle épinière (L6-L7) et du 1^{er} segment de la région sacrée (S1).

Les axones des motoneurones innervant les muscles des membres sortent du système nerveux central par les racines ventrales de la moelle épinière pour se diriger vers les

muscles. Les axones des motoneurones «alpha» innervent les fibres musculaires extrafusales. Elles apportent donc la commande nécessaire à la contraction musculaire. Les axones «gamma» innervent les fibres intrafusales, à leurs régions polaires contractiles. Ces fibres motrices gamma sont aussi appelées fusimotrices et peuvent contrôler la sensibilité des fuseaux neuromusculaires en ajustant le degré de contraction faisant ainsi varier le diamètre de la région centrale. Enfin, les axones des motoneurones «bêta» innervent tant les fibres extrafusales qu'intrafusales.

Les afférences musculaires

On peut classer les fibres nerveuses innervant les récepteurs sensoriels selon leur vitesse de conduction. Conventionnellement, les afférences qui proviennent de la peau sont identifiées par une lettre tandis que les fibres musculaires sont identifiées par un chiffre romain. Puisque nos études portent principalement sur les nerfs musculaires, nous nous attarderons ici sur les différents types d'afférences musculaires. Il existe quatre grands groupes de ces fibres afférentes: 1) les fibres du groupe I qui sont des fibres myélinisées de large diamètre, leur conférant une grande vitesse de conduction, 2) les fibres du groupe II sont aussi myélinisées mais leur diamètre est moins important, 3) les fibres du groupe III sont myélinisées, de petit diamètre et de conduction lente et 4) les fibres du groupe IV ne sont pas myélinisées et leur diamètre est sous la barre du micromètre.

Les fibres du groupe I sont subdivisées en Ia qui innervent les fuseaux neuromusculaires et Ib innervant les organes de Golgi. Même si ces deux types de fibres

innervent des cibles différentes, elles sont classées dans la même sous-catégorie I car leur vitesse de conduction et leur diamètre sont semblables. Les fibres Ia sont parmi les fibres les plus rapides et véhiculent des informations proprioceptives sur le degré d'étirement des muscles et sur la vitesse de l'étirement. Plus l'étirement des fibres intrafusales est grand, plus la fréquence de décharge des fibres Ia est élevée. La terminaison principale de la fibre Ia est dite "primaire" et il n'y en a qu'une par fuseau neuromusculaire. Elle s'enroule autour des fibres intrafusales dans la région centrale et répond à la longueur et aux changements de longueur musculaire. Les organes tendineux de Golgi sont innervés par les fibres Ib qui jouent aussi un rôle dans la proprioception en informant le système nerveux central sur les changements de tension appliquée sur un muscle. L'organe tendineux de Golgi est constitué de fibres conjonctives de collagène dans lesquelles sont entremêlées les terminaisons de la fibre Ib. Une variation dans la tension du muscle provoque une variation de pression des fibres de collagène sur celles-ci. Il est très facile de recruter uniquement les fibres du groupe I par une stimulation électrique appropriée car leur diamètre est beaucoup plus gros que celui des fibres des autres groupes et donc leur seuil d'activation est plus bas.

Une intensité de stimulation plus élevée active des fibres afférentes dites de groupe II. Ces dernières innervent aussi les fuseaux neuromusculaires, mais à des endroits différents des fibres Ia. Leurs terminaisons s'enroulent de part et d'autre des terminaisons primaires Ia, dans la région centrale des fibres intrafusales, et sont dites "secondaires". Contrairement à la terminaison primaire, il peut y avoir plusieurs terminaisons secondaires par fuseau neuromusculaire. Elles perçoivent seulement le degré d'étirement musculaire.

Les fibres du groupe III et IV n'innervent pas de structures en particulier et agissent en tant que thermorécepteurs, chémorécepteurs et mécanorécepteurs de bas ou de haut seuil ainsi qu'en tant que nocicepteurs. Elles sont retrouvées dans les différentes parties du muscle et des articulations sous forme de terminaisons libres. Elles peuvent, entre autres, réagir lorsque le muscle est fortement comprimé.

Les afférences provenant des récepteurs musculaires et tendineux vont agir sur les motoneurones de la corne ventrale et les interneurones de la partie ventrale de la corne dorsale, de la substance grise intermédiaire et de la corne ventrale. Lorsque l'afférence, en un seul relais synaptique, contacte directement les motoneurones, on parlera de circuit "monosynaptique". Lorsqu'un seul interneurone est intercalé entre l'afférence et le motoneurone, on parlera de circuit "disynaptique", tandis que s'il y a plus qu'un interneurone, on parlera de circuit "polysynaptique". On peut également parler de circuit "oligosynaptique" dès qu'au moins un interneurone véhicule l'information entre l'afférence et le motoneurone, incluant ainsi les voies di- et polysynaptiques.

Réflexes somatiques spinaux

Un réflexe somatique est une réponse motrice stéréotypée qui est générée par le système nerveux central en réponse à une stimulation particulière. Comme les réflexes surviennent à un moment précis suite à une stimulation des afférences périphériques, qu'ils sont reproductibles et qu'il est possible de les évoquer dans des préparations où des enregistrements intracellulaires sont réalisables, ils représentent un outil expérimental de

choix pour explorer l'organisation des circuits du système nerveux central (voir Burke 1999). Il existe une panoplie de réflexes spinaux décrits dans la littérature, notamment chez le chat (voir Baldissera, 1981 pour revue), mais nous nous limiterons ici à la description des systèmes réflexes pertinents à nos études. Nous traiterons d'abord des réflexes classiquement décrits en l'absence de locomotion pour ensuite enchaîner avec ceux qui sont évoqués chez le chat non anesthésié, lorsque les réseaux neuronaux spinaux sont configurés de manière à évoquer des mouvements locomoteurs.

Afférences primaires Ia : Réflexe d'étirement et inhibition réciproque

Le réflexe d'étirement est le seul réflexe spinal qui soit monosynaptique. Il est constitué des afférences primaires Ia provenant d'un muscle qui contactent les motoneurons innervant le même muscle. Le réflexe d'étirement est excitateur. Fonctionnellement, un étirement du muscle, entraînant un étirement des fibres intrafusales, fait décharger les fibres Ia qui vont exciter les motoneurons innervant les fibres extrafusales du même muscle, augmentant ainsi son degré de contraction.

L'activation des afférences Ia évoque également une inhibition des muscles antagonistes, contribuant donc activement au réflexe d'étirement décrit ci haut. Cet effet inhibiteur a été mis en évidence pour la première fois par Lloyd (1946) qui a montré qu'une inhibition est produite dans les motoneurons alpha antagonistes suite à la stimulation des fibres Ia. Plus tard, on a démontré que cette inhibition réciproque était réalisée grâce à des collatérales des fibres Ia qui projettent vers des interneurons qu'on a appelés "interneurons

inhibiteurs Ia" (Eccles et al., 1956; Hultborn et al., 1971a,b,c; voir Jankowska 1992).

Les interneurones inhibiteurs Ia sont donc les premiers interneurones à être fonctionnellement identifiés dans un réflexe spinal (c.f. Eccles et al., 1956). Ils sont principalement situés dans la partie ventrale de la couche VII, à proximité des motoneurones contactés monosynaptiquement par les mêmes afférences Ia (Hultborn et al., 1971b). Ils projettent aux pools motoneuronaux du même segment de la moelle épinière, pouvant envoyer des projections à 20% des motoneurones d'un même pool. Ils contactent seulement les motoneurones alpha et bêta de la moelle, les motoneurones gamma échappant à leur contrôle (Eccles et al., 1960a; Grillner et al., 1969). Ces interneurones sont probablement glycinergiques, car l'antagoniste de la glycine, la strychnine, est capable de bloquer l'inhibition réciproque sur les motoneurones (Bradley et al., 1953; Curtis 1959). On sait aujourd'hui que ces interneurones, en plus de faire partie de l'arc réflexe inhibant les antagonistes, participent également à d'autres synergies grâce à des projections vers d'autres interneurones dans la moelle épinière (voir Jankowska, 1992).

Les interneurones inhibiteurs Ia véhiculent donc principalement les informations provenant des récepteurs des terminaisons primaires des fibres Ia. En fait, les fibres Ia sont les seules fibres périphériques qui activent directement ces interneurones (Hultborn et al., 1971b). Toutefois, d'autres afférences peuvent aussi contacter les interneurones Ia mais ils le font via différents circuits interneuronaux. C'est le cas, entre autres, des interneurones du système de réflexe de flexion qui contactent les interneurones Ia (Ten Bruggencate et al., 1969, Hultborn et al., 1971b). Il est également possible que ces interneurones soient activés

centralement par des interneurons du CPG. En effet, durant la locomotion fictive chez le chat, il a été démontré que les interneurons Ia déchargeaient en phase avec les motoneurons (McCrea et al., 1980; Pratt et Jordan, 1987; Cabelguen, 1988). Enfin, toutes les voies supraspinales, soit vestibulo-, rubro-, réticulo- et corticospinales, peuvent exciter les interneurons inhibiteurs Ia.

Un certain degré de contrôle inhibiteur de ces interneurons est assuré par d'autres interneurons inhibiteurs Ia qui ont l'effet opposé (Hultborn et al., 1971a; Jankowska et Smith, 1973), i.e pour une articulation donnée, les interneurons inhibiteurs Ia faisant l'inhibition réciproque des fléchisseurs vers les extenseurs sont capables d'inhiber les interneurons Ia qui font l'inhibition réciproque des extenseurs vers les fléchisseurs. Cette organisation permet d'enlever l'inhibition sur les motoneurons agonistes qui sont impliqués dans la contraction. Un autre contrôle inhibiteur sur les interneurons Ia provient d'un type d'interneurone nommé "cellule de Renshaw" (c.f. Hultborn et al., 1971a,b,c). Les cellules de Renshaw sont des interneurons inhibiteurs situés dans la couche VII, en position médiane des noyaux moteurs (Scheibel et Scheibel, 1966). Ces interneurons sont en presque totalité glycinergiques mais aussi GABAergiques et peuvent être activés ou inhibés par des inputs descendants et par des inputs segmentaires. Ils sont contactés, entre autres, par les collatérales récurrentes des motoneurons et exercent un effet inhibiteur ("inhibition récurrente") sur les motoneurons, sur d'autres cellules de Renshaw ainsi que sur les interneurons inhibiteurs Ia (Ryall, 1970). Ainsi, les cellules de Renshaw peuvent contrôler, d'une part, le degré d'activation des fléchisseurs et extenseurs en agissant directement sur les motoneurons, et d'autre part, le degré d'inhibition réciproque par l'entremise des

interneurones inhibiteurs Ia (Hultborn et Lundberg, 1972).

Interneurones inhibiteurs Ia et CPG

Il apparaît donc que les interneurones inhibiteurs Ia, peuvent ajuster l'excitabilité des motoneurones durant le mouvement. Puisqu'ils sont actifs rythmiquement durant la locomotion, il a été proposé que ces interneurones pouvaient faire partie du CPG locomoteur (Miller et Scott, 1977) pour expliquer la genèse des rythmes locomoteurs. Toutefois, plusieurs données réfutent cette participation des interneurones inhibiteurs Ia (voir Burke et Fleshman 1986). Tout d'abord, il a été démontré que la locomotion fictive persiste après une injection de strychnine assez grande pour abolir toute activité inhibitrice glycinergique de ces interneurones (voir Obata, 1977), ainsi que des cellules de Renshaw (voir Cullheim et Kellerth, 1981), suggérant que ces deux types de cellules ne sont pas essentielles à cette rythmicité (Jordan 1983; Pratt et Jordan, 1987). Il appert donc que les interneurones Ia ne font pas partie du CPG locomoteur mais seraient plutôt contrôlés par ce dernier.

Afférences Ib: Inhibition non-réciproque

Il a été démontré qu'une activation des afférences Ib déclenchait une inhibition des motoneurones alpha homonymes (Laporte et Lloyd, 1952). Cette action inhibitrice serait véhiculée par un ou deux interneurones intercalés entre l'afférence et le motoneurone alpha. On appellera ces neurones "interneurones Ib" (Eccles et al. 1957a, b). Il a été montré qu'une stimulation des fibres Ib du quadriceps évoque une inhibition des motoneurones innervant la plupart des extenseurs en plus d'une facilitation sur plusieurs motoneurones innervant tous

les muscles fléchisseurs du membre postérieur chez le chat (Eccles et al. 1957b). Cette domination de l'action inhibitrice Ib fait en sorte que l'action réflexe des afférences du groupe Ib est décrite comme étant organisée pour procurer une rétroaction négative.

Du point de vue anatomique, les afférences Ib projettent à une population interneuronale localisée dans la couche VI et la partie dorsale de la couche VII (Eccles et al., 1954). Ces interneurons Ib ont des projections qui s'étendent sur plusieurs segments de la moelle épinière, rostralement jusqu'à L2 ou L1 et caudalement jusqu'à S1 (Brink et al., 1983; Fern et al., 1988). Ces projections passent principalement par les fasciculi ventral et latéral, émettant des collatérales à chaque millimètre (Brink et al., 1983). Les projections atteignent principalement deux régions: les noyaux moteurs et la zone intermédiaire (Czarkowska et al., 1981; Jankowska et al., 1981a). Ces neurones sont probablement glycinergiques puisque la strychnine abolit leur action inhibitrice.

Les afférences Ib excitent monosynaptiquement ou disynaptiquement les interneurons Ib (Harrison et Jankowska 1985). Même s'il est possible que des afférences Ib des muscles extenseurs et fléchisseurs puissent converger vers le même interneurone Ib, l'effet dominant est celui des fibres Ib provenant des muscles extenseurs (Jankowska et al. 1981a; Harrison and Jankowska, 1985). Une convergence entre les afférences Ia et les afférences Ib a été démontrée dans 30 à 50% des interneurons Ib de la zone intermédiaire (Jankowska et McCrea, 1983). Cette contribution des fibres Ia pourrait avoir pour fonction d'ajuster l'action réflexe des fibres Ib qui dépendrait ainsi non seulement de la tension appliquée sur un muscle mais également du degré d'étirement du muscle. Les

afférences cutanées ainsi que celles des articulations de bas seuils pourraient également contribuer à l'excitation des interneurons Ib (Lundberg et al., 1975, 1977; Bergego et al., 1981; Pierrot Deseilligny et al., 1981;1982). Il a également été démontré que les afférences de groupe II évoquent une excitation de ces interneurons monosynaptiquement tandis que les afférences cutanées et des articulations de haut seuils pourraient les activer polysynaptiquement (Harrison et Jankowska 1985).

On voit donc qu'il existe une multitude de modalités qui projettent vers les interneurons Ib. Malgré ce fait, étant donné que l'effet dominant sur ces interneurons est celui des afférences Ib, on utilise quand même aujourd'hui le terme "d'interneurons Ib" et, afin de différencier son action à celle de l'inhibition réciproque, on parlera donc ici de "l'inhibition non-réciproque du groupe I" ou de "l'inhibition autogénétique du groupe I" (Jankowska et al., 1981b,c).

Les interneurons Ib inhibiteurs ont pour cible les motoneurons synergistes, principalement les extenseurs, tandis que les interneurons Ib excitateurs projettent aux motoneurons antagonistes, principalement les fléchisseurs (Eccles et al., 1957a,b; Lundberg et al., 1975, 1977, 1978; Jankowska et al., 1981b,c). Toutefois, les interneurons Ib peuvent également exciter les extenseurs et inhiber les fléchisseurs (Bradley et Eccles, 1953; Eccles et al., 1957b, Hongo et al., 1969; Jankowska et al., 1981c; Harrison et al., 1983; Harrison 1985; McCrea 1986). Il existe donc des circuits neuronaux alternatifs entre les afférences de groupe Ib et les motoneurons faisant en sorte que soit les fléchisseurs ou soit les extenseurs pourraient être excités ou inhibés par une activation des organes tendineux de Golgi.

Classiquement, le rôle des afférences Ib a été décrit comme étant celui de protéger un muscle d'un étirement excessif qui pourrait l'endommager, voire même le déchirer (Granit 1970). En effet, les organes de Golgi procurent au système nerveux central des informations sur la force ou la tension déployée par le muscle. Ainsi, une tension excessive sur un muscle active les terminaisons nerveuses des fibres Ib qui agissent en inhibant les motoneurones agonistes et donc réduit la contraction musculaire. On a longtemps suggéré que le réflexe en "lame de canif" reflétait bien cette activité d'inhibition non-réciproque. En effet, il est possible d'évoquer une relâche soudaine de la résistance musculaire dans les extenseurs en étirant le muscle au maximum de l'amplitude articulaire. Classiquement, ce relâchement a longtemps été considéré comme étant dû à la décharge accrue des afférences Ib. Toutefois, il a été démontré que ce réflexe ressemble plus à un réflexe de flexion qu'à un réflexe d'auto-relaxation. Il est évoqué par d'autres inputs que les afférences Ib et il impliquerait une autre population d'interneurones (voir Burke et al., 1970; Cleland et Rymer, 1990, 1993).

Un autre rôle attribué aux afférences Ib serait de contrôler le niveau d'activité musculaire durant la marche. Les organes de Golgi mesurent sans cesse la tension musculaire déployée lors du mouvement et pourraient ainsi réguler l'affaissement ("yield") des extenseurs durant la marche ainsi que la tension des muscles (Eccles et Lundberg 1959; Engberg et Lundberg, 1969). Des données plus récentes suggèrent que l'inhibition non-réciproque du groupe I intervient plutôt dans la coordination de l'activité des muscles agissant sur différentes articulations ainsi que dans le contrôle de la force musculaire (voir

Jankowska, 1992).

Toutefois, il a récemment été démontré que le système de l'inhibition non-réciproque est complètement reconfiguré durant la locomotion, faisant en sorte qu'une activation des afférences du groupe I provenant des extenseurs est capable d'exciter les motoneurones extenseurs et non de les inhiber. Les interneurones excitateurs activés par les afférences Ib sont probablement différents des interneurones Ib décrits ci haut puisqu'ils sont activés di- ou polysynaptiquement par les afférences de groupe I et n'ont pas d'action directe sur les motoneurones impliqués (voir Jankowska 1992). Puisque les notions concernant les interneurones véhiculant cette "excitation autogénétique" constituent le noyau de cette thèse, une section résumant leur découverte et leur effet leur sera consacrée dans cette introduction.

Classiquement, les afférences Ib évoquent une inhibition autogénétique dans les muscles extenseurs. Toutes les études de convergence effectuées jusqu'à présent chez le chat impliquant les afférences Ib incluent les interneurones inhibiteurs Ib. La démonstration sera faite plus loin que ces voies inhibitrices sont complètement réprimées et remplacées par des voies excitatrices lors de la locomotion. Il est donc crucial, afin de bien comprendre les mécanismes neurophysiologiques qui contrôlent la transmission proprioceptive musculaire durant les mouvements d'identifier fonctionnellement ces nouveaux réseaux interneuronaux.

Afférences FRA: réflexes polysynaptiques de flexion-extension

Eccles et Lundberg (1959) ont démontré qu'une stimulation des nerfs périphériques assez forte pour recruter les fibres musculaires de haut seuil (fibres de groupe II, III) et les afférences provenant des articulations évoque une excitation polysynaptique des fléchisseurs

chez le chat anesthésié spinal. Même s'ils ont remarqué que la même stimulation pouvait quelque fois évoquer une réponse excitatrice dans les extenseurs, ils ont considéré ces afférences comme étant un groupe fonctionnel capable d'engendrer un réflexe général de flexion. Ils ont émis l'hypothèse que toutes ces afférences convergeaient vers la même population d'interneurones spinaux afin de générer le réflexe de flexion. Plus tard, on montrait que les afférences cutanées contribuaient également au réflexe de flexion et on donnait naissance au terme «flexor reflex afferent» ou FRA pour caractériser ce type d'afférences (Eccles et Lundberg 1959; Holmqvist et Lundberg 1961; Lundberg 1979). On dira donc que les circuits activés par les afférences FRA sont des «circuits FRA» et les interneurones qui en font partie des «interneurones FRA».

Les FRAs ont un effet excitateur sur les interneurones inhibiteurs Ia en plus d'avoir un effet excitateur sur les motoneurones agonistes, pouvant ainsi assurer une excitabilité appropriée des motoneurones durant le mouvement. Harrison et Jankowska (1985) ont démontré qu'à peu près tous les interneurones véhiculant l'inhibition non-réciproque de groupe I sont également facilités par les FRAs. Les FRAs excitent également les interneurones compris dans la transmission des réflexes cutanés et dans l'inhibition présynaptique.

FRA et L-Dopa

L'utilisation de substances pharmacologiques (comme la Nialamide suivie de L-Dopa) capables de déclencher des mouvements locomoteurs a permis de révéler un circuit neuronal FRA différent de celui observé chez le chat spinal. Chez le chat décérébré spinal,

un train de stimulation dans les FRAs est capable d'évoquer un potentiel post-synaptique excitateur (EPSP) polysynaptique mais de courte latence (3-5 ms) dans la plupart des motoneurones fléchisseurs. Toutefois, après administration de Nialamide et de L-Dopa, ce même train de stimulation dans les FRAs ne cause plus de réflexe de flexion de courte latence mais plutôt un réflexe de longue latence (100-400 ms) dans les motoneurones fléchisseurs ipsilatéraux en plus d'une inhibition soutenue dans les motoneurones fléchisseurs controlatéraux (Anden et al., 1966a, b, c; Jankowska et al., 1967a, b). À l'inverse, un même train de stimulation donné dans les FRAs du membre contralatéral (coFRAs) produit le même genre de réflexe de longue latence mais cette fois-ci dans les motoneurones extenseurs.

Donc, le patron d'activation de ce réflexe de longue durée correspond au réflexe de flexion classique, soit une activation des fléchisseurs du membre ipsilatéral et une activation des extenseurs du membre controlatéral, avec une inhibition réciproque des muscles antagonistes dans chaque membre. Il a également été suggéré que les circuits neuronaux d'excitation des fléchisseurs (iFRA) ainsi que celui des extenseurs (coFRA) sont organisés avec des connexions d'inhibition réciproque, à la façon de deux demi-centres (voir plus bas), pouvant ainsi produire une alternance de bouffées d'activité dans les muscles fléchisseurs et extenseurs, tout comme durant la locomotion (Jankowska et al., 1967a, b).

Les interneurones faisant partie des circuits réflexes activés par la L-Dopa ont été enregistrés dans la couche VII de la corne ventrale (Jankowska et al., 1967b; Gossard et al., 1994). En effet, des interneurones ayant des bouffées d'activité de longue durée ont été

identifiés dans cette région, que ce soit après stimulation des iFRAs pour ce qui est du circuit excitant les motoneurones fléchisseurs ou après stimulation des coFRAs pour ce qui est du circuit excitant les motoneurones extenseurs.

FRA et notion de demi-centre

Il est à noter que l'organisation des circuits FRAs chez le chat spinal injecté de L-Dopa correspond au modèle des demi-centres proposé pour la locomotion spinale par Graham-Brown (1911) qui tentait d'expliquer les mécanismes spinaux responsables de l'alternance entre la flexion et l'extension lors du rythme locomoteur. Graham-Brown a postulé que cette alternance reposerait sur une inhibition réciproque mutuelle entre deux populations de neurones (demi-centre), l'une contrôlant les motoneurones fléchisseurs, l'autre les motoneurones extenseurs. Donc, dans son sens strict, chaque demi-centre n'est capable que d'activité tonique (et non rythmique) et cette activité tonique est possible seulement dans le cas où l'autre demi-centre est silencieux. Cette hypothèse de demi-centres implique également que les interneurones du demi-centre extenseur excitent tous les motoneurones extenseurs d'un membre et que les interneurones du demi-centre fléchisseur excitent tous les motoneurones fléchisseurs d'un membre. Cette organisation sous-entend donc une répartition très rigide et bipartite de l'output moteur, soit une co-activation de tous les fléchisseurs d'un côté et co-activation de tous les extenseurs de l'autre côté. Cette hypothèse ne peut évidemment expliquer la subtilité du patron d'organisation des bouffées d'activité EMG lors des rythmes locomoteurs (Rossignol 1996 pour revue) comme les co-

activations. Ce n'est donc que dans un but de simplification que nous utiliserons dans ces travaux la terminologie de demi-centre.

FRA et locomotion

Il a été proposé que les circuits des FRAs pourraient être le substrat neurophysiologique du générateur de rythme locomoteur pour ces deux observations: 1) des courts trains alternés dans les i- et coFRAs évoquent des bouffées d'activité qui alternent dans les fléchisseurs et les extenseurs et 2) ces voies réflexes apparaissent après injection de l-Dopa, substance pouvant également induire la locomotion chez les chats spinaux (Grillner 1981). De plus, il a récemment été démontré que les FRAs sont capables de faire une réinitialisation du rythme locomoteur fictif, ne laissant aucun doute sur la relation entre les circuits FRAs et la rythmogénèse (Schomburg et al., 1998). Ces travaux sur les FRAs ont pavé la voie vers plusieurs études ayant trait aux mécanismes par lesquels les circuits interneuronaux de la moelle épinière sont capables de générer le rythme de la locomotion (voir Grillner 1981 et Rossignol 1996 pour revue).

Les interneurones faisant partie des voies coFRAs ont été proposés comme faisant partie du demi-centre extenseur du générateur de rythme.

Circuits polysynaptiques excitateurs

Il a été mentionné plus haut que deux signaux proprioceptifs pouvaient avoir un rôle à jouer pour ce qui est de la transition de la phase d'appui à la phase de balancement. Le

premier signal contrôlant la transition entre la phase d'appui et de balancement provient du degré d'extension de la hanche. Sherrington (1910) a été le premier à suggérer que les propriocepteurs répondant à l'angle de la hanche étaient importants pour initier la phase de balancement. Il avait observé que les mouvements de flexion du membre postérieur du chat spinal peuvent être initiés par une soudaine extension de la hanche.

Plus tard, Grillner et Rossignol (1978) ont démontré, chez le chat spinal chronique marchant sur un tapis roulant, qu'une condition nécessaire à l'initiation de la phase de balancement était que la hanche devait atteindre un certain degré d'extension. En bloquant mécaniquement l'extension du membre postérieur, ils ont montré qu'il était possible d'empêcher la transition entre la phase d'appui et la phase de balancement. Si on permet à l'angle de la hanche d'atteindre 95 degrés, les fléchisseurs s'activent, et, de ce fait, la phase de balancement du cycle de marche a lieu. De plus, un étirement sinusoïdal de la hanche est capable d'entraîner le rythme locomoteur fictif chez le chat décérébré et, durant cet entraînement, la bouffée de flexion débute vers la fin de l'extension de la hanche qui est imposée (Andersson and Grillner 1983; Kriellaars et al., 1994). Hiebert et collaborateurs (Hiebert et al., 1996) ont démontré que les récepteurs qui seraient les meilleurs candidats pour signaler l'extension de la hanche sont les terminaisons primaires et secondaires des fuseaux neuromusculaires des fléchisseurs de la hanche: un étirement ou une vibration de l'iliopectiné, un fléchisseur de la hanche, durant la phase d'appui, provoque un déclenchement prématuré de la phase de balancement chez les chats décérébrés marchant sur un tapis roulant, faisant ainsi une réinitialisation ("reset") du rythme locomoteur en flexion. Toutefois, dans des préparations de locomotion fictive, il a été démontré que la stimulation

des afférences du groupe II des fléchisseurs avait l'effet inverse, i.e. couper la phase de flexion pour évoquer une nouvelle phase d'extension, donc une réinitialisation du rythme locomoteur en extension (Perreault et al., 1995). Jusqu'à présent cette contradiction s'expliquent par le fait que les deux préparations utilisées sont différentes et qu'elle impliquent certaines voies réticulospinales (voir Whelan 1996; discussion dans Schomburg et al., 1998).

Le second signal est celui de la charge sur les muscles extenseurs. Pour que la phase de balancement soit initiée, une diminution de la charge sur les muscles extenseurs à la fin de la phase d'appui soit essentielle. Il a été démontré, chez le chat décérébré marchant sur un tapis roulant, qu'une augmentation de la charge sur les muscles du triceps surae d'un membre était capable de bloquer l'activité des *triceps surae* fléchisseurs, empêchant ainsi la transition entre la phase d'appui et la phase de balancement du membre (Duysens et Pearson, 1980). Si la charge sur les muscles est réduite à moins de 4.0Kg, il est alors possible pour le chat d'activer les muscles fléchisseurs du membre et ainsi, de marcher sur le tapis roulant sans problème. Une charge de 4 Kg recrute les organes tendineux de Golgi. Il a donc été proposé que ceux-ci, via les afférences Ib, pouvaient avoir un rôle à jouer dans l'initiation de la phase de balancement du cycle de la marche.

Plusieurs études viennent confirmer le rôle qu'ont les afférences Ib dans l'initiation de la phase de balancement. Premièrement, il a été démontré que si un train de stimuli recrutant les afférences du groupe I provenant des muscles extenseurs de la cheville est donné durant la phase de *flexion*, la phase se termine sur le champ et une phase d'extension

est alors initiée (Conway et al., 1987). Aussi, si on stimule les extenseurs de la cheville durant la phase *d'extension*, il est possible d'augmenter l'activité locomotrice de tous les nerfs des muscles extenseurs (Conway et al., 1987; Pearson et Collins, 1993). Cette augmentation de l'activité dans les extenseurs durant la locomotion fictive inclut non seulement une augmentation dans l'amplitude des bouffées d'activité mais également une augmentation de la durée de la phase d'extension. Donc, que l'activation des fibres Ib soit donnée durant la phase de flexion ou d'extension, il en résulte une réinitialisation du cycle locomoteur en extension. De plus, ces mêmes inputs du groupe I provenant des muscles extenseurs sont capables d'entraîner le rythme locomoteur (Conway et al., 1987; Pearson et al., 1992) et de faciliter l'activité des muscles extenseurs (Pearson et Collins, 1993). Plusieurs résultats suggèrent que les afférences du groupe Ib provenant des organes tendineux de Golgi sont les principaux responsables de l'effet des afférences du groupe I (Conway et al., 1987; voir également Pearson et al., 1992). Ces observations ont donc mené à la conclusion que les inputs provenant des afférences de groupe Ib des muscles extenseurs sont responsables du maintien de l'activité des muscles extenseurs lorsqu'une charge est appliquée sur ces mêmes muscles (voir Pearson et al., 1998).

Cet effet excitateur des afférences Ib provenant des muscles extenseurs sur des motoneurones extenseurs synergistes vient à l'encontre de ce qui est classiquement décrit chez le chat anesthésié où les afférences Ib induisent un réflexe principalement inhibiteur dans les motoneurones homonymes. D'ailleurs, des études plus récentes effectuées chez le chat décérébré démontrent que, soit suite à une injection de L-Dopa ou suite à la stimulation de MLR, cette inhibition évoquée par la stimulation des afférences de groupe I des muscles

extenseurs dans les motoneurones extenseurs se transforme rapidement en excitation lorsque la moelle épinière est dans un état locomoteur (c.f. Gossard et al., 1994). Il a été clairement démontré que ce renversement était dû en fait à la disparition de l'IPSP évoqué par les afférences Ib (McCrea et al., 1995). On parlera donc "d'excitation autogénétique" au lieu d'inhibition autogénétique lorsque les afférences du groupe I évoquent un EPSP dans les motoneurones extenseurs lors de la locomotion. La latence centrale de tels EPSPs est de l'ordre de 3.5-4.5 msec chez le chat spinal (Gossard et al. 1994), ce qui suggère l'implication de circuits neuronaux polysynaptiques.

Même si l'ensemble des données suggèrent fortement que les afférences provenant des organes tendineux de Golgi, les afférences Ib, représentent la source principale d'input de ces circuits (Gossard et al., 1994; McCrea et al., 1995; Angel et al., 1996), il existe également une contribution non négligeable des afférences Ia (McCrea et al., 1995; Angel et al., 1996). Il a été démontré qu'une vibration du triceps surae, qui recrute préférentiellement les afférences Ia, est capable de faire une réinitialisation du rythme locomoteur et d'augmenter la durée de la phase d'extension en locomotion fictive (Guertin et al., 1995). Toutefois, les afférences du groupe Ia sont incapables d'arrêter la phase de flexion du rythme locomoteur suggérant que leurs effets sont moins puissants que celles des afférences Ib sur le CPG locomoteur (Guertin et al., 1995). Whelan et collaborateurs (1995b) ont démontré que ces afférences du groupe I ont également un effet puissant sur l'initiation de la phase de balancement chez le chat qui marche sur tapis roulant, i.e. dans une situation où l'input provenant des autres afférences périphériques est présent.

Ainsi, par un mécanisme encore inconnu aujourd'hui, les circuits inhibiteurs Ib décrit chez le chat anesthésié semblent être complètement réprimés durant la locomotion pour ce qui est des extenseurs et remplacés par des circuits excitateurs qui sont activés par les afférences du groupe Ia et Ib. La relation entre l'apparition de la locomotion et l'apparition concomitante de l'excitation polysynaptique des fibres de groupe I des muscles extenseurs, ainsi que la possibilité de faire des réinitialisations du rythme locomoteur avec ces inputs segmentaires, suggèrent fortement que les inputs du groupe I sont transmis par les mêmes interneurons du générateur de rythme locomoteur. De plus, il a été démontré, avec la technique de facilitation spatiale, qu'il existe une convergence au niveau interneuronal entre les afférences de groupe I et les coFRAs (Gossard et al., 1994). Rappelons que les coFRAs ont été décrits comme faisant partie du demi-centre extensogène.

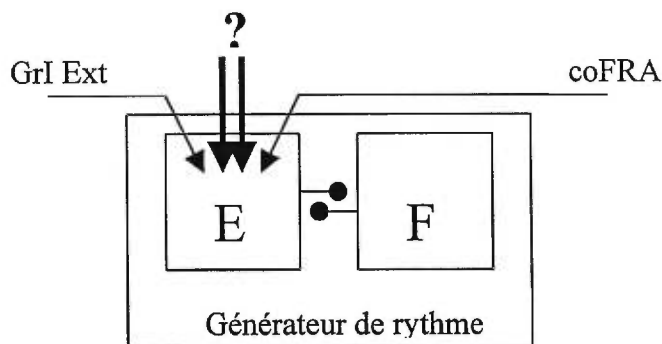
Les interneurons faisant partie des voies afférentes du groupe I provenant des muscles extenseurs ont donc été proposés comme faisant partie du demi-centre extenseur du générateur de rythme.

Mentionnons que, parallèlement à ces excitations polysynaptiques, d'autres réseaux interneuronaux, ceux-là disynaptiques, sont activés par les afférences du groupe I durant la locomotion (McCrea et al., 1995; Angel et al., 1996). Contrairement aux interneurons des voies polysynaptiques, ils ne sont pas considérés comme faisant partie du CPG locomoteur mais seraient plutôt modulés par ce dernier. Cette exclusion vient du fait qu'il est possible de produire une locomotion dans les préparations où aucune excitation disynaptiques n'a été observée et du fait qu'il soit possible de réinitier le rythme locomoteur dans de telles

préparations en l'absence de composante disynaptique. Les interneurons qui produisent les EPSPs disynaptiques ont été identifiés et localisés dans la zone intermédiaire de la moelle épinière, couche V-VI.

Deux fonctions ont été suggérées pour ce qui est du renversement de l'effet des afférences du groupe Ib durant la locomotion. La première serait la régulation de la transition entre la phase d'appui et celle de balancement, i.e. faire en sorte que la phase de balancement ne soit pas déclenchée tant et aussi longtemps que la charge sur le membre ne soit pas diminuée (Duysens et Pearson, 1980; Conway et al., 1987; Pearson et al., 1998). La seconde serait que la rétroaction positive produite par ces circuits sur les muscles extenseurs durant la phase d'appui procurerait un mécanisme de compensation automatique de la charge (Pearson et Collins, 1993; Guertin et al., 1995; Whelan et al., 1995b), i.e. que la charge qui est appliquée sur les muscles extenseurs durant la phase d'appui procure le signal de régulation de sa durée.

Nos travaux seront effectués dans le but d'identifier fonctionnellement les interneurons faisant partie des circuits activés par les afférences du groupe I provenant des extenseurs. Comme ces interneurons sont reconnus comme faisant partie du demi-centre extenseur du CPG, nos travaux participeront non seulement à une meilleure compréhension de la modulation synaptique des voies sensorielles au cours de la locomotion mais également à une meilleure compréhension de l'organisation intrinsèque du CPG.



Contrôle supraspinal de la locomotion

La locomotion n'est pas seulement soumise à un contrôle segmentaire tel que décrit à la section précédente mais également à un contrôle supraspinal. Plusieurs voies descendantes ont la capacité d'influencer grandement les interneurons et les motoneurons qui contrôlent les mouvements (voir Baldissera et al., 1981, Armstrong, 1986; Jankowska 1992; Kuypers 1987). Parmi les grandes voies descendantes reconnues comme ayant un effet sur la locomotion, trois groupes émergent du tronc cérébral. Les voies dites "vestibulospinales" émergent du noyau vestibulaire latéral, les voies "rubrospinales" du noyau rouge et les voies "réticulospinales" prennent naissance dans la formation réticulée. Le quatrième groupe, les voies "corticospinales", émerge du cortex moteur. D'autres structures supraspinales peuvent participer au contrôle moteur mais leurs effets s'exercent non pas directement au neurones de la moelle épinière mais plutôt à d'autres noyaux de l'encéphale. Par exemple, le cervelet a un effet sur la coordination: équilibre, fluidité, précision des mouvements grâce, entre autres, à des projections aux noyaux rouge et vestibulaires (voir Armstrong, 1986 pour détails).

Tout en étant conscient du rôle important que pourraient avoir le cervelet ou les voies rubrospinales, nous nous concentrerons ici sur trois régions de l'encéphale: le noyau vestibulaire latéral (NVL) d'où émergent les fibres vestibulospinales, le fasciculus latéral médian (MLF) où voyagent des fibres réticulospinales, et les voies pyramidales (PYR) contenant des fibres corticospinales. Afin de justifier le choix de ces trois structures supraspinales et dans le but de bien cibler leur rôle dans la locomotion, nous ferons ici une

brève description anatomique et physiologique des voies descendantes réticulo-, vestibulo- et corticospinales.

Formation réticulée, MLF et voies réticulospinales

Les neurones réticulospinaux de la portion médiane de la formation réticulée au niveau pontin et médullaire (PMRF) jouent un rôle majeur dans l'initiation de la locomotion ainsi que sur le rythme locomoteur et le contrôle de la posture (Orlovsky, 1970; Orlovsky, 1972; Drew et al., 1986; Mori et al., 1989; Drew 1991; Rho et al., 1997). La PMRF est subdivisée en 4 régions principales (voir Brodal 1957): le nucleus pontis oralis (NRPo) et caudalis (NRPc), le nucleus reticularis gigantocellularis (NRGc) et le nucleus reticularis magnocellularis (NRMc). Il a été démontré que les axones de plusieurs neurones réticulospinaux ont de nombreux embranchements du côté ipsilatéral et controlatéral de la moelle épinière et ce autant au niveau brachial et que lombaire (Peterson et al., 1975; Matsuyama et al., 1988; 1997). Les terminaisons nerveuses de ces fibres sont distribuées bilatéralement dans les couches V à X de la matière grise avec au niveau du renflement lombosacré (Matsuyama 1988). Il est possible de recruter efficacement des fibres réticulospinales de gros diamètre en stimulant le MLF puisque elles sont nombreuses à passer dans cette région (voir Grillner et al., 1971; Floeter et al., 1973; Mori et al 1989). Il ne s'agit pas de la totalité des voies réticulospinales qui sont activées lorsque le MLF est stimulé mais il s'agit probablement d'une grande proportion des fibres responsables de l'effet réticulospinal de courte latence observé dans les motoneurones de la moelle lombosacrée (Grillner et al., 1971).

Il faut également être conscient que plusieurs fibres appartenant à d'autres systèmes descendants sont probablement recrutées lors de la stimulation de MLF. Toutefois, seules les fibres réticulospinales descendent jusqu'aux segments spinaux qui nous intéressent ici, soit le renflement lombosacré (Wilson et Peterson, 1981). Le MLF demeure donc une localisation de choix pour évaluer l'effet réticulospinal sur les réseaux de neurones spinaux qui contrôlent la locomotion. Lloyd (1941) a été parmi les premiers à révéler l'effet du MLF en montrant qu'une stimulation du plancher du IV^e ventricule, recrutant probablement une grande partie du MLF, évoquait une augmentation de l'excitabilité des réflexes monosynaptiques dans les racines ventrales de la région sacrée.

Chez le chat anesthésié, il a été démontré que les axones réticulospinaux qui font partie du MLF font synapse monosynaptiquement sur plusieurs motoneurones contrôlant les membres postérieurs (Grillner et Lund 1968; Grillner et al. 1968, 1971; Shapovalov 1969; Wilson et Yoshida 1968; Peterson et al., 1979). Des excitations de plus longues latences, soit di- et polysynaptiques ont également été observées dans ces motoneurones (Grillner et al. 1971; Shapovalov 1970). Il a été confirmé plus tard, par Floeter et collaborateurs (1993), que ces excitations disynaptiques étaient produites par des interneurones spinaux. Ils ont observé que des EPSPs disynaptiques évoqués par la stimulation de MLF disparaissaient suite à une lésion de MLF situé caudalement au site de stimulation. Ils ont pu démontrer que les EPSPs disynaptiques réapparaissaient dans les motoneurones lombaires si l'électrode de stimulation était replacée caudalement à la lésion (Floeter et al. 1993). Les interneurones évoquant ces de ces voies disynaptiques sont donc situés dans la moelle épinière et non dans d'autres

régions mésencéphaliques. De plus, ils ont pu démontrer, à l'aide de lésions partielles de la moelle épinière au niveau thoracique, que les fibres du MLF projetant aux motoneurones qui contrôlent les membres postérieurs sont situées dans le quadrant ipsilatéral ventral de la moelle épinière.

D'un point de vue fonctionnel, nous verrons dans les deux sections suivantes que les voies réticulospinales pourraient influencer deux aspects de la locomotion: soit son initiation, soit sa régulation.

Voies réticulospinales: Initiation de la locomotion

Chez le chat, la formation réticulée semble être critique pour ce qui est de l'initiation de la locomotion puisqu'une inactivation de cette dernière par refroidissement bloque sur le champ toute forme de locomotion chez le chat (c.f. Shefchyck et al. 1984). Plus précisément, il a été démontré que certaines régions qui sont médianes dans la formation réticulée médullaire (FRM) comme la partie médiane du nucleus gigantocellularis ou le nucleus tegmenti reticularis sont impliquées dans l'initiation de la locomotion. Il est possible d'initier la locomotion suite à une stimulation chimique (Noga et al. 1988; Garcia-Rill et al. 1985) ou électrique (Mori et al. 1978; Garcia-Rill and Skinner, 1987a, b) de la FRM. Ces sites d'initiation de locomotion reçoivent un input important de d'autres régions mésencéphaliques et diencéphaliques qui sont capables d'évoquer la locomotion (voir ci-bas). Il a été démontré qu'une région située juste en dessous du collicule inférieur est capable de déclencher la locomotion (Shik et al. 1966). Même si la localisation anatomique exacte de cette région,

baptisée "région locomotrice mésencéphalique" (MLR; coordonnées stéréotaxiques: P2, L4, H6), suscite encore de la controverse aujourd'hui, on dira qu'elle correspond approximativement au noyau cunéiforme et pédonculopontin (voir Inglis et Winn, 1995; Reese et al. 1995). Le mécanisme par lequel la MLR est capable de déclencher la locomotion est encore inexpliqué à ce jour et ne sera pas discuté ici. Il faut mentionner que l'action de la MLR pourrait être médiée par la FRM (Garcia-Rill et Skinner, 1987a, b).

Une autre région capable de déclencher la locomotion et décrite pour la première fois par Orlovsky (1969) est nommée la "région locomotrice sous-thalamique" (SLR; coordonnées stéréotaxiques: A9, L1-2, H3). Cette région reçoit majoritairement des inputs corticaux. Il a été proposé qu'une stimulation de cette région pourrait recruter des fibres de passage provenant du noyau entopédunculaire ou de la substance noire, noyaux qui projettent au thalamus puis directement à la MLR (Garcia-Rill, 1986). Par contre, il est possible d'initier la locomotion en stimulant la SLR même après destruction partielle de la MLR (Sirota et Shik, 1973 dans Armstrong 1986) suggérant que d'autres projections de la SLR que celles qui vont à la MLR sont capables d'activer la locomotion, probablement des projections allant à la FRM. Il existe une troisième région projetant à la FRM qui est reconnue comme étant capable d'évoquer la locomotion. Il s'agit d'une bande de tissu nerveux qui s'échelonne du noyau trigeminal spinal jusqu'au fascicule dorsolateral (Garcia-Rill, 1986). Une stimulation de cette région, appelé "bande locomotrice pontomédullaire" (PLS, pour "pontomedullary locomotor strip") évoque des épisodes de locomotion ressemblant à celles qui sont évoquées par la MLR. Il a été démontré que la PLS reçoit un input important de la portion médiane de la MLR et projette principalement vers la

formation réticulée médullaire (Shefchyk et al.,1984).

On peut donc constater que la FRM dont la majorité des fibres de gros calibre passent par le MLF joue un rôle important dans l'initiation de la locomotion, que ce soit par une action directe ou en étant un centre de relais principal de d'autres structures supraspinales.

Voies réticulospinales: Effet sur les patrons locomoteurs

Orlovsky (1970) a démontré que les cellules réticulospinales situées dans le PMRF déchargeaient principalement durant la phase de flexion du cycle locomoteur. Il a également démontré qu'une stimulation du MLF, chez le chat décérébré marchant sur un tapis roulant, augmente l'amplitude des bouffées d'activité dans les muscles fléchisseurs durant la phase de balancement (Orlovsky, 1972). Cet effet sur les fléchisseurs a lieu seulement si la stimulation de MLF est appliquée durant la période d'activité du muscle et cette stimulation est incapable de modifier le déroulement temporel des phases du cycle de marche. En utilisant une préparation en locomotion fictive, il a été démontré qu'une stimulation du MLF était capable de faire une réinitialisation du rythme locomoteur en flexion (Russel et Zajac, 1979). Il a été montré plus tard qu'une réinitialisation du rythme locomoteur était également possible en stimulant la FRM chez le chat qui marche sur le tapis roulant (Drew et Rossignol, 1984). Des résultats qualitativement similaires ont été obtenus en stimulant différentes régions de la formation réticulée et du MLF chez le chat intact marchant sur un tapis roulant (Drew 1991). On en est donc venu à la conclusion que les fibres

réticulospinales avaient un effet facilitateur sur les fléchisseurs pouvant, non-seulement affecter l'amplitude des bouffées, mais également affecter le déroulement temporel du rythme locomoteur.

Par la suite, il a été démontré que malgré la prédominance de l'effet sur les fléchisseurs, il est également possible d'observer des réponses excitatrices dans les extenseurs suite à l'activation des voies réticulospinales (Drew et Rossignol, 1984). Cette différence peut dépendre de la position de l'électrode de stimulation, donc des fibres qui sont recrutées. De plus, il a été observé que les réponses évoquées par une activation des voies réticulospinales n'étaient pas confinées à un seul membre mais plutôt aux deux membres antérieurs simultanément, ou même, dans certains cas, dans les quatre membres du chat. Ainsi, il est possible que les fibres réticulospinales agissent simultanément sur différents pools de motoneurones ou d'interneurones reliant les renflements lombaires et cervical. Il a donc été suggéré que la formation réticulée a un rôle à jouer dans la coordination des différents membres durant la locomotion et dans la posture durant la locomotion (Drew et Rossignol, 1984). Appuyant ceci, il a été démontré que l'activation électrique des voies réticulospinales produit une rotation de la tête du côté où la stimulation est effectuée, accompagné d'une flexion ipsilatérale et d'une extension controlatérale des membres antérieurs (Drew et Rossignol, 1990). Les voies réticulospinales sont donc capables de gérer des mouvements impliquant les muscles proximaux et distaux en association avec les ajustements posturaux (muscles axiaux) qui accompagnent le mouvement. Une activation chimique de la formation réticulée, qui évoque le même genre de mouvement, vient confirmer que ces mouvements sont bel et bien évoqués par les neurones réticulospinaux et

non par des fibres de passage qui auraient pu être recrutées par la stimulation électrique (Suzuki et al., 1989)

Des enregistrements unitaires effectués dans la FRM chez le chat marchant sur un tapis roulant ont montré un patron d'activation des cellules réticulospinales beaucoup plus complexe que celui qui avait été révélé par Orlovsky (c.f. Drew et al. 1986). En effet, durant la locomotion, il a été démontré que certaines cellules de la FRM avaient un patron de décharge phasique qui correspondait à la fois au patron d'activation des muscles fléchisseurs et à celui des extenseurs des membres ipsi- et controlatéral (Drew et al., 1986). De plus, il a été démontré qu'il y avait plus que le double des cellules enregistrées dans la formation réticulée qui avaient un patron de décharge qui correspondait à l'activation des extenseurs plutôt qu'aux fléchisseurs, suggérant que l'action facilitatrice de la voie réticulospinale puisse se faire aussi bien sur les extenseurs (Drew et al. 1986) et que trop d'emphase aurait été mise sur l'action purement facilitatrice sur les fléchisseurs (c.f. Armstrong 1986).

Dans nos travaux, les voies réticulospinales seront activées en stimulant le MLF. Même si historiquement l'action des voies réticulospinales a été décrit comme étant de faciliter les fléchisseurs, elles sont capables d'avoir une action extensogène.

NVL et voie vestibulospinale latérale

Les corps cellulaires présents dans le NVL, ou noyau de Deiters, donnent naissance aux axones qui vont former la voie vestibulospinale latérale. Il existe plusieurs noyaux

vestibulaires dans le tronc cérébral, mais le NVL est le seul qui envoie des projections descendant jusqu'au renflement lombosacré par la voie vestibulospinale latérale. En effet, tous les autres noyaux vestibulaires contiennent des cellules qui projettent soit vers d'autres noyaux supraspinaux, notamment des noyaux oculomoteurs, soit vers la moelle épinière mais jusqu'au renflement brachial seulement.

La voie vestibulospinale latérale passe par le fascicule ventral de la moelle épinière et contacte les neurones situés dans la corne ventrale à tous les niveaux de la moelle épinière (Pompeiano et Brodal., 1957). Classiquement, l'effet vestibulospinal est considéré comme étant facilitateur pour les muscles extenseurs. Ainsi, une lésion du faisceau ventral de la moelle épinière entraîne une diminution, voir même une abolition de la rigidité des extenseurs des membres ipsilatéraux normalement observée chez le chat décérébré (Brodal et al. 1962). Aussi, il a été démontré que la stimulation de NVL entraîne une augmentation de l'activité musculaire des extenseurs (Pompeiano, 1960).

Jusqu'aux années '70, l'effet extensogène des voies vestibulospinales latérales était basé sur des données indirectes. C'est alors que Grillner et ses collaborateurs (Grillner et al. 1970) ont démontré, à l'aide d'enregistrements intracellulaires chez le chat anesthésié, que les neurones faisant partie de la voie vestibulospinale latérale avaient des contacts monosynaptiques excitateurs sur les motoneurones alpha contrôlant les muscles extenseurs du genou et de la cheville principalement. Il ont également révélé de tels contacts aux motoneurones extenseurs de la hanche et des orteils tandis qu'aucune projection vestibulospinale n'a été détectée sur les fléchisseurs du membre postérieur. Des inhibitions

disynaptiques ont été observées sur des motoneurones contrôlant l'ensemble des fléchisseurs et sur les motoneurones extenseurs de la hanche tandis que des excitations polysynaptiques sont fréquentes dans les extenseurs et quelques fléchisseurs pré-tibiaux.

Par quels interneurons est véhiculé l'effet de la voie vestibulospinale latérale? Les données restent encore fragmentaires aujourd'hui. Des enregistrements intracellulaires effectués dans des interneurons spinaux ont permis de localiser ceux qui sont contactés par des inputs vestibulaires chez le chat anesthésié (Skinner et Rempel, 1978). Les corps cellulaires de ces interneurons seraient situés principalement dans les couches VIII et VII et secondairement dans les couches VI et X des segments L6 et L7. On sait, d'une part, que les neurones faisant partie de la voie vestibulospinale latérale contactent monosynaptiquement les interneurons inhibiteurs Ia faisant l'inhibition réciproque sur les motoneurons fléchisseurs (Grillner et Hongo, 1972; Hultborn et Udo, 1972; Hultborn et al. 1976a). D'autre part, une excitation n'a pas été révélée sur les interneurons Ib (Grillner et Hongo, 1972). Il a également été démontré chez le chat anesthésié au chloralose que les inputs de la voie vestibulospinale latérale convergeaient sur des interneurons faisant partie des circuits coFRAs (Ten Bruggencate et Lundberg, 1972, 1974).

Même s'il existe des projections entre le NVL et la MLR (Baev et al. 1988), il est impossible d'initier un rythme locomoteur en stimulant le NVL. Par contre, on constate qu'il est possible d'influencer grandement le patron du rythme locomoteur. Russel et Zajac (1979) ont démontré, au cours de la locomotion fictive chez le chat décérébré curarisé, qu'une stimulation du NVL était capable de prolonger les bouffées d'activité dans les nerfs

extenseurs tout en coupant simultanément les bouffées dans les nerfs fléchisseurs. Ces résultats viennent à l'encontre de ceux qu'avait obtenus Orlovsky (1972) avec le chat décérébré marchant sur un tapis roulant. Cette contradiction pourrait venir du fait que, contrairement à la préparation de locomotion fictive, le chat dans les expériences d'Orlovsky est en mouvement, ce qui entraîne l'activation d'une grande variété d'afférences périphériques qui pourrait renforcer le patron locomoteur.

À l'aide de la préparation du chat décérébré marchant, il a été démontré qu'une stimulation du NVL avait beaucoup plus d'effets sur les muscles extenseurs lorsque le chat est en mouvement que lorsqu'il est au repos (Orlovsky, 1972). Cet effet sur les extenseurs dépend également de la phase dans laquelle la stimulation est donnée ainsi que de l'intensité de la stimulation car une stimulation du NVL lors de la phase de balancement n'a aucun effet, tandis qu'une stimulation durant la phase d'appui, lorsque les extenseurs sont actifs, évoque un effet très puissant sur les motoneurones extenseurs (Orlovsky 1972). Il est légitime de se demander si cette modulation en fonction de la phase du cycle locomoteur impliquait un mécanisme intrinsèque aux neurones vestibulaires (voir Armstrong 1986). Cette hypothèse est peu probable car une stimulation dans le NVL recrute probablement autant les fibres vestibulospinales que les corps cellulaires eux-mêmes. L'effet observé dépendrait donc plus d'un mécanisme spinal.

Il est possible d'enregistrer l'activité extracellulaire des cellules du NVL afin de comparer leur activité neuronale au repos et lorsque le chat marche. Il a été montré que les cellules du NVL déchargeaient à environ 17-30 Hz au repos tandis que durant la locomotion,

elles deviennent actives de façon rythmique avec un maximum de décharge au début de la phase d'appui (Orlovsky, 1972; Udo 1976; 1982). Par différentes voies ascendantes, l'activité rythmique des neurones du NVL pourrait provenir du fait qu'ils reçoivent des inputs périphériques dont certains ont un patron d'activité phasique lors la locomotion. Si on bloque manuellement le membre ipsilatéral d'un chat qui marche, on cesse ainsi toute rythmicité dans la décharge des neurones du NVL (Orlovsky, 1972; Udo, 1976; 1982). Ceci est également possible en produisant une tension plus élevée dans les muscles extenseurs en augmentant la hauteur du tapis roulant dans une préparation où le chat est fixé à un appareil stéréotaxique (voir Armstrong 1986). Toutefois, les inputs spino-vestibulaires directs n'expliquent pas la rythmicité observée dans l'activité des cellules du NVL car celles-ci perdent leur activité rythmique après une cerebellectomie; les inputs ascendants seraient donc spino-cerebello-vestibulaires (Orlovsky, 1972). Les neurones vestibulospinaux reçoivent un input inhibiteur GABAergique monosynaptique des cellules de Purkinje, inhibition qui domine une excitation provenant des cellules du noyau fastigial (voir Ito, 1984). Ces cellules vestibulospinales sont donc constamment sous inhibition des cellules de Purkinje et des inputs spinocerebelleux pourraient faire varier leur patron de décharge.

Dans nos travaux, la voie vestibulospinale latérale sera activée par une stimulation du NVL. Elle est reconnue comme ayant un effet extensogène.

PYR et voies corticospinales

Les fibres corticospinales naissent du cortex cérébral, passent par les pyramides

bulbaires (d'où son nom de "système pyramidal") et se terminent dans la moelle épinière. Les neurones de la voie pyramidale se rassemblent au niveau de la couronne radiaire et traversent la capsule interne pour se diriger dans le tronc cérébral. Juste avant de passer au niveau spinal, les fibres croisent partiellement la ligne médiane, formant la décussation pyramidale et se distribuent en deux faisceaux. La majorité des fibres (80-90%) croisent la ligne médiane et pénètrent la moelle épinière pour former la voie corticospinale latérale qui descend sur toute la longueur de la moelle dans la partie dorsale du cordon latéral tandis que l'autre portion descend ipsilatéralement dans la moelle épinière. Malgré le fait que certaines fibres corticospinales descendent ipsilatéralement dans la moelle épinière ou que plusieurs fibres qui croisent dans la décussation pyramidale recroisent plus caudalement dans la moelle épinière (Liu et Chambers, 1964), l'effet observé sur la locomotion lors d'une pyramidectomie unilatérale se restreint au membre controlatéral (Chambers et Liu, 1957).

Chez le chat, 60% des fibres de la pyramide sont issues de la partie caudale de l'aire 4 et 6 du cortex moteur tandis que l'autre 40% des fibres proviennent des aires postcentrales et pariétales (Wiesendanger, 1981). Des études anatomiques en microscopie électronique ont permis de révéler que les pyramides bulbaires étaient composées d'environ 415 000 fibres et que 88% de ces fibres étaient myélinisées, 90% de ces dernières ayant un diamètre entre 0.5 et 4.5 μm (Biedenbach et al. 1986). La voie corticospinale est donc une voie qui ne contient que quelques fibres de gros calibre à conduction rapide, ce qui en fait globalement une voie relativement lente.

Une stimulation des voies pyramidales est capable de faciliter les motoneurones fléchisseurs mais est aussi capable d'évoquer une inhibition (ou une excitation) dans les motoneurones extenseurs (Lundberg et Voorhoeve, 1962). Des études neuroanatomiques ont démontré qu'une seule fibre corticospinale donne naissance à une arborisation terminale qui s'échelonne sur plusieurs segments de la moelle épinière (Futami et al. 1979). Chez le chat anesthésié, il a été possible, grâce à des pyramidectomies, de démontrer que la stimulation du cortex moteur évoque des EPSPs extrapyramidaux dans les motoneurones du membre postérieur (Hongo et Jankowska, 1967). La présence de plusieurs projections corticales vers la formation réticulée fait de cette dernière un bon candidat pour relayer certaines informations corticales extrapyramidales (Peterson et al., 1974; Iwamoto 1990). D'autres structures du tronc cérébral reçoivent des inputs du cortex moteur et pourraient participer à la genèse des réponses extrapyramidales observées dans les motoneurones innervant les membres postérieurs du chat (voir Canedo, 1997). Puisque les neurones pyramidaux sont capables de contrôler les neurones spinaux directement par les voies corticospinales, en plus de pouvoir les contrôler indirectement, en ayant des projections aux structures supraspinales qui sont à l'origine des voies descendantes (voir sections précédentes), le système pyramidal est perçu aujourd'hui comme ayant un rôle important à jouer dans la production de synergies adéquates lors d'actes moteurs qui doivent être effectuées en réponse aux différentes contraintes environnementales (voir Canedo, 1997).

Liddell et Phillips (1944) ont observé qu'à partir d'une position statique, il était plus difficile de faire fléchir les membres d'un chat lorsqu'une pyramidectomie unilatérale lui était pratiquée qu'à l'état intact. Ils ont donc soumis l'hypothèse que la pyramidectomie provoquait

une augmentation du tonus des muscles extenseurs des membres. On a su démontrer plus tard, grâce à des enregistrements EMG, que cette hyperextension des membres était plutôt le résultat d'un manque d'activité des fléchisseurs, qui sont normalement actifs durant cette position statique, et non d'une hyperactivité dans les extenseurs (Laursen et Wiesendanger, 1966). À la lumière de ces résultats, il semble donc que les fibres des voies pyramidales ont un effet facilitateur sur les fléchisseurs. D'un autre côté, des lésions effectuées au niveau du cortex moteur ont permis de démontrer que les déficits alors encourus sont qualitativement similaires à ceux d'une pyramidectomie (voir Buxton et Goodman, 1967; Adkins et al. 1971; Eidelberg et Yu, 1981). Ceci est important car, comme le mentionne Armstrong (1986) dans son article de revue, même s'il existe plusieurs efférences du cortex moteur qui sont extrapyramidales et qui ont un effet sur la locomotion, elles agissent de manière synergique à celles qui passent par les voies pyramidales.

Eidelberg et Yu (1981) ont démontré qu'une pyramidectomie provoque une hyperextension dans les membres postérieurs du chat lors de la marche, précisément durant les phases E2 et E3 du cycle de marche, suggérant que les voies corticospinales auraient un effet sur la durée de l'activité des muscles extenseurs. Chez le chat décérébré, il a été montré que durant la locomotion, une stimulation des voies pyramidales durant la phase d'extension était capable d'interrompre cette dernière et de déclencher une phase de flexion, de même qu'une stimulation appliquée durant la phase de flexion était capable d'augmenter l'amplitude de cette dernière (Orlovsky, 1972). On a donc conclu que les pyramides étaient capables d'avoir un effet sur le déroulement temporel du cycle de marche. Plus tard, Armstrong et Drew (1985) ont montré que cet effet était également possible en activant les voies corticospinales

chez le chat intact à l'aide de microélectrodes implantés dans le cortex moteur. En effet, un long train de stimulation était capable de faire une réinitialisation du cycle de marche. De plus, en stimulant à très faible intensité (20 μ A et moins), ils ont pu observer des réponses de courtes latences dans tous les muscles étudiés, incluant des activations musculaires dans des phases inappropriées du cycle de marche. Quoique la plupart des sites de stimulation dans le cortex moteur évoquaient une activation des fléchisseurs, quelques sites de stimulation pouvaient évoquer une réponse excitatrice dans les muscles extenseurs. De plus, certains autres sites évoquaient des réponses mixtes qui dépendaient de la phase du cycle de marche, soient une excitation durant la phase de balancement et une inhibition durant la phase d'appui.

Outre un effet sur le déroulement temporel du cycle de marche, à l'instar de la formation réticulée, les voies pyramidales pourraient aussi avoir un rôle à jouer dans l'initiation de la locomotion. La stimulation du cortex moteur chez le chat légèrement anesthésié (Tower, 1936) ou des voies pyramidales chez le chat décérébré (Shik et al., 1968) est capable d'initier le rythme de la locomotion. Par contre, cette initiation étant possible après une lésion des voies pyramidales caudales au site de stimulation, il a été suggéré que les neurones pyramidaux responsables projetaient vers d'autres structures supraspinales qui sont capables d'activer la locomotion par des voies extrapyramidales.

Lors de la marche sur une surface plane, le chat ayant une pyramidectomie montre quelques déficits à court terme, qui se corrigent en peu de temps pour devenir tout à fait indétectables deux semaines après la lésion. Toutefois, il a été démontré qu'un sérieux déficit

se manifeste lorsque l'animal doit marcher sur une surface nécessitant une plus grande coordination de ses membres comme, par exemple, sur les barreaux d'une échelle (Liddel et Phillips, 1944). Aussi, une ablation du cortex moteur fait en sorte que l'animal est incapable d'enjamber correctement des obstacles sur son parcours, ses membres les heurtants à chaque fois (Beloozerova et Sirota, 1993). Une lésion de la voie corticospinale au niveau T13 ou l'inactivation du cortex moteur par injection de muscimol, un agoniste du GABA, provoque exactement le même effet, soit une incapacité de marcher sur les barreaux d'une échelle ou d'enjamber correctement un obstacle fixé à une tapis roulant (Jiang et Drew, 1996; Lavoie et al., 1995). Ces données confirment l'hypothèse avancée plus tôt voulant que le cortex aurait un rôle à jouer dans l'adaptation de la trajectoire du membre lors de la locomotion. De plus, des enregistrements cellulaires ont démontré que les neurones pyramidaux augmentaient leur fréquence de décharge lorsque le chat devait adapter la trajectoire de ses membres afin d'enjamber un obstacle. Il a été suggéré que cette augmentation de décharge servirait à réguler l'amplitude et la durée de l'activité musculaire nécessaire pour que le membre puisse avoir une trajectoire adéquate afin de franchir l'obstacle sans heurt (voir Drew et al., 1996).

Dans nos travaux, les voies corticospinales seront activées par une stimulation de la PYR. Elle sont reconnues comme ayant un effet autant flexogène qu'extensogène.

Voie finale de la motricité: les motoneurones, propriétés intrinsèques

Toutes les afférences qui ont un effet sur la locomotion, qu'elles soient d'origine supraspinale ou périphérique, convergent toutes ultimement sur les motoneurones. Ces derniers ont longtemps été considérés comme étant des acteurs passifs, faisant simplement la somme des tous les inputs afin d'évoquer un potentiel d'action une fois le seuil d'activation atteint. On sait aujourd'hui qu'il n'en est rien, du moins lorsque le motoneurone est soumis à des réseaux locomoteurs. Le motoneurone, grâce à ses propriétés intrinsèques, est capable d'amplifier, voire même de modifier les inputs synaptiques durant la locomotion (voir Burke 1987). Il a été démontré que la fréquence de décharge des motoneurones n'est pas linéairement reliée à l'excitation synaptique qu'ils reçoivent durant la locomotion (Brownstone et al., 1992). Cette relation non-linéaire entre l'input et l'output pourrait être le résultat d'une activation voltage dépendante des motoneurones durant la locomotion (Schmidt et al., 1998).

Il est donc primordial d'être conscient que des phénomènes membranaires propres aux motoneurones participent à l'élaboration et à l'expression des réponses intracellulaires d'un motoneurone. Sans vouloir entrer dans tous les détails des mécanismes responsables de telles non-linéarités, mentionnons que des dépolarisations en plateaux, i.e. une dépolarisation qui persiste suite à une brève excitation, sont évocables dans les motoneurones de chat (Hounsgaard et al. 1988; Conway et al., 1988; Schomburg et Steffens 1996). Ces plateaux sont possibles grâce à des conductances membranaires calciques (activation de canaux Ca^{2+} activés par le voltage (Hounsgaard et Keihn, 1989)) qui

permettent le maintien de la dépolarisation pour une longue période de temps et qui a pour conséquence d'amplifier significativement le niveau d'excitabilité de la cellule (voir Kiehn, 1991). Plusieurs données suggèrent que les propriétés membranaires non linéaires qui peuvent être évoquées par des récepteurs au N-méthyl D-aspartate (NMDA) pourraient contribuer à l'expression des patrons locomoteurs mais ne seraient pas directement responsables des oscillations observées lors des LDPs (voir Schmidt et al., 1998 pour détails).

Un autre facteur intrinsèque aux motoneurones pouvant modifier leur excitabilité est la diminution du seuil d'activation. Il a été démontré que durant la locomotion fictive, le voltage auquel le motoneurone déclenche son potentiel d'action est beaucoup plus bas (hyperpolarisé) qu'au repos, le rendant plus excitable (c.f. Barbeau et al. 1999). De plus, la capacité qu'a un motoneurone de décharger répétitivement est modifiée durant la locomotion, faisant en sorte que des taux de décharge beaucoup plus élevés peuvent être atteints et cette élévation serait due à la diminution de la durée de l'AHP (Brownstone et al. 1992). Donc, la locomotion impliquerait à la fois une diminution du seuil de déclenchement des potentiels d'action et la possibilité d'un plus grand taux de décharge.

Puisque nous utilisons la technique de facilitation spatiale (voir section suivante), il est important, lors de nos expériences, de s'assurer que les conditions d'enregistrements sont telles qu'aucune variation non-linéaire du potentiel membranaire du motoneurone enregistré puisse entrer en ligne de compte.

Patrons de convergence: technique de facilitation spatiale.

La technique de facilitation spatiale a été la première technique suggérée pour étudier des patrons de convergence (Lundberg et Voorhoeve, 1962). Elle s'appuie sur le fait que les cellules faisant partie d'une population ne sont pas systématiquement toutes activées en même temps suite à la stimulation d'une afférence. Que ce soit à cause de leur emplacement, de leur taille ou tout autre paramètre affectant leur ordre de recrutement, les interneurons d'une population ne seront pas tous activés par un input afférent. Certaines cellules atteindront le seuil de décharge tandis que d'autres seront excitées mais n'atteindront pas ce seuil formant ainsi deux zones. Les cellules qui émettent un potentiel d'action formeront ce qu'on appelle "la zone de décharge" tandis que celles qui sont excitées mais pas suffisamment pour déclencher un potentiel d'action formeront la zone de la "frange subliminaire". Cette notion de frange subliminaire est à la base de la notion de facilitation spatiale.

La technique de facilitation spatiale consiste à enregistrer des neurones, ici des motoneurons, qui sont excités ou inhibés di-ou polysynaptiquement par différents inputs dont on veut tester la convergence. La figure 2 illustre un exemple où deux afférences, A et B convergent sur une population d'interneurones qui projettent à leur tour à un motoneurone. Une stimulation dite "conditionnante" de la voie A évoque des EPSPs qui évoquent des potentiels d'action dans certains interneurons (N=15) qui excitent le motoneurone tandis que d'autres restent silencieux et forment la frange subliminaire. Une stimulation de la voie B, la stimulation "test", active aussi la population interneuronale, i.e. formation de la

Facilitation spatiale

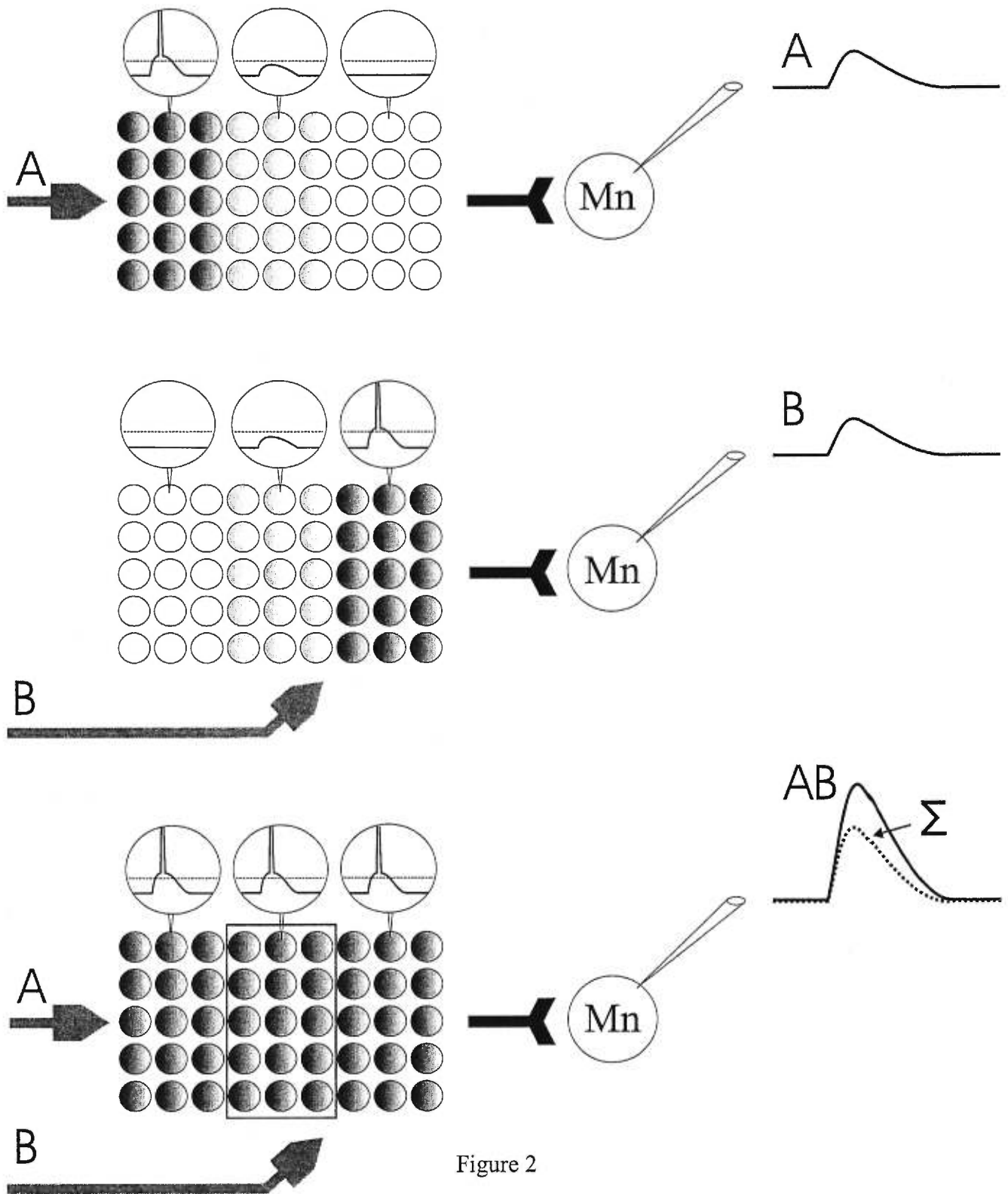


Figure 2

Technique de facilitation spatiale

frange subliminaire et zone de décharge mais pas sur les mêmes cellules (N=15). Si on stimule les deux voies simultanément, certains interneurons qui faisaient partie de la frange subliminaire (N=15) et qui n'avaient pas atteint le seuil de décharge, atteindront ce seuil grâce la sommation des EPSPs. Les stimulations simultanées ont donc recruté un plus grand nombre d'interneurones (N=45) qu'en additionnant simplement les nombres d'interneurones activés par deux afférences (N=30). Le plus grand nombre d'interneurones recrutés se traduit par une plus grande excitation dans le motoneurone que si les deux voies étaient parallèles jusqu'à ce dernier. Ainsi, en comparant la somme algébrique des EPSPs motoneuronaux (Σ), résultant des stimulations des deux inputs *séparément*, qui correspond aux EPSPs obtenus si les deux voies étaient parallèles, avec l'EPSP obtenu en réponse à l'activation des deux inputs *simultanément* (AB), on peut déterminer si les deux inputs convergent sur une même frange subliminaire.

La convergence est donc démontrée lorsque l'effet produit par une stimulation combinée de deux inputs est plus grand que la somme algébrique des effets des deux inputs stimulés séparément.

Donc, grâce à la technique de facilitation spatiale, plusieurs études sur le contrôle interneuronal de la transmission dans les voies réflexes ont été réalisées en analysant les potentiels post-synaptiques (PSPs) enregistrés dans les motoneurones (Lundberg 1975). Il est évident que, puisque cette technique se base sur la sommation linéaire des PSPs, elle doit être utilisée en l'absence de variations dans le potentiel membranaire des motoneurones qui pourraient mettre en branle des propriétés intrinsèques non-linéaires telles que mentionnées

plus haut. Il est techniquement très difficile d'enregistrer les interneurones et de les identifier et la technique de facilitation spatiale, même si indirecte, possède plusieurs avantages pratiques afin d'étudier l'organisation fonctionnelle des interneurones spinaux (voir Jankowska, 1992; Hultborn et al., 1998).

Nous avons donc choisi la technique de facilitation spatiale afin d'évaluer l'interaction entre les voies afférentes du groupe I provenant des extenseurs et les voies descendantes choisies.

Hypothèse de travail et projet de recherche suggéré

On constate, en parcourant l'introduction, que les afférences du groupe I provenant des muscles extenseurs constituent des voies sensorielles qui sont primordiales pour l'initiation et l'amplitude des bouffées d'activité musculaire au cours de la marche. L'ensemble des données suggère fortement que les interneurons inclus dans ces voies font aussi partie du réseau spinal qui génère l'activité locomotrice des muscles extenseurs. On constate également que d'autres afférences, qu'elles soient d'origine segmentaire (coFRAs) ou supraspinale (vestibulo- réticulo- et corticospinal), ont un effet extensogène sur le cycle de marche.

Notre hypothèse de travail veut que les structures supraspinales qui ont un effet extensogène sur le rythme locomoteur convergent sur les mêmes interneurons que ceux qui sont activés par les afférences du groupe I des extenseurs et des coFRAs.

Notre projet de recherche a pour but spécifique d'étudier la convergence sur des interneurons spinaux entre 1) les voies motrices émanant du noyau vestibulaire latéral, de la formation réticulée et du cortex moteur, 2) les voies excitatrices polysynaptiques activées par les afférences du groupe I provenant des muscles extenseurs et 3) les afférences coFRAs chez le chat partiellement spinal injecté de L-DOPA. L'approche expérimentale est essentiellement électrophysiologique et couvre plusieurs techniques qui doivent être mises en oeuvre simultanément au cours d'une même expérience chez le chat décérébré.

Article 1

Supraspinal and segmental signals can be transmitted through separate spinal cord pathways to enhance locomotor activity in extensor muscles in the cat

by

Hugues Leblond and Jean-Pierre Gossard

Exp. Brain Res. 114: 188-192 (1996)

Abstract

The fine control of locomotion results from a complex interaction between descending signals from supraspinal structures and sensory feedback from the limbs. In this report, we studied the interaction between vestibulospinal volleys descending from Deiters' nucleus and group I afferent input from extensor muscles. It was shown before that both pathways can exert powerful control over the amplitude and the timing of muscle bursting activity in the different phases of the step cycle. The effects of stimulating these pathways on the fictive locomotor rhythm was compared in decerebrate partially spinal cats (ipsilateral ventral quadrant intact) injected with nialamide and L-DOPA. As reported before, stimulation of both Deiters' nucleus and group I fibres from ankle extensor muscles, when given during the flexor phase, stopped the flexor activity and initiated activity in extensors. When applied during the extensor phase, the same stimulation prolonged the extensor activity and therefore delayed the onset of flexor activity. This similarity suggests that the two pathways may converge on common spinal interneurons. This possibility was tested with the spatial facilitation technique in lumbosacral motoneurons. Deiters' nucleus and group I fibres from extensor muscles were stimulated with different intensities and with several different coupling intervals. Motoneurons showing clear di- and/or polysynaptic excitation from both pathways were retained for analysis. Surprisingly, in all cases, there were no signs of spatial facilitation but a simple algebraic sum of the two EPSPs. This result indicates that each input acts on the rhythm generator through separate interneuronal pathways.

Key words: Lateral vestibulospinal tract, Fictive locomotion, Spinal cord, Central pattern generator, Decerebrate cat

Introduction

Load on the hindlimbs is a critical sensory cue for the timing of muscle activities during the different phases of the step cycle. For example, an increased load on knee or ankle extensors can delay the onset of the swing phase and prolong the duration of the stance phase (Duysens and Pearson 1980; Hiebert et al., 1995; Whelan et al., 1995). Furthermore, studies using fictive locomotion showed that group I stimulation of extensor nerves can reset the locomotor rhythm by interrupting the burst activity in flexor nerves (flexor phase) and simultaneously triggering activity in extensor nerves (extensor phase; Gossard et al., 1994). In addition, repetitive stimulation of group I fibres was found to entrain the locomotor rhythm (Conway et al., 1987). Further studies have revealed that both group Ia and Ib afferents from ankle and knee extensor muscles contribute to these effects by evoking di- and polysynaptic excitation in homonymous motoneurons instead of the classical autogenetic disynaptic inhibition observed in anesthetized cats (Guertin et al., 1995; McCrea et al., 1995). These findings have led to the hypothesis that the central pattern generator (CPG) and the locomotor-related group I pathway from extensor muscles may share similar spinal interneurons (Gossard and Hultborn 1991). Functional identification of such interneurons during locomotion might lead to a better understanding of the intrinsic connectivity of the CPG.

It is expected that the locomotor-related group I pathway from extensors would receive important supraspinal control although there is still little evidence for this (Brownstone et al., 1992). For instance, it has been reported that vestibulospinal volleys can

also reset the fictive locomotor rhythm by prolonging the extensor phase and therefore delaying the initiation of the flexor phase (Russel and Zajac 1979). Moreover, studies in chloralose-anesthetized cats have shown that input from contralateral flexor reflex afferents (coFRA) and from vestibulospinal fibres converge on similar interneurons in the lumbar spinal cord (Bruggencate et al., 1969; Bruggencate and Lundberg 1974). Convergence was also seen between coFRA and group I input from extensors in spinal cats injected with nialamide and L-DOPA (Conway et al., 1987; Gossard et al., 1994). One might therefore predict that the vestibulospinal and group I input from extensors should also converge on similar spinal interneurons. The present study tested that possibility by using the spatial facilitation technique (Lundberg and Voorhoeve 1962; Gossard et al., 1996) while recording lumbosacral motoneurons in partially spinal cats (ventral quadrant intact) injected with nialamide and L-DOPA (see Gossard et al., 1994). Surprisingly, our results showed a clear *absence* of convergence indicating that the two inputs are transmitted through separate spinal pathways. Some of this material has been reported in abstract form (Leblond and Gossard 1996).

Methods

The experiments were conducted in accordance with the "Principles of laboratory animal care (NIH publication No. 86-23, revised 1985) and were approved by the Canadian Council on Animal Care. Cats (N=11) of either sex ranging from 2.0 to 4.0 kg were anesthetized by inhalation of a mixture of halothane and nitrous oxide. The right common carotid artery was cannulated for monitoring blood pressure and the left one was ligated. One jugular vein and one cephalic vein were cannulated for administration of fluids or norepinephrine bitartrate (Levophed) in order to preserve blood pressure within physiological limits. Rectal temperature was maintained near 38°C with heating lamps. Selected nerves in the left hindlimb were dissected free for recording (electroneurograms, ENG) and stimulation purposes. These included posterior biceps-semitendinosus, semimembranosus (Sm) and anterior biceps (AB), usually together (SmAB), plantaris (Pl), lateral gastrocnemius-soleus (LGS), medial gastrocnemius (MG), flexor digitorum longus and flexor hallucis longus (FDHL), tibialis anterior (TA), extensor digitorum longus (EDL), caudal cutaneous sural, quadriceps, common peroneal, superficial peroneal and the sciatic (Sci) nerve. After a laminectomy of L4 to L7 and T13 vertebrae, the animal was transferred to a stereotaxic frame. Pre-collicular, post-mammillary decerebration was then performed with a spatula and the rostral nervous tissues were aspirated. Anesthesia was discontinued and the cats were paralysed with gallamine triethiodide (Flaxedil; 10 mg/kg supplemented every 45 minutes) and artificially ventilated to maintain the expired CO₂ around 4%. The spinal cord was transected at T13, except for the ipsilateral ventral quadrant. A tungsten electrode was placed stereotaxically in the Deiters' nucleus (DN), and its exact location

adjusted to obtain a maximal antidromic volley (see Fig. 1B) from stimulation of the T13 ventral quadrant with a second tungsten electrode. At the end of the experiment, an electrolytic lesion was made at the DN site, the animal was perfused with formalin (10%) and the brain stem removed for routine histology to ascertain electrode positioning (see Fig. 1A). The cord dorsum potential (CDP) was recorded with a silver chloride ball electrode located close to the dorsal rootlets entrance at the L6 or L7 border. Stimulation intensity for peripheral nerves was expressed in multiples of the threshold for the most excitable fibres in the nerve as monitored from the CDP. Motoneurons were recorded intracellularly with glass micropipettes filled with K⁺ acetate (3M) or with 100 mM QX314 and K⁺ acetate (2M) to suppress sodium spikes. The impaled cells were identified by antidromic invasion from muscle nerve stimulation.

For testing spatial facilitation, it was preferable to have a stable and quiescent background and thus, the injection of nialamide (10-50 mg/kg) and L-DOPA (20 to 150 mg/kg) was stopped prior to the development of spontaneous locomotor rhythmicity but when: 1) the disynaptic "autogenetic Ib inhibition" evoked by the stimulation of group I (Ia + Ib) fibres from extensor nerves was replaced by polysynaptic excitation in homonymous motoneurons (see Gossard et al., 1994), 2) long latency and long-lasting reflex discharges were evoked by the stimulation of the FRAs (see Conway et al., 1987). Under these conditions, the locomotor-related group I pathway was present but locomotor-related cyclic changes of excitability in motoneurons (locomotor drive potential, LDP) and in primary afferent terminals (Gossard et al., 1991) were absent or negligible (see Gossard et al., 1994). With further injection of nialamide and L-DOPA, fictive locomotion progressively

developed. Spatial facilitation was also tested when there were very slow rhythmic activities but trials falling in the middle of bursts of ENG activities were rejected. When vigorous fictive stepping was present either spontaneously (N=1) or following drug injection (e.g. Fig.1C, D), the effects of stimulating DN and group I fibres from extensors on rhythmicity (reset) were tested.

To determine if there was convergence between the DN and extensor group I input on spinal interneurons, EPSPs were evoked in motoneurons by the electrical stimulation of 1) extensor group I afferents (3 pulses, 1.1-2.0 T, 300 Hz), 2) DN (1-3 pulses, 50-200 μ A, 300 Hz) and 3) both together with differing strengths of stimulation and different coupling intervals. The coupling intervals were chosen to synchronize i) the arrival of the peripheral and descending volleys at the spinal cord level and ii) the onset of excitation evoked by both input (Gossard et al., 1996). Only cells showing clear di- or polysynaptic excitation were analyzed for spatial facilitation. Averaged EPSPs in response to individual stimulation (1 and 2) were summed algebraically and compared to the averaged EPSPs in response to the combined stimulation (3). If the amplitude of the EPSPs from the combined stimulation was notably larger than the summed EPSP, there would be spatial facilitation i.e. a probable convergence at an interneuronal level.

Results

Figure 1A shows the position of a large electrolytic lesion in the middle of the DN. Figure 1B shows the antidromic potential recorded in DN following stimulation of T13 ventral quadrant (1 pulse, 100 μ A). The effect of DN stimulation on fictive stepping was assessed in 7 cats displaying rhythmic ENG activities either: spontaneously (and enhanced by stimulation of the mesencephalic locomotor region, N=1); following the administration of nialamide alone (N=1); or following administration of nialamide and L-DOPA (N=5; see Methods). In 5/7 cats, the DN stimulation could clearly reset the locomotor rhythm. When given during the flexor phase, DN volleys stopped the flexor activity and triggered activity in the extensors and, when given during the extensor phase, the stimulation prolonged the extensor activity and delayed the onset of flexor activity. In 1/7 cat, the vestibular stimulation arrested the activity in flexors *and* in extensors but histological examination revealed that the electrode was located between the superior and the lateral vestibular nuclei. In 1/7 cat, DN stimulation at first stopped the extensor activities but, with further injection of L-DOPA, the same stimulation would then stop the flexor activities instead. The reasons for these exceptions are not clear and were not further investigated. A longer train of stimulation in DN (>10s) could also stop the activity in flexors and evoke tonic activity in extensors as did the stimulation of the group I fibres from extensors (not shown; see Conway et al., 1987).

A typical example of the effect of DN stimulation on fictive locomotion is given in Fig. 1C. The stimulation of DN at 150 μ A (150 pulses, 300 Hz) prolonged the extensor

phase, represented by the burst activity in MG ENG and delayed the onset of the flexor phase represented by the TA and EDL ENG. As reported before, DN stimulation evoked mono- and disynaptic responses in extensors and pre-tibial flexors as TA and EDL motoneurons (Grillner et al., 1970; Gossard et al., 1996). One may note in Fig. 1C that, apart from stimulation artefacts, DN evoked responses in TA and EDL ENG *during* the duration of the train stimulation but did not trigger a flexor phase. The effects of stimulating group I afferents from the ankle extensor muscles on fictive locomotion were also tested in the same experiments and showed similar results, as illustrated in Fig. 1D. Stimulation of LGS at 1.8 T applied during the extensor phase prolonged that phase, as represented by the lengthened burst of activity in the PI ENG (see also Gossard et al., 1994).

As mentioned in the Methods, spatial facilitation was tested only in motoneurons displaying a clear di- or polysynaptic excitation from the group I stimulation (see Gossard et al., 1996). Cells showing monosynaptic EPSPs or oligosynaptic IPSPs from DN and/or cells responding with autogenetic disynaptic IPSPs from group I input were rejected (N=11). As mentioned in the Methods, convergence was tested during quiescent ENG background or during very slow rhythmic ENG activities. A total of 38 trials in 14 extensor motoneurons (6 MG; 1 LGS; 1 SmAB; 3 FDHL; 3 Sci) were retained for analysis. In no case was there any sign of spatial facilitation between the DN and group I excitation. A typical example is illustrated in Fig. 2. Figure 2A shows the averaged EPSP evoked by the DN stimulation (3 pulses, 100 μ A, 300 Hz) in a sciatic extensor motoneuron superimposed on the averaged EPSP evoked by the stimulation of PI (3 pulses, 1.8 T, 300 Hz), the stimulation being given separately. The CDPs evoked by these stimuli are given below. Figure 2B shows that the

combined stimulation (DN+PI) evoked a much larger EPSP, but not larger than the algebraic sum (Σ) of the two individual responses. Figure 2C-D illustrates another example in a MG motoneurone. In Fig. 2C are superimposed the individual responses to the DN stimulation (3 pulses, 65 μ A, 300 Hz) and to PI stimulation (3 pulses, 1.3 T, 300 Hz). In both cases, the stimulation is just above the threshold for excitation in both pathways. Figure 2D shows that the averaged EPSP evoked by the combined stimulation (DN+PI) is slightly smaller than the algebraic sum of the two (Σ). An absence of facilitation was repetitively observed in all motoneurones retained including trials using low and high intensities of stimulation and with several different coupling intervals (0 to 20 msec).

Discussion

As mentioned in the Introduction, previous studies indicated that inputs from DN and from group I fibres of extensor muscles have similar effects on the rhythm of fictive stepping and that they each shares interneurons with coFRA volleys . Considering the degree of similarity between these two pathways, it was expected that they should converge onto common spinal interneurons. However, in this study, numerous trials stimulating both pathways, with low and high intensities and with different coupling intervals, did not reveal any signs of spatial facilitation (e.g. Fig. 2). An early study in anesthetized cats also found no facilitatory interaction between the polysynaptic actions of the vestibulospinal tract and group I primary afferents (Grillner and Hongo 1972). There is, therefore, no convergence between DN and muscle group I afferent input, whether the group I pathways are evoking autogenetic Ib inhibition, as in anesthetized animals, or di- and polysynaptic excitation, as during locomotion (Conway et al., 1987; Gossard et al., 1994; Hiebert et al., 1995, McCrea et al., 1995; Whelan et al., 1995). The absence of convergence was probably not due to a decrease of synaptic transmission from group I terminals by the DN conditioning because this vestibular nucleus evokes only weak presynaptic inhibition of group I fibres (Barnes and Pompeiano 1970). On the other hand, motoneurons activated by locomotor networks may acquire non-linear input-output properties such as the voltage-dependency of EPSPs evoked by group I stimulation (Brownstone et al., 1994). Such voltage-dependency could contribute to the facilitation of EPSPs but our negative results suggest that such a mechanism was not important in our trials.

In Fig. 2E, we schematically illustrate the organization of these pathways within the framework of a simple model of a rhythm generator stripped down to its most fundamental feature i.e. reciprocal inhibition between two half-centres (cf. Lundberg 1969; Gossard and Hultborn 1991; Lukowiak 1991). It is hypothesized that DN action is mediated through the extensor “half-centre” (E box in Fig. 2E) because: 1) of the ubiquitous facilitatory action of DN on extensor activity (Grillner et al., 1970; Grillner and Hongo 1972; Barnes and Pompeiano 1970), 2) a short train of DN stimulation can reset the locomotor rhythm by triggering an extensor phase, 3) a long train of stimulation can abolish activity in flexors and evoke tonic activity in extensors, and 4) there is a convergence between coFRA and DN input (our unpublished results and Bruggencate and Lundberg 1974). The pathways activated by contralateral FRA in spinal cats injected with L-DOPA have been shown to be involved in locomotor activities of extensor muscles (cf. Lundberg 1969; see Gossard and Hultborn 1991 for further discussion). Because of similar characteristics, the same conclusion was reached for the locomotor-related group I pathway from extensors (Gossard et al., 1994). This is illustrated in Fig. 2E where the extensor group I and DN pathways are both projecting to the extensor “half-centre” together with the coFRA. However, one must conclude from our results that the input from extensor group I fibres and from DN activate the extensor “half-centre” through separate pathways. One simple explanation is that lateral vestibulospinal descending axons and group I afferent fibres project to two different subsets of interneurons included in the coFRA pathways. Such organization would provide independent ways to enhance excitability in the network controlling the rhythmic activities (and possibly the force level) of extensor muscles during locomotion. More generally, this would allow some degree of independence between the supraspinal and segmental systems

in the control of rhythmicity.

Acknowledgements

This work was funded by a grant awarded to J.P.Gossard from the Medical Research Council of Canada and from the Fonds pour la formation de chercheur et l'aide à la recherche (FCAR) of Québec. H. Leblond was supported by the Rick Hansen Man in Motion Foundation and by the FCAR. The authors wish to thank Dr T. Drew and A. Ménard for their comments on the manuscript and D. Cyr for photographic work.

References

Barnes CD, Pompeiano O (1970) Dissociation of presynaptic and postsynaptic effects produced in the lumbar cord by vestibular volleys. *Arch Ital Biol* 108: 295-324

Brownstone RM, Gossard J-P, Hultborn H (1994) Voltage-dependent excitation of motoneurons from spinal locomotor centres in cat. *Exp Brain Res* 102: 34-44, 1994

Brownstone RM, Noga BR, Jordan LM (1992) Convergence of excitatory Ib descending locomotor pathways in the cat. *Soc Neurosci Abstr* vol 18, 139.19

Bruggencate G, Burke R, Lundberg A, Udo M (1969) Interaction between the vestibulospinal tract, contralateral flexor reflex afferents and Ia afferents. *Brain Res* 14: 529-532

Bruggencate G, Lundberg A (1974) Facilitatory interaction in transmission to motoneurons from vestibulospinal fibres and contralateral primary afferents. *Exp Brain Res* 19: 248-270

Conway BA, Hultborn H, Kiehn O (1987) Proprioceptive input resets central locomotor rhythm in the spinal cat. *Exp Brain Res* 68: 643-656

Duysens J, Pearson KG (1980) Inhibition of flexor burst generator by loading ankle extensor muscles in walking cats. *Brain Res* 187: 321-332.

Gossard J-P, Brownstone RM, Barajon I, Hultborn H (1994) Transmission in a locomotor-related group Ib pathway from hindlimb extensor muscles in the cat. *Exp Brain Res* 98: 213-228

Gossard J-P, Floeter M-K, Simon ES, Degtyarenko AM, Burke RE (1996) Disynaptic vestibulospinal and reticulospinal excitation in cat lumbosacral motoneurons: modulation during fictive locomotion. *Exp Brain Res* 109: 277-288

Gossard J-P, Hultborn H (1991) The organization of the spinal rhythm generation in locomotion. In: *Restorative Neurology 5*: chap. 42, Wernig A (Ed), Elsevier, pp. 385-404

Grillner S, Hongo T (1972) Vestibulospinal effects on motoneurons and interneurons in the lumbosacral cord. In: *Prog Brain Res*, vol 37, Basic aspects of central vestibular mechanisms, Brodal O, Pompeiano O (Ed), Elsevier, Amsterdam, pp. 243-261

Grillner S, Hongo T, Lund S (1970) The vestibulospinal tract. Effects on alpha-motoneurons in the lumbosacral spinal cord in the cat. *Exp Brain Res* 10: 94-120

Guertin P, Angel M, Perreault M-C, McCrea DA (1995) Ankle extensor group I afferents excite extensors throughout the hindlimb during fictive locomotion in the cat. *J Physiol* 487: 197-209

Hiebert GW, Whelan PJ, Prochazka A, Pearson KG (1995) Suppression of the corrective response to loss of ground support by stimulation of extensor group I afferents. *J Neurophysiol* 73: 416-420

Leblond H, Gossard J-P (1996) Interaction between Deiter's nucleus and group I input from extensor muscles during fictive locomotion in the cat. *Soc Neurosci Abstr* vol 22, 804.14

Lukoviak K (1991) Central pattern generators: some principles learned from invertebrate model systems. *J Physiol* 85: 63-70

Lundberg, A. (1969) Reflex control of stepping. *The Nansen Memorial Lecture V*. Universitetsforlaget, Oslo, pp. 5-42.

Lundberg A, Voorhoeve P (1962) Effects from the pyramidal tract on spinal reflex arcs. *Acta Physiol Scand* 56: 201-219

McCrea DA, Shefchyk SJ, Stephens MJ, Pearson KG (1995) Disynaptic group I excitation of synergist ankle extensor motoneurons during fictive locomotion in the cat. *J Physiol* 487: 527-539

Russel DF, Zajac FE (1979) Effects of stimulating Deiters' nucleus and medial longitudinal fasciculus on the timing of the fictive locomotor rhythm induced in cats by DOPA. *Brain Res* 177: 588-592

Whelan PJ, Hiebert GW, Pearson KG (1995) Stimulation of group I extensor afferents prolongs the stance phase in walking cats. *Exp Brain Res* 103: 20-30

Figure Legends

Fig. 1A-B: Stimulating electrode in DN. **A:** Photomicrograph of an electrolytic lesion in DN (arrow). IN: interposed nucleus, VM: median vestibular nucleus, VS: superior vestibular nucleus, 7G genu of the facial nerve, 7N: facial nerve tract, SO: superior olive. **B:** Antidromic volleys recorded in the DN after stimulation of the T13 ventral quadrant (1 pulse, 100 μ A). **Fig. 1C-D:** The stimulation of either DN (**C**; 150 pulses, 150 μ A) or of LGS (**D**; 150 pulses, 1.8T) have the same effect on the fictive locomotion i.e. prolonging the extensor phase and delaying the flexor phase.

Fig. 2A-D: Absence of spatial facilitation between DN and extensor group I afferent excitation.

A: Superimposition of the averaged EPSPs (n=20) in a Sci extensor motoneurone evoked by DN (3 pulses, 100 μ A, 300 Hz) and PI (3 pulses, 1.8 T, 300 Hz) stimulation. **B:** Averaged EPSP (n=20) in the same motoneurone evoked by the combined stimulation (DN+PI) superimposed on the algebraic summation (Σ) of the two individual responses. **C:** Superimposition of averaged EPSPs (n=20) in a MG motoneurone evoked by DN (3 pulses, 65 μ A, 300 Hz) and PI stimulation (3 pulses, 1.3 T, 300 Hz). **D:** Averaged EPSP (n=20) in the same motoneurone evoked by the combined stimulation (DN+PI) superimposed on the algebraic summation (Σ) of the two individual responses. In both cells (A-B and C-D), the EPSP evoked by the combined stimulation was not larger than the algebraic sum of the two

individual responses. **E:** Schematic diagram of a rhythm generator, composed of flexor (F) and extensor (E) "half-centres" with reciprocal inhibitory connections, indicating that DN and extensor group I input (Ext Gr I) pass through the extensor "half-centre" through two separate interneuronal pathways.

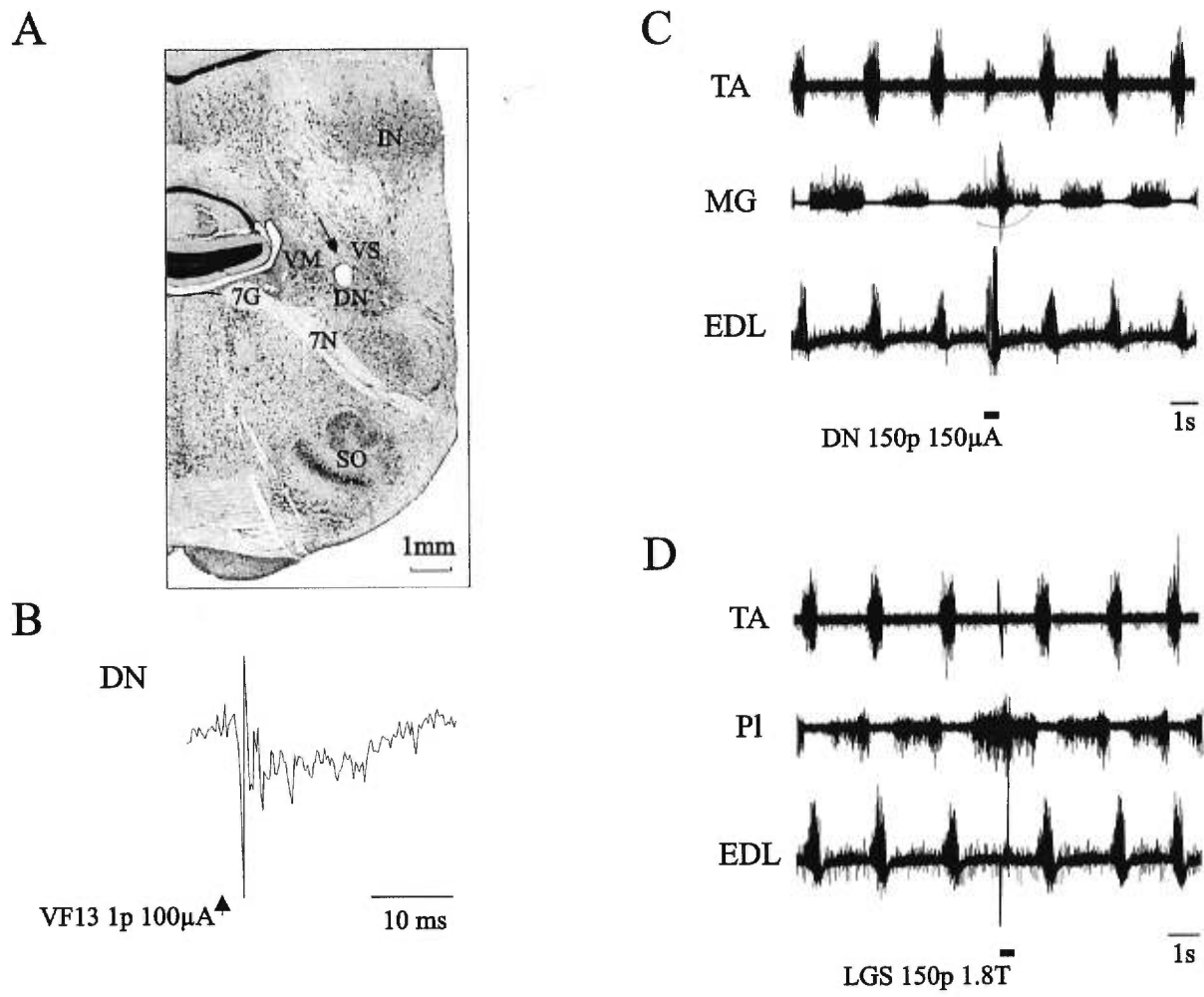


Figure 1

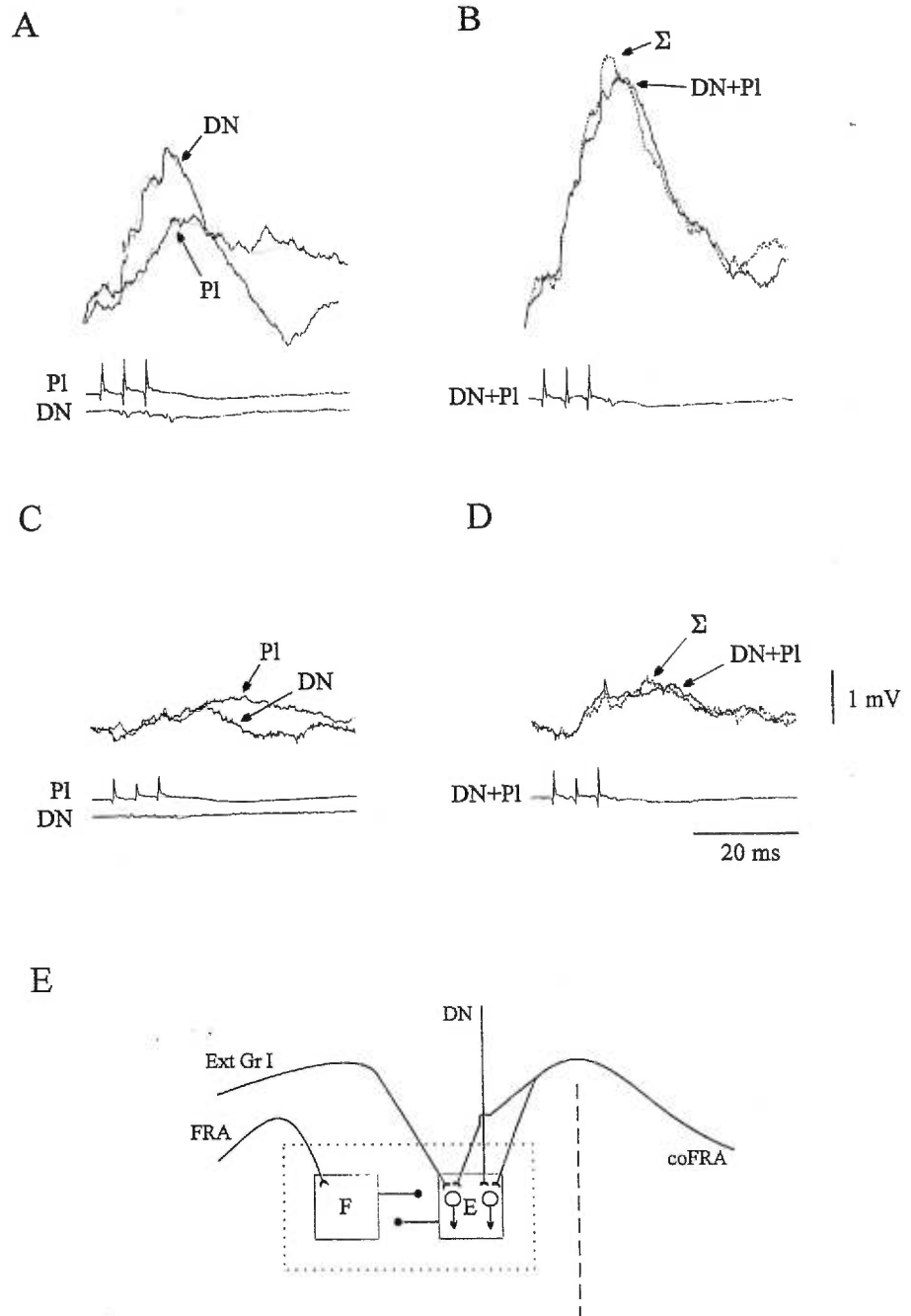


Figure 2

Article 2

Vestibulo- and reticulospinal control of the extensor half-centre in locomotion

by

Hugues Leblond, Ariane Ménard and Jean-Pierre Gossard

Dans: Neuronal Mechanism for Generating Locomotor Activity.
Kiehn O., Harris-Warrick L.M., Jordan L.M., Hultborn H. et Kudo N.
Ann. N.Y. Acad. Sci. Vol. 860: 563-565 (1998)

Introduction

In order to have a better understanding of the intrinsic connectivity of the central pattern generator (CPG), we tested if there was a convergence on spinal interneurons between the group I pathways that transmit load signals from extensor muscles (extGrI) and two different supraspinal input. The extGrI pathways excite extensor motoneurons (Mn) to promote the thrust during stance phase of walking (Duysens and Pearson, 1980; Conway et al., 1987; Gossard et al., 1994; Guertin et al., 1995). Moreover, these pathways are believed to share some interneurons with the extensor half-centre of the CPG (cf. Gossard et al., 1994), interneurons that can be activated by contralateral flexor reflex afferent (coFRA; Lundberg 1969).

Methods

Convergence was tested with spatial facilitation technique in unanaesthetized decerebrate, partially spinalized (ventral quadrant intact), cats injected with nialamide and L-DOPA. The methods used in this study have been described extensively in previous papers (e.g. Leblond and Gossard, 1997). Briefly, for testing spatial facilitation, it was preferable to have quiescent background and thus, L-DOPA (20-150mg/kg; preceded by nialamide 10-50mg/kg) was injected until the disynaptic "autogenetic inhibition" evoked by the stimulation of extGrI was replaced by polysynaptic excitation in homonymous Mns, but stopped prior to the development of spontaneous locomotor rhythmicity (cf. Gossard et al., 1994). To determine if there was some interneuronal convergence between the supraspinal pathways and extGrI, excitatory postsynaptic potentials (EPSPs) were evoked in Mns by

electrical stimulation of 1) ankle and knee extGrI (3 pulses, 1.1-2.0T, 300Hz), 2) the supraspinal structure (Deiter's nucleus (DN): 1-3 pulses, 50-200 μ A, 300Hz or medial longitudinal fasciculus (MLF): 3-8 pulses, 10-120 μ A, 300Hz) and 3) both together with different coupling intervals. If the amplitude of the averaged ($n > 40$) EPSPs from the combined stimulation was significantly larger than the algebraic sum of individual EPSPs, there would be spatial facilitation, i.e. convergence at an interneuronal level. Furthermore, we tested the convergence between supraspinal pathways and coFRA (50-100 pulses, 20-50T, 300Hz) with similar stimulation paradigms.

Results and Discussion

The convergence between DN and extGrI was successfully tested 38 times in 14 extensor Mns (6 MG; 1 LGS; 1 SmAB; 3 FDHL; 3 Sci). An absence of facilitation, and thus convergence, was repetitively observed in all Mns retained, including trials using low and high intensities of stimulation and with several different coupling intervals (Leblond and Gossard, 1997). Thus, even if DN promotes extensor activity during locomotion (through extensor half-centre), it doesn't do it through extGrI pathways (cf. Leblond and Gossard 1997).

We tested the interaction between MLF and the extGrI in 21 different extensor Mns (2 MG; 5 LGS; 6 SmAB; 5 FHL; 3 Sci). In 35 of the 54 different trials, there was clear spatial facilitation between the two inputs. A typical example is illustrated in Fig. 1A-B (see legend for details). It is thus possible that many reticulospinal fibers project to the spinal interneurons included in the extGrI pathways. Moreover, as it is shown in Fig. 1C-D, there was a clear facilitation between MLF and coFRA. Such spatial facilitation was observed in

9 of the 11 trials (using different stimulation intensities) in 6 of the 7 tested Mns. A similar facilitation was also obtained between DN and coFRA in 2 different Mns (not shown).

We schematically illustrated the organization of these pathways (Fig. 2) within the framework of a simple model of a rhythm generator composed of flexor (F) and extensor (E) half-centres with reciprocal inhibitory connections (Lundberg 1969). One straightforward explanation for the absence of convergence between DN and extGrI is that vestibulospinal descending axons and extGrI project to two different subsets of coFRA interneurons. Such organization would provide independent ways to enhance excitability in the network controlling the rhythmic activities (and possibly the force level) of extensor muscles during locomotion. On the other hand, the convergence between reticulospinal fibers and extGrI would allow the reticulospinal system to exert a precise regulation of the segmental group I pathways involved in the generation of the stance phase of walking.

References

Conway B.A., H. Hultborn, & O. Kiehn. 1987. Proprioceptive input resets central locomotor rhythm in the spinal cat. *Exp. Brain Res.* **68**: 643-656.

Duysens, J. & K.G. Pearson. 1980. Inhibition of flexor burst generator by loading ankle extensor muscles in walking cats. *Brain Res.* **187**: 321-332.

Gossard J.-P., R.M. Brownstone, I. Barajon & H. Hultborn. 1994. Transmission in a

locomotor-related group Ib pathway from hindlimb extensor muscles in the cat. *Exp. Brain Res.* **98**: 213- 228.

Guertin P., M. Angel, M.C. Perreault, & D.A. McCrea. 1995. Ankle extensor group I afferents excite extensors throughout the hindlimb during MLR-evoked fictive locomotion in the cat. *J. Physiol.* **487**: 197-209.

Leblond, H. & J.-P. Gossard. 1997. Supraspinal and segmental signals can be transmitted through separate spinal cord pathways to enhance locomotor activity in extensor muscles in the cat. *Exp. Brain Res.* **114**: 188-192.

Lundberg, A. 1969. Reflex control of stepping. The Nansen memorial lecture V, Universitetsforlaget, Oslo, pp. 5-42.

Figure legends

Figure 1

A-B: Spatial facilitation between MLF and extensor group I afferent excitation. **A:** Superimposition of the averaged EPSPs in a FHL Mn evoked by MLF (6 pulses, 10 μ A, 300Hz) and PI (6 pulses 1.6T, 300Hz) stimulation. **B:** Averaged EPSP in the same Mn evoked by the combined stimulation (PI+MLF) superimposed on the algebraic summation (Σ) of the two individual responses. **C-D:** Spatial facilitation between MLF and coFRA. **C:** Superimposition of the averaged EPSPs in a PI Mn evoked by MLF (6 pulses, 100 μ A, 300Hz) and coSci (100 pulses 20T, 300Hz) stimulation. **D:** Averaged EPSP in the same Mn evoked by the combined stimulation (MLF+CoFRA) superimposed on the Σ of the two individual responses. In both cells, the EPSPs evoked by the combined stimulation is much larger than the Σ of the two individual responses, showing clear spatial facilitation.

Figure 2

Schematic diagram of a rhythm generator, indicating that MLF, coFRA and extensor group I input share some interneurons in the extensor half-centre while DN and extensor group I input (ExtGrI) pass through the same half-centre but via two separate interneuronal pathways.

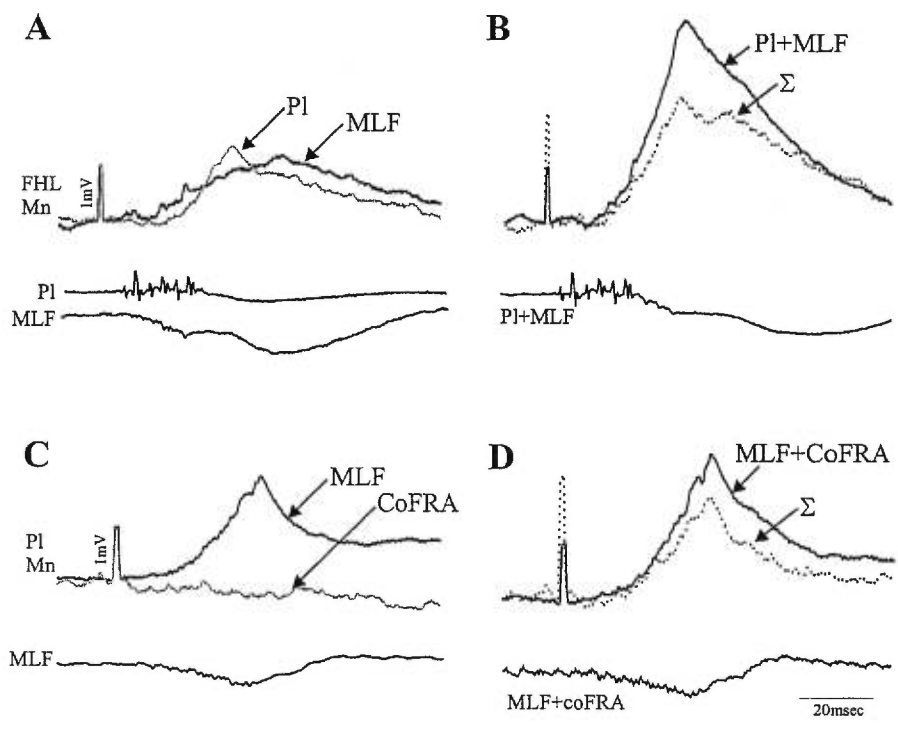


Figure 1

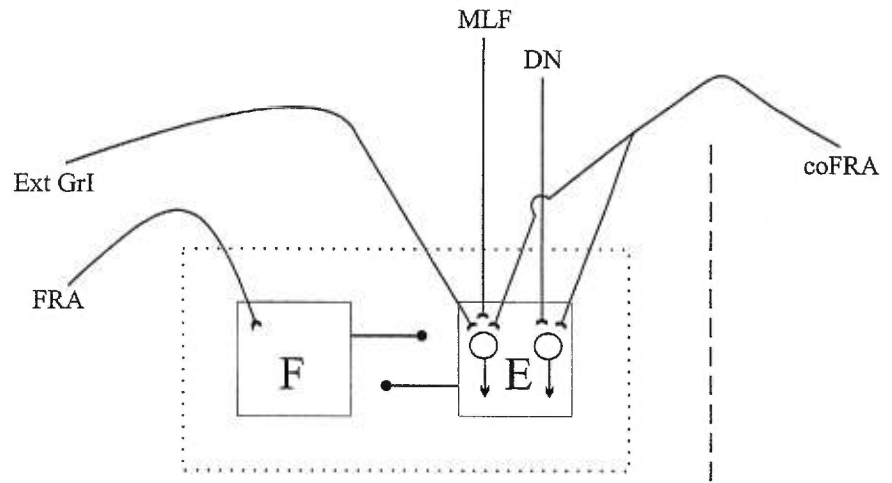


Figure 2

Article 3

**Bulbospinal control of spinal cord pathways
generating locomotor extensor activities in the cat**

by

Hugues Leblond, Ariane Ménard and Jean-Pierre Gossard

J. Physiol. 525.1: 225-240 (2000)

Summary

1. Intracellular recording of lumbosacral motoneurons in the decerebrate and partially spinalized cat injected with nialamide and L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) was used to investigate the interneuronal convergence of two bulbospinal pathways and of the segmental pathways involved with the generation of extensor activities during locomotion
2. Deiter's nucleus (DN) or the medial longitudinal fasciculus (MLF) were stimulated in alternation with, and in combination with, stimulation of group I afferents from extensor muscles or of contralateral flexor reflex afferents (coFRA). The evoked polysynaptic EPSPs were recorded in extensor motoneurons when long-latency, long-lasting discharges were evoked by the stimulation of coFRA and when the group I autogenetic inhibition in extensors was reversed to polysynaptic excitation. Spatial facilitation was inferred when the amplitude of the EPSPs evoked by the combined stimuli was notably larger than the algebraic sum of the EPSPs evoked by individual stimulation.
3. Both DN (16 motoneurons) and MLF inputs (8 motoneurons) showed spatial facilitation when preceded by coFRA stimuli and both could reset the rhythm of fictive stepping by triggering a precocious extensor phase. MLF showed spatial facilitation with extensor group I inputs in 69% of trials but DN failed to show spatial facilitation in any cells.
4. These results indicate that DN and MLF project to the coFRA pathways of the extensor half-centre for locomotion and MLF, but not DN, converge on segmental interneurons of the extensor group I pathways. The implications of such convergence patterns on the functional organization of the extensor half-centre are discussed.

Introduction

In the frame of a study on the intrinsic organization of the neuronal networks comprising the rhythm generator, we investigated the role of two of the major bulbospinal signals involved in the initiation and control of locomotion: the vestibulospinal and the reticulospinal pathways. We focussed our investigation on the interaction between each of these two descending pathways with segmental pathways which are thought to be sharing interneurons with the rhythm generators in the spinal cord: the pathways transmitting load signals from ankle and knee extensor muscles through group I afferents fibres (referred to as "extensor group I" in the text).

The extensor group I pathways excite extensor motoneurons to promote the thrust during the stance phase of walking (Duysens & Pearson, 1980; c.f. Pearson et al., 1998). During fictive locomotion, stimulation of extensor nerves at group I strength can reset the locomotor rhythm e.g. by interrupting the burst activity in flexor nerves and simultaneously triggering activity in extensor nerves (Conway et al., 1987; Gossard & Hultborn 1991; Gossard et al., 1994). Moreover, repetitive stimulation of extensor group I fibres was found to entrain the stepping rhythm (Conway et al., 1987; Pearson et al., 1992). Further studies have revealed that both group Ia and Ib afferents from ankle and knee extensor muscles contribute to these effects by evoking di- and polysynaptic excitation to homonymous motoneurons instead of the classical autogenetic disynaptic inhibition observed in anaesthetized cats (Gossard et al., 1994; Guertin et al., 1995; McCrea et al., 1995). These findings have led to the hypothesis that extensor group I pathways may share some

interneurones with the extensor half-centre (cf. Gossard & Hultborn, 1991). Thus, determining which supraspinal inputs converge onto these pathways should help fulfilling the functional identification of such interneurones during locomotion (Hultborn et al., 1998) which in turn may lead to a better understanding of the intrinsic connectivity of the CPG.

Our hypothesis is that descending and segmental pathways capable of resetting the locomotor rhythm do so via convergence onto common spinal interneuronal pathways. Convergence between descending and segmental inputs was tested using the spatial facilitation technique (Lundberg 1975; Baldissera et al., 1981; Burke 1999; Gossard et al., 1996) in lumbosacral extensor motoneurones recorded intracellularly in partially spinalized cats injected with nialamide and L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA; see Gossard et al., 1994; Russel & Zajac 1979). Our results showed that vestibulospinal pathways originating from the Deiter's nucleus (DN), some reticulospinal descending tracts in the medial longitudinal fasciculus (MLF) and extensor group I fibres all have the ability to reset the locomotor rhythm. However, there was a complete absence of spatial facilitation between inputs from DN and of extensor group I afferents indicating that their signals are transmitted through separate spinal pathways. On the other hand, spatial facilitation between MLF and extensor group I inputs was found in 69% of the trials, indicating that both pathways share some spinal interneurones. Some preliminary results have been reported before (Leblond & Gossard, 1996; Leblond et al., 1997, 1998).

Methods

Surgical procedures

The experiments were performed on 30 cats of both sexes (2.5 - 4.3 kg). Vestibulospinal pathways were tested in 15 cats, MLF pathways were tested in 12 and both in 3 cats. All animal experiments were conducted according to the *Guide for the Care and Use of Experimental Animals* (Canada), using protocols approved by the *Ethics Committee of the Université de Montréal*. Anaesthesia was induced by inhalation of a mixture of Halothane (2.0-3.0%), oxygen (50%) and nitrous oxide (50%). The right common carotid artery was cannulated for monitoring blood pressure and the left one was ligated. The level of anaesthesia was monitored by checking for constricted pupils and by changes in heart rate or blood pressure. One jugular vein and one cephalic vein were cannulated for administration of fluids. All animals received an intravenous injection of prednisolone sodium succinate (Solu-delta-cortef, 1mg/kg) to minimize the shock and brainstem swelling following decerebration. Norepinephrine bitartrate (Levophed) was given when necessary to maintain blood pressure within physiological limits (80 - 120 mmHg). Atropine sulfate (0.4 mg s.c.) and furosemide (Lasix, 5mg/kg i.m.) were also administered to decrease excessive secretions and to improve diuresis respectively.

The following flexor and extensor muscle nerves from the left hindlimb were dissected free, cut and mounted on bipolar silver chloride electrodes for recording (electroneurogram, ENG) and stimulation: posterior biceps-semitendinosus (PBSt),

semimembranosus-anterior biceps (SmAB), lateral gastrocnemius-soleus (LGS), medial gastrocnemius (MG), plantaris (PI), flexor digitorum longus and flexor hallucis longus together (FDHL), tibialis anterior (TA), extensor digitorum longus (EDL), superficial peroneal (SP) and the uncut sciatic (Sci) nerve just below PBSt nerve. In four experiments, three nerves were also mounted from the right (contralateral, co-) hindlimb: coPBST, coSmAB and coSci.

After a laminectomy of L4-L7 as well as T13 vertebrae, the cats were transferred to a stereotaxic frame and an extensive craniotomy was performed. The cat was then decerebrated by making a precollicular, postmammillary transection with a spatula (inclined at about 30° from vertical plane) and removing the rostral nervous tissue by aspiration. Anaesthesia was then discontinued and the cats were paralysed with gallamine triethiodide (Flaxedil; 10 mg/kg supplemented every 45 minutes) and artificially ventilated maintaining the expired pCO₂ near 4%. For all but 2 cats with spinal cord intact (1 for DN and 1 for MLF experiments), the spinal cord was partially transected at T13 to eliminate as much as possible irrelevant descending pathways, leaving the appropriate spinal quadrant intact: only ipsilateral (i) ventral quadrant for experiments with DN stimulation and both i- and co-ventral quadrants for experiments with MLF stimulation. Pools were constructed using the skin flaps surrounding the spinal cord and the hindlimb nerves and filled with warm mineral oil. Both rectal and pool temperature was kept near 38°C with radiant heat lamps, When necessary, a bilateral pneumothorax was performed to minimize respiratory movements and to stabilize intracellular recordings.

Recording and stimulation

The cord dorsum potential (CDP) was recorded with a silver chloride ball electrode located close to the dorsal root entrance at the L6/L7 border. Stimulus intensity for peripheral nerves was expressed in multiples of the threshold (T) for the most excitable fibres in the nerve as monitored from the CDP. The motoneurons were recorded intracellularly in L6-S1 spinal cord segments with glass micropipettes filled with 3M K⁺ acetate or with 100 mM QX314 and 2M K⁺ acetate to prevent sodium spikes. The impaled cells were identified by antidromic invasion from muscle nerve stimulation. FDL and FHL cells could be distinguished by their responses to SP stimulation and the phase of peak depolarization (LDP) during fictive stepping (Burke 1999). Only motoneurons with spikes larger than 45 mV, a membrane potential more negative than -40 mV and a stable DC signal were accepted for study. ENG activities of the different muscle nerves were recorded using differential AC amplifiers. The signals were filtered (10Hz -10kHz) and visualized (Labview software: National Instruments) to monitor the locomotor activity.

A tungsten electrode was placed stereotaxically in the chosen supraspinal structure: DN (15 cats), DN and coMLF (3 cats), coMLF (8 cats), iMLF (3 cats), i- and coMLF (1 cat). Then the position of the electrode was adjusted in order to obtain a maximal antidromic volley from the T13 ventral quadrant stimulated with a bipolar tungsten electrode which was removed following optimal positioning. A final adjustment was made to ensure that stimulation at the supraspinal site evoked a maximal descending volley in the spinal lumbar segments. Figure 1 illustrates, for two different cats, examples of extracellular field

potentials recorded in these steps. In Fig. 1A, the stimulation of T13 ventral quadrant (1 pulse, 100 μ A) evoked a clear antidromic potential recorded in DN (on left) and coMLF (on right). The axons being stimulated at T13 evoked short-latency, sharp responses in both regions. Fig.1B shows the CDPs evoked by the supraspinal stimulation of DN (1 pulse, 125 μ A, 300 Hz; left) and of coMLF (1 pulse, 75 μ A; right). The responses evoked in these cases occurred with a slightly longer latency than in Fig. 1A because of the distance between the stimulation site and the recording site (CDP) is longer. At the end of the experiment, an electrolytic lesion (500 mA for 30 seconds) was made at the site of stimulation, the animal was sacrificed by an i.v. injection of an overdose of sodium pentobarbital (Somnotol), perfused with formalin (10%) and the brainstem was removed for routine histology to ascertain electrode positioning. Fig.1C shows the position of a large electrolytic lesion in the middle of the DN (left) and coMLF (right). The same procedure was made for all 30 experiments and excellent positioning was obtained in all of them.

Spatial facilitation testing

For testing spatial facilitation, it was preferable to have quiescent background in motoneurons without the presence of locomotor-drive-potential (LDP) related to fictive stepping (see Gossard et al. 1994). Thus, L-DOPA (20-50 mg/kg) was slowly injected after nialamide (a monoamine oxidase inhibitor, 10-50 mg/kg) and the injection was stopped before the appearance of rhythmic oscillations in motoneurons i.e. 1) when the disynaptic autogenetic inhibition evoked by the stimulation of extensor group I fibres was replaced by polysynaptic excitation in homonymous motoneurons (see Gossard et al. 1994) and 2) when

long latency and long-lasting reflex discharges were evoked by stimulation of the FRAs (see Conway et al. 1987). Under these conditions, transmission into the locomotor-related group I pathways was possible but LDPs in motoneurons, rhythmic activities in ENGs and oscillations in dorsal roots (Dubuc et al. 1988) were absent. In most experiments, further injection of L-DOPA (up to 150 mg/kg) led to the full development of fictive stepping. Under these conditions, we tested if supraspinal structures could affect (reset) the locomotor rhythm (e.g. Fig.2) and examined the phasic modulation of the evoked excitatory post-synaptic potentials (EPSPs) during fictive stepping (e.g. Fig.8). In some cats, the initial injection of L-DOPA led to irregular episodes of ENG bursts alternating with episodes of quiescence (up to few minutes). We believe that these conditions were appropriate to test spatial facilitation by rejecting trials occurring during the active episodes.

For spatial facilitation, EPSPs in motoneurons were evoked by the electrical stimulation of 1) ankle or knee extensor group I fibres (3-8 pulses, 1.1-2.0 T, 300 Hz), 2) the supraspinal structure (DN: 1-6 pulses, 50-200 μ A, 300Hz or i- or co-MLF: 3-8 pulses, 10-120 μ A, 300 Hz) and 3) both together with different intensities of stimulation and different coupling intervals (e.g. Figs. 6 and 7). We also tested the convergence between supraspinal pathways and coFRA (coPBSt, coSmAB, coSci; 50-100 pulses, 20-50 T, 300 Hz) using the same stimulation protocol (e.g. Fig. 4 and 5). In the majority of the cases, individual and combined stimuli were interleaved. The intensity of supraspinal stimulation was always below 200 μ A to minimize excitation spread to other supraspinal regions (Grillner et al. 1971). The coupling interval between two inputs was chosen to either synchronize 1) the arrival of the peripheral and descending volleys at the spinal cord level (CDPs) or 2) the

onset of the evoked EPSPs (Gossard et al. 1996, Leblond & Gossard, 1997, Leblond et al. 1998). Only cells showing a clear polysynaptic excitation (latency 3.5 ms, Gossard et al. 1994) were analyzed for spatial facilitation. If the amplitude of the averaged EPSPs from the combined stimulation was notably larger (≥ 0.25 mV) than the algebraic sum of individual responses recruited from the subliminal fringe, it was taken as evidence for spatial facilitation, i.e. probable convergence at a interneuronal level (Lundberg 1975; Baldissera et al. 1981; Burke 1999).

All signals were recorded on videotape after digitization (Vetter 4000A; 15 channels with 200 ms risetime/channel). Tapes were played back off-line on an electrostatic printer (Gould ES-1000) and sections of data suited for analysis were digitized and analyzed with interactive custom-made software (Spinal Cord Research Centre, Univ. of Manitoba, Winnipeg).

Results

Resetting of locomotor rhythm by DN and MLF stimulation

As mentioned in the Methods, when the fictive stepping fully developed after administration of nialamide and L-DOPA, we studied the effects of the chosen supraspinal input on the locomotor rhythmicity. As described previously (Conway et al. 1987; Gossard & Hultborn 1991; Gossard et al. 1994; Leblond & Gossard 1997), a reset of the locomotor rhythm occurs when the stimulation is able to disrupt the rhythmic activities in all muscles of the hindlimb and to shift in time the onset of all following step cycles. Two patterns can be easily recognized: 1) the stimulation can interrupt the ongoing activities (e.g. flexor phase) and reinitiate precociously the bursts of activity in all antagonist muscles (e.g. extensor phase) or 2) the stimulation can prolong the ongoing activities (extensor phase) and delay the onset of activity in all antagonist muscles (e.g. flexor phase).

The stimulation of DN promotes the generation of the extensor phase of the fictive step cycle.

The stimulation of DN had the same effect on the fictive stepping rhythm in all trials (N = 39, 11 cats). As illustrated in Fig. 2A, stimulation of DN (50 pulses, 75 μ A, 300 Hz) during the flexor phase interrupted the flexor activities (represented by TA ENG) and initiated an extensor phase precociously. This can be appreciated by comparing the onsets of the LGS (or MG) ENG bursts with the dotted markers which indicate the expected onsets

of extensor bursts had the rhythm been unperturbed. In this particular experiment, the coPBST nerve was recorded (3rd trace) and its bursts of activity occurred in alternation with iPBSt and in synchrony with the ipsilateral extensor nerves given the alternating ipsi- and contralateral activities in stepping. It can also be seen that the stimulation of DN induced a precocious phase of activity in coPBSt ENG simultaneous to the ipsilateral extensor nerves. On the other hand, if the DN stimulation was given during the *extensor* phase, it was possible to prolong the extensor phase and delay the onset of the following flexor phase (not shown, see Leblond & Gossard, 1997). Moreover, repetitive stimulation of DN was found to entrain the locomotor rhythm (not shown).

The effect of stimulating MLF on the locomotor rhythm depends on the phase of stimulation

Overall, descending volleys evoked by stimulation of i- or co-MLF had mixed effects on the timing of fictive locomotor bursts of activity. In 12 cats, we examined the effects of MLF stimulated during the *flexor* phase. The most common action of MLF is illustrated in Figure 2B. A train of stimuli in iMLF (20 pulses, 80 μ A, 300 Hz) stopped the flexor phase (TA ENG) and evoked a premature onset of the extensor phase (LGS, MG ENGs). Note that in the particular case of Fig.2B, the onset of the extensor phase was first preceded by the activation of a short burst of activity in coPBST (see arrow in 3rd trace). This pattern of resetting was observed both by iMLF (N=2) or coMLF (N=1) stimulation in 3/4 experiments where co-nerves were recorded. It is not known, given the bifunctional nature of PBST, if the evoked short burst of activity represents flexor or extensor-related activity

(Perret & Cabelguen 1980). Such pattern of resetting was never observed with the stimulation of DN. Also it was noted that, *during* the train of stimuli, there were short-latency excitatory responses in many nerves as may be seen in Fig. 2B (see Floeter et al. 1993). Overall, this pattern of resetting was observed in 58% of the trials where i- or co-MLF was stimulated during the flexor phase. In other cases, the stimulation of MLF interrupted (33% of trials) or prolonged (9% of trials) the activity in flexor nerves without evoking a clear reset in rhythmicity.

If the train of stimuli in MLF was given during the *extensor* phase (tested in 9 cats), the most common response was to temporarily promote flexor activities. Indeed, as illustrated in Fig. 2C, the stimulation of iMLF (50 pulses, 80 μ A, 300 Hz) evoked responses in ipsilateral flexors (TA ENG) and coPBST during the train but also a short burst of activity following it. Whether the bursts of activity in extensor nerves were temporarily interrupted during this response or entirely reinitiated (LGS, MG ENG) is undetermined. It is clear however that the locomotor rhythm was reset because all of the following cycles were delayed by the stimulation. Overall, this pattern of resetting was observed in 56% of the trials where MLF was stimulated during the extensor phase. In other cases, the stimulation of MLF interrupted (33% of trials) or increased (11%) the bursts of extensor activity without a clear reset.

The effects of stimulating group I afferents from extensors on the fictive locomotor rhythm was also tested in some experiments (not shown). Group I stimulation reset the rhythm by promoting the generation of the extensor phase as described before in similar

preparations (Conway et al. 1987; Gossard et al. 1994).

Vestibulo- and reticulospinal excitation of extensor motoneurons following L-DOPA administration

It has been described that the injection of L-DOPA in spinal cats induced a "reflex reversal" from group IB afferents of extensors: the "classical" group Ib autogenetic disynaptic inhibition observed in anaesthetized cats was replaced by an polysynaptic excitation (Gossard et al. 1994). In the present study, it was possible to follow the changes in PSPs in three extensor motoneurons in response to supraspinal inputs (DN, iMLF, coMLF) with the progressive injection of L-DOPA. In all cases, the amplitude of polysynaptic EPSPs in extensor motoneurons increased following L-DOPA injection. Fig. 3A shows the averaged EPSPs from an MG motoneurone in response to a train of stimuli in DN (3 pulses, 100 μ A, 300 Hz) recorded at 8, 15 and 55 minutes of slow injection of L-DOPA. It is obvious that the amplitude of EPSPs grows as the injection of L-DOPA progresses. Note that the short-latency EPSPs did not change notably while the late component (polysynaptic) clearly increased.

Figure 3B illustrates, in another experiment, the averaged EPSPs in a PI motoneurone in response to a train of stimuli in coMLF (3 pulses, 50 μ A, 300 Hz) at 1.5, 6.5 and 25.7 minutes after the injection of L-DOPA. Again, it is clear that the amplitude of the late components of the EPSPs increased with the L-DOPA injection. The short-latency EPSPs appeared to change, if anything, in the opposite direction. Similar increases in late EPSPs were found in one other extensor motoneurone in response to the stimulation of

iMLF.

Interactions between bulbospinal and segmental inputs

Convergence between bulbospinal and coFRA pathways

The emergence of DN, MLF and group I polysynaptic excitation with L-DOPA described in the previous section was observed in parallel with the appearance of long lasting, late reflexes in response to FRA stimulation ("Late DOPA reflexes"; Anden et al. 1966; Jankowska et al. 1967a,b). The late DOPA reflexes are believed to be mediated by interneuronal networks which are involved the generation of the swing and stance phases of stepping (Jankowska et al. 1967a,b; Lundberg 1969). The group I afferents from extensor muscles have already been described as sharing some spinal interneurons with the coFRA pathways (Conway et al. 1987; Gossard et al. 1994). It is thus of interest to evaluate whether DN or MLF pathways also share the FRA interneurons mediating the late DOPA reflexes.

First, it is important to mention that, in partially spinalized cats, late DOPA reflexes often showed a shortened duration and faster onset than those seen in complete spinalized cats (Jankowska et al. 1967a,b; Conway et al. 1987; Gossard et al. 1994). Actually, the long-lasting depolarization evoked in extensor motoneurons in our preparations had a similar time course as the depolarized phase of LDPs. It is likely that the remaining descending pathways passing through the intact quadrant of the spinal cord were the cause of this difference by their influence on the coFRA circuitry (Engberg et al. 1968a,b). Notwithstanding this difference, we tested for convergence with the spatial facilitation technique (see Methods) between coFRA and DN inputs in 16 motoneurons (1 LGS, 8 MG,

1 SmAB, 1 FHL and 5 QUAD) in 5 cats and between coFRA and MLF inputs in 8 motoneurons (2 FHL, 2 MG, 1 LGS, 2 PI, 1 SmAB) in 4 cats.

A representative example of spatial facilitation between coFRA and DN is illustrated in Figure 4. Fig. 4A illustrates a typical long-lasting depolarization in a MG motoneurone in response to coFRA stimuli (coPBSt + coSmAB, 50 pulses, 50 T, 300 Hz) together with the excitatory responses in two extensor nerves, MG and SmAB. During this coFRA excitation, DN was stimulated (6 pulses, 50 μ A, 300 Hz) three times per second in order to have different conditioning-test intervals (top tilted traces). The EPSP in the inset on the left of Fig. 4A is the average DN-response ($N = 20$) without coFRA conditioning. The DN-EPSPs were clearly enhanced on the rising phase of the depolarization (2nd and 3rd traces) and became much smaller when the extensor activity was maximal (occlusion, see Discussion). Fig.4B gives the averaged EPSPs in response to DN (black trace; 6 pulses, 50 μ A, 300 Hz) and to coFRA stimuli (grey trace; coPBSt + coSmAB, 50 pulses, 50 T, 300 Hz) given independently. In Fig. 4C, the dotted trace is the algebraic sum of the individual responses while the black trace is the averaged DN-EPSPs occurring during the 1st third (before occlusion) of coFRA-evoked depolarization ($N = 7$) in that cell. It is clear that the response to DN stimulation is much larger when preceded by coFRA, i.e. there is spatial facilitation. Note that an equivalent DN stimulation in the same motoneurone failed to facilitate the EPSPs from extensor group I fibres (Fig. 6A, B, see below). Similar facilitation between coFRA and DN inputs was observed in all of the 16 extensor motoneurons tested (Ten Bruggencate et al. 1969; Ten Bruggencate & Lundberg 1974).

Figure 5 shows two different examples of spatial facilitation between MLF and coFRA. Fig.5A shows that the amplitude of the averaged EPSPs in a SmAB motoneurone evoked by the coMLF (6 pulses, 100 μ A, 300 Hz) and of coFRA pathways (coSci 100 pulses, 20 T, 300 Hz) stimulated individually. Fig. 5B shows that the response to the combined stimulation (black trace) was much larger than the sum of the two individual responses (dotted line), indicating spatial facilitation. Another example of spatial facilitation between coMLF and coFRA pathways in a Pl motoneurone is illustrated in figure 5C-D with the same outline. Again, the amplitude of the averaged EPSPs evoked by the combined stimulation of MLF (6 pulses, 70 μ A, 300 Hz) and coFRA pathways (coSci 100 pulses, 20 T, 300 Hz; black trace in Fig. 5D) is much larger than the sum of the two individual responses (dotted line). In this particular example, it is interesting to note that the combined stimulation not only increased the EPSP amplitude but also appears to reduce its latency. Spatial facilitation was observed in all of the 8 motoneurones tested between MLF and coPBSt, coSci or co-dorsal rootlets, as a coFRA sources.

Interactions between bulbospinal pathways and group I afferents from extensor muscles

In the previous sections, we demonstrated that vestibulo- and MLF volleys could reset the stepping rhythm as it was described for group I afferents from extensor muscles. Moreover, we showed that there was spatial facilitation between the supraspinal and the coFRA inputs. These two lines of evidence suggest that the two supraspinal inputs may converge on spinal interneurones comprised in the group I pathways as well. Using again

the spatial facilitation technique, we tested this premotoneuronal convergence in extensor motoneurons.

The convergence between DN and extensor group I inputs was tested in 46 trials (some including several tests with different coupling intervals) in 37 extensor motoneurons (4 SmAB, 3 Sci, 3 LGS, 16 MG, 2 Pl, 4 FHL, 5 QUAD). Fig.6A-B gives an example of the interaction between extensor group I and DN inputs in a MG motoneurone. In Fig.6A, the EPSPs were evoked by the stimulation of DN (6 pulses, 70 μ A, 300 Hz; black trace) and of extensor group I fibres from Pl (3 pulses, 1.8 T, 300 Hz; grey trace) given separately. The response to the combined stimulation of DN and of extensor group I fibres (black trace) shown in Fig.6B was actually smaller than the sum of the two individual responses (dotted line), showing that there was no spatial facilitation. Lower intensity of stimulation led to the same results (not shown; see Leblond and Gossard 1997). This was a surprising result because a clear spatial facilitation was seen in the same MG motoneurone using DN and coFRA stimuli (see Fig.4B). Overall, a convincing absence of spatial facilitation was observed in all 46 trials, including those using low or high intensities of stimulation, different number of pulses in the train and different coupling intervals. Another example of absence of spatial facilitation between extensor group I and DN inputs in a Pl motoneurone is shown in Fig.6C-D, using a longer train of stimuli. Fig.6C depicts the individual responses to the stimulation of DN (6 pulses, 100 μ A, 300 Hz; black trace) and of LGS (6 pulses, 1.8 T, 300 Hz; grey trace). The absence of spatial facilitation is obvious in Fig.6D; the averaged EPSP evoked by the combined stimulation (black trace) being, if anything, smaller than the summation of the two individual responses (dotted line).

We also tested spatial facilitation between extensor group I and MLF inputs. A typical example is depicted in Fig.6E-F from a MG motoneurone recorded in the same micropipette track where the PI motoneurone of Fig.6C-D was found. The individual responses to coMLF (3 pulses, 50 μ A, 300 Hz; black trace) and to LGS (6 pulses, 1.2 T, 300 Hz; gray trace) stimuli are shown in Fig. 6E. It is clear in Fig. 6F that the response to the combined stimulation (black trace) was larger than the sum of the two individual responses (dotted trace), a sign of spatial facilitation. In the 61 extensor motoneurones tested (4 Sci, 14 MG, 12 LGS, 1 PI, 15 FHL, 15 SmAB), spatial facilitation was observed in 69% of the 83 trials (including 244 different combinations) in experiments where MLF stimulation promoted extensor activities (see above). Similar level of spatial facilitation was obtained in different cats whether we stimulated iMLF, coMLF, or both in the same cat. As explained in the Methods, convergence was not tested when the MLF stimulation did not evoke a clear polysynaptic excitation in extensor motoneurones.

In one experiment, we tested the interaction between MLF and extensor group I inputs in a non-spinal cat without the injection of L-DOPA. Low levels of tonic activities in ENGs were alternating with episodes of irregular bursts of activity. In periods showing no motoneuronal oscillations, individual and combined stimuli were interleaved (see methods) and only complete trials showing clear polysynaptic excitation from extensor group I fibres were kept for analysis. A representative result is given in Figure 7. Fig.7A shows the averaged EPSP evoked in a SmAB motoneurone by the stimulation of coMLF (8 pulses, 20 μ A, 300 Hz; black trace) and of LGS plus MG (GS; 4 pulses, 1.8 T, 300 Hz, 10

ms interval; gray trace) separately. Even though the spinal quadrants were intact, we believe that the descending volleys were only from reticulospinal axons as recruited by this low stimulation intensity in MLF (20 μ A). In Fig. 7B, it is clear that the responses evoked by the combined stimulation (black trace) was larger than the sum of the two individual responses (dotted line). Thus, even without L-DOPA, it is possible to observe a clear facilitation between MLF and extensor group I inputs.

Modulation of bulbospinal responses during fictive locomotion

Gossard et al. (1994) reported that the amplitude of group I polysynaptic EPSP in extensor motoneurons was minimum during the extensor phase and maximum during the flexor phase. The presence of spatial facilitation between MLF and extensor group I inputs suggests that MLF polysynaptic EPSPs may have a similar pattern of modulation in amplitude during fictive locomotion. Figure 8 illustrates such modulation. High-gain intracellular recordings of the responses to a train of stimuli in coMLF (3 pulses, 120 μ A, 300 Hz) are tilted vertically over a low-gain intracellular recording of the LDP in an Sci motoneurone which depolarization was synchronous with the activity in extensor ENGs. The first 3 traces show large EPSPs in response to coMLF stimulation. The third one, which occurs at the onset of the depolarized phase of the LDP, reached the firing threshold (arrow). This is not uncommon with QX314 in the micropipette in similar conditions (Brownstone et al. 1994). The next 3 responses (asterisks) which occurred at the top of the depolarized phase are greatly reduced in amplitude. Soon after the onset of the hyperpolarized phase, the excitatory responses resume (last tilted trace).

In contrast to this modulation pattern, Floeter et al. (1993) observed that the amplitude of the disynaptic MLF EPSP was maximum during the depolarized phase of the LDP in many motoneurons including extensors. We thus investigated whether there was a difference in the modulation of the amplitude of di- vs polysynaptic components of the MLF EPSPs during fictive locomotion in 4 different extensor motoneurons (4 cats). EPSPs occurring at the top of the depolarized phase of the LDP were averaged together and compared with those occurring in the hyperpolarized phase. A representative example is given in Fig. 8B where the black trace is the averaged EPSPs in a MG motoneurone evoked by coMLF stimulation (3 pulses, 50 μ A, 300 Hz) at the top of the depolarized phase and the grey trace is the evoked EPSPs during the hyperpolarized phase. Note that the disynaptic EPSP (arrow) was larger when the motoneurone was depolarized. It is clear, however, that the amplitude of MLF EPSPs of longer latency was much smaller when the motoneurone was depolarized. The same result was obtained with the stimulation of DN during fictive locomotion in the 2 extensor motoneurons (2 cats) as depicted in Fig. 8C. The averaged EPSPs from this MG motoneurone show clearly that the amplitude of the EPSPs of long latency evoked by the stimulation of DN (3 pulses, 100 μ A, 300 Hz) is much smaller at the top of the depolarized phase (black trace) than during the hyperpolarized phase of the LDP (grey trace). There was a much smaller modulation of the disynaptic component in this motoneurone with a small unexpected (Gossard et al. 1996) increase during the hyperpolarized phase.

Discussion

In this paper, a variety of paradigms has been used to investigate the interactions between two bulbospinal systems, the vestibulo- and reticulospinal pathways included in the MLF, and spinal cord networks which are believed to be involved in the generation of extensor activities during locomotion. A great level of similarity was found between the actions of these two systems and of the group I signals from extensor muscles on the locomotor rhythm and on coFRA networks. However, a striking and unexpected difference was seen in the convergence patterns for the two descending systems.

We will argue, as stated in our initial hypothesis (see Introduction), that the similarity between reticulospinal system and extensor group I fibres in resetting the locomotor rhythm, their convergence on coFRA networks and the convergence between them suggest strongly that they share common spinal interneurons during fictive locomotion. Furthermore, we will argue that the similarity between vestibulospinal system and extensor group I fibres in resetting action and convergence on coFRA networks suggest strongly that they are acting on spinal cord networks generating extensor activities. However, the resolute absence of convergence between them suggests that their actions are mediated through separate spinal cord pathways. This in turn suggests that they are at least two, and possibly more, separate spinal pathways converging on extensor motoneurons to generate locomotor activities.

The extensor half-centre and the vestibulo- and reticulospinal pathways

In early studies using L-DOPA treated acute spinal cats, it was reported that single trains to the FRAs could evoke brief periods of alternating activity in flexor and extensor nerves (Lunberg 1979). These alternating bursts of activity were believed to be forerunners of locomotion and it was thus proposed that the pathways mediating the FRA responses involved the same neuronal networks than the rhythm generator of locomotion (see Lunberg 1979; Gossard et Hultborn 1991). In the half-centre model, the iFRAs induce activity in the flexor motoneurons and coFRAs, in extensor motoneurons and these two centres have reciprocal inhibitory connections (Jankowska et al. 1967a,b; Lundberg 1969; Gossard et Hultborn 1991). This is schematically illustrated in Fig. 9 as boxes F and E respectively, with the coFRAs projecting onto the extensor half-centre (E box). However, in light of these studies, it could be argued that FRA interneuronal pathways could be located between the rhythm generator and motoneurons and not be intrinsic components of rhythmogenesis (see Hultborn et al. 1998). This possibility has been ruled out recently by Schomburg and collaborators (1998) who reported that short trains of FRA inputs induced a clear resetting of the fictive locomotor rhythm in high-spinal curarized cats. They concluded that the FRA afferent system had access to the spinal locomotor rhythm generators, and that at least part of the "late" flexor reflexes seen after L-DOPA were indeed mediated via the rhythm-generating interneurons. Following similar reasoning, we can extrapolate that a convergence between a given afferent system (segmental or supraspinal) and the FRA pathways may be taken as evidence that the given afferent system also shares interneurons with the rhythm generator for locomotion.

Spatial facilitation between each of the two bulbospinal systems and the coFRA was found in 100% of the trials and strongly suggests that both vestibulo- and reticulospinal pathways project onto interneurons of the coFRA circuitry. Previously, a convergence between vestibulospinal disynaptic responses and coFRA excitation had been reported in chloralose anaesthetized cats (Ten Bruggencate et al. 1969; Ten Bruggencate & Lundberg, 1974). It was shown that stimulation of the DN, which previously had no detectable effect on an extensor motoneurone, if preceded by a conditioned volley in coFRA, evoked an appreciable EPSP with a disynaptic central latency. This was later confirmed by Ten Bruggencate and Lundberg (1974) and they also mentioned briefly that facilitation was also observed with vestibulospinal responses of longer latencies but did not further investigate this issue. Our results did not reveal a consistent facilitation of disynaptic DN-EPSPs by coFRA stimulation and this was not investigated further. There was, however, a clear spatial facilitation by coFRA excitation of DN-EPSPs occurring at long latency (> 3.5 ms; Gossard et al. 1994) consistent with a polysynaptic pathway to motoneurons.

There was also clear spatial facilitation between coFRA and the MLF inputs. To our knowledge this convergence had never been reported in L-DOPA treated spinal cats before. The MLF carries axons from the brainstem which project to various locations of the spinal cord including the lumbosacral spinal cord. Stimulating MLF is a convenient way to specifically activate reticulospinal fibres which project to the lumbar spinal cord since large fibres from other systems like the medial vestibulospinal, tectospinal and interstitiospinal pathways, which also have axons passing in the MLF, terminate in the cervical and the thoracic level of the spinal cord (Floeter et al. 1993; Gossard et al. 1996). Notably, included

in the iMLF are the axons from the larger cells located in the pontine gigantocellular tegmental field whereas larger cells of the bulbar gigantocellular tegmental field send their axons through the coMLF (see Mitani et al. 1988). The mesencephalic locomotor region (MLR), which is often used to initiate locomotion in decerebrate cat (Jordan et al. 1979; Shefchyk & Jordan 1985; Shik & Orlovsky, 1976) do not send their axons directly to the lumbar spinal cord but rather terminate on neurons of various regions in the brainstem which project to the spinal cord through the ventral funiculus (Steeves & Jordan, 1984). Two targets in the brainstem for MLR cells are the gigantocellular and the magnocellular tegmental field of the reticular formation (Garcia-Rill et al. 1983) which send their projections in the ventral funiculus (Basbaum et al. 1978) via the MLF (Mitani et al. 1988). Thus, some of these axons must have been stimulated in our experiments and participate in the excitatory actions to motoneurons. The minimum linkage between MLR and hindlimb motoneurons has been determined to be a trisynaptic pathway, with the first contact in the reticular formation (Shefchyk & Jordan 1985) and the second contact on spinal interneurons. If this pathway is included in our MLF stimulation then it indicates indirectly that MLR commands also converge on the FRA networks.

Previous studies have shown that the FRA networks are under the control of two inhibitory systems from the reticular formation (reviewed in Jankowska 1992): 1) The dorsal reticulo-spinal system sends descending axons in the dorsal part of the lateral funiculus and inhibit FRA pathways to motoneurons and to primary afferents (Engberg et al. 1968a,b). The section of the spinal cord at T13 performed in our experiments probably destroyed most of this tract; 2) The ventral reticulospinal system which ends axons in the ventral part of the

lateral funiculus and/or in the ventral funiculus could have been activated by our MLF stimuli. The stimulation of this system causes a collapse of the decerebrate rigidity and suppression of stretch reflexes (see Baldissera et al. 1981). The facilitation of the activity of this system by coFRA stimuli as seen in this study could occur in two different ways. First, if the ventral reticulospinal system remains inhibitory after injection of L-DOPA, then its facilitation with coFRA excitation could be mediated through an inhibition of the flexor half-centre. Indeed, because of the reciprocal inhibitory contacts between the two half-centres, a reticulospinal depression of the flexor half-centre would liberate the extensor half-centre from inhibition and facilitate its transmission. On the other hand, if the action of the ventral reticulospinal system is reversed to excitatory, concomitantly with the group I pathways from extensors, then the reticulospinal input may be redirected directly through the extensor half-centre and thus converge on coFRA interneurons. There is no direct evidence indicating whether the ventral reticulospinal system remains inhibitory or reverses to excitatory after L-DOPA injection. We like to interpret the progressive increase in MLF excitation with L-DOPA injection (Fig. 3) as being due, in part, to the reversal of inhibitory action of reticulospinal pathways and/or to the facilitation of reticulospinal excitatory pathways. Finally, there is a possibility that the injection of L-DOPA which is known to boost the release of noradrenaline and serotonin from descending axons in spinal cats (Anden et al. 1966) could have increased the transmitter release directly from reticulospinal terminals and participate in the facilitation. However, convergence between MLF (or DN) and extensor group I fibres was also obtained in a non-spinal decerebrate cat which did not receive L-DOPA.

Another, more obvious, observation suggesting that a given afferent pathway share interneurons with rhythm generators is its ability to reset or entrain the locomotor rhythm (Conway et al. 1987; Gossard et al. 1994; Pearson et al. 1992; Schomburg et al. 1998; Hultborn et al. 1998). Effects of vestibulospinal and reticulospinal stimuli on the locomotor rhythm have been investigated before. Orlovsky (1972) reported that MLF stimulation during walking in the decerebrate cat increased the amplitude of ipsilateral flexor muscles activity when applied during the period of natural activity. Since no effect on the timing of the step cycle was seen, it was concluded that the function of reticulospinal pathways was to control the level of activity of muscles whereas the timing of the step cycle was dependent on spinal mechanisms. Later, Drew and Rossignol (1984) showed that longer trains of stimuli in the medullary reticular formation (MRF) during walking in the decerebrate cat not only regulated the amplitude of activity in ipsilateral muscles but also affected the timing of the step cycle. Furthermore, Drew (1991) showed that stimulation of different loci in the reticular formation or of the MLF in the intact cat walking on a treadmill gave qualitatively the same results. Resetting of the fictive rhythm with MLF in L-DOPA partially spinalized cats was first reported by Russel and Zajac (1979). They showed that stimulation of the "flexor" region of the MLF affected the timing of the step cycle by increasing the duration of bursts of activity in flexors. They also reported that DN stimulation, if given during the extensor phase, could prolong the latter and delay the onset of the next flexor phase of the step cycle, inducing a reset of the fictive locomotor rhythm. Also, Perreault and collaborators (1994) showed that stimulation of different loci in the MRF during fictive locomotion produced a clear reset in the ENG's of the forelimbs and hindlimbs of the decerebrate cat. Our results confirmed that both DN and MLF could dramatically alter the locomotor rhythm

(e.g. Fig. 2). The ENG patterns following a reset by DN stimuli resembled the patterns obtained with stimulation of extensor group I fibres (Conway et al. 1987; Gossard et al. 1994) while the reset patterns obtained with the MLF stimuli were more complex and depended on the phase of the step cycle as well as the precise position of the electrode within MLF. Because reticulospinal pathways have a wide and complex projections to the spinal cord enabling them to control interlimb coordination (see Drew 1991), it was expected that MLF stimuli could affect the locomotor rhythm in several different ways. One of the reasons for testing the resetting ability of MLF in our experiments was to select axons which were able to promote extensor activities. A detailed analysis of how reticulospinal pathways may affect the fictive locomotor rhythm will require further investigation.

Bulbospinal inputs converge on interneurons of the polysynaptic Group I pathways

There are several lines of evidence indicating a great similarity of action between each of the tested bulbospinal systems and of the extensor group I pathways. First of all, with the progressive injection of L-DOPA, there are simultaneously: an emergence of late DOPA reflexes, a reversal of group I autogenetic inhibition to excitation (Gossard et al. 1994) and a clear enhancement of polysynaptic EPSPs by vestibulospinal and MLF inputs (Fig. 3). This may suggest that there are parallel changes in polysynaptic excitatory pathways from all these sources in response to L-DOPA injection. Secondly, these three afferent systems converge on coFRA interneurons (Conway et al. 1987; Gossard et al. 1994). Thirdly, vestibulospinal and MLF volleys are able to reset the fictive step cycle by promoting extensor activities (e.g. Fig. 2) as described for extensor group I fibres (Conway

et al. 1987) and coFRA pathways (Schomburg et al. 1998). Finally, the amplitude of polysynaptic bulbospinal EPSPs is modulated during the fictive step cycle (see next section) and this modulation has a pattern which is very similar to the one observed for extensor group I-evoked EPSPs (Gossard et al. 1994). Overall, there is thus compelling evidence indicating that descending reticulospinal and vestibulospinal pathways interact directly with interneurons included in extensor group I pathways.

Spatial facilitation between MLF and extensor group I fibres was found in 69% of the trials suggesting a definite interneuronal convergence for the two inputs. This is schematically illustrated in Figure 9 where the MLF inputs are projecting to a population of coFRA interneurons which are also contacted by extensor group I inputs. Given the similarity between these two systems as described above, a convergence of their inputs at the spinal cord level was expected. On the other hand, there was a complete absence of spatial facilitation between vestibulospinal and extensor group I pathways which strongly suggests that these two pathways do not converge on common interneurons but only meet at the motoneuronal level. This is a striking and unexpected result considering the similarity between these pathways in regard to their convergence on coFRA pathways and resetting abilities. These latter two characteristics clearly indicate that vestibulospinal input is mediated through the extensor half-centre. However, because extensor group I input also have these same characteristics, the easiest interpretation is that the coFRA interneurons within the extensor half-centre are divided into (at least) two sub-populations; one contacted by extensor group I fibres and the other by descending vestibulospinal pathways. This is schematically illustrated in Fig. 9 where DN projects to one population of coFRA

interneurones in the extensor half-centre (E box) which is positioned next to another population of coFRA interneurones receiving extensor group I input. Such organization would provide independent ways to enhance excitability in the networks controlling the rhythmic activities of extensor muscles during locomotion. An absence of spatial facilitation between DN and MLF *disynaptic* excitation in motoneurones in the decerebrate cat was also taken as evidence for the existence of two completely separate interneuronal pathways for the transmission of excitation (Gossard et al. 1996). This is schematically illustrated in Fig. 9 where the DN and MLF pathways project to separate interneurones outside (below) the rhythm generator. The results reported here extend the independence between the DN and MLF control of motoneurones to the polysynaptic pathways which are parts of the locomotor networks.

Bulbospinal EPSPs during fictive locomotion

When the extensor half-centre is active, either spontaneously after decerebration, following a full dose of L-DOPA or because of MLR stimulation, we found that the amplitude of oligosynaptic EPSPs evoked by vestibulospinal and MLF inputs was modulated along the fictive step cycle. The amplitude of polysynaptic EPSPs evoked by MLF stimuli was decreased when given at the top of the depolarized phase of the LDP in extensor motoneurones (e.g. Fig. 8A,B). A very similar modulation pattern was previously reported for polysynaptic EPSPs evoked by extensor group I fibres (Gossard et al. 1994). Different modulation patterns during fictive locomotion would argue for separate interneuronal pathways being driven by the CPG (see Floeter et al. 1993; Gossard et al.

1996). The reduction of amplitude observed at the top of the depolarized phase is interpreted as being caused by occlusion of the pathways due to the already active interneurons of the extensor half-centre mediating the depolarized phase (see Gossard et al. 1994). A similar modulation pattern was seen for polysynaptic EPSPs evoked by DN stimuli i.e. a reduction of amplitude when evoked at the top of the depolarized phase in the extensor motoneurons (e.g. Fig. 8C). The same reasoning may be applied as above regarding the occlusion of the pathways due to the activity in the extensor half-centre. Notice that the amplitude of bulbospinal responses is similarly reduced at the top of the depolarized phase of the LDP as well as at the top of depolarization evoked by coFRA stimuli (compare Fig. 4A and Fig. 8A) thus reinforcing the idea that late-DOPA reflexes are forerunners of the different phases of the step cycle. Finally, also note that disynaptic EPSPs may follow a different modulation pattern during fictive locomotion with an enhancement during the active phase in the motoneurons (e.g. Fig. 8B). This was shown in similar preparations for the disynaptic EPSPs evoked by MLF (Floeter et al. 1993) and for those evoked by extensor group I input (McCrea et al. 1995).

Functional considerations

Our results suggest that transmission of load signals from extensor muscles in spinal cord pathways regulating the duration and activities of the stance phase (cf. Pearson et al. 1998) is under the direct control of reticulospinal pathways. Also, because the output of the MLR may be mediated by this reticulospinal system, it may also be involved in the supraspinal initiation of stepping. In addition, the results further suggest that commands

from DN may be able to control extensor activities independently of load signals. Note that DN have also mono- and disynaptic projections to motoneurons and may thus interact with load signals at the motoneuronal level. This organization assumes that there are redundant parallel spinal cord networks involved in the generation of locomotor activities in extensor motoneurons. The idea of redundancy in CPG circuitry is applicable in several systems (Friesen 1994; vonEuler 1983).

Of course, under our experimental conditions, we have the opportunity to stimulate individual control systems and to study their specific pathways independently. However, during real movements, these pathways need to be coordinated. For example, one could imagine vestibular nuclei, in response to a postural perturbation, sending biased locomotor signals to motoneurons in conflict with signals from sensory-entrained locomotor networks. However, under normal circumstances, by way of vestibular projections to the reticular formation, the postural adjustments would be well coordinated with (or even precede) ongoing movements (e.g. Mori 1989). A preliminary study on compensatory responses to disturbances in sway and loading at the ankle during walking in humans found a co-contraction of soleus (Sol) and TA muscles which is not part of the normal stepping pattern (Stephens et al. 1998). The authors further showed that the two responses were independently controlled by two control systems. The Sol response was found to be mediated by load (group I) pathways from extensors while the TA response was associated with postural compensatory system (possibly DN).

References

ANDEN, N.-E., JUKES, M. G. M. & LUNDBERG, A. (1966). The effect of DOPA on the spinal cord. I. Influence on the transmission from primary afferents. *Acta Physiologica Scandinavica* **67**, 373-386.

BALDISSERA, F., HULTBORN, H. & ILLERT, M. (1981). Integration in spinal neuronal systems. In: *Handbook of Physiology. The Nervous System*, vol. II, Motor Control. Part I, ed. BROOKS, V. B., pp. 509-595. American Physiological Society, Bethesda.

BASBAUM, A. I., CLANTON, C. H. & FIELDS, H. L. (1978). Three bulbospinal pathways from the rostral medulla of the cat: an autoradiographic study of pain modulating systems. *Journal of Comparative Neurology* **178**, 209-224.

BROWNSTONE, R. M., GOSSARD, J.-P. & HULTBORN, H. (1994). Voltage-dependent excitation of motoneurons from spinal locomotor centres in cat. *Experimental Brain Research* **102**, 34-44.

BURKE, R.E. (1999). The use of state-dependent modulation of spinal reflexes as a tool to investigate the organization of spinal interneurons. *Experimental Brain Research* **128**: 263-277.

CONWAY, B. A., HULTBORN, H. & KIEHN, O. (1987). Proprioceptive input resets central

locomotor rhythm in the spinal cat. *Experimental Brain Research* **68**, 643-656.

DREW, T. (1991). Functional organization within the medullary reticular formation of the intact unanesthetized cat. III. Microstimulation during locomotion. *Journal of Neurophysiology* **66**, 919-938.

DREW, T. & ROSSIGNOL, S. (1984). Phase-dependent responses evoked in limb muscles by stimulation of medullary reticular formation during locomotion in the thalamic cats. *Journal of Neurosciences* **52**, 653-675.

DUBUC, R., CABELGUEN, J.-M. & ROSSIGNOL, S. (1988). Rhythmic fluctuations of dorsal root potentials and antidromic discharges of primary afferents during fictive locomotion in the cat. *Journal of Neurophysiology* **60**, 2014-2036.

DUYSENS, J. & PEARSON, K. G. (1980). Inhibition of flexor burst generator by loading ankle extensor muscles in walking cats. *Brain Research* **187**, 321-332.

ENGBERG, I., LUNDBERG, A. & RYALL, R. W. (1968a). Reticulospinal inhibition of transmission in reflex pathways. *Journal of Physiology* **194**, 201-223.

ENGBERG, I., LUNDBERG, A. & RYALL, R. W. (1968b). Reticulospinal inhibition of interneurons. *Journal of Physiology* **194**, 225-236.

FLOETER, M. K., SHOLOMENKO, G. N., GOSSARD, J.-P. & BURKE, R. E. (1993). Disynaptic excitation from the medial longitudinal fasciculus to lumbosacral motoneurons: modulation by repetitive activation, descending pathways, and locomotion. *Experimental Brain Research* **92**, 407-419.

FRIESEN, W. O. (1994). Reciprocal inhibition: a mechanism underlying oscillatory animal movements. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **18**, 547-553.

GARCIA-RILL, E., SKINNER, R. D., GILLMORE, S. A. & OWNINGS, R. (1983). Connections of the mesencephalic locomotor region (MLR). II. Afferents and efferents. *Brain Research Bulletin* **10**, 63-71.

GOSSARD, J.-P., BROWNSTONE, R.M., 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.

GOSSARD, J.-P., FLOETER, M.-K., SIMON, E. S., DEGTYARENKO, A. M., & BURKE, R. E. (1996). Disynaptic vestibulospinal and reticulospinal excitation in cat lumbosacral motoneurons: modulation during fictive locomotion. *Experimental Brain Research* **109**, 277-288.

GOSSARD, J.-P. & HULTBORN, H. (1991). The organization of the spinal rhythm generation in locomotion. In: *Restorative Neurology* **5**, chap. 42, ed. WERNIG, A., pp. 385-404.

Elsevier.

GRILLNER, S., HONGO, T & LUND, S. (1971). Convergent effects on alpha motoneurons from vestibulospinal tract and a pathway descending in the medial longitudinal fasciculus. *Experimental Brain Research* **12**, 457-479.

GUERTIN, P., ANGEL, M., PERREAULT, M.-C. & MCCREA, D. A. (1995). Ankle extensor group I afferents excite extensors throughout the hindlimb during fictive locomotion in the cat. *Journal of Physiology* **487**, 197-209.

HULTBORN, H., CONWAY, B. A., GOSSARD, J.-P., BROWNSTONE, R., FEDIRCHUK, B., SCHOMBURG, E. D., ENRIQUEZ-DENTON, M. & PERREAULT, M. C. (1998). How do we approach the locomotor network in the mammalian spinal cord. In: *Annals of the New York Academy of Sciences. Neuronal Mechanism for Generating Locomotor Activity*, vol. 860, ed. KIEHN, O., HARRIS-WARRICK, L. M., JORDAN, L. M., HULTBORN, H. & KUDO, N., pp. 70-82. The New York Academy of Sciences, New York.

JANKOWSKA, E. (1992). Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Progress in Neurobiology* **38**, 335-378.

JANKOWSKA, E., JUKES, M. G., LUND, S. & LUNDBERG, A. (1967a). 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.

JANKOWSKA, E., JUKES, M. G., LUND, S. & LUNDBERG, A. (1967b). 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.

JORDAN, L. M., PRATT, C. A. & MENZIES, J. E. (1979). Locomotion evoked by brainstem stimulation: occurrence without phasic segmental afferent input. *Brain Research* **177**, 204-207.

LEBLOND, H. & GOSSARD, J.-P. (1996). Interaction between Deiters' nucleus and Group I input from extensors muscles during fictive locomotion in the cat. *Society for Neuroscience Abstracts* **22**, 804.14.

LEBLOND, H. & GOSSARD, J.-P. (1997). Supraspinal and segmental signals can be transmitted through separate spinal cord pathways to enhance locomotor activity in extensor muscles in the cat. *Experimental Brain Research* **114**, 188-192.

LEBLOND, H., MÉNARD, A. & GOSSARD, J.-P. (1997). Convergence between reticulospinal fibres and group I input from extensor muscles during fictive locomotion in the cat. *Society for Neuroscience Abstracts* **23**, 298.15.

LEBLOND H., MÉNARD A. & GOSSARD J.-P. (1998). Vestibulo- and reticulospinal control of the extensor half-centre in locomotion. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*.

Neuronal Mechanism for Generating Locomotor Activity, vol. 860, ed. KIEHN, O., HARRIS-WARRICK, L. M., JORDAN, L. M., HULTBORN, H. & KUDO, N., pp. 563-565. The New York Academy of Sciences, New York.

LUNDBERG, A. (1969). Reflex control of stepping. *The Nansen Memorial Lecture V*. Universitetsforlaget, Oslo, pp. 5-42.

LUNDBERG, A. (1975). Control of spinal mechanisms from the brain. In: *The Nervous System, The Basic Neurosciences*, vol. I, ed. TOWER, D.B., pp. 253-26, Raven Press, New York.

LUNDBERG, A. (1979). Multisensory control of spinal reflex pathways. *Progress in Brain Research* **50**, 11-28.

MCCREA, D. A., SHEFCHYK, S. J., STEPHENS, M. J. & PEARSON, K. G. (1995). Disynaptic group I excitation of synergist ankle extensor motoneurons during fictive locomotion in the cat. *Journal of Physiology* **487**, 527-539.

MITANI, A., ITO, K., MITANI, Y. & MCCARLEY, R. W. (1988). Descending projections from the gigantocellular tegmental field in the cat: cells of origin and their brainstem and spinal cord trajectories. *The Journal of Comparative Neurology* **268**, 546-565.

MORI, S. (1989). Contribution of postural muscle tone to full expression of posture and

locomotion movements: Multi-faceted analysis of its setting brainstem-spinal cord mechanisms in the cat. *Japan Journal of Physiology* **39**, 785-809.

ORLOVSKY, G. N. (1972). The effect of different descending systems on flexor and extensor activity during locomotion. *Brain Research* **40**, 359-371.

PEARSON, K. G., MISIASZEK, J. E. & FOUAD, K. (1998). Enhancement and resetting of locomotor activity by muscle afferents. In: *Annals of the New York Academy of Sciences. Neuronal Mechanism for Generating Locomotor Activity*, vol. 860, ed. KIEHN, O., HARRIS-WARRICK, L. M., JORDAN, L. M., HULTBORN, H. & KUDO, N., pp. 203-215. The New York Academy of Sciences, New York.

PEARSON, K. G., RAMIREZ, J. M. & JIANG, W. (1992). Entrainment of the locomotor rhythm by group Ib afferents from ankle extensor muscles in spinal cats. *Experimental Brain Research* **90**, 557-566.

PERREAULT, M.-C., ROSSIGNOL, S., & DREW, T. (1994). Microstimulation of the medullary reticular formation during fictive locomotion. *Journal of Neurophysiology* **71**, 229-245.

PERRET, C., & CABELGUEN, J.-M. (1980). Main characteristics of the hindlimb locomotor cycle in the decorticate cat with special reference to bifunctional muscles. *Brain Research* **187**, 333-352.

RUSSEL, D. F. & ZAJAC, F. E. (1979). Effects of stimulating Deiters' nucleus and medial longitudinal fasciculus on the timing of the fictive locomotor rhythm induced in cats by DOPA. *Brain Research* **177**, 588-592.

SCHOMBURG, E. D., PETERSEN, N., BARAJON, I. & HULTBORN, H. (1998). Flexor reflex afferents reset the step cycle during fictive locomotion in the cat. *Experimental Brain Research* **122**, 339-350.

SHEFCHYK, S. J. & JORDAN, L. M. (1985). Excitatory and inhibitory postsynaptic potentials in alpha-motoneurons produced during fictive locomotion by stimulation of the mesencephalic locomotor region. *Journal of Neurophysiology* **53**, 1345-1355.

SHIK, M. L. & ORLOVSKY, G. N. (1976). Neurophysiology of locomotor automatism. *Physiological Review* **56**, 465-501.

STEEVES, J. D. & JORDAN, L. M. (1984). Autoradiographic demonstration of the projections from the mesencephalic locomotor region. *Brain Research* **307**, 263-276.

STEPHENS, M.J., MISIASZEK, J.E., YANG, J.F. & PEARSON, K.G. (1998). Compensatory reactions at the ankle to disturbances at the torso during walking in humans. *Society for Neurosciences Abstracts* **24**, 838.13.

TEN BRUGGENCATE, G., BURKE, R., LUNDBERG, A. & UDO, M. (1969). Interaction between

the vestibulospinal tract, contralateral flexor reflex afferents and Ia afferents. *Brain Research* **14**, 529-532.

TEN BRUGGENCATE, G. & LUNDBERG, A. (1974). Facilitatory interaction in transmission to motoneurons from vestibulospinal fibres and contralateral primary afferents. *Experimental Brain Research* **19**, 248-270.

VON EULER, C. (1983) On the central pattern generator for the basic breathing rhythmicity. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology (Bethesda)* **55**, 1647-1659.

Acknowledgments

This work was funded by a grant awarded to J.-P. Gossard from the Medical Research Council of Canada. H. Leblond was supported in part by the "Fonds pour la formation de chercheur et l'aide à la recherche" (FCAR) du Québec. A. Ménard was supported by the Natural Sciences and Engineering Council of Canada (NSERC). The authors wish to thank France Lebel for her excellent technical assistance.

Figure legends

Figure 1: Positioning of the stimulating electrode in the brainstem.

A. Averaged ($N = 20$) antidromic volleys (Supra) recorded in the Deiter's nucleus (DN; left) and contralateral medial longitudinal fasciculus (coMLF; right) evoked by the stimulation of the T13 ventral quadrant (1 pulse, $100 \mu\text{A}$). **B.** Averaged ($N = 20$) cord dorsum potentials (CDP) at the L6 segment of the spinal cord evoked by the stimulation of DN (1 pulse, $125 \mu\text{A}$; left) and coMLF (1 pulse, $75 \mu\text{A}$; right). **C.** Photomicrograph of the electrolytic lesion in DN (left) and coMLF (right).

Figure 2: Resetting of the locomotor rhythm by bulbospinal inputs.

A train of stimuli (indicated by the vertical line) in either **A.** DN (50 pulses, $75 \mu\text{A}$) or **B.** iMLF (20 pulses, $80 \mu\text{A}$) is able to reset the fictive step cycle by interrupting the flexor phase and evoking a precocious extensor phase. **C.** Stimulation of iMLF (50 pulses, $80 \mu\text{A}$) during the extensor phase resets the rhythm by delaying the ongoing bursts of activity in extensors. The solid markers before the stimulation show the onset of the LGS bursts of activity whereas the dotted markers after the stimulation indicate the expected onset of the LGS bursts had the rhythm not been perturbed. PBST: Posterior biceps-Semitenidosus; TA, Tibialis anterior; SmAB, Semimembranosus-anterior biceps; LGS, Lateral gastrocnemius-soleus; MG, Medial gastrocnemius; PI, Plantaris; FDHL, Flexor digitorum longus and flexor hallucis longus together.

Figure 3: The amplitude of polysynaptic EPSPs from DN and MLF increases with the administration of L-DOPA

In **A** and **B**: the upper traces are superimposed averaged intracellular recordings (IC), the lower traces are average cord dorsum potentials (CDP). **A.** Averaged responses ($N \geq 18$) of a MG motoneurone to stimulation in DN (3 pulses, 100 μA) 8, 15 and 55 minutes after injection of L-DOPA. **B.** Averaged responses ($N \geq 25$) of a Pl motoneurone to stimulation in coMLF (3 pulses, 50 μA) 1.5, 6.5 and 25.7 minutes after injection of L-DOPA.

Figure 4: Spatial facilitation between DN and coFRA inputs

A. High gain intracellular responses in a MG motoneurone evoked by stimulation of DN (6 pulses, 50 μA) are tilted vertically over a low gain intracellular record (IC) of the same MG cell displaying a late, long-lasting EPSP evoked by stimulation of coPBSt + coSmAB (50 pulses, 50 T). The first tilted trace in the inset is the averaged EPSP ($N = 20$) evoked by the same DN stimulation in the absence of coFRA stimulation while the 7 other tilted traces are individual responses to the DN stimulation given three times per sec. Underneath are the evoked ENG activities of the MG and SmAB nerves. **B-C.** Spatial facilitation test between DN and coFRA in the same MG motoneurone. **B.** Superimposition of the averaged EPSPs evoked by the separate stimulation of DN (6 pulses, 50 μA ; black trace; $N = 25$) and of coPBSt + coSmAB (50 pulses, 50 T; grey trace pointed by the thin arrow; $N = 5$). Note that the latter trace is only the portion of the coFRA depolarisation used for spatial facilitation. **C.** The averaged EPSPs ($N = 25$) evoked by the combined stimulation (black trace) of DN and of coPBSt+coSmAB is larger than the algebraic sum of the two

individual responses (dotted trace), thus indicating spatial facilitation. The vertical black arrows indicate the onset of the DN stimulation. Calibration pulse in B equals 1mV.

Figure 5: Spatial facilitation between MLF and coFRA inputs

A. Superimposition of the averaged EPSPs evoked in a SmAB motoneurone by the separate stimulation of coMLF (6 pulses, 70 μ A; black trace; N = 25) and of coSci (100 pulses, 20 T; grey trace pointed by the thin arrow; N = 8). Note that the latter trace is only the portion of the coFRA depolarisation used for spatial facilitation. **B.** The averaged EPSPs in the same motoneurone evoked by the combined stimulation (black trace; N = 25) of coMLF and of coSci is larger than the algebraic sum of the two individual responses (dotted line), showing spatial facilitation. **C.** Superimposition of the averaged EPSPs evoked in a PI motoneurone by the separate stimulation of coMLF (6 pulses, 100 μ A; black trace; N = 25) and of coSci (100 pulses, 20 T; grey trace pointed by the thin arrow; N=5). As in A, the latter trace is only the portion of the coFRA depolarisation used for spatial facilitation. **D.** The averaged EPSPs in this PI motoneurone evoked by the combined stimulation (black trace; N = 25) of coMLF and of coSci which is much larger than the algebraic sum of the two individual responses (dotted line), thus indicating spatial facilitation. The vertical black arrows indicate the onset of the coMLF stimulation. Calibration pulses equals 1mV.

Figure 6: Interactions between DN, MLF and extensor group I inputs.

A,C,E: Superimposition of the averaged EPSPs ($N \geq 25$) evoked by extensor group I fibres (gray trace) and by supraspinal site (black trace) stimulated individually. **B,D,F:** Superimposition of the averaged EPSPs ($N \geq 25$) evoked by the combined stimulation (black trace) over the algebraic sum of the two individual responses (dotted line). **A-B:** in a MG motoneurone (same as in Fig. 4): stimuli from DN (3 pulses, $70 \mu\text{A}$) and Pl (3 pulses, 1.8 T). Calibration pulse in A and B equals 1mV. **C-D:** In a Pl motoneurone, stimuli from DN (6 pulses, $100 \mu\text{A}$) and LGS (6 pulses, 1.8 T). **E-F:** In a MG motoneurone (from the same track as Pl in C-D), stimuli from coMLF (3 pulses, $50 \mu\text{A}$) and LGS (6 pulses, 1.2 T). Vertical scale bar equals 0.5mV for C and D; 2mV for E and F.

Figure 7: Spatial facilitation between MLF and extensor group I inputs in a non-spinal cat without L-DOPA.

A. Superimposition of the averaged EPSPs in a SmAB motoneurone evoked by the stimulation of coMLF (8 pulses, $20 \mu\text{A}$; black trace; $N = 25$) and of GS (4 pulses, 1.8 T; gray trace; $N = 25$) with a coupling interval of 10 msec. **B.** The averaged EPSPs in the same motoneurone evoked by the combined stimulation of coMLF and LGS (black trace; $N = 25$) has a larger amplitude than the superimposed algebraic sum of the two individual responses (dotted line).

Figure 8: Modulation of the amplitude of the bulbospinal EPSPs during fictive locomotion.

A. Tilted vertically are the high gain intracellular responses in a Sci extensor motoneurone evoked by stimulation of coMLF (3 pulses, 120 μ A) overlaying a low gain intracellular record (IC) of the same cell displaying its locomotor drive potential. **B.** Superimposition of the averaged EPSPs evoked by the stimulation of coMLF (3 pulses, 50 μ A) given during (black trace; N = 20) and in between (gray trace; N = 20) the depolarized phases of the locomotor drive potentials in a MG motoneurone. **C.** Superimposition of averaged EPSPs evoked by the stimulation of DN (3 pulses, 100 μ A) given during (black trace; N = 25) and in between (gray trace; N = 25) the depolarized phases in another MG motoneurone.

Figure 9: Schematic diagram showing interactions between extensor group I afferents, coFRA, DN and MLF onto the di- and polysynaptic pathways to motoneurones.

The rhythm generator is represented by a flexor (F) and an extensor (E) half-centre with reciprocal inhibitory connections. The MLF, coFRA and extensor group I fibres all converge onto common interneurons comprised in the extensor half-centre. DN and extensor group I fibres converge onto common interneurons within the extensor half-centre. The two circles in the E box represents two separate interneuronal populations. Also schematized are the projections from DN and MLF onto interneurons of the disynaptic pathways to motoneurones. Monosynaptic connections are not illustrated.

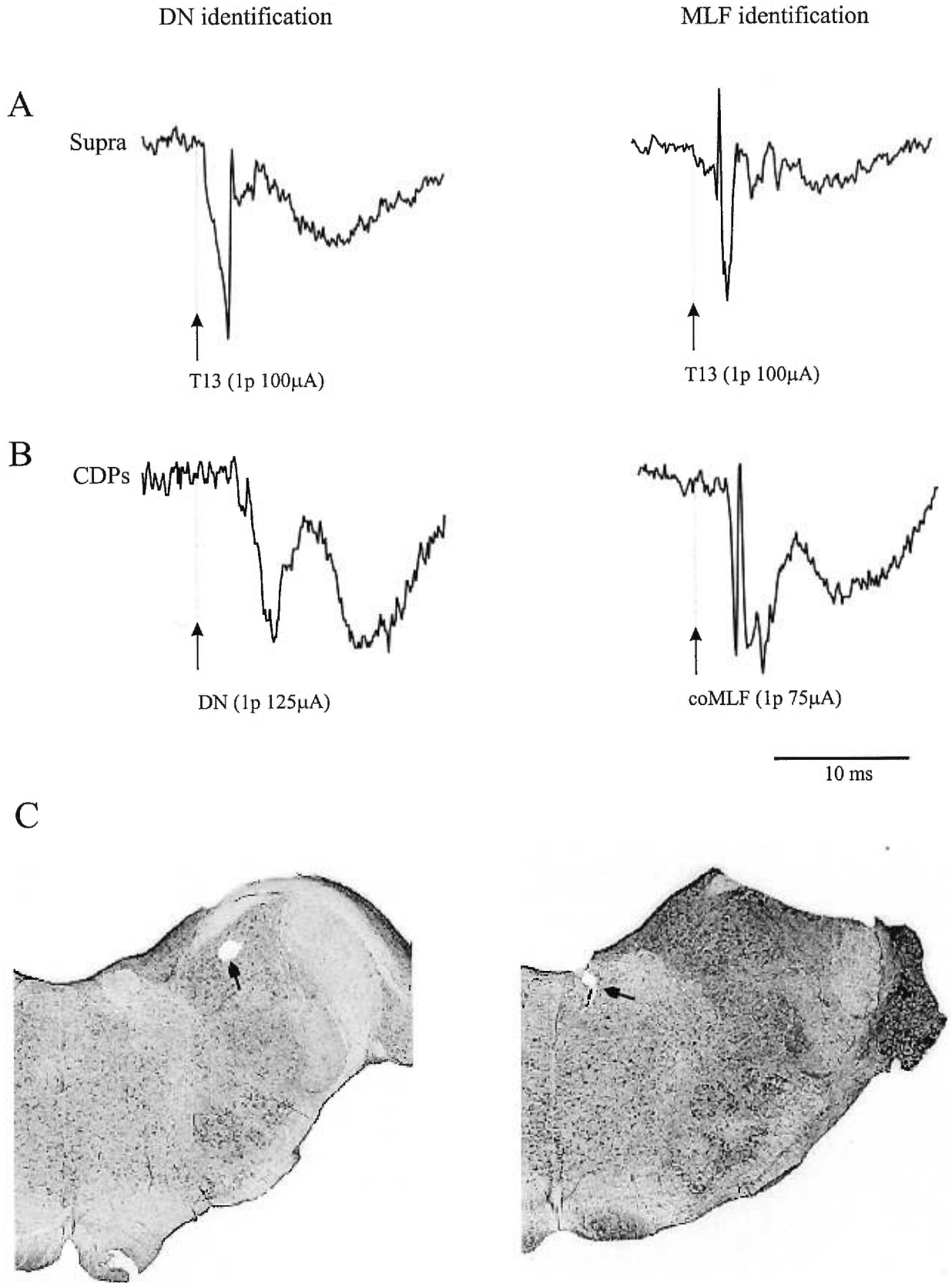


Figure 1

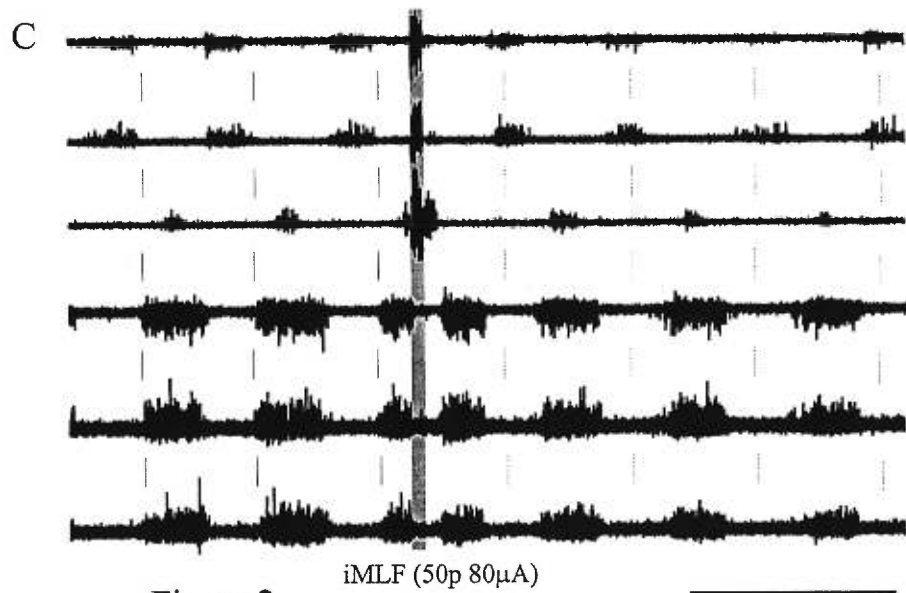
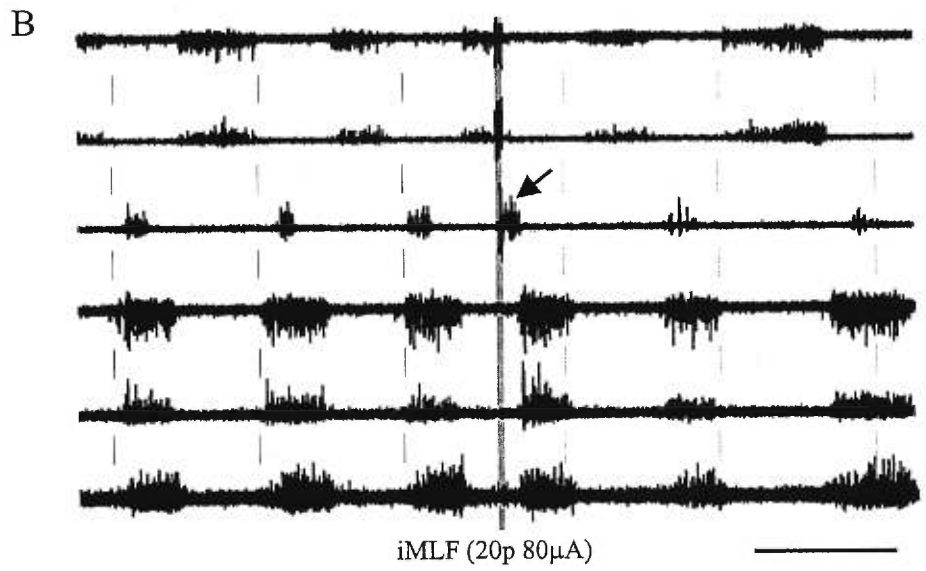
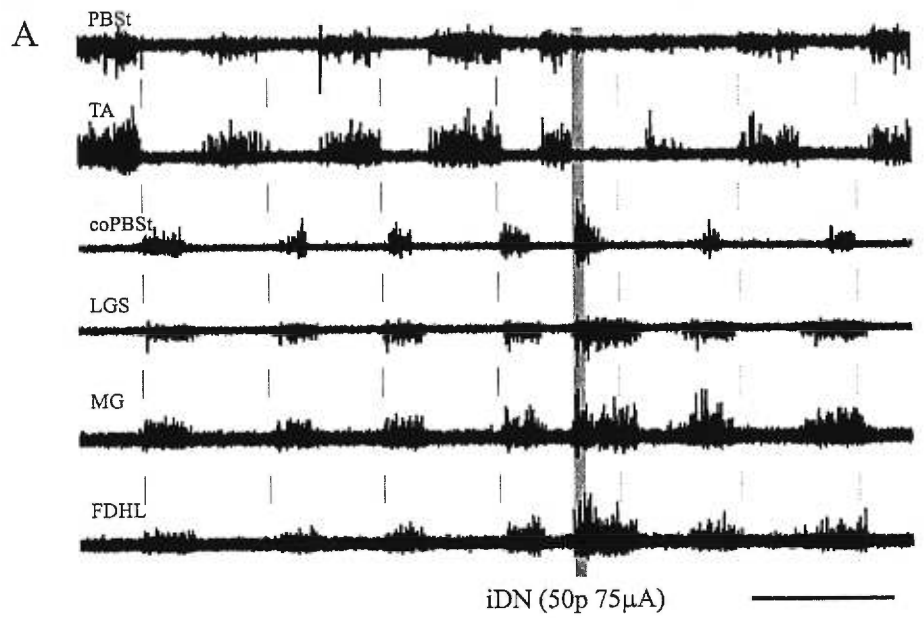
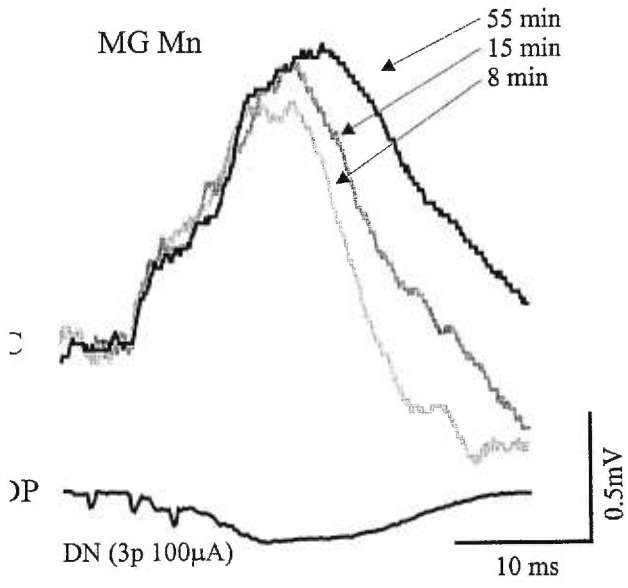


Figure 2

A



B

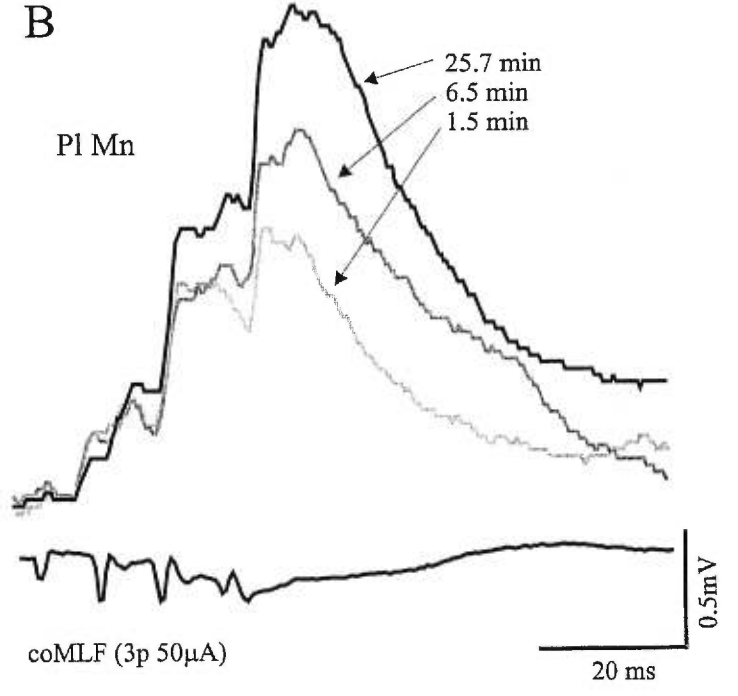
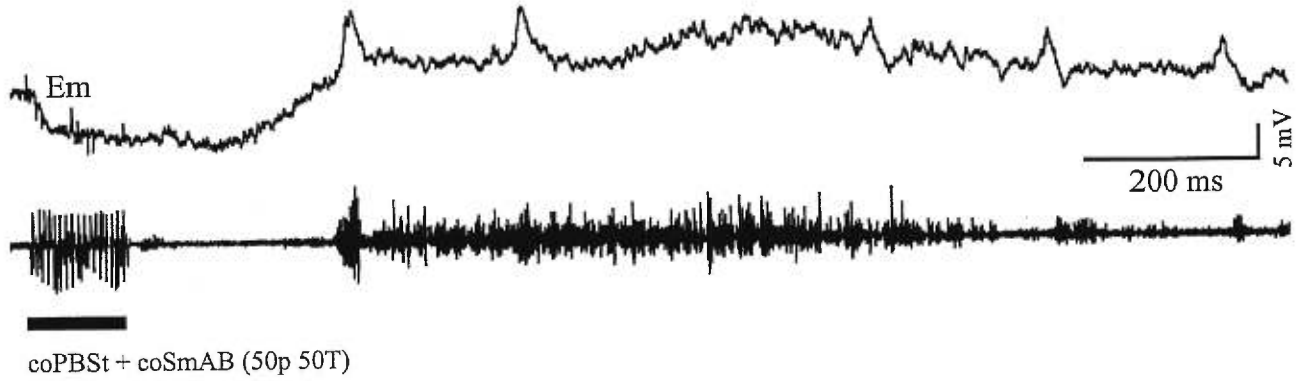
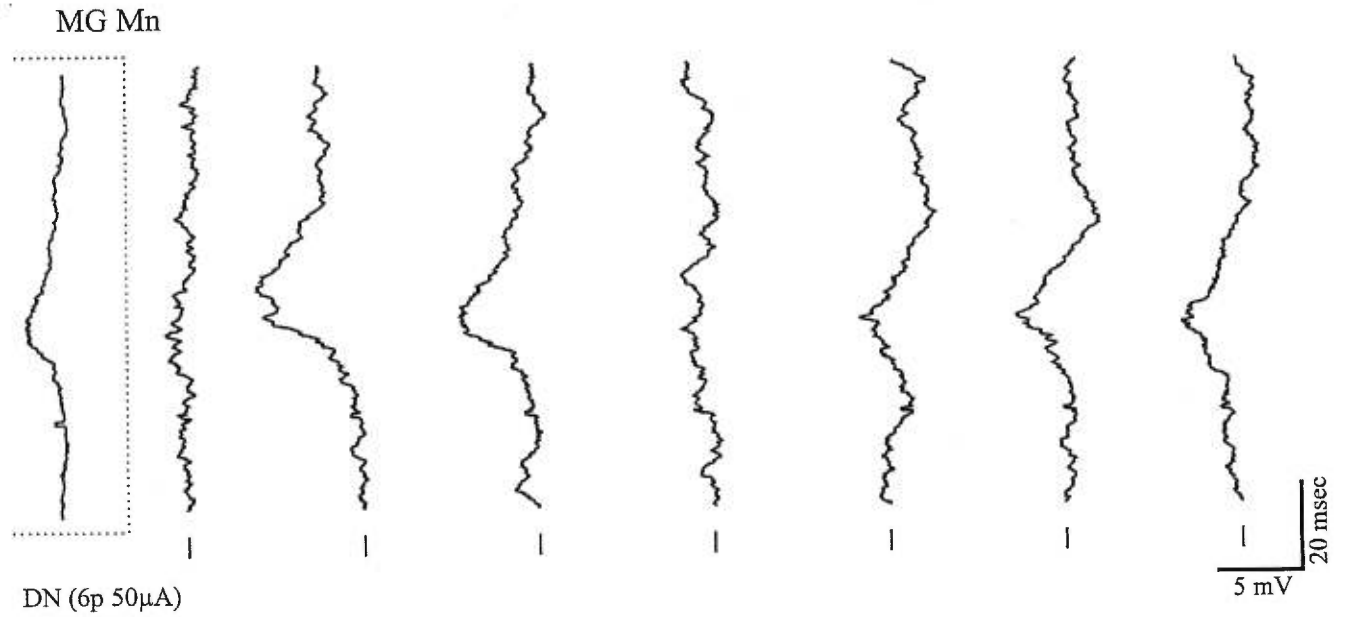


Figure 3



3

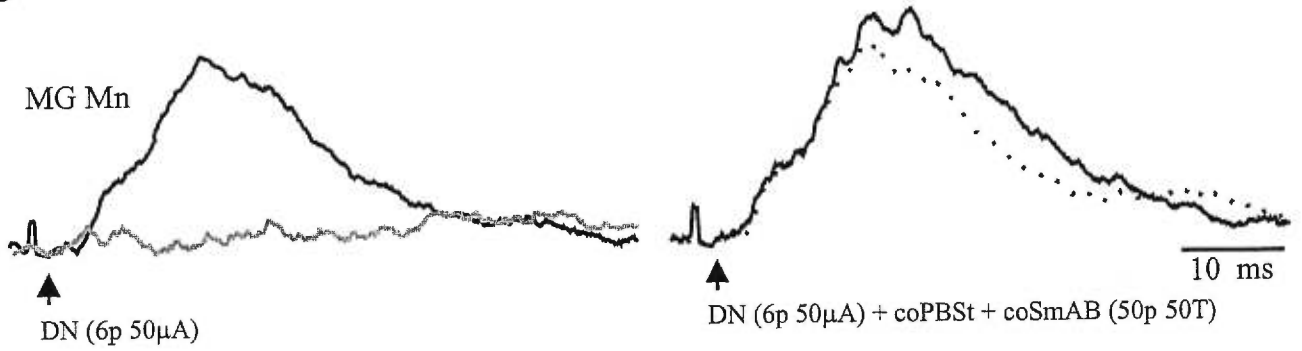


Figure 4

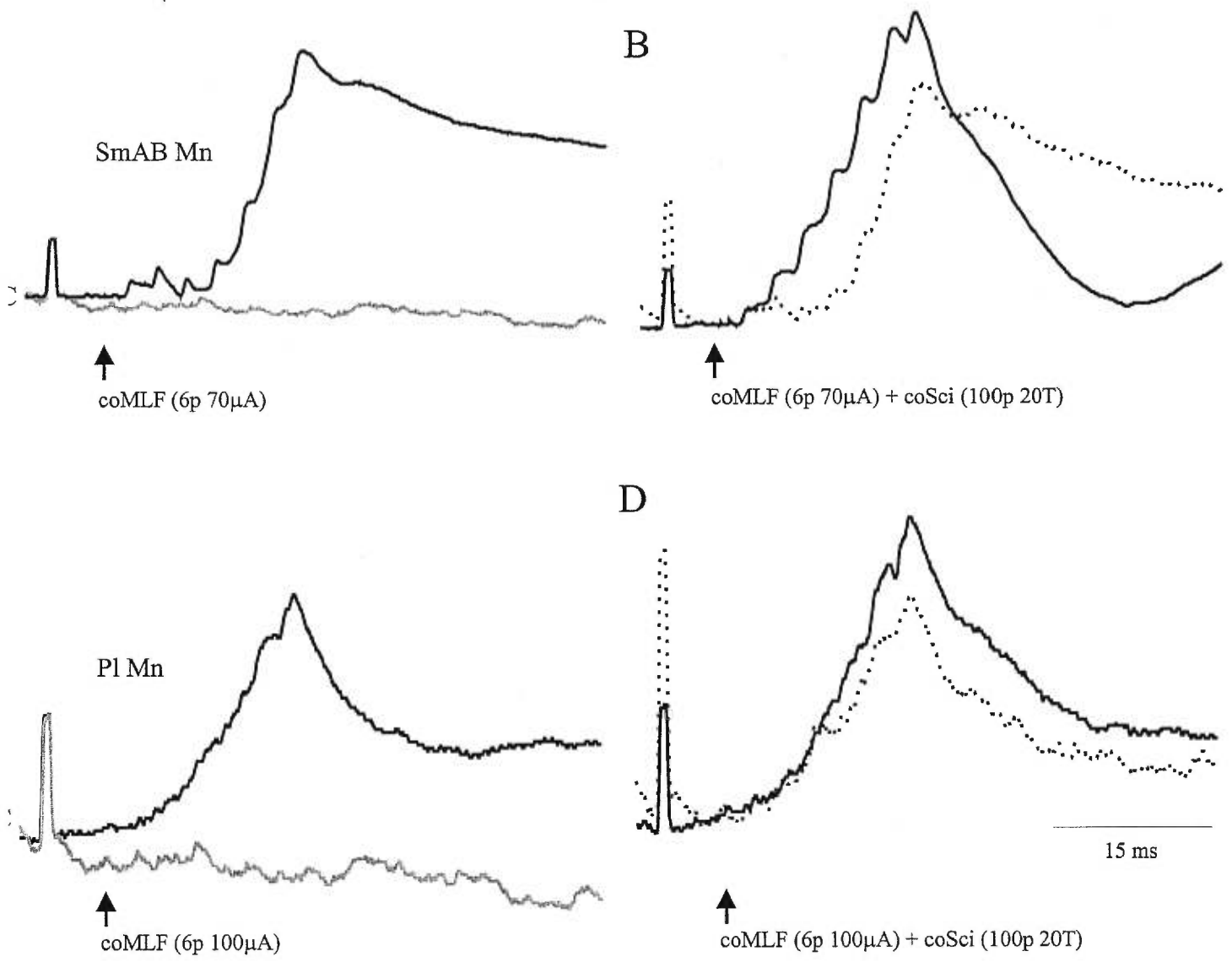


Figure 5

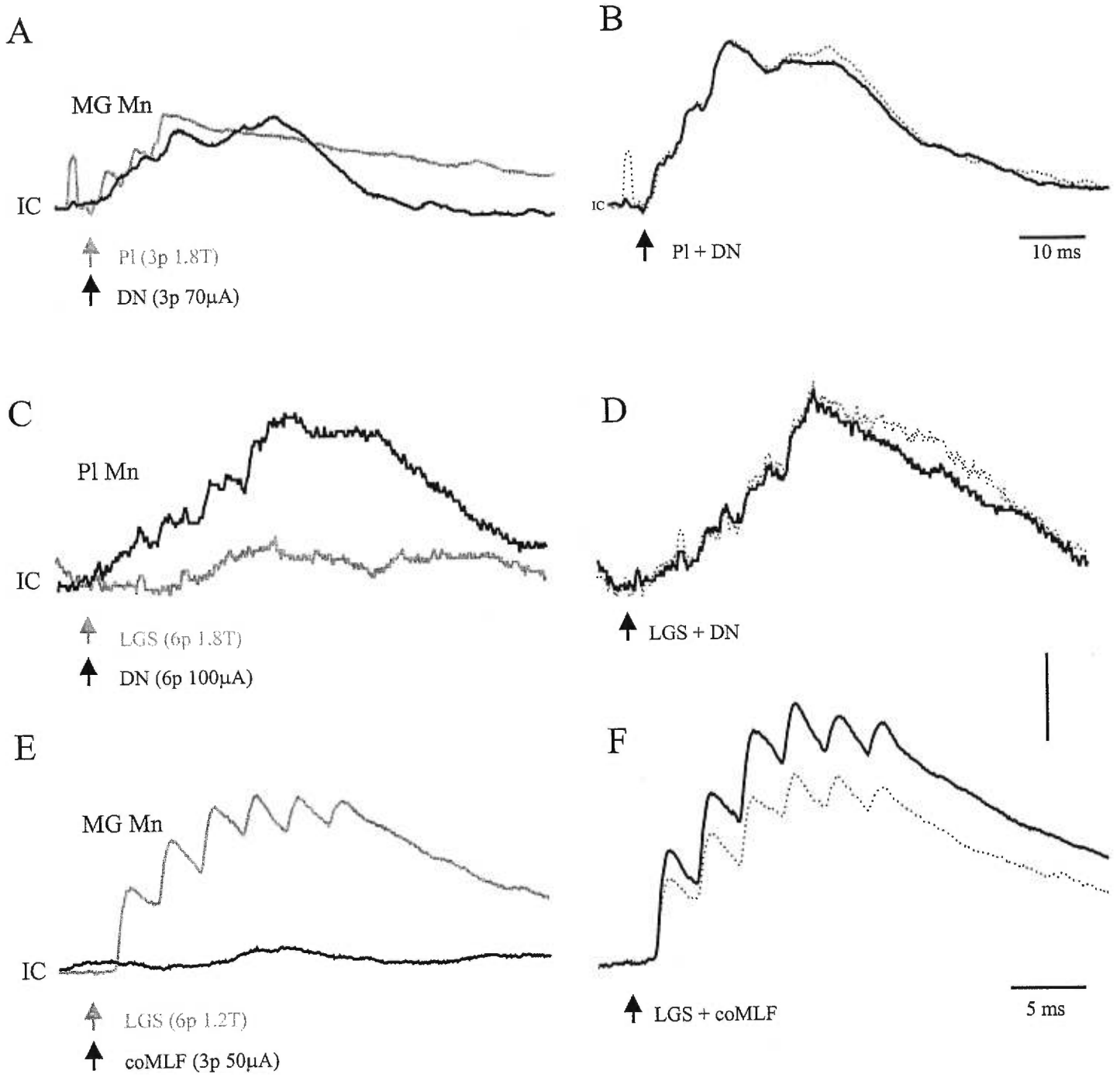


Figure 6

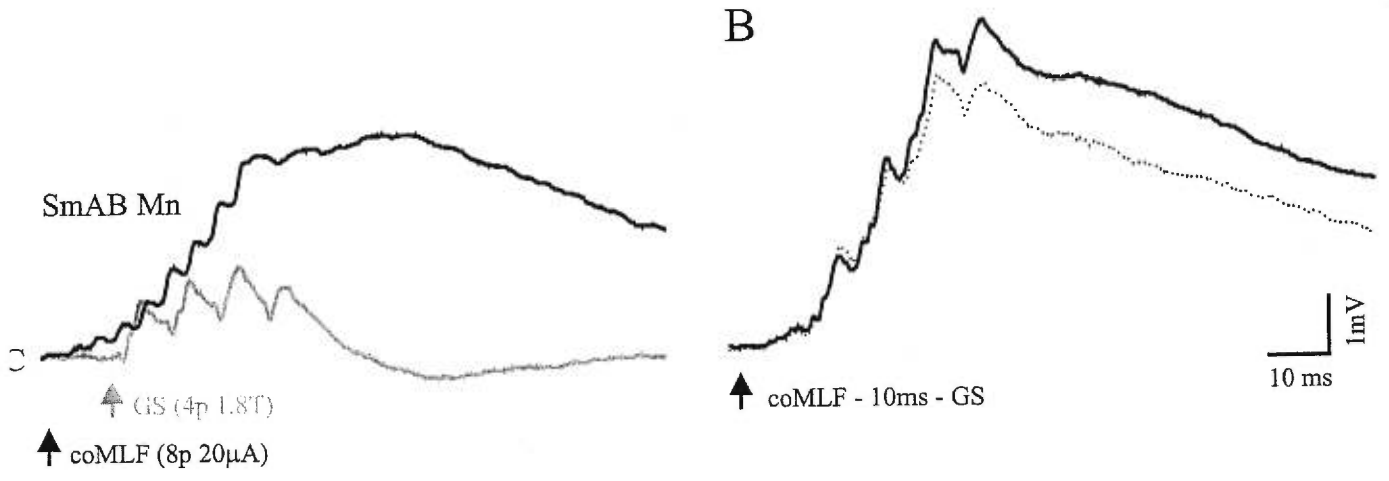


Figure 7

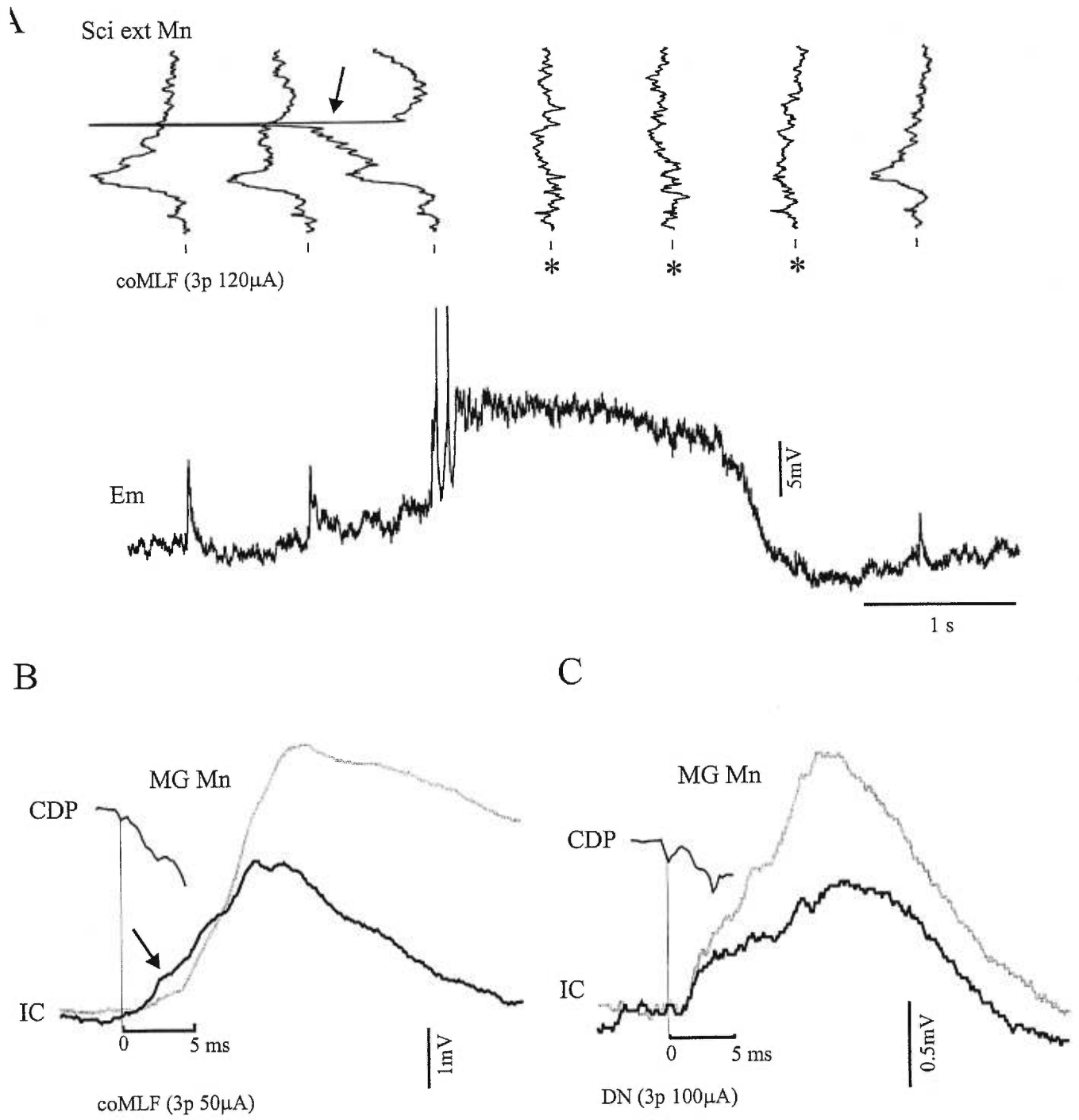


Figure 8

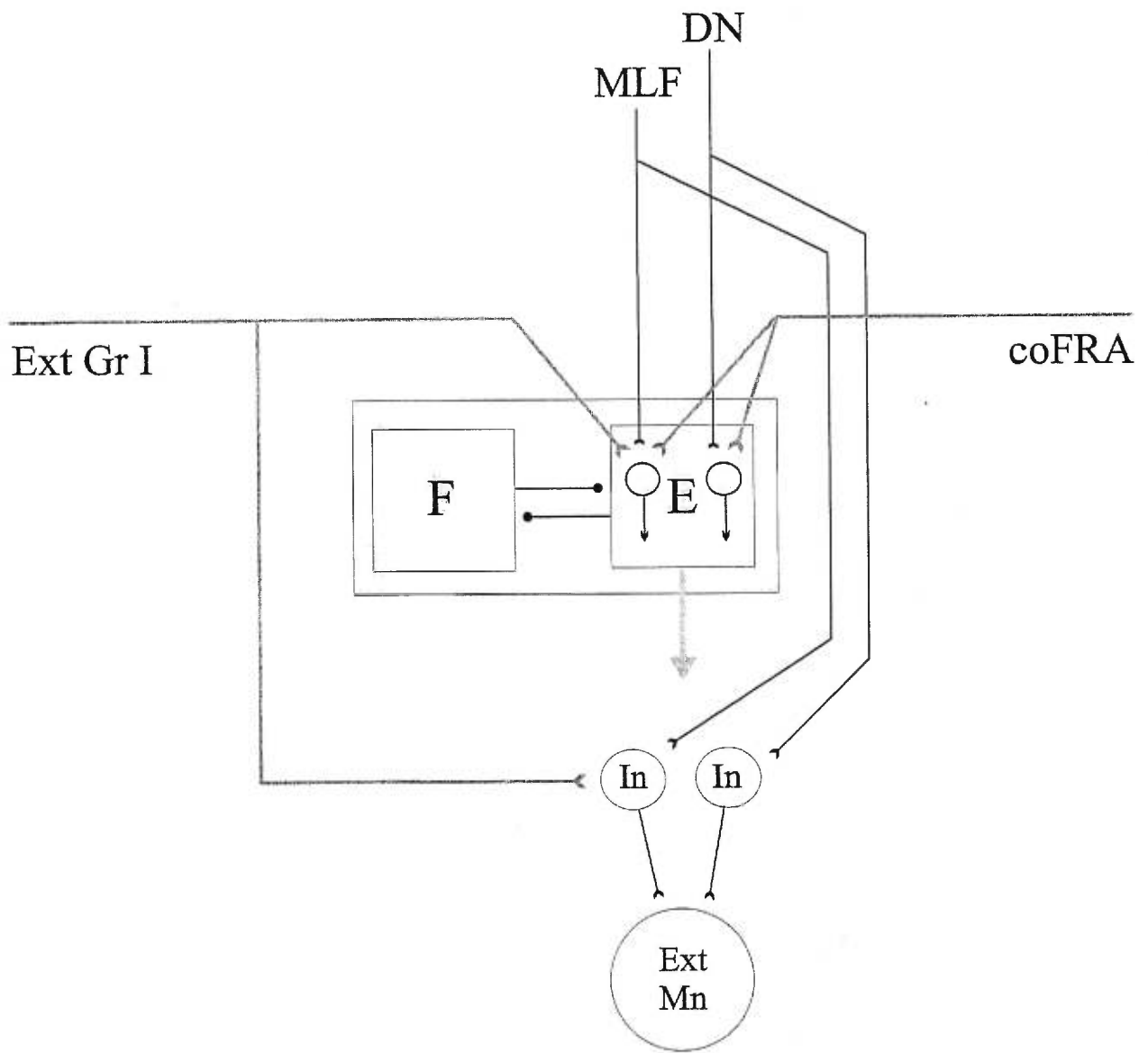


Figure 9

Article 4

**Corticospinal control of locomotor pathways
generating extensor activities in the cat**

by

Hugues Leblond, Ariane Ménard and Jean-Pierre Gossard

J. Physiol. (soumis)

Summary

1. Interneuronal convergence of corticospinal and segmental pathways involved with the generation of extensor activities during locomotion was investigated in the decerebrate and partially spinalized cats injected with nialamide and L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA).
2. L-DOPA was slowly injected until long-latency, long-lasting discharges could be evoked by the stimulation of contralateral flexor reflex afferents (coFRA) and when the group I autogenetic inhibition was reversed to polysynaptic excitation in extensors. Under these conditions, the contralateral pyramidal tract (PT) was stimulated in alternation, and in combination with, the stimulation of group I afferents from knee and ankle extensor muscles or of coFRA. Clear polysynaptic EPSPs could be evoked from all three sources in 32 extensor motoneurons. Convergence was inferred from spatial facilitation which occurred when the amplitude of the EPSPs evoked by the combined stimuli was notably larger than the algebraic sum of the EPSPs evoked by individual stimulation.
3. Spatial facilitation was found between PT and extensor group I inputs in 51% of the trials in 20 of 32 motoneurons and between PT and coFRA inputs in all trials in 6 motoneurons.
4. When fictive locomotion was induced with further injection of L-DOPA, PT descending volleys from the same stimulating site could reset the stepping rhythm and promote bursts of activity in all extensors.
5. These results indicate that part of the corticospinal fibres project onto interneurons shared by the coFRA and the polysynaptic excitatory group I pathways to extensors. The implications of such convergence patterns on the organization of the extensor "half-centre" for locomotion are discussed.

Introduction

The pyramidal tract neurones send their projections toward a wide range of areas in the central nervous system, including structures that govern the eyes, head, trunk and limb musculature (Armand, 1984 and Canedo, 1997 for reviews). Even if half of the pyramids are made of corticobulbar fibers, the medullary pyramids are still the purest and most discrete source of direct corticospinal fibers in the brain (Wiesendanger, 1969; cf. Canedo, 1997). The bulbar pyramids have been the subject of intensive study, but its role in motor control remains controversial. Studies on the interactions between corticospinal neurones and the locomotor processes have contributed tremendously to the better understanding of the voluntary control of movements in general (Armstrong, 1986; Armstrong & Drew, 1984; 1985; Drew, 1988; 1991; Drew et al. 1996; Widajewicz et al. 1994).

In the cat, it is possible to have a normal locomotor pattern on a flat surface with decerebrate preparations making clear that the motor cortex is not an essential structure in creating synergies required for simple locomotion (Armstrong, 1986; Whelan, 1996). However, it was shown that finer locomotor tasks like walking on a ladder was impossible after a complete lesion of the bulbar pyramids (Liddel & Phillips, 1944). More recently, it was shown that the rate of discharge of the pyramidal tract neurones were markedly increased when there was a need for an precise placement of the foot in freely moving cats (Beloozorova & Sirota, 1993). Moreover, pyramidal tract neurones in the motor cortex representing the hindlimb increased their activity when the cat voluntarily adapted its gait in order to step over an obstacle on a treadmill (Drew et al. 1996).

There is also compelling evidence supporting that the pyramidal systems have a strong influence on locomotor movements not only through spinal networks but also via other structures in the brainstem. Shik et al. (1968) showed that, in the decerebrate cat walking on a treadmill, pyramidal stimulation could influence profoundly the ongoing locomotion by either halting the rhythm or by initiating it. Moreover, they showed that, after a bilateral lesion of the pyramidal tracts, stimulation of the tracts rostral to the lesion was able to initiate a locomotor pattern that did not differ from the one elicited by stimulation of the mesencephalic locomotor region (MLR; Jordan, 1983). This pyramidal effect ceased to elicit walking after a bilateral destruction of the MLR. Thus, as far as initiation of locomotion is concerned, the pyramidal systems need the participation of other structures in the brainstem and cannot do it directly through corticospinal fibers.

Later, Orlovsky (1972) showed that electrical stimulation of the pyramidal tract at the medullary level (at 150 Hz) in the decerebrate walking cat could increase the level of activity in the contralateral flexor muscles if the stimulation was given during swing phase of the step cycle. If a train of stimuli of higher frequency (at 300 Hz) was given during the stance phase, it was possible to induce a clear resetting of the step cycle. More recently, it was reported that stimulation of the motor cortex in awake cats walking steadily on a treadmill frequently produced significant changes in cycle duration primarily by reducing the stance duration and by initiating a new period of swing (Rho et al. 1999). These effects were absent one week after pyramidectomy at mid-olivary level, suggesting that they were mediated mainly by direct corticospinal fibres (Armstrong & Drew, 1985). The available

evidence thus suggests that at least part of the pyramidal tract pathways are projecting to a population of spinal neuronal circuits responsible for the timing of the step cycle.

It is generally believed that resetting of the locomotor rhythm can only be achieved by converging directly to interneurons of the central pattern generator (see Conway et al. 1987; Hultborn et al. 1998). It is also believed that some interneurons of the rhythm generator are also part of the segmental pathways transmitting signals from the group I afferents of extensor muscles. Indeed, during fictive locomotion, stimulation of these afferents is able to reset the locomotor rhythm by interrupting the burst activity in flexor nerves and simultaneously triggering activity in extensor nerves (Conway et al. 1987; Gossard & Hultborn, 1991; Gossard et al. 1994). Moreover, repetitive stimulation of extensor group I fibres was found to entrain the stepping rhythm (Conway et al. 1987; Pearson et al. 1992). Together with other observations, these findings were taken as evidence that extensor group I pathways share some interneurons of the extensor half-centre for locomotion (Gossard & Hultborn, 1991; Hultborn et al. 1998).

All of the previous studies quoted above reported that the activity of flexors was more deeply affected by cortical stimulation than of extensors in both the forelimbs and the hindlimbs. However, it is expectable that motor commands from the cortex should also have a direct access to the spinal networks generating the activities related to the stance phase of stepping. For example, a previous study from our laboratory has shown that reticulospinal fibres could influence either flexors or extensors depending on the phase of stimulation or on the site of stimulation within the medial longitudinal fasciculus (Leblond et al. 2000). The

aim of this study was thus two fold: 1) to show that some corticospinal fibres can influence the timing of locomotor activities in extensors and 2) to determine if this effect is mediated through the group I pathways from extensor muscles. The spinal convergence between corticospinal and extensor group I fibres was investigated with the spatial facilitation technique (Lundberg & Voorhoeve 1962) in lumbosacral extensor motoneurons following injection of L-DOPA (Gossard et al. 1994; Leblond et al. 2000). The results presented here confirm that corticospinal pathways have the ability to promote locomotor activities in hindlimb extensors and further indicate that corticospinal fibres project onto interneurons of the excitatory polysynaptic group I pathways from extensors. Some of this material has been reported in abstract form (Leblond et al. 1998a).

Methods

Surgical procedures

The preparation and most of the experimental procedure are identical to those reported in Leblond et al. (2000) and will thus be abbreviated here. All animal experiments were conducted according to the *Guide for the Care and Use of Experimental Animals* (Canada), using protocols approved by the *Ethics Committee of the Université de Montréal*. Adult cats of both sexes (n = 12; 2.5- 4.5 kg) were used. Halothane anesthesia was induced during the surgery. The right common carotid artery was cannulated for monitoring blood pressure and the left one was ligated. One jugular vein and one cephalic vein were cannulated for administration of fluids. Temperature (37°C) and blood pressure (80 - 120 mm Hg) were maintained within physiological limits.

The following flexor and extensor muscle nerves from the left hindlimb were used for recording (electroneurogram, ENG) and stimulation: posterior biceps-semitendinosus (PBSt), semimembranosus-anterior biceps (SmAB), lateral gastrocnemius-soleus (LGS), medial gastrocnemius (MG), plantaris (Pl), flexor digitorum longus and flexor hallucis longus together (FDHL), tibialis anterior (TA), extensor digitorum longus (EDL), superficial peroneal (SP) and sciatic (Sci). The nerve to quadriceps (QUAD) was mounted in a polymer cuff electrode. In six experiments, three nerves were also mounted from the right (contralateral, co-) hindlimb: coPBST, coSmAB and coSci.

After a laminectomy of L4-L7 as well as T13 vertebrae, the cats were transferred to a stereotaxic frame, an extensive craniotomy was performed and the cat was decerebrated at the precollicular-postmammillary level. Anaesthesia was then discontinued and the cats were paralysed with gallamine triethiodide (Flaxedil; 10 mg/kg supplemented every 45 minutes) and artificially ventilated maintaining the expired $p\text{CO}_2$ near 4%. The spinal cord was partially transected at T13 to eliminate as much as possible irrelevant descending pathways, leaving the ipsilateral ventral and lateral quadrants intact.

Recording and stimulation

The cord dorsum potential (CDP) was recorded with a silver chloride ball electrode located close to the dorsal root entrance at the L6-L7 border. Stimulation intensity for peripheral nerves was expressed in multiples of the threshold (T) for the most excitable fibres in the nerve as monitored from the CDP. The motoneurons were recorded intracellularly with glass micropipettes filled with 100 mM QX314 and 2M K^+ acetate to prevent sodium spikes. The impaled cells were identified by antidromic invasion from muscle nerve stimulation. FDL and FHL cells could be distinguished by their responses to SP stimulation and the phase of peak depolarization during fictive stepping (Burke, 1999).

A tungsten electrode was placed stereotaxically in the contralateral pyramidal tract (PT) at the olivary level (coordinates P:6-8, L:0,5). The position of the electrode was then adjusted in order to obtain a maximal antidromic volley from the T13 lateral quadrant stimulated with a bipolar tungsten electrode which was removed following optimal

positioning. A final adjustment was made to ensure that stimulation at the supraspinal site evoked a maximal descending volley in the spinal lumbar segments. Figure 1 illustrates an example of extracellular field potentials recorded in these steps. In Fig.1A, the stimulation of T13 lateral quadrant (3 pulses, 1 mA, 300 Hz) evoked a clear antidromic potential recorded in PT. The descending volleys evoked by the stimulation of PT (3 pulses, 100 μ A, 300 Hz) can be seen in the L6-L7 CDP of Fig.1B. At the end of the experiment, an electrolytic lesion (500 A for 30 seconds) was made at the site of stimulation, the animal was sacrificed by an i.v. injection of an overdose of sodium pentobarbital (Somnotol), perfused with formalin (10%) and the brainstem was removed for routine histology to ascertain electrode positioning. Fig.1C shows the position of a large electrolytic lesion in the middle of the PT. The same procedure was made for all 12 experiments and excellent positioning was obtained in all of them.

Spatial facilitation

For testing spatial facilitation, it was preferable to have quiescent background in motoneurons without the presence of locomotor-drive-potential (LDP, Jordan, 1983) related to fictive stepping (Gossard et al. 1994; Hultborn et al. 1998; Leblond et al. 1998b; 2000). Thus, L-DOPA (20-50 mg/kg) was slowly injected after nialamide (a monoamine oxidase inhibitor, 10-50 mg/kg) and the injection was stopped before the apparition of rhythmic oscillations in motoneurons and when: 1) the disynaptic autogenetic inhibition evoked by the stimulation of extensor group IB fibres was replaced by polysynaptic excitation in homonymous motoneurons (Gossard et al. 1994) and 2) long latency and long-lasting reflex

discharges in nerves were evoked by stimulation of the flexor reflex afferents (FRAs; see Conway et al. 1987; Gossard et al. 1994). Under these conditions, transmission into the locomotor-related group I pathways was possible but LDPs in motoneurons, rhythmic activities in ENGs and oscillations in dorsal roots (Dubuc et al. 1988) were absent. In some cats, injection of L-DOPA led to irregular episodes of ENG activity alternating with episodes of quiescence (up to few minutes). We believe that these conditions were appropriate to test spatial facilitation by rejecting trials occurring during the active episodes.

EPSPs were evoked in motoneurons by the electrical stimulation of 1) the contralateral pyramidal tract (3-12 pulses, 20-150 μ A, 200-300 Hz); 2) group I fibres from knee or ankle extensors (3-12 pulses, 1.1-2.0 T, 300 Hz) and 3) both together with different intensities of stimulation and different coupling intervals (e.g. Fig. 5 and 6). We also tested the convergence between pyramidal tract and coFRA (50-100 pulses, 20-50 T, 300 Hz) using the same stimulation protocol (e.g. Fig. 4). In all the cases, individual and combined stimulation were interleaved. The coupling interval between the two inputs was chosen to either synchronize 1) the arrival of the peripheral and descending volleys at the spinal cord level (CDPs) or 2) the onset of the evoked EPSPs (Gossard et al. 1996, Leblond & Gossard, 1997, Leblond et al. 1998b; 2000). Only cells showing clear polysynaptic excitation from all three sources were analyzed for spatial facilitation. If the amplitude of the averaged EPSPs ($N > 25$) from the combined stimulation was notably larger than the algebraic sum of individual EPSPs, it was taken as evidence for spatial facilitation, i.e. probable convergence at an interneuronal level.

In most experiments, further injection of L-DOPA (up to 150 mg/kg) led to the full development of fictive stepping. Under these conditions, we tested if PT stimuli could reset or entrain the locomotor rhythm (e.g. Figs. 2) and if the amplitude motoneuronal EPSPs was modulated during the fictive step cycle (e.g. Fig. 8).

Results

Pyramidal tract stimulation can promote locomotor bursts of activity in extensors

As emphasized in a recent review by Hultborn et al. (1998), the ability to reset or entrain the fictive stepping rhythm is a strong evidence that a given pathway is sharing some interneurons with the rhythm-generating network. In Fig. 2A, a short train of stimuli (50 pulses, 300 Hz) was applied in the pyramidal tract at low intensity (20 μ A) during the flexor phase of the step cycle. Such stimulation was able to interrupt the ongoing bursts of activity in flexors (represented by EDL and PBSt ENGs) and to initiate precociously bursts of activity in extensors (represented by SmAB, LGS, MG and PI ENGs) thus resetting the locomotor rhythm. The reset is apparent by comparing the markers (vertical lines) which coincide with the onset of the LGS ENG bursts of activity prior to the pyramidal stimulation, with the markers (vertical dotted lines) set to indicate the expected onsets had the rhythm not been disturbed. It is clear that, after the brief train of stimuli, the onsets of all extensor bursts occurred earlier than expected thus inducing a clear phase shift of the following step cycles (phase advance). In many occasions, higher intensity of stimulation, or stimulation of different sites in the pyramidal tract, produced an opposite resetting pattern, i.e. interruption of the extensors and precocious onset of flexors (not shown).

Moreover, it was found that repetitive stimulation of the pyramidal system could entrain the fictive locomotor rhythm. Fig. 2B shows an example where the PT was stimulated (50 pulses, 150 μ A, 100 Hz) every 3 seconds in a cat where administration of L-DOPA led to irregular episodes of ENG bursts of activity. It is clear that every time PT was stimulated, a vigorous extensor burst was generated. This was seen in another cat in similar conditions. This result clearly indicates that PT volleys were able to trigger the onset of the extensor phase of the step cycle. However, we did not try to accelerate or slow down an already present stepping rhythm as reported in previous resetting studies (see Conway et al. 1987). Note also that the stimulation of other sites in the pyramidal tract could entrain the rhythm by evoking bursts of activity in the flexors instead (not shown).

Corticospinal excitation of extensor motoneurons following L-DOPA administration

It has been described that the injection of L-DOPA in spinal cats induced a reflex reversal in extensors: the "classical" group IB autogenetic disynaptic inhibition being replaced by an polysynaptic excitation (Gossard et al. 1994). In the present study, it was possible to follow the changes in PSPs in 2 extensor motoneurons in response to PT with the progressive injection of L-DOPA. Fig. 3 shows the averaged EPSP from a FHL motoneuron in response to a train of stimuli in PI (A; 6 pulses, 1.8T, 300 Hz) and PT (B; 6 pulses, 150 μ A, 300 Hz) recorded at 3, 18, 25 and 28 minutes of slow injection of L-DOPA. In Fig. 3A, it can be seen that, after 3 min of injection, six monosynaptic EPSPs were overriding a large disynaptic inhibition (light grey trace). After 28 min, similar

monosynaptic EPSPs were then overriding a positive excitatory wave (black trace). It is thus obvious that the inhibition evoked by the group I afferents from extensor muscles (light grey trace) had been reversed to an excitation (black trace) in our preparation, as it was the case in completely spinalized cats (Gossard et al. 1994). In parallel, Fig. 3B shows that the PT stimulation evoked apparently only inhibition in this motoneurone after 3 min (light grey trace). As the injection of L-DOPA progressed, IPSPs evoked by PT inputs were gradually replaced by EPSPs (black trace) followed by late inhibition. Note that pure inhibition by PT stimulation in extensor motoneurons was rare. In the other motoneurone (MG) where we succeeded to do this, PT stimulation evoked polysynaptic excitation which amplitude increased following injection of L-DOPA (see also Leblond et al. 2000).

The simultaneous emergence (or increase) of PT, and of group I polysynaptic excitation with L-DOPA injection was observed in parallel with the appearance of long lasting, late latency reflexes in response to FRA stimulation (Late DOPA reflexes; Anden et al. 1966; Jankowska et al. 1967a,b). We thus investigated the interactions between pyramidal tract and coFRA inputs using spatial facilitation technique. A representative example of spatial facilitation between coFRA and PT in a PI motoneurone is illustrated in Figure 4. Fig. 4A gives the individual responses to PT (6 pulses, 125 μ A, 300 Hz; grey trace) and contralateral dorsal rootlets (coDR, 50p, 10T, 300Hz; black trace) stimuli. In Fig. 4B, the dotted line represents the algebraic sum of the two individual responses while the solid line is the averaged PT-EPSP occurring during the rising phase of coFRA-evoked depolarization (see Leblond et al. 2000). It is clear that the response to PT stimulation is much larger when preceded by coFRA, i.e. there was spatial facilitation. Similar facilitation

between coFRA and PT inputs was observed in all of the 6 extensor motoneurons tested in 4 cats, where we used coPBSt, coSmAB or coDorsal rootlets as coFRA sources.

Interactions between pyramidal fibers and group I afferents from extensor muscles

The convergence between pyramidal tract and extensor group I inputs was tested in 32 extensor motoneurons (9 SmAB, 5 LGS, 10 MG, 4 Pl, 4 FHL) for 59 trials including 182 different coupling intervals. A typical example is depicted in Fig. 5A-B from a MG motoneurone. In Fig. 5A, individual responses are superimposed: a polysynaptic excitation was evoked by PT (6 pulses, 150 μ A, 300 Hz; grey trace) or by Pl (6 pulses, 1.6 T, 300 Hz) overridden by six monosynaptic EPSPs (black trace). It is clear in Fig. 5B that the response to the combined stimulation (solid line) was larger than the sum of the two individual responses (dotted line), a sign of spatial facilitation. Fig. 5C-D gives another example in a SmAB motoneurone from another cat. In Fig. 5C, EPSPs evoked by the stimulation of PT (6 pulses, 150 μ A, 300 Hz; grey trace) and by the stimulation of Pl (6 pulses, 1.8 T, 300 Hz; black trace) applied individually are superimposed. The response to the combined stimulation (solid line) as shown in Fig. 5D was much larger than the algebraic sum of the two individual responses (dotted line), showing spatial facilitation. Overall, this was seen in 51% of the trials in 20 of the 32 motoneurons recorded (4/9 SmAB; 2/5 LGS; 8/10 MG; 3/4 Pl; 3/4 FHL), using low or high intensities of stimulation and different coupling intervals. Spatial facilitation of PT excitation could be obtained by stimulating group I fibres from ankle (LGS, MG or Pl) or knee (QUAD) extensors.

Fig. 6A-B gives an example of a MG motoneurone where it was not possible to obtain spatial facilitation (49% of trials) between PT and extensor group I afferents. In Fig. 6A, the EPSPs were evoked by the stimulation of PT (6 pulses, 30 μ A, 300 Hz; grey trace)

and of PI (6 pulses, 1.8 T, 300 Hz; black trace) given separately. The response to the combined stimulation of PT and of extensor group I fibres (solid line) as shown in Fig. 6B was actually smaller than the sum of the two individual responses (dotted line), showing that there was no spatial facilitation. An absence of facilitation was also obtained in this cell with lower or higher intensities of stimulation and with different coupling intervals. On the other hand, in the same micropipette track, it was possible to see clear spatial facilitation in another MG motoneurone (Fig. 6C-D). Indeed, Fig. 6C illustrates the individual responses to PT (6 pulses, 30 μ A, 300 Hz; grey trace) and to PI (3 pulses, 1.2 T, 300 Hz; black trace) stimuli. Fig. 6D shows that the response to the combined stimulation of PT and PI (solid line) was larger than the algebraic sum of the two individual responses (dotted line).

Motoneurons showing spatial facilitation could be found in every motor pool investigated but also cells that did not. The conditions being the same, differences in facilitation among the motor pool must have depended on individual characteristics of motoneurons, either in intrinsic properties (size, impedance, etc...) or in connectivity. The duration of the action potential after-hyperpolarization was measured in every case (not shown) in an attempt to classify our cells (cf. Burke & Rudomin, 1981) and no simple relationship could be found between this value and the presence or absence of spatial facilitation.

Pyramidal tract lesion experiment

In order to determine whether the pyramidal influence on fictive locomotion was

mediated through corticospinal fibers or through other structures in the brainstem, we tested the effect of stimulating in the pyramidal system, rostral and caudal to a pyramidectomy (Fig. 7). A descending volley evoked by a pyramidal tract stimulation after a caudal pyramidectomy would imply that it is mediated by other pathways in the brainstem. Fig. 7A shows a small electrolytic lesion (500 μ A for 30 s) that was made in the first site of stimulation to insure its location in the pyramidal tract. This first stimulating site was located about 1 mm *rostral* to the pyramidectomy. This site of stimulation was used for spatial facilitation tests with the group I afferents from extensor muscles. Fig. 7B shows the location of an extensive pyramidectomy performed by a series of 9 large electrolytic lesions (1 mA during 30 s) in 3 separate mediolateral tracks (L0; L0.5; L1). In Fig. 7C, it is shown that a train of stimuli given in the pyramidal tract (6 pulses, 100 μ A, 300Hz) rostral to the pyramidectomy failed to evoke any intracellular response in the recorded MG motoneurone. Moreover, the CDP given below clearly indicates the absence of descending volleys. We then moved the electrode *caudal* to the pyramidectomy. Fig. 7D depicts the small electrolytic lesion (500 μ A for 30 seconds) done at this second site at the end of the experiment which was located in the pyramidal tract 2 mm caudal to the pyramidectomy. We then applied the same train of stimuli at the second pyramidal site (Fig. 7E) while recording intracellularly from the same MG motoneurone and evoked clear EPSPs. Also, note the descending volleys evoked by this stimulation in the CDP. In this case, it is clear that the effect seen before pyramidectomy were evoked by the descending corticospinal tract neurones. We did not test this for every experiment but we suggest that the effects of PT stimulation recorded in motoneurones (as described above) were mediated by direct descending corticospinal fibres because similar precise electrode localisation was obtained

in every case and we used similar stimulation parameters.

Modulation of pyramidal responses during fictive locomotion

Gossard et al. (1994) reported that the amplitude of group I polysynaptic EPSP in extensor motoneurons was minimum during the extensor phase and maximum during the flexor phase of the fictive step cycle in spinal cats. This was also found to be the case for vestibulo- and reticulospinal EPSPs (Leblond et al. 2000). The presence of spatial facilitation between PT and extensor group I inputs suggests that PT polysynaptic EPSPs may have a similar pattern of modulation in amplitude during fictive locomotion. We thus investigated this issue during fictive locomotion obtained with full dose of L-DOPA in 3 extensor motoneurons (3 cats). EPSPs occurring at the top of the depolarized phase of the LDP in these motoneurons, which corresponded to the extensor phase, were averaged together and compared with those occurring in the hyperpolarized phase, which corresponded to the flexor phase. A representative example is given in Fig. 8 where the black trace is the averaged EPSPs in a MG motoneurone evoked by PT stimulation (6 pulses, 75 μ A, 200 Hz) at the top of the depolarized "extensor" phase and the grey trace is the evoked EPSPs during the hyperpolarized "flexor" phase. It is clear that the amplitude of PT EPSPs was much smaller when the motoneurone was depolarized. A similar pattern was found in all 3 motoneurons tested and suggests that there was a phase-dependent modulation of the pyramidal tract excitation in extensor motoneurons during fictive locomotion.

Discussion

One major concern of our study is whether the effects evoked by the stimulation of the pyramidal tract were indeed mediated via corticospinal fibres to the lumbar cord. Pyramidal neurones are described as having a wide range of projections, through the PT, reaching neurones in the dorsal column nuclei (Chambers & Liu, 1957; Rustioni & Hayes, 1981; Martinez et al. 1995), reticulospinal neurones (Magni & Willis, 1964; Iwamoto et al. 1990; Canedo & Lamas, 1993) and rubrospinal neurones (Batuev & Lenkov, 1973; Canedo & Towe, 1986; Martinez et al. 1995), the later two systems being two major descending systems projecting to the lumbar spinal cord. In our experiments, it is impossible to rule out the fact that the observed effects of stimulating the pyramidal systems during fictive locomotion could be in part the result of activating other descending neurones in the brainstem. However, the results obtained prior and following a pyramidectomy suggests strongly that the main effect was primarily due to the activation of corticospinal fibers. Indeed, a pyramidectomy completely abolished the effects of a short train of stimuli given in the pyramids when the electrode was positioned rostral to the lesion (see Fig. 7). This indicates that the remaining cortico-bulbo-spinal fibers were not efficiently recruited by the stimulation used in our experiments. However, when the electrode was repositioned caudal to the pyramidectomy, it was possible to evoke responses in lumbosacral motoneurones as it was the case before the lesion in the pyramids. In this case, the vast majority of ascending pyramidal branches projecting to other structures in the brainstem were surely cut. Thus, the observed responses in motoneurones were certainly not due to antidromic activation of other brainstem nuclei but rather due to activation of direct corticospinal fibers. This result

corroborates those obtained by Armstrong and Drew (1985). They reported that a stimulus of 35 μA that usually elicited a clear responses in the forelimbs of the 3 cats tested became completely ineffective one week after a pyramidectomy. If the stimulation intensity was raised at 50 μA , the occasional evoked responses were of much smaller amplitude and occurred with a greater central latency.

In this study, we tested the hypothesis that the corticospinal fibers included in the pyramidal tract which are involved in the timing of the step cycle may act via spinal cord pathways common to the group I fibres from extensors. The results showed that there was indeed convergence of some pyramidal fibres onto interneurons of the polysynaptic excitatory pathways from extensor group I afferents. The main results are summarized in Figure 9. For the sake of clarity, we schematized the rhythm generator in Fig. 9A as two boxes with reciprocal inhibitory connections which would allow the alternating flexor/extensor activities as originally proposed by T.G Brown (1911) as the half-centre hypothesis. Note that in this discussion, the half centre terminology will be used as a schematic diagram of the rhythm generator, and "as a convenient nickname without all the constraints attached" (see Hultborn et al. 1998). The "E" box represents the population of interneurons controlling the extensors, which may be activated by coFRAs, while the "F" box represents the one controlling the flexors, which may be activated by the ipsilateral FRAs (cf. Lundberg, 1969; Gossard & Hultborn, 1991; Leblond et al. 2000). The downward grey arrow represents the projection of the "E" box directly to extensor motoneurons or through other populations of interneurons.

Previous studies have shown that group I afferent from knee and muscle extensor muscles also project onto the extensor half-centre (Conway et al. 1987; Pearson et al. 1992; Guertin et al. 1995; Whelan et al. 1995), and that they also converge on interneurons of the coFRA pathways (Gossard et al. 1994). These projections onto the extensor half-centre are represented in Fig. 9A as pathways 1 and 2 respectively. Because extensor group I pathways are intrinsically linked with the generation of extensor bursts during locomotion (Pearson et al. 1998), it was expected that corticospinal fibers (i.e. volition) included in the pyramidal system would converge onto these pathways. Many lines of evidence reported in this work indicate that indeed these two inputs converge onto common interneurons; 1) the pyramidal tract stimulation was able to reset and entrain the fictive stepping rhythm (Fig. 2), as it was the case for the group I fibers from extensor muscles (Conway et al. 1987; Leblond & Gossard, 1997; Pearson et al. 1992; Whelan et al. 1995) and the coFRA (Schomburg et al. 1998); 2) EPSPs from the pyramidal fibres in extensor motoneurons emerged or increased following L-DOPA administration in parallel to the reversal of group IB IPSPs to EPSPs (Fig. 3; see also Gossard et al. 1994); 3) spatial facilitation was found between pyramidal and the coFRA volleys (Fig. 4); 4) about half of the trials (51%) showed spatial facilitation between pyramidal fibres and group I afferents from extensor muscles (Figs 5 and 6C-D) and 5) the amplitude of PT-EPSPs have a similar modulation pattern than extensor group I EPSPs during fictive stepping (Fig. 8). A different modulation pattern between the two would have implied different CPG-related population of interneurons (see Burke, 1999). The resulting connectivity is schematically represented in Fig. 9A as the pyramidal tract fibres (pathway 3) projects to the extensor half centre together with the group I afferents from extensor muscles (pathway 1) and the coFRAs (pathway 2).

These results extend our previous findings on the interactions of vestibulo- and reticulospinal pathways with interneurons of the extensor half centre (Fig. 9B; see Leblond et al. 2000). Fig. 9B focuses on the extensor half-centre where we attempt to combine these previous findings with the current ones. It was shown that the MLF fibres (pathway 4) and Deiter's nucleus (DN; pathway 5) project to interneurons of the coFRA networks included into the extensor half-centre. However, it was also shown that the MLF, but not the DN, input converge onto segmental interneurons of the extensor group I pathways. This is represented in Fig. 9B by the two separate populations of coFRA interneurons in the extensor half-centre which are positioned next to each other (population "a" and "b" in the E box; see discussion in Leblond et al. 2000). The result from this study allows us to add a convergence of PT descending fibres (pathway 3) to the "a" population shared by group I fibres from extensors (pathway 1), coFRAs (pathway 2) and MLF fibres (pathway 4). However, the convergence between MLF and PT inputs requires experimental validation. If they do not converge, the "a" population would have to be split into more subpopulations. These studies have shown that several supraspinal systems may thus have converging influence onto the CPG-dependent pathways responsible for the timing and amplitude of extensor activities. However, convergence studies during real walking are mandatory to understand how these multiple sensory and supraspinal systems are coordinated.

References

- ANDEN, N.E., JUKES, M.G.M., LUNDBERG, A. & VYKLICKY, L. (1966). The effect of DOPA on the spinal cord. I. Influence on transmission from primary afferents. *Acta Physiologica Scandinavica* **67**: 373-386.
- ARMAND, J. (1984). La voie pyramidale. Données anatomiques et physiologiques récentes. *Revue Neurologique (Paris)* **140**, 309-329.
- ARMSTRONG, D. (1986). Supraspinal contribution to the initiation and control of locomotion in the cat. *Progress in Neurobiology* **26**, 273-361.
- ARMSTRONG, D. & DREW, T. (1984). Discharge of pyramidal tract and other motor cortical neurones during locomotion in the cat. *Journal of Physiology* **346**, 471-495.
- ARMSTRONG, D. & DREW, T. (1985). Electromyographic responses evoked in muscles of the forelimb by intracortical stimulation in the cat. *Journal of Physiology* **367**, 309-326.
- BATUEV, A. S. & LENKOV, D. N. (1973). Intracellular study of identified corticofugal neurons in the cat motor cortex. *Acta Biologica et Medica Germanica* **31**, 705-712.
- BELOOZOROVA, I. & SIROTA, M. G. (1993). The role of the motor cortex in the control of accuracy of locomotor movements in the cat. *Journal of Physiology* **461**, 1-25.

BROWN, T. G. (1911). The intrinsic factors in the act of progression in mammal. *Proceedings of the Royal society of London, series B: Biological Sciences (London)* **84**, 308-319.

BURKE, R.E. (1999). The use of state-dependent modulation of spinal reflexes as a tool to investigate the organization of spinal interneurons. *Experimental Brain Research* **128**: 263-277.

BURKE, R.E. & RUDOMIN, P. (1981). Spinal neurons and synapses. In: *Handbook of Physiology. The Nervous System*, vol. I, Motor Control. Part I, eds. BROOKHART, J. M. & MOUNTCASTLE, V. B., pp. 877-944. American Physiological Society, Bethesda.

CANEDO, A. & LAMAS, J. A. (1993). Pyramidal and corticospinal synaptic effects over reticulospinal neurones in the cat. *Journal of Physiology* **463**, 475-489.

CANEDO, A. (1997). Primary motor cortex influences on the descending and ascending systems. *Progress in Neurobiology* **51**, 287-335.

CANEDO, A. & TOWE, A. L. (1986). Pattern of pyramidal tract collateralization to medial thalamus, lateral hypothalamus and red nucleus of the cat. *Experimental Brain Research* **61**, 585-596.

CHAMBERS, W. W. & LIU, C. N. (1957). Cortico-spinal tract of the cat. An attempt to correlate the pattern of degeneration with deficits in reflex activity following neocortical lesions. *Journal of Comparative Neurology* **108**, 23-55.

CONWAY, B. A., HULTBORN, H. & KIEHN, O. (1987). Proprioceptive input resets central locomotor rhythm in the spinal cat. *Experimental Brain Research* **68**, 643-656.

DREW, T. (1988). Motor cortical cell discharge during voluntary gait modification. *Brain Research* **77**, 271-282.

DREW, T. (1991). Motor cortical activity during voluntary gait modification in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *Journal of Neurophysiology* **70**, 179-199.

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.

DUBUC, R., CABELGUEN, J.-M. & ROSSIGNOL, S. (1988). Rhythmic fluctuations of dorsal root potentials and antidromic discharges of primary afferents during fictive locomotion in the cat. *Journal of Neurophysiology* **60**, 2014-2036.

GOSSARD, J.-P., BROWNSTONE, R.M., 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.

GOSSARD, J.-P., FLOETER, M.-K., SIMON, E.S., DEGTYARENKO, A.M. & BURKE, R.E. (1996) Disynaptic vestibulospinal and reticulospinal excitation in cat lumbosacral motoneurons: modulation during fictive locomotion. *Experimental Brain Research* **109**: 277-288.

GOSSARD, J.-P. & HULTBORN, H. (1991). The organization of the spinal rhythm generation in locomotion. In: *Restorative Neurology* 5, chap. 42, ed. Wernig, A., pp. 385-404. Elsevier.

GUERTIN, P., ANGEL, M., PERREAULT, M.-C. & MCCREA, D. A. (1995). Ankle extensor group I afferents excite extensors throughout the hindlimb during fictive locomotion in the cat. *Journal of Physiology* **487**, 197-209.

HULTBORN, H., CONWAY, B. A., GOSSARD, J.-P., BROWNSTONE, R., FEDIRCHUK, B., SCHOMBURG, E. D., ENRIQUEZ-DENTON, M. & PERREAULT, M. C. (1998). How do we approach the locomotor network in the mammalian spinal cord. In: *Annals of the New York Academy of Sciences. Neuronal Mechanism for Generating Locomotor Activity*, vol. 860, ed. Kiehn, O., Harris-Warrick, L. M., Jordan, L. M., Hultborn, H. & Kudo, N., pp. 70-82. The New York Academy of Sciences, New York.

IWAMOTO, Y., SASAKI, S. & SUZUKI, I. (1990). Input-output organization of reticulospinal neurones, with special reference to connexions with dorsal neck motoneurones in the cat. *Experimental Brain Research* **80**, 260-276.

JANKOWSKA, E., JUKES, M. G., LUND, S. & LUNDBERG, A. (1967a). 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.

JANKOWSKA, E., JUKES, M. G., LUND, S. & LUNDBERG, A. (1967b). 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.

JORDAN, L. (1983) Factors determining motoneuron rhythmicity during fictive locomotion. *Symposia of the Society for Experimental biology* **37**: 423-444, 1983.

LEBLOND, H. & GOSSARD, J.-P. (1997). Supraspinal and segmental signals can be transmitted through separate spinal cord pathways to enhance locomotor activity in extensor muscles in the cat. *Experimental Brain Research* **114**, 188-192.

LEBLOND H., MÉNARD A. & GOSSARD J.P. (1998a). Convergence between corticospinal fibres and group I input from extensor muscles during fictive locomotion in the cat. *Society for Neuroscience Abstract* **24**, 558.13.

LEBLOND H., MÉNARD A. & GOSSARD J.-P. (1998b). Vestibulo- and reticulospinal control of the extensor half-centre in locomotion. In: *Annals of the New York Academy of Sciences. Neuronal Mechanism for Generating Locomotor Activity*, vol. 860, ed. Kiehn, O., Harris-

Warrick, L. M., Jordan, L. M., Hultborn, H. & Kudo, N., pp. 563-565. The New York Academy of Sciences, New York.

LEBLOND H., MÉNARD A. & GOSSARD J. P. (2000). Bulbospinal control of spinal cord pathways generating locomotor extensor activities in the cat. *Journal of Physiology* (In press).

LUNDBERG, A. (1969). Reflex control of stepping. *The Nansen Memorial Lecture V*. Universitetsforlaget, Oslo, pp. 5-42.

LUNDBERG, A. & VOORHOEVE, P. (1962). Effects from the pyramidal tract on spinal reflex arcs. *Acta Physiologica Scandinavica* **56**, 201-219.

LIDDEL, E. G. T. & PHILLIPS, C. G. (1944). Pyramidal section in the cat. *Brain* **67**, 1-9.

MAGNI, F. & WILLIS, W. D. (1964). Cortical control of brain stem reticular neurons. *Archives Italiennes de Biologie* **102**, 418-433.

MARTINEZ, L., LAMAS, J. A. & CANEDO, A. (1995). Pyramidal tract and corticospinal neurons with branching axons to the dorsal column nuclei of the cat. *Neuroscience* **68**, 195-206.

ORLOVSKY, G. N. (1972). The effect of different descending systems on flexor and extensor

activity during locomotion. *Brain Research* **40**, 359-371.

PEARSON, K. G., RAMIREZ, J. M. & JIANG, W. (1992). Entrainment of the locomotor rhythm by group Ib afferents from ankle extensor muscles in spinal cats. *Experimental Brain Research* **90**, 557-566.

PEARSON, K. G., MISIASZEK, J. E. & FOUAD, K. (1998). Enhancement and resetting of locomotor activity by muscle afferents. In: *Annals of the New York Academy of Sciences. Neuronal Mechanism for Generating Locomotor Activity*, vol. 860, ed. Kiehn, O., Harris-Warrick, L. M., Jordan, L. M., Hultborn, H. & Kudo, N., pp. 203-215. The New York Academy of Sciences, New York.

RHO, M.J., 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. *Journal of Neurophysiology* **81**, 2297-2315.

RUSTIONI, A. & HAYES, N. L. (1981). Corticospinal tract collaterals to the dorsal column in the cats. *Experimental Brain Research* **43**, 237-245.

SCHOMBURG, E. D., PETERSEN, N., BARAJON, I. & HULTBORN, H. (1998). Flexor reflex afferents reset the step cycle during fictive locomotion in the cat. *Experimental Brain Research* **122**, 339-350.

SHIK, M. L., ORLOVSKY G. N. & SEVERIN F. V. (1968). Locomotion of the mesencephalic cat elicited by stimulation of the pyramids. *Biofizika* **13**, 127-135.

WHELAN, P.J. (1996). Control of locomotion in the decerebrate cat. *Progress in Neurobiology* **49**, 481-515.

WHELAN, P. J., HIEBERT, G. H. & PEARSON, K. G. (1995). Stimulation of the group I extensor afferents prolongs the stance phase in walking cats. *Experimental Brain Research* **103**, 20-30.

WIDAJEWICZ, W., KABLY, B. & DREW, T. (1994). Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. II. Cells related to the hindlimbs. *Journal of Neurophysiology* **72**; 2070-2089.

WIESENDANGER, M. (1969). The pyramidal tract: recent investigation on its morphology and function. *Ergebnisse der Physiologie, Biologischen chemie und Experimentellen Pharmakologie* **61**, 72-136.

Acknowledgements

This work was funded by a grant awarded to J.-P. Gossard from the Medical Research Council of Canada. H. Leblond was supported in part by the "Fonds pour la formation de chercheurs et l'aide à la recherche" (FCAR) du Québec. A. Ménard was supported by the Natural Sciences and Engineering Council of Canada (NSERC). The authors wish to thank France Lebel for her excellent technical assistance and Daniel Cyr for all the photographic work.

Figure legends

Figure 1: Positioning of the stimulating electrode in the pyramidal tract.

A. Averaged ($N = 15$) antidromic volleys recorded in the pyramidal tract (PT) evoked by the stimulation of the T13 lateral quadrant (3 pulses, 1 mA, 300 Hz). **B.** Averaged ($N = 15$) cord dorsum potential (CDP) at the L6-L7 border evoked by the stimulation of the PT (3 pulses, 100 mA, 300 Hz). **C.** Photomicrograph of the electrolytic lesion in the PT.

Figure 2: PT volleys promote locomotor bursts of activity in extensors.

A: A train of stimuli (indicated by the grey vertical line) in PT (50 pulses, 20 μ A, 300 Hz) is able to reset the fictive step cycle by interrupting the flexor phase and evoking a precocious extensor phase. The solid markers before the stimulation show the onset of the LGS bursts of activity whereas the dotted markers after the stimulation indicate the expected onset of the LGS bursts had the rhythm not been perturbed. **B:** Repetitive stimulation in the PT (black boxes; 50 pulses, 150 μ A, 100Hz) given every 3 seconds is able to entrain the fictive stepping rhythm by triggering bursts of activity in extensors (e.g. MG and Pl ENGs). EDL: extensor digitorum longus; PBSt: posterior biceps and semitendinosus together; SmAB: semimembranosus and anterior biceps together; LGS: lateral gastrocnemius-soleus; MG: medial gastrocnemius; Pl: plantaris; FDHL: flexor digitorum longus and flexor hallucis longus together.

Figure 3: The amplitude of polysynaptic EPSPs from extensor group I and PT increases with the administration of L-DOPA.

The upper traces are superimposed averaged ($N \geq 20$) intracellular responses in a FHL motoneurone (IC) to the stimulation of **A:** P1 (6 pulses, 1.8 T, 300 Hz) and **B:** PT (6 pulses, 150 μ A, 300 Hz) recorded 3, 18 and 25 and 28 minutes of slow injection of L-DOPA. The lower traces are the averaged CDP.

Figure 4: Spatial facilitation between PT and coFRA inputs.

Spatial facilitation test between PT and coFRA in a P1 motoneurone. **A:** Superimposition of the averaged EPSPs ($N = 25$) evoked by the individual stimulation of PT (6 pulses, 125 μ A, 300 Hz) and of the contralateral dorsal rootlets (coDR 50 pulses, 10 T, 300Hz). **B:** The averaged EPSPs in response to the combined stimuli (solid line) is much larger than the algebraic sum of the two individual responses (dotted line), thus indicating spatial facilitation. The vertical black arrows indicate the onset of the PT stimulation.

Figure 5: Spatial facilitation between PT and extensor group I inputs.

A, C: Superimposition of the averaged EPSPs ($N \geq 30$) evoked by extensor group I fibres (black trace) and by PT (grey trace) stimulated individually. **B, D:** Superimposition of the averaged EPSPs ($N \geq 30$) evoked by the combined stimulation (solid line) over the

algebraic sum of the two individual responses (dotted line). **A-B**: In a MG motoneurone: stimuli from PT (6 pulses, 150 μ A, 300 Hz) and PI (3 pulses, 1.6 T, 300Hz). **C-D**: In a SmAB motoneurone, stimuli from PT (6 pulses, 150 μ A, 300 Hz) and PI (6 pulses, 1.8 T, 300 Hz). Calibration pulses equal 1 mV.

Figure 6: Interactions between PT and extensor group I afferents within a motor pool.

Same display as in Fig.6. **A, B**: Absence of spatial facilitation in a MG motoneurone with stimuli from PT (6 pulses, 30 μ A, 300 Hz) and from PI (3 pulses, 1.8 T, 300Hz). **C-D**: In the same micropipette track, presence of spatial facilitation in another MG motoneurone with stimuli from PT (6 pulses, 30 μ A, 300 Hz) and from PI (6 pulses, 1.2 T, 300 Hz).

Figure 7: PT effects mediated through CS fibers.

A, B and D: Photomicrographs of the electrolytic lesions in the PT to confirm the electrode location 3 mm rostral (**A**) and 3 mm caudal (**D**) to a pyramidectomy (**B**). **C**: Averaged response ($N \geq 25$) in a MG motoneurone evoked by a PT stimulation (6 pulses, 100 μ A, 300 Hz) *rostral* to the pyramidectomy with the CDP underneath. **E**: Averaged response ($N \geq 30$) in the same MG motoneurone evoked by a the same PT stimulation (6 pulses, 100 μ A, 300 Hz) *caudal* to the pyramidectomy with the CDP underneath. Calibration pulses equal 1 mV.

Figure 8: Modulation of the amplitude of the PT-EPSPs during fictive locomotion.

Superimposition of the averaged EPSPs evoked by the stimulation of PT (6 pulses, 75 μ A, 300 Hz) given during (black trace; N = 20) and in between (gray trace; N = 20) the depolarized phases in a MG motoneurone.

Figure 9: Schematic diagram showing segmental and supraspinal convergence onto the extensor half-centre.

The rhythm generator is represented by a flexor (F) and an extensor (E) half-centre with reciprocal inhibitory connections. **A:** The extensor group I (pathway1), coFRA (pathway 2) and the PT fibres (pathway 3) all converge onto common interneurons comprised in the extensor half-centre. **B:** Zoom on the extensor half-centre. The two circled populations (a and b) in the E box represent two separate interneuronal populations (see Leblond et al. 2000). PT fibers that convergence with the extensor group I afferents may share the same coFRA interneuronal population (a) as the medial longitudinal fasciculus (MLF; pathway 4). Convergence between PT and MLF remains to be verified. Another independent coFRA interneuronal population (b) is shared by coFRA and Deiter's nucleus (DN; pathway 5). Mono- and disynaptic connections to motoneurons are not illustrated.

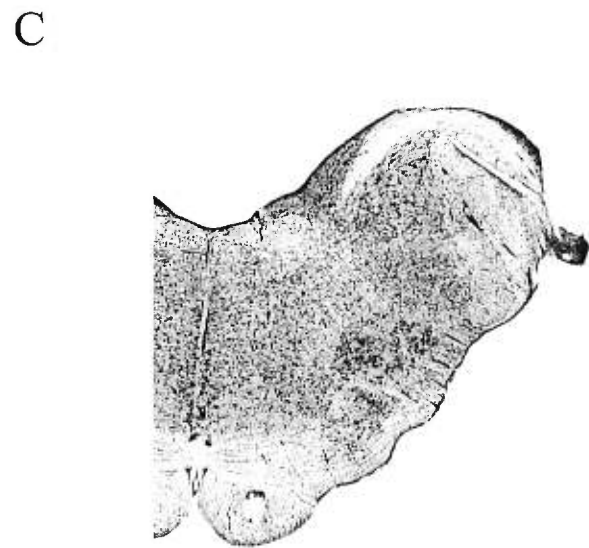
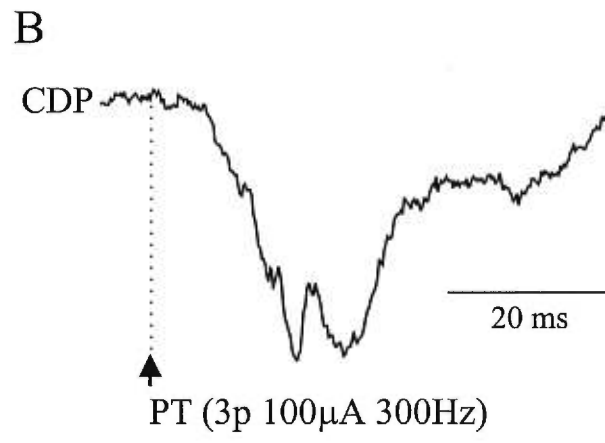
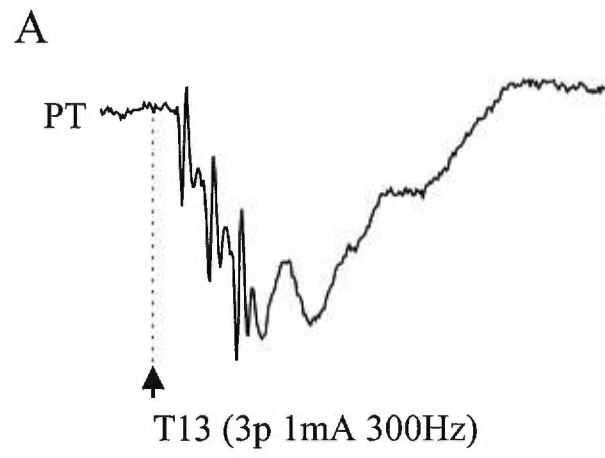
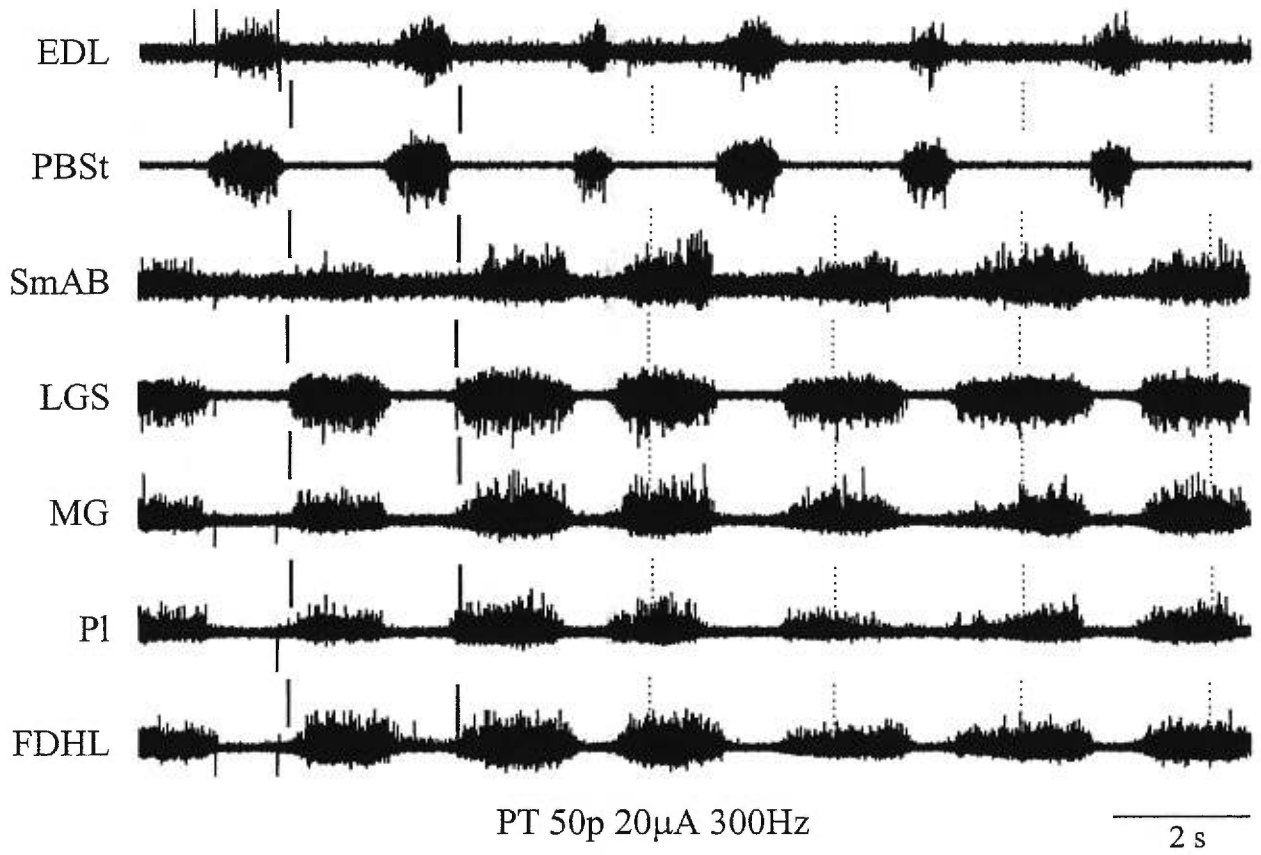


Figure 1

A



B

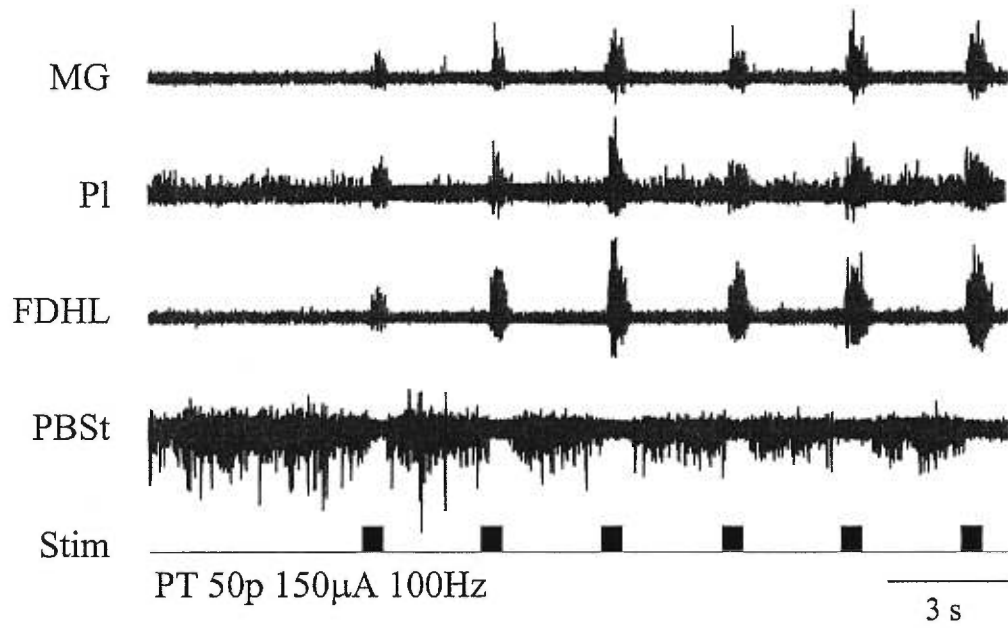


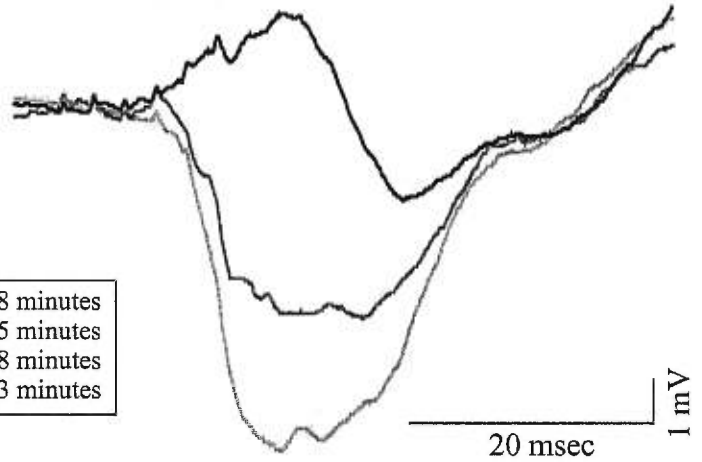
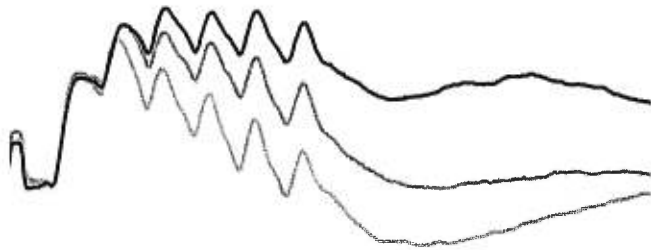
Figure 2

Extensor group I afferents

B

Pyramidal tract

HL Mn



— 28 minutes
— 25 minutes
— 18 minutes
— 3 minutes



1 6p 1.8T 300Hz



PT 6p 150 μ A 300Hz

Figure 3

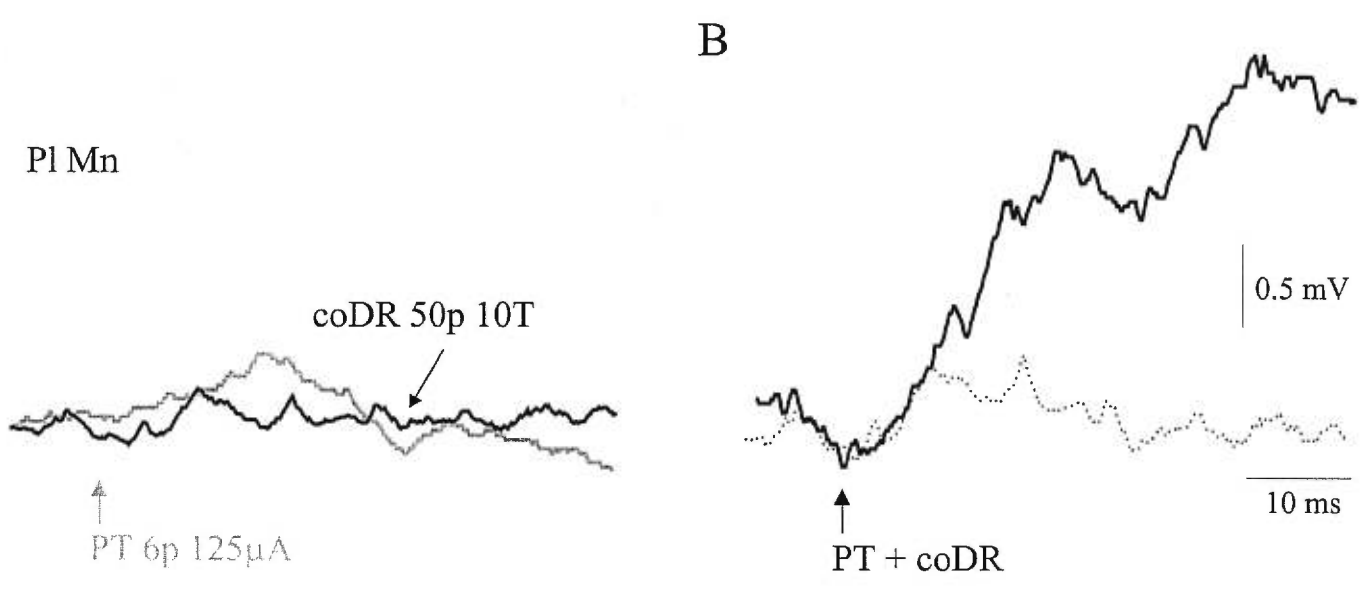


Figure 4

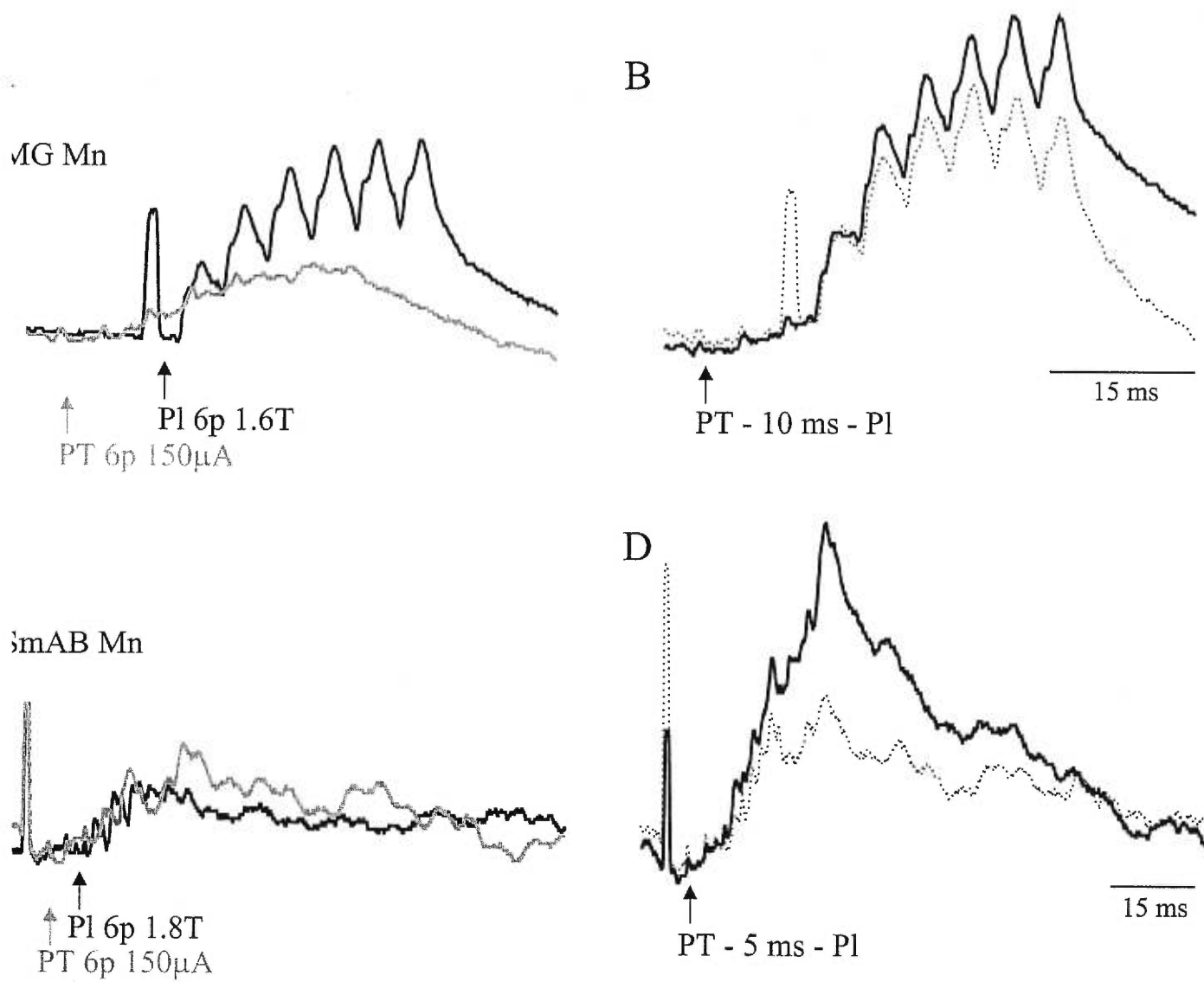
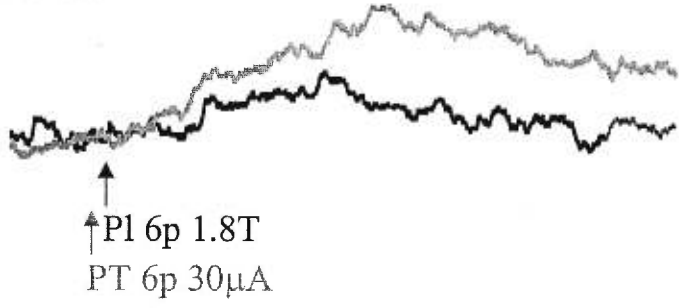
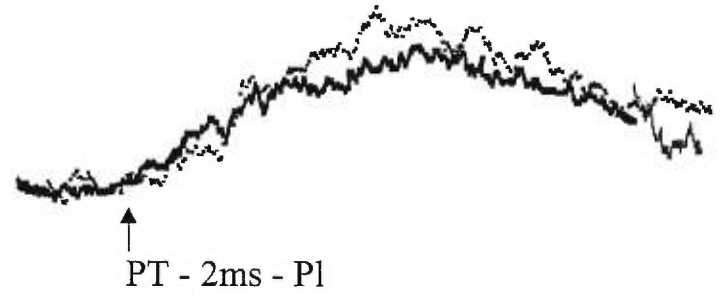


Figure 5

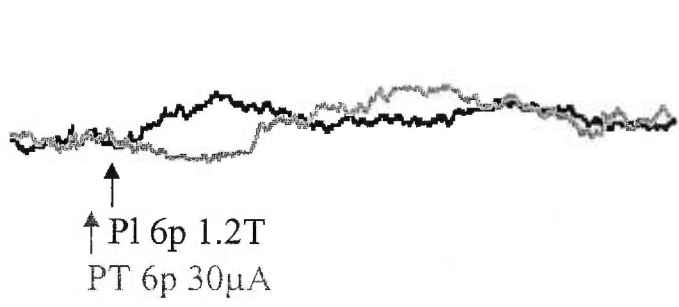
G Mn I



B



G Mn II



D

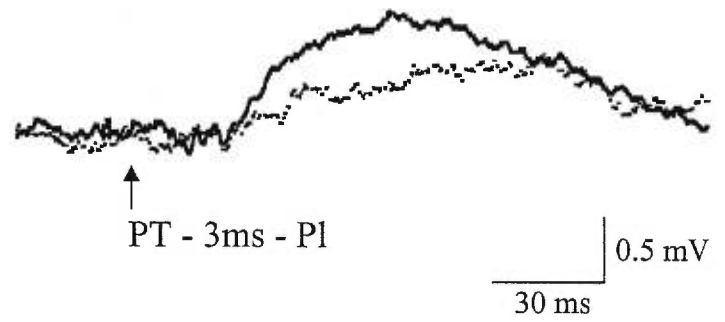
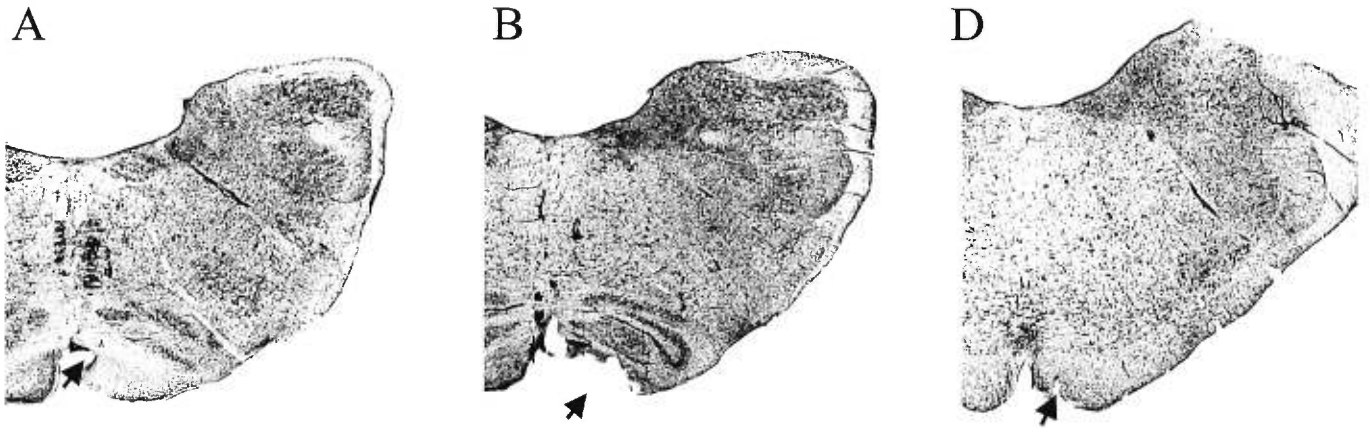
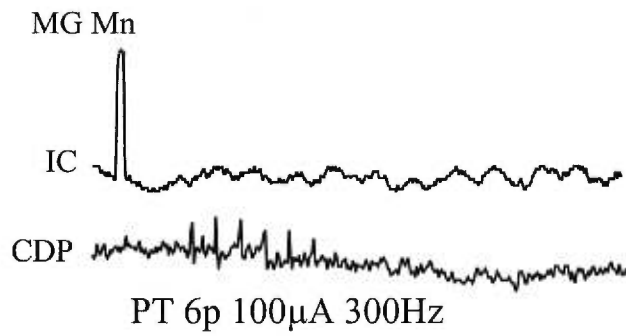


Figure 6



C Rostral to the pyramidectomy



E Caudal to the pyramidectomy

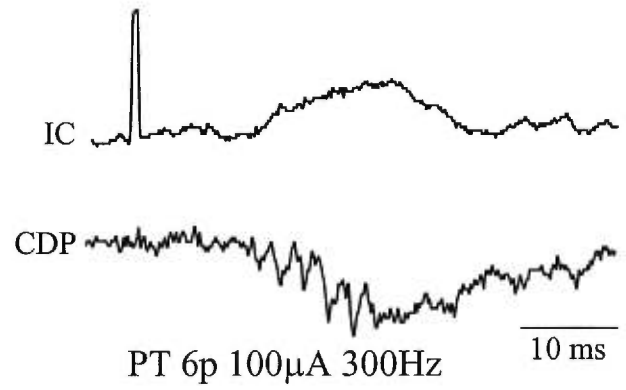


Figure 7

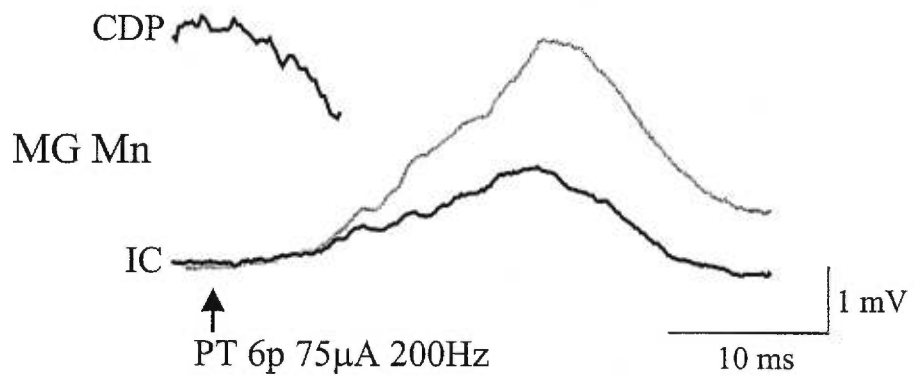
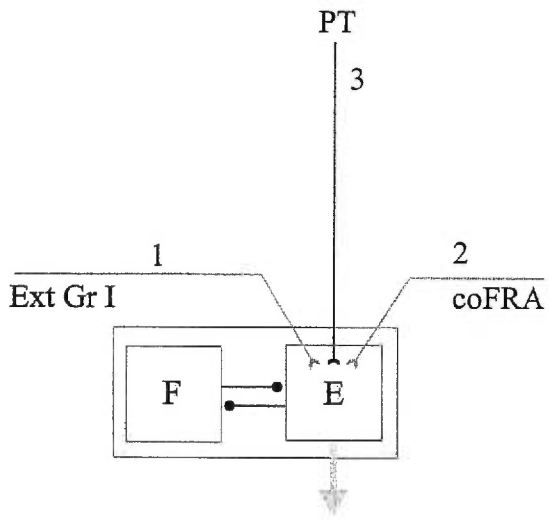


Figure 8

A



B

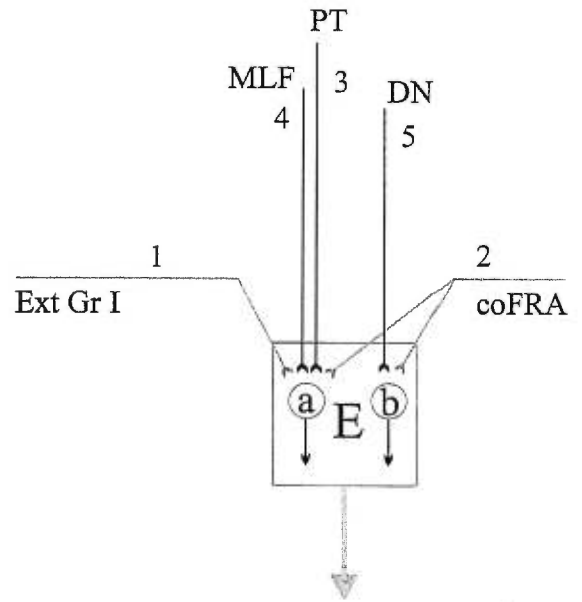


Figure 9

Discussion générale et Conclusion

Un court texte résumant la contribution des afférences musculaires du groupe I sur la phase d'extension lors de la locomotion sera tout d'abord présenté pour être suivi d'un schéma récapitulatif qui illustre nos résultats sur la convergence entre ces derniers et les voies descendantes sur des interneurons spinaux communs. Puisque les résultats ont été discutés minutieusement dans les articles, l'accent sera mis ici sur la pertinence de nos travaux et sur des aspects plus "fonctionnels". En guise de conclusion, une brève présentation de quelques projets qui pourraient être complémentaires à nos études sur l'identification fonctionnelle des composantes du CPG locomoteur sera donnée.

Tout d'abord, on peut constater en parcourant l'introduction que les afférences de gros calibre provenant des organes tendineux de Golgi et des fuseaux neuromusculaires des muscles extenseurs jouent un rôle important dans la genèse de l'activité de ces mêmes muscles extenseurs durant la phase d'appui lors de la locomotion. Par exemple pour le cas des fuseaux, il a été démontré que lorsqu'on bloque la conduction des motoneurons gammas innervant les extenseurs de la cheville, ce qui revient à réduire la rétroaction qui provient de ces muscles, il est possible de réduire de moitié le niveau d'activité de ces mêmes muscles (Severin, 1970). Aussi, en diminuant la charge sur les extenseurs durant la locomotion, que ce soit en faisant passer le membre postérieur du chat dans un trou lorsqu'il marche sur un tapis roulant ou en le soulevant légèrement, l'activité musculaire des extenseurs du genou se voit réduite drastiquement (Hiebert et Pearson, 1999; voir Pearson et al., 1998). Il a été démontré que trois voies réflexes, qui sont activées par les afférences du groupe I des

muscles extenseurs, afférences qui sont normalement actives durant la phase d'appui (voir Prochazka et al 1989), pourraient contribuer à la promotion de l'activité générées dans les muscles extenseurs lors de la phase d'appui de la locomotion.

Les premières voies réflexes proviennent des afférences Ia et activent monosynaptiquement les motoneurones extenseurs. Les secondes, disynaptiques, sont activées par les afférences Ia et Ib et leur transmission est visible jusqu'à présent que lors d'actes locomoteurs (McCrea et al., 1995; Angel et al., 1996). Les troisièmes, polysynaptiques, sont également activées par les afférences Ia et Ib et partagent des interneurones avec le demi-centre extenseur (Gossard et al., 1994). Donc, l'ensemble des afférences du groupe I provenant des extenseurs participent mono-, di- et polysynaptiquement à l'élaboration de l'activité des muscles extenseurs durant la locomotion normale (c.f. Pearson et al., 1998). Ces systèmes réflexes, en plus de servir de mécanisme compensatoire lors d'un changement subit de charge, contribuent à l'expression de l'activité musculaire de base durant la locomotion.

On a longtemps considéré que les voies descendantes et les afférences segmentaires se rendaient jusqu'aux motoneurones par des chemins totalement séparés, les interneurones intercalés dans ces voies faisant seulement office de relais. Toutefois, il est maintenant convenu que les interneurones ne servent pas seulement de relais mais également d'intégrateur et de filtre à ces deux signaux. Les travaux de Lundberg dans les années 60 ont démontré que les interneurones situés dans la moelle épinière étaient capables d'assurer un certain niveau d'intégration faisant en sorte que l'influx nerveux véhiculé par les inputs

segmentaires et descendants soit adéquat à son arrivée aux motoneurones. Les interneurones jouent donc un double rôle: ils permettent la modulation des réflexes par les centres supraspinaux et 2) la modulation des commandes supraspinales par les inputs provenant de la périphérie.

L'identification de patrons de convergence sur des interneurones spinaux communs chez le chat anesthésié a largement contribué à améliorer nos connaissances sur la possibilité de modulation entre les voies supraspinales et segmentaires. Mentionnons, par exemple, que des convergences ont été révélées entre les inputs musculaires Ib et les voies descendantes sur des interneurones inhibiteurs Ib, qui, rappelons-le, reçoivent aussi un certain nombre de projections des fibres afférentes Ia. Les voies corticospinales et rubrospinales facilitent grandement la transmission du réflexe inhibiteur véhiculé par les interneurones Ib (Harrison et Jankowska, 1985). De plus, des excitations réticulospinales ont été rapportées sur ces mêmes interneurones (Takakusaki et al., 1989). Pour ce qui est des autres inputs segmentaires, mentionnons que les réflexes de courte latence engendrés par les inputs cutanés sont facilités par la voie rubrospinale et corticospinale dans les motoneurones FDL (Fleshman et al., 1988). Aussi, il a été démontré que des inputs corticospinaux, rubrospinaux, réticulospinaux convergent vers des interneurones communs activés monosynaptiquement, donc de "premier ordre", par les afférences cutanés de bas seuil des membres antérieurs du chat (Illert et al., 1976). Des interneurones de "dernier ordre" véhiculant les inputs cutanés ont été décrits comme étant contactés par les voies corticospinales et rubrospinales (Hongo et al., 1989). Les voies FRAs sont facilitées par les voies descendantes corticospinales (Lundberg et Voorhoeve, 1962), rubrospinales (Hongo

et al., 1969) et vestibulospinale latérale (TenBruggencate et Lundberg, 1974). Soulignons de plus que l'ensemble de ces travaux, qui ont été effectués chez le chat anesthésié, propose généralement des patrons de convergence ayant une multitude de modalités (musculaires des fléchisseurs et des extenseurs, cutanées, articulaires) (voir revues de Baldissera et al., 1981; Jankowska 1992).

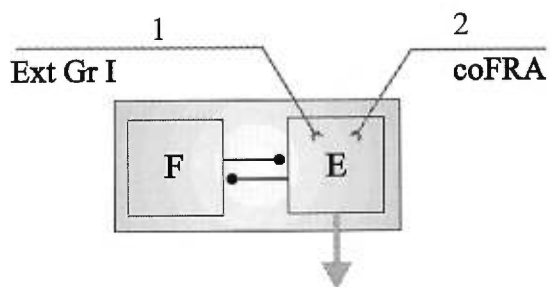
On peut se demander si ces convergences sont fonctionnelles lors des mouvements. La question est légitime puisque plusieurs "reconfigurations" de la connectivité spinale ont été relevées récemment chez le chat qui marche par rapport au chat anesthésié. Nous n'avons qu'à mentionner, entre autres, les interneurones situés au segment spinal L4 qui répondent aux afférences du groupe II lorsque le chat est au repos et qui n'y répondent plus durant la locomotion fictive (Schefchyk et al., 1990) ainsi que le renversement du réflexe du groupe Ib des extenseurs qui devient excitateur durant la locomotion (Gossard et al., 1994). Il reste donc à démontrer que des patrons de convergences, tels que ceux qui sont décrits chez l'animal anesthésié, sont utilisés lors des mouvements. La présente étude vise justement à examiner une telle convergence sur un réseau d'interneurones particulièrement important dans le contrôle de la locomotion.

Plus spécifiquement, nous avons concentré nos efforts sur les systèmes interneuronaux activés par les afférences du groupe I des extenseurs car ces derniers semblent cruciaux pour la genèse de la phase d'extension du cycle locomoteur. De plus, puisque les interneurones activés par ces afférences ont été décrits comme faisant partie du demi-centre extenseur, il devient doublement intéressant d'évaluer la convergence sur ces

interneurones afin de pouvoir identifier fonctionnellement le générateur de rythme du CPG locomoteur chez le chat. *Notre hypothèse de départ voulait que les voies descendantes ayant un effet extensogène sur le rythme locomoteur convergent sur les mêmes interneurones que ceux activés par les afférences du groupe I provenant des extenseurs.* Cette hypothèse est confirmée par les résultats obtenus pour deux des trois voies descendantes étudiées, soient les voies corticospinales et les voies réticulospinales. Toutefois, les travaux présentés dans cette thèse démontrent que la voie vestibulospinale latérale ne converge pas sur les voies polysynaptiques activées par les afférences du groupe I (voir article 1 et article 3).

Dans l'article 4, on résume l'ensemble des résultats à l'aide du schéma qui est reproduit ici (Fig. 3). Dans cette figure, le générateur de rythme locomoteur est schématisé par deux demi-centres, un demi-centre fléchisseur (boîte "F") et un demi-centre extenseur (boîte "E"), qui ont des connexions d'inhibitions réciproques. Tout d'abord, mentionnons qu'avant nos travaux, le modèle principal du générateur de rythme locomoteur chez le chat qu'on connaissait selon la littérature est illustré à la figure 3A où les afférences du groupe I provenant des extenseurs (voie 1) projettent vers le demi-centre extenseur (Gossard et al., 1994), qui est composé d'interneurones activés par les coFRAs (voie 2). À la lumière de nos résultats sur l'interaction entre les structures supraspinales et les afférences du groupe I des extenseurs, on peut ajouter à ce schéma les voies 3, 4 et 5, qui sont respectivement les voies réticulospinales (activées en stimulant MLF), corticospinales (activées en stimulant PT) et vestibulospinale latérale (activées en stimulant NVL). Toutes ces voies projettent au demi-centre extenseur car elles sont capables de faire des réinitialisations du rythme locomoteur fictif soit en coupant la phase de flexion et en évoquant un phase

A



B

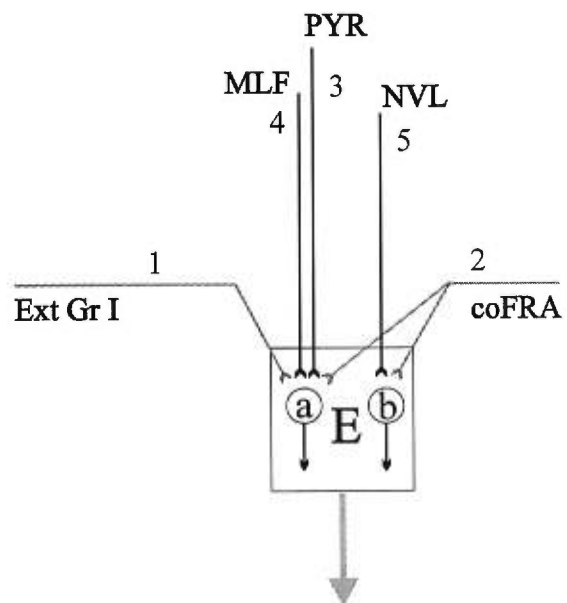


Figure 3

Ré-organisation du demi-centre extenseur

prématurée d'extension, soit en prolongeant la phase d'extension. De plus, nos résultats sur la convergence nous forcent à réviser l'organisation du demi-centre extenseur. En effet, l'absence de convergence interneuronale entre la voie vestibulospinale latérale et les afférences du groupe I fait en sorte que le demi-centre extenseur du CPG locomoteur se doit d'être composé d'au moins deux sous-populations d'interneurones distinctes (petits cercles "a" et "b" dans la boîte E), soit la première (a) qui est activée par les afférences du groupe I provenant des extenseurs, MLF et PT et la seconde (b) activée exclusivement par NVL. Une indépendance a également été révélée, au niveau disynaptique, entre les signaux de NVL et ceux de MLF (Floeter et al, 1993). On peut donc constater que les signaux du NVL pourraient s'effectuer grâce à un réseau interneuronal entièrement indépendant des inputs du groupe I provenant des muscles extenseurs, et ce jusqu'aux motoneurones extenseurs.

Fonctionnellement, la présence de ces deux systèmes en parallèle pourrait faire en sorte que les signaux du NVL qui signalent un déséquilibre et qui participent aux ajustements posturaux seraient dissociables de ceux qui sont encourus suite aux variations de tension dans les muscles extenseurs. Ceci reste à entièrement spéculatif et plusieurs études sur les réponses à des perturbations posturales au cours de la marche seront nécessaires pour appuyer cette proposition. Notons simplement une étude préliminaire effectuée par le groupe de Pearson (Stephens et al., 1998) corroborant cette proposition. Tel qu'illustré à la figure 4, ces auteurs ont premièrement observé que, durant la locomotion, une force perturbatrice appliquée à la ceinture pelvienne durant la fin de la phase d'appui (voir figure 4A) produisait une co-contraction de deux muscles antagonistes soit le *tibialis anterior* (TA), un fléchisseur de la cheville, et le *soleus* (SOL), un extenseur de la cheville,

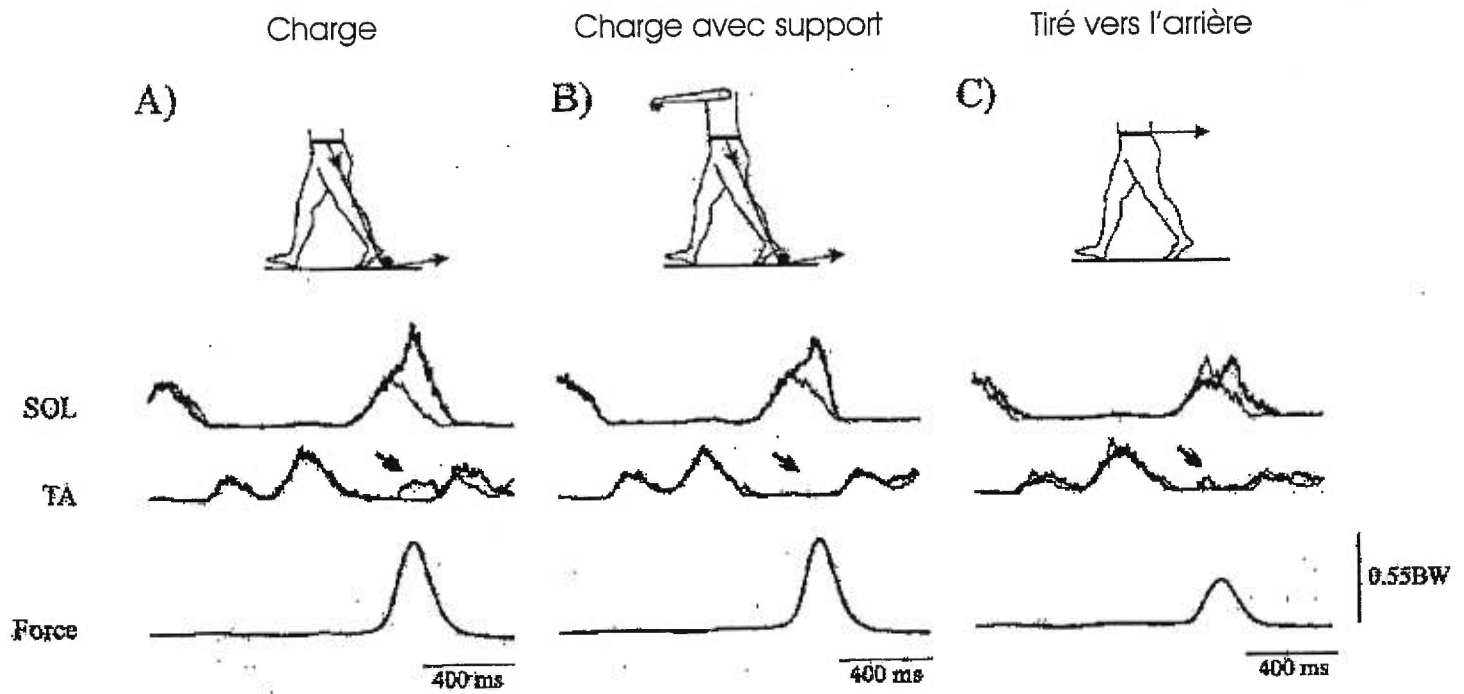


Figure 4

Indépendance des systèmes véhiculant les signaux de corrections posturales et les signaux de charge chez l'humain

en plus d'une augmentation dans l'amplitude et de la durée de la bouffée dans SOL. Il est à noter que la co-contraction du TA et du SOL n'est pas prévue par le programme locomoteur où l'on observe plutôt une alternance d'activité entre ces deux muscles. Ils ont donc émis l'hypothèse que la réponse à une telle perturbation durant la locomotion était en fait la résultante de l'effet de deux systèmes différents: d'une part, l'augmentation de la réponse de SOL serait causée par l'augmentation de charge, d'autre part, la réponse de TA serait causée par la composante de force qui tend à déséquilibrer le sujet vers l'arrière.

Ils ont donc décidé de manipuler les réponses EMG du SOL et de TA de façon distincte. Dans un premier temps, une perturbation est appliquée telle que décrite ci haut alors que le sujet tient une rampe afin de maintenir son équilibre (Fig. 4B). De cette façon, ils ont observé (Fig.4B) une augmentation d'activité EMG dans le SOL suite à la perturbation mais aucune réponse dans le TA. Dans un deuxième temps, une force strictement antéropostérieure est appliquée, sans que le sujet puisse se stabiliser (Fig. 4C) ce qui élimine la composante "charge sur les extenseurs". Dans ce cas, l'EMG du SOL est peu modifié tandis qu'une réponse de courte latence apparaît dans TA. Il appert donc que la réponse dans le SOL est bel et bien reliée à l'augmentation de charge sur les extenseurs alors que la contraction de TA serait provoquée par le déplacement du centre de masse vers l'arrière. On voit donc que ces deux réponses compensatoires sont dissociables l'une de l'autre et pourraient donc être contrôlées par deux systèmes différents. Notez que la stimulation de NVL peut activer des fléchisseurs pré-tibiaux tel que TA (Grillner et al., 1970). Soulignons de plus qu'un autre site d'intégration important pour effectuer des corrections posturales au cours du mouvement volontaire est la formation réticulée (Lavoie

et al., 1995). On croit que l'intégration interneuronale spinale jouerait un rôle plus important lors des situations où les corrections doivent être rapides.

Afférences du groupe I des extenseurs et générateurs de rythme du CPG

Il faut être conscient que nos travaux ne constituent qu'une petite intrusion dans l'organisation fonctionnelle du CPG locomoteur chez le chat, surtout si on considère que seulement le demi-centre extenseur a été étudié, laissant le demi-centre fléchisseur de côté. On sait que l'input des muscles fléchisseurs, surtout ceux de la hanche, ont un rôle important à jouer dans la transition entre la phase d'appui et la phase de balancement (Grillner et Rossignol, 1978, Andersson et Grillner, 1983; Kriellaars et al., 1994). En locomotion fictive, il a été démontré que le rythme locomoteur déclenché par la stimulation de la MLR est très peu affecté par les afférences du groupe I des fléchisseurs (Conway et al., 1987, Perreault et al., 1995). Chez le chat décérébré marchant sur un tapis roulant, l'activation des afférences du groupe I de TA, un fléchisseur de la cheville, n'a aucun effet sur le cycle de marche. Un autre fléchisseur de la cheville, EDL, ou un fléchisseur de la hanche, IP, sont capables de réinitialiser le rythme locomoteur en prolongeant la phase de flexion ou en coupant la phase d'extension tout en évoquant une phase de flexion (Hiebert et al., 1996). Du côté des afférences du groupe II des fléchisseurs, on remarque que leur activation semble avoir un effet beaucoup plus complexe sur les patrons locomoteurs et dépend de la préparation utilisée (Perreault et al., 1995; Hiebert et al., 1996; Schomburg et al., 1998).

Aussi, plusieurs autres inputs segmentaires, dont les inputs cutanés, ont été décrits comme influençant grandement le cycle de marche chez le chat (Andersson et al., 1978; Drew and Rossignol, 1987; Duysens 1977; Duysens et Pearson, 1976). D'autres inputs supraspinaux (noyau rouge) ou propriospinaux ("longue voie propriospinale", voir plus bas) pourraient aussi entrer en ligne de compte.

Il est mentionné, dans l'introduction, que lorsqu'un chat décérébré marche sur un tapis roulant, l'activation des afférences du groupe I des extenseurs peut réinitier le rythme locomoteur, mais que l'amplitude des modifications est moindre qu'en locomotion fictive (voir Whelan et al., 1995). La présence des différents inputs segmentaires présents chez le chat marchant doit stabiliser et renforcer l'activité générée par le CPG. Il est donc permis de croire, puisque toutes les afférences mentionnées ci haut n'ont pas d'activation phasique en locomotion fictive, que l'effet d'une activation des afférences du groupe I des extenseurs est surévalué lors de nos expériences. Le même raisonnement s'applique aux inputs vestibulospinaux qui sont beaucoup moins efficaces dans la réinitialisation du rythme de la locomotion chez le chat marchant sur un tapis roulant qu'en locomotion fictive (Orlovsky, 1972).

Perspectives

Les présents travaux pourront servir de préambule à plusieurs projets qui vont contribuer à parfaire nos connaissances sur les circuits réflexes activés par les afférences de groupe I des extenseurs qui semblent cruciaux pour la genèse et le contrôle de la phase

d'appui.

Identification des interneurones des voies excitatrices polysynaptiques des extenseurs

Les résultats obtenus dans cette thèse grâce à la technique de facilitation spatiale pavent la voie à l'enregistrement d'interneurones identifiés faisant partie des voies réflexes activées par les afférences de groupe I des extenseurs. Gossard et collaborateurs (1994), donnent une série de critères utilisés pour identifier les interneurones qui seraient responsables de la transmission dans ces voies: 1) les interneurones doivent exciter les motoneurones extenseurs ou des interneurones qui les excitent, 2) l'input excitateur de ces interneurones doit provenir des afférences du groupe I des extenseurs et des coFRAs et 3) ils doivent être actifs spontanément durant la phase d'extension du cycle locomoteur fictif. Mentionnons que des interneurones qui répondent à ces trois critères ont été enregistrés extracellulairement dans la couche VII du niveau L7 de la moelle épinière mais il a été démontré que ces derniers ne sont ni des interneurones de premier ordre, ni des interneurones de dernier ordre. En effet, ces interneurones n'étaient pas activables monosynaptiquement par les afférences du groupe I des extenseurs, ni ne projetaient directement aux pools de motoneurones. D'autres expériences sont donc nécessaires à l'identification de ces interneurones et nos résultats sur l'absence de facilitation spatiale entre NVL et les afférences du groupe I procurera un outil fort utile pour qui veut réaliser un tel projet. Une stratégie expérimentale serait donc d'insérer une électrode de stimulation dans MLF, puis une autre dans NVL, et de stimuler ces deux structures tout en explorant les interneurones activés par les afférences du groupe I provenant des extenseurs. Les interneurones candidats devront

répondre à la stimulation de MLF et non à celle de NVL en plus de répondre à des critères déjà établis et mentionnés ci-haut (voir Gossard et al., 1994).

Une fois l'input aux interneurons des circuits polysynaptiques du groupe I des extenseurs seront identifiés, l'étape suivante consiste à déterminer leur(s) cible(s) de projection. Une méthode de choix pour visualiser les projections d'une cellule demeure neuroanatomique: un marqueur est introduit intrasomatiquement afin de visualiser l'axone ainsi que les collatérales proximales (voir Czarkowska et al., 1976; 1981). Or, il ne s'agit pas d'une mince tâche considérant la taille réduite des interneurons et de la difficulté à les injecter. Il a été démontré que des interneurons activés par les afférences du groupe I des couches V et VI ne projettent pas directement aux pools de motoneurons extenseurs mais plutôt vers des interneurons de la zone intermédiaire (Czarkowska et al., 1981, Jankowska et al., 1981). On s'attendrait justement à ce que les interneurons activés par les afférences du groupe I lors de la locomotion projettent également vers une autre population interneuronale et non directement aux motoneurons extenseurs (voir Gossard et al., 1994).

Autres interactions possibles au niveau segmentaire

Une investigation sur la convergence entre les différentes voies supraspinales reste également à faire. En effet, il a été démontré dans les présents travaux que, par exemple, MLF et PT convergent vers des interneurons activés par les afférences du groupe I. Pour l'instant, il est impossible de confirmer s'il s'agit bel et bien de la même population d'interneurons ou s'il s'agit plutôt de deux populations distinctes, la première, recevant des

inputs reticulospinaux et la seconde, des inputs corticospinaux. Notons qu'il n'y a pas de convergence entre ces deux inputs sur les interneurons des voies excitatrices disynaptiques (Floeter et al., 1993)

Aussi, les travaux sur les voies corticospinales soulèvent une question importante concernant l'implication des neurones propriospinaux dans l'effet corticospinal observé. En effet, il a été démontré que les interneurons de la longue voie propriospinale pouvaient servir de relais pour la transmission des voies corticospinales (Kostyuk et Vasilenko, 1978; Kostyuk et al. 1971). De plus, il a été démontré que la plus grande concentration de terminaisons nerveuses faisant partie de la longue voie propriospinale se situent dans les couches VII et VIII des segments lombaires L6-L7 (Kostyuk et Maisky, 1972), correspondant à la localisation des interneurons activées par afférences musculaires du groupe I (Gossard et al., 1994). Il serait donc important d'évaluer la convergence entre les inputs propriospinaux de la longue voie corticospinale et les afférences segmentaires.

Expérience chez le chat intact marchant sur un tapis roulant

La préparation de locomotion fictive nous donne l'opportunité de pouvoir sélectionner les voies de notre choix afin d'étudier leur effet sur la locomotion. Toutefois, il faut rester prudent lorsque vient le temps d'extrapoler sur la fonctionnalité de ces voies chez l'animal intact puisqu'en temps normal, comme mentionné plus haut, une multitude d'afférences périphériques et supraspinales viennent stabiliser le CPG locomoteur lorsque le chat marche. Donc, il serait intéressant, afin de clarifier l'effet des structures supraspinales

sur la locomotion, d'effectuer des études de réinitialisation du rythme locomoteur.

Influence des afférences du groupe I des extenseurs chez l'humain

Il est intéressant de constater que des systèmes ayant les mêmes caractéristiques que les voies excitatrices des afférences du groupe I des extenseurs pourraient être opérationnels chez l'humain. En effet, une amélioration du support du poids lors de la marche a été observée chez des sujets ayant subi des blessures médullaires lorsqu'un harnais, supportant le poids de ses derniers, est ajusté de sorte à produire une diminution de charge sur les extenseurs de la jambe en phase d'appui lors de la marche (Harkema et al 1997). Aussi, Stephens et Yang (1996) ont observé une réduction de l'inhibition réciproque du groupe I lors de la contraction isométrique du *triceps surae* chez l'humain. Ils ont également démontré que l'inhibition du réflexe H de *soleus* causée par une stimulation conditionnante dans *medial gastrocnemius*, qui est prédominante lorsque le sujet est au repos, devient réduite et même renversée en une excitation lorsque le sujet marche sur un tapis roulant.

Mentionnons, en terminant, que grâce à des protocoles utilisant des stimulations magnétiques transcrâniennes du cortex moteur, il est maintenant possible d'évaluer l'effet des voies corticospinales durant la locomotion chez l'humain (Schubert et al., 1997; Petersen et al., 1998). Ainsi, Petersen et collaborateurs ont démontré que lorsque le sujet marche sur un tapis roulant, une stimulation magnétique transcrânienne subliminaire évoque une grande facilitation de la réponse excitatrice de courte latence du réflexe H, facilitation qui est virtuellement absente lorsque le sujet se tient debout, immobile. Ils démontrent que cette

facilitation implique une augmentation de l'excitabilité des motoneurones lombaires et non une augmentation de l'excitabilité des cellules corticales. On constate donc qu'il sera possible, à l'avenir, d'activer les voies corticospinales chez l'humain lors de la locomotion afin d'évaluer son interaction avec les voies segmentaires proprioceptives. Une meilleure connaissance des voies interneuronales proprioceptives est centrale à notre compréhension du contrôle sensoriel de la locomotion et à l'amélioration des stratégies de recouvrement de la marche en réadaptation.

Bibliographie

Abraham LD, Loeb GE (1985) The distal hindlimb musculature of the cat. Patterns of normal use. *Exp Brain Res* 58: 580-593.

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

Anden NE, Jukes MGM, Lundberg A, Vyklicky L (1966a) The effect of DOPA on the spinal cord. 1. Influence on transmission from primary afferents. *Acta physiol scand* 67: 373-386.

Anden NE, Jukes MGM, Lundberg A (1966b) The effect of DOPA on the spinal cord. 2. A pharmacological analysis. *Acta physiol scand* 67: 387-397.

Anden NE, Jukes MGM, Lundberg A, Vyklicky L (1966c) The effect of DOPA on the spinal cord. 3. Depolarization evoked in the central terminals of ipsilateral Ia afferents by volleys in the flexor reflex afferents. *Acta physiol scand* 68: 322-336.

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

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 physiol scand* 118: 229-239.

Angel MJ, Guertin P, Jimenez T, McCrea DA (1996) Group I extensor afferents evoke disynaptic EPSPs in cat hindlimb extensor motoneurons during fictive locomotion. *J Physiol* 494: 851-861.

Armstrong DM, Drew T (1985) Forelimb electromyographic responses to motor cortex stimulation during locomotion in the cat. *J Physiol (lond)* 367: 327-352.

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

Baev KV, Beresovskii VK, Kebkalo TG, Savoskina LA (1988) Afferent and efferent connections of brainstem locomotor regions study by means of horseradish peroxidase transport technique. *Neurosci* 26: 871-892.

Baker LL, Chandler SH, Goldberg LJ (1984) L-Dopa induced locomotor-like activity in ankle flexor and extensor nerves of chronic and acute spinal cats. *Exp Neurol* 86: 515-526.

Baldissera F, Hultborn H, Illert M (1981) Integration in spinal neuronal systems. In: *Handbook of physiology* (Brookhart JM, Mountcastle VB, eds), pp 509-595. Maryland: Amer.Physiol.Soc.

Barbeau H, Julien C, Rossignol S (1987) The effects of clonidine and yohimbine on locomotion and cutaneous reflexes in the adult chronic spinal cat. *Brain Res* 437: 83-96.

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

Barbeau H, McCrea DA, O'Donovan MJ, Rossignol S, Grill WM, Lemay MA (1999) Tapping into spinal circuits to restore motor function. *Brain Res Brain Res Rev* 30: 27-51.

Basbaum AI, Fields HL (1979) The origin of descending pathways in the dorsolateral funiculus of the spinal cord of the cat and rat: Further studies on the anatomy of pain modulation. *J Comp Neurol* 187: 513-532.

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.

Bergego C, Pierrot-Deseilligny E, Mazieres L (1981) Facilitation of transmission in Ib pathways by cutaneous afferents from the contralateral foot sole in man. *Neurosci Lett* 27: 297-301.

Biedenbach MA, De Vito JL, Brown AC (1986) Pyramidal tract of the cat: axon size and morphology. *Exp Brain Res* 61: 303-310.

Boyd IA, Davey MR (1968) Composition of peripheral nerves. Edinburgh.

Bradley K, Easton DM, Eccles JC (1953) An investigation of primary or direct inhibition. *J Physiol* 122: 474-488.

Bradley K, Eccles JC (1953) Analysis of fast afferents impulses from thigh muscles. *J Physiol* 122: 462-473.

Brink E, Jankowska E, McCrea DA, Skoog B (1983) Inhibitory interactions between interneurons in reflex pathways from group Ia and Ib afferents in the cat. *J Physiol* 343: 361-373.

Brodal A (1957) The reticular formation of the brain stem: anatomical aspects and functional correlations. The Henderson trust lecture Oliver and Boyd Edinburgh. 1-87.

Brown TG (1911) The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. *Proc Roy Soc Lond B Biol Sci* 84: 308-319.

Brownstone RM, Jordan LM, Kriellaars DJ, Noga BR, Shefchyk SJ (1992) On the regulation of repetitive firing in lumbar motoneurons during fictive locomotion in the cat. *Exp Brain Res* 90: 441-455.

Burke RE, Jankowska E, Ten Bruggencate G (1970) A comparison of peripheral and rubrospinal synaptic input to slow and fast twitch motor units of triceps surae. *J Physiol* 207:

709-732.

Burke RE, Fleshman JW (1986) Strategies to identify interneurons involved in locomotor pattern generation in the mammalian spinal cord. In: Neurobiology of vertebrate locomotion (Grillner S, Stein PSG, Stuart DG, Forssberg H, Herman RM, eds), pp 245-267. London: Macmillan Press Ltd.

Burke RE (1987) Synaptic efficacy and the control of neuronal input-output relations. TINS 10: 42-45.

Burke RE (1999) The use of state-dependent modulation of spinal reflexes as a tool to investigate the organization of spinal interneurons. Exp Brain Res 128: 263-277.

Buxton DF, Goodman DC (1967) Motor function and the corticospinal tracts in the dog and racoon. J Comp Neurol 128: 341-360.

Cabelguen J-M, Orsal D, Perret C, Zattara M (1981) Central pattern generation of forelimb and hindlimb locomotor activities in the cat. In: Regulatory functions of the CNS, Principles of motion and organization. Adv. Physiol. Sci 1: (Szentagothai J, Palkovits M, Hamori J, eds), pp 199-211. Budapest: Akademiai Kiado.

Cabelguen, J.-M. (1988) Activity of interneurons mediating Ia reciprocal inhibition of PBST and RF motoneurons during fictive locomotion in the cat. 11th annual meeting of Eur. Neurol. Ass. 266.

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

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

Chau C, Barbeau H, Rossignol S (1998) Early locomotor training with clonidine in spinal cats. *J Neurophysiol* 59: 392-409.

Cleland CL, Rymer WZ (1990) Neural mechanisms underlying the clasp-knife reflex in the cat. I. Characteristics of the reflex. *J Neurophysiol* 64: 1303-1318.

Cleland CL, Rymer WZ (1993) Functional properties of spinal interneurons activated by muscular free nerve endings and their potential contributions to the clasp-knife reflex. *J Neurophysiol* 69: 1181-1191.

Conway BA, Hultborn H, Kiehn O (1987) Proprioceptive input resets central locomotor rhythm in the spinal cat. *Exp Brain Res* 68: 643-656.

Conway BA, Hultborn H, Kiehn O, Mintz I (1988) Plateau potentials in alpha-motoneurons induced by intravenous injection of L-Dopa and clonidine in the spinal cat. *J Physiol* 405:

369-384.

Cullheim S, Kellerth J-O (1981) Two kinds of recurrent inhibition of cat spinal alpha-motoneurons as differentiated pharmacologically. *J Physiol* 312: 209-224.

Curtis DR (1959) Pharmacological investigations upon inhibition of spinal motoneurons. *J Physiol* 145: 175-192.

Czarkowska J, Jankowska E, Sybirska E (1976) Axonal projections of spinal interneurons excited by group I afferents in the cat, revealed by intracellular staining with horseradish peroxidase. *Brain Res* 118: 115-118.

Czarkowska J, Jankowska E, Sybirska E (1981) Common interneurons in reflex pathways from group Ia and Ib afferents of knee flexors and extensors in the cat. *J Physiol* 310: 367-380.

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, 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, 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, Rossignol S (1990) Functional organisation within the medullary reticular formation of intact unanaesthetized cat. II. Electromyographic activity evoked by microstimulation. *J Neurophysiol* 64: 782-795.

Drew T, Rossignol S (1990) Functional organisation within the medullary reticular formation of intact unanaesthetized cat. I. Movements evoked by microstimulation. *J Neurophysiol* 64: 767-781.

Drew T (1991) Functional organization within the medullary reticular formation of the intact unanesthetized cat. III. Microstimulation during locomotion. *J Neurophysiol* 66: 919-938.

Drew T, Jiang W, Kably B, Lavoie S (1996) Role of the motor cortex in the control of visually triggered gait modifications. [Review] [85 refs]. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 426-442.

Dubuc R, Cabelguen J-M, Rossignol S (1987) Antidromic discharges of primary afferents during locomotion. In: *Motor control* (Gantchev GN, Dimitrov B, Gatev P, eds), pp 165-169. Plenum Press.

Dum RP, Burke RE, O'Donovan MJ, Toop J, Hodgson JA (1982) Motor-unit organization in flexor digitorum longus muscle of the cat. *J Neurophysiol* 47: 1108-1125.

Duysens J, Pearson KG (1976) The role of cutaneous afferents from the distal hindlimb in the regulation of the step cycle of thalamic cats. *Exp Brain Res* 24: 245-255.

Duysens J (1977) Fluctuations in sensitivity to rhythm resetting effects during the cat's step cycle. *Brain Res* 133: 190-195.

Duysens J, Pearson KG (1980) Inhibition of flexor burst generation by loading ankle extensor muscles in walking cats. *Brain Res* 187: 321-332.

Eccles JC, Fatt P, Landgren S, Winsbury GJ (1954) Spinal cord potentials generated by volleys in the large muscle afferents. *J Physiol* 125: 509-606.

Eccles JC, Fatt P, Landgren S (1956) Central pathway for direct inhibitory action of impulses in largest afferent nerve fibers to muscle. *J Neurophysiol* 19: 75-98.

Eccles JC, Eccles RM, Lundberg A (1957a) Synaptic actions on motoneurons in relation to the two components of the group I muscle afferent volley. *J Physiol* 136: 527-546.

Eccles JC, Eccles RM, Lundberg A (1957b) Synaptic actions on motoneurons caused by impulses in Golgi tendon organ afferents. *J Physiol* 138: 227-252.

Eccles JC, Eccles RM, Magni F (1960a) Monosynaptic excitatory action on motoneurons regenerated to antagonistic muscles. *J Physiol* 154: 68-88.

Eccles JC, Eccles RM, Lundberg A (1960b) Types of neurone in and around the intermediate nucleus of the lumbosacral cord. *J Physiol* 154: 89-114.

Eccles RM, Lundberg A (1959) Supraspinal control of interneurons mediating spinal reflexes. *J Physiol* 147: 565-584.

Edgerton VR, de Guzman CP, Gregor RJ, Roy RR, Hodgson JA, Lovely RG (1991) Trainability of the spinal cord to generate hindlimb stepping patterns in adult spinalized cats. In: *Neurobiological basis of human locomotion* (Shimamura M, Grillner S, Edgerton VR, eds), pp 411-423. Tokyo: Japan scientific societies press.

Eidelberg E, Story JL, Meyer BL, Nystel J (1980) Stepping by chronic spinal cats. *Exp Brain Res* 40: 241-246.

Eidelberg E, Yu J (1981) Effects of corticospinal lesions upon treadmill locomotion by cats. *Exp Brain Res* 43: 101-103.

Engberg I, Lundberg A (1969) An electromyographic analysis of muscular activity in the hindlimb of the cat during unrestrained locomotion. *Acta physiol scand* 75: 614-630.

English AW, Weeks OI (1987) An anatomical and functional analysis of cat biceps femoris and semitendinosus muscles. *J Morphol* 191: 161-175.

Fern F, Harrison PJ, Riddell JS (1988) The ascending projection of interneurons activated by group I muscle afferent fibers of the cat hindlimb. *J Physiol* 405: 275-288.

Fleshman JW, Lev-Tov A, Burke RE (1984) Peripheral and central control of flexor digitorum longus and flexor hallucis longus motoneurons: the synaptic basis of functional diversity. *Exp Brain Res* 54: 133-149.

Fleshman JW, Rudomin P, Burke RE (1988) Supraspinal control of a short-latency cutaneous pathway to hindlimb motoneurons. *Exp Brain Res* 69: 449-459.

Floeter MK, Sholomenko GN, Gossard J-P, Burke RE (1993) Disynaptic excitation from the medial longitudinal fasciculus to lumbosacral motoneurons: modulation by repetitive activation, descending pathways, and locomotion. *Exp Brain Res* 92: 407-419.

Forssberg H, Grillner S, Halbertsma J (1980b) The locomotion of the low spinal cat. I. Coordination within a hindlimb. *Acta physiol scand* 108: 269-281.

Forssberg H, Grillner S, Halbertsma J, Rossignol S (1980b) The locomotion of the low spinal cat: II. Interlimb coordination. *Acta physiol scand* 108: 283-295.

Freeman LW (1952) Return of function after complete transection of the spinal cord of the rat, cat and dog. *Ann Surg* 136: 193-205.

Futami T, Shinoda YYJ (1979) Spinal axon collaterals of corticospinal neurons identified by intracellular injection of horseradish peroxidase. *Brain Res* 164: 279-284.

Garcia-Rill E, Skinner RD, Fitzgerald JA (1985) Chemical activation of the mesencephalic locomotor region. *Brain Res* 330: 43-54.

Garcia-Rill E (1986) The basal ganglia and the locomotor regions. *Brain Res Rev* 11: 47-63.

Garcia-Rill E, Skinner RD (1987a) The mesencephalic locomotor region i. Activation of a medullary projection site. *Brain Res* 411: 1-12.

Garcia-Rill E, Skinner RD (1987b) The mesencephalic locomotor region ii. Projections to reticulospinal neurons. *Brain Res* 411: 13-20.

Goldberger ME (1986) Autonomous spinal motor function and the infant lesion effect. In: *Development and plasticity of the mammalian spinal cord*. Fidia Research Series. (Goldberger ME, Gorio A, Murray M, eds), pp 363-380. Padova: Liviana Press.

Gorassini MA, Prochazka A, Hiebert GW, Gauthier MJA (1994) Corrective responses to loss of ground support during walking I. Intact cats. *J Neurophysiol* 71: 603-609.

Gossard J-P, Brownstone RM, Barajon I, Hultborn H (1994) Transmission in a locomotor-related group Ib pathway from hindlimb extensor muscles in the cat. *Exp Brain Res* 98: 213-228.

Granit R (1970) *The basis of motor control*. London.

Grillner S, Hongo T, Lund S (1968) The origin of descending fibres monosynaptically activating spinoreticular neurones. *Brain Res* 10: 259-262.

Grillner S, Lund S (1968) The origin of a descending pathway with monosynaptic action on flexor motoneurones. *Acta physiol scand* 74: 274-284.

Grillner S, Hongo T, Lund S (1968) Reciprocal effects between two descending bulbospinal systems with monosynaptic connections to spinal motoneurones. *Brain Res* 10: 477-480.

Grillner S, Hongo T, Lund S (1969) Descending monosynaptic and reflex control of gamma-motoneurones. *Acta physiol scand* 75: 592-613.

Grillner S, Hongo T, Lund S (1970) The vestibulospinal tract: effects on alpha-motoneurones in the lumbosacral spinal cord in the cat. *Exp Brain Res* 10: 94-120.

Grillner S, Hongo T, Lund S (1971) Convergent effects on alpha motoneurons from the vestibulospinal tract and a pathway descending in the medial longitudinal fasciculus. *Exp Brain Res* 12: 457-479.

Grillner S, Hongo T (1972) Vestibulospinal effects on motoneurons and interneurons in the lumbosacral cord. *Prog Brain Res* 37: 243-262.

Grillner S, Rossignol S (1978) On the initiation of the swing phase of locomotion in chronic spinal cats. *Brain Res* 146: 269-277.

Grillner S, Zangger P (1979) On the central generation of locomotion in the low spinal cat. *Exp Brain Res* 34: 241-261.

Grillner S (1981) Control of locomotion in bipeds, tetrapods, and fish. In: *Handbook of physiology. The nervous system II.* (Brookhart JM, Mountcastle VB, eds), pp 1179-1236. Bethesda: Amer. Physiol. Soc.

Guertin P, Angel MJ, Perreault MC, McCrea DA (1995) Ankle extensor group I afferents excite extensors throughout the hindlimb during fictive locomotion in the cat. *J Physiol* 487: 197-209.

Halbertsma J (1983) The stride cycle of the cat: the modelling of locomotion by computerized analysis of automatic recordings. *Acta physiol scand* 521s: 1-75.

Harkema SJ, Hurley SL, Patel UK, Requejo PS, Dobkin BH, Edgerton VR (1997) Human lumbosacral spinal cord interprets loading during stepping. *J Neurophysiol* 77: 797-811.

Harris-Warrick RM, Marder E (1991) Modulation of neural networks for behavior. *Annu Rev Neurosci* 14: 39-57.

Harrison PJ, Jankowska E, Johannisson T (1983) Shared reflex pathways of group I afferents of different cat hind-limb muscles. *J Physiol* 338: 113-128.

Harrison PJ, Jankowska E (1985) Sources of input to interneurons mediating group I non-reciprocal inhibition of motoneurons in the cat. *J Physiol* 361: 379-401.

Harrison PJ (1985) An interneuronal system contributing to the coordination of the cat hind limb. In: *Co-ordination of motor behavior* (Bush BMH, Clarac F, eds), pp 163-179. Cambridge: Cambridge University Press.

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.

Hiebert GW, Pearson KG (1999) Contribution of sensory feedback to the generation of extensor activity during walking in the decerebrate Cat. *J Neurophysiol* 81: 758-770.

Hoffer JA, Loeb GE, Sugano N, Marks WB, O'Donovan J, Pratt CA (1987) Cat hindlimb motoneurons during locomotion: III. Functional segregation in sartorius. *J Neurophysiol* 57: 554-562.

Holmqvist B, Lundberg A (1961) Differential supraspinal control of synaptic actions evoked by volleys in the flexion reflex afferents in alpha motoneurons. *Acta physiol scand* 54: 1-51.

Hongo T, Jankowska E (1967) Effects from the sensorimotor cortex on the spinal cord in cats with transected pyramids. *Exp Brain Res* 3: 117-134.

Hongo T, Jankowska E, Lundberg A (1969) The rubrospinal tract. II. Facilitation of interneuronal transmission in reflex paths to motoneurons. *Exp Brain Res* 7: 365-391.

Hongo T, Kitazawa S, Ohki Y, Xi MC (1989) Functional identification of last-order interneurons of skin reflex pathways in the cat forelimb segments. *Brain Res* 505: 167-170.

Hounsgaard J, Hultborn H, Jespersen J, Kiehn O (1988) Bistability of alpha-motoneurons in the decerebrate cat and in the acute spinal cat after intravenous 5-hydroxytryptophan. *J Physiol* 405: 345-367.

Hounsgaard J, Kiehn O (1989) Serotonin-induced bistability of turtle motoneurons caused by a nifedipine-sensitive calcium plateau potential. *J Physiol* 414: 265-282.

Hultborn H, Jankowska E, Lindstrom S (1971a) Recurrent inhibition from motor axon collaterals of transmission in the Ia inhibitory pathway to motoneurons. *J Physiol* 215: 591-612.

Hultborn H, Jankowska E, Lindstrom S (1971b) Recurrent inhibition of interneurons monosynaptically activated from group Ia afferents. *J Physiol* 215: 613-636.

Hultborn H, Jankowska E, Lindstrom S (1971c) Relative contribution from different nerves to recurrent depression of Ia IPSPs in motoneurons. *J Physiol* 215: 637-664.

Hultborn H, Lundberg A (1972) Reciprocal inhibition during the stretch reflex. *Acta physiol scand* 85: 136-138.

Hultborn H, Udo M (1972) Convergence in the reciprocal Ia inhibitory pathway of excitation from descending pathways and inhibition from motor axon collaterals. *Acta physiol scand* 84: 95-108.

Hultborn H, Conway B, Gossard J-P, Brownstone R, Fedirchuk B, Schomburg ED (1998) How do we approach the locomotor network in the mammalian spinal cord? In: *Neuronal mechanisms for generating locomotor activity* (Kiehn O, Harris-Warrick RM, Jordan LM, Hultborn H, Kudo N, eds), pp 70-82. New York: The New York Academy of Science.

Illert M, Lundberg A, Tanaka R (1976) Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 1. Pyramidal effects on motoneurons. *Exp Brain Res* 26: 509-519.

Inglis WL, Winn P (1995) The pedunculo-pontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Prog Neurobiol* 47: 1-31.

Iwamoto Y, Sasaki S, Suzuki I (1990) Input-output organization of reticulospinal neurons, with special reference to connections with dorsal neck motoneurons in the cat. *Exp Brain Res* 80: 260-276.

Jankowska E, Jukes MGM, Lund S, Lundberg A (1967a) The effect of DOPA on the spinal cord. 5. Reciprocal organization of pathways transmitting excitatory action to alpha motoneurons of flexors and extensors. *Acta physiol scand* 70: 369-388.

Jankowska E, Jukes MGM, Lund S, Lundberg A (1967b) The effects of DOPA on the spinal cord. 6. Half-centre organization of interneurons transmitting effects from the flexor reflex afferents. *Acta physiol scand* 70: 389-402.

Jankowska E, Smith DO (1973) Antidromic activation of Renshaw cells and their axonal projections. *Acta physiol scand* 88: 198-214.

Jankowska E, McCrea DA, Mackel R (1981a) Oligosynaptic excitation of motoneurons by impulses in group Ia muscle spindle afferents in the cat. *J Physiol* 316: 411-425.

Jankowska E, McCrea DA, Mackel R (1981b) Pattern of non-reciprocal inhibition of motoneurons by impulses in group Ia muscle spindle afferents in the cat. *J Physiol* 316: 393-409.

Jankowska E, Lundberg A (1981c) Interneurons in the spinal cord. *TINS* 230-235.

Jankowska E, Johannisson T, Lipski J (1981) Common interneurons in reflex pathways from group Ia and Ib afferents of ankle extensors in the cat. *J Physiol* 310: 381-402.

Jankowska E, McCrea DA (1983) Shared reflex pathways from Ib tendon organ afferents and Ia muscle spindle afferents in the cat. *J Physiol* 338: 99-111.

Jankowska E (1992) Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Prog Neurobiol* 38: 335-378.

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.

Jordan LM (1983) Factors determining motoneuron rhythmicity during fictive locomotion. In: Neural origin of rhythmic movements, *Soc. Exp. Biol. Symp.*, 37: (Roberts A, Roberts BL,

eds), pp 423-444. Cambridge: Cambridge University Press.

Kellogg WN, Deese J, Pronko NH (1946) On the behavior of the lumbo-spinal dog. *J Exp Psychol* 36: 503-511.

Kiehn O (1991) Plateau potentials and active integration in the 'final common pathway' for motor behaviour. *TINS* 14: 68-73.

Kostyuk PG, Vasilenko DA, Lang E (1971) Propriospinal pathways in the dorsolateral funiculus and their effects on lumbosacral motoneuronal pools. *Brain Res* 28: 233-249.

Kostyuk PG, Maisky VA (1972) Propriospinal projections in the lumbar spinal cord of the cat. *Brain Res* 39: 530-535.

Kostyuk PG, Vasilenko DA (1978) Propriospinal neurones as a relay system for transmission of cortico-spinal influences. *J Physiol* 74: 247-250.

Kriellaars DJ, Brownstone RM, Noga BR, Jordan LM (1994) Mechanical entrainment of fictive locomotion in the decerebrate cat. *J Neurophysiol* 71: 1-13.

Kuypers HGJM, Maisky VR (1975) Retrograde axonal transport horseradish peroxidase from spinal cord to brain stem cell groups in the cat. *Neurosci Lett* 1: 9-14.

Kuypers HGJM, Maisky VA (1977) Funicular trajectories of descending brain stem pathways in cat. *Brain Res* 136: 159-165.

Laporte Y, Lloyd DPC (1952) Nature and significance of the reflex connections established by large afferent fibres of muscles. *Am J Physiol* 169: 609-621.

Laursen AM, Wiesendanger M (1966) Motor deficits after transection of a bulbar pyramid in the cat. *Acta physiol scand* 68: 118-126.

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.

Liddell EGT, Phillips CG (1944) Pyramidal section in the cat. *Brain* 67: 1-9.

Liu CN, Chambers WW (1964) An experimental study of the corticospinal system in the monkey (*Mucaca mulatta*). The spinal pathway and preterminal distribution of degenerating fibers following discrete lesions of the pre- and postcentral gyri and bulbar pyramid. *J Comp Neurol* 123: 257-284.

Lloyd DPC (1946) Integrative pattern of excitation and inhibition in two-neuron reflex arcs. *J Neurophysiol* 9: 439-444.

Lloyd DPC (1941) Activity in neurons of the bulbospinal correlation system. *J Neurophysiol* 4: 115-134.

Loeb GE (1993) The distal hindlimb musculature of the cat: interanimal variability of locomotor activity and cutaneous reflexes. *Exp Brain Res* 96: 125-140.

Lovely RG, Gregor RJ, Roy RR, Edgerton VR (1986) Effects of training on the recovery of full-weight-bearing stepping in the adult spinal cat. *Exp Neurol* 92: 421-435.

Lovely RG, Gregor RJ, Roy RR, Edgerton VR (1990) Weight-bearing hindlimb stepping in treadmill-exercised adult spinal cat. *Brain Res* 514: 206-218.

Lundberg A, Voorhoeve P (1962) Effects from the pyramidal tract on spinal reflex arcs. *Acta physiol scand* 56: 201-219.

Lundberg A, Malmgren K, Schomburg ED (1975) Convergence from Ib, cutaneous and joint afferents in reflex pathways to motoneurons. *Brain Res* 87: 81-84.

Lundberg A (1975) Control of spinal mechanisms from the brain *The Nervous system* Tower, D.B. Raven Press New York. *The Basic Neurosciences* 1.

Lundberg A, Malmgren K, Schomburg ED (1977) Cutaneous facilitation of transmission in reflex pathways from Ib afferents to motoneurons. *J Physiol* 265: 763-780.

Lundberg A, Malmgren K, Schomburg ED (1978) Role of joint afferents in motor control. Exemplified by effects on reflex pathways from Ib afferents. *J Physiol* 214: 327-343.

Lundberg A (1979) Multisensory control of spinal reflex pathways. *Prog Brain Res* 50: 11-28.

Marder E, Calabrese RL (1996) Principles of rhythmic motor pattern generation. *Physiol Rev* 76: 687-717.

Matsuyama K, Drew T (1997) Organisation of the projections from the precruciate cortex to the pontomedullary brainstem of the cat: a study using the anterograde tracer Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J. Comp. Neurol.* 389: 617-641.

Matsuyama K, Ohta Y, Mori S (1988) Ascending and descending projections of the nucleus reticularis gigantocellularis in the cat demonstrated by the anterograde neural tracer, Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L). *Brain Res.* 460: 124-141.

McCrea D (1986) Spinal cord circuitry and motor reflexes. In: *Exercise and sport sciences reviews* (Pandolf KB, ed), pp 105-141. New York.

McCrea DA, Pratt CA, Jordan LM (1980) Renshaw cell activity and recurrent effects on motoneurons during fictive locomotion. *J Neurophysiol* 44: 475-488.

McCrea DA, Shefchyk SJ, Stephens MJ, Pearson KG (1995) Disynaptic group I excitation of ankle extensor motoneurons during fictive locomotion in the cat. *J Physiol* 487: 527-539.

Miller S, Scott PD (1977) The spinal locomotor generator. *Exp Brain Res* 30: 387-403.

Mitani A, Ito K, Mitani Y, McCarley RW (1988a) Morphological and electrophysiological identification of gigantocellular tegmental field neurons with descending projections in the cat: I. Pons. *J Comp Neurol* 268: 527-545.

Mitani A, Ito K, Mitani Y, McCarley RW (1988b) Morphological and electrophysiological identification of gigantocellular tegmental field neurons with descending projections in the cat: II. Bulb. *J Comp Neurol* 274: 371-386.

Mori S, Nishimura N, Karakami C, Yamamura T, Aoki M (1978) Controlled locomotion in the mesencephalic cat: distribution of facilitatory and inhibitory regions within pontine tegmentum. *J Neurophysiol* 41: 1580-1591.

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 Res.* 505: 66-74.

Noga BR, Kettler J, Jordan LM (1988) Locomotion produced in mesencephalic cats by

injections of putative transmitter substances and antagonists into the medial reticular formation and the pontomedullary locomotor strip. *J Neurosci* 8: 2074-2086.

O'Donovan MJ, Pinter MJ, Dum RP, Burke RE (1982) Actions of FDL and FHL muscles in intact cats: functional dissociation between anatomical synergists. *J Neurophysiol* 47: 1126-1143.

Obata K (1977) Biochemistry and physiology of amino acid transmitters. In: *Handbook of physiology. The nervous system* (Kandel ER, ed), pp 625-650. Washington: American physiological society.

Orlovsky GN (1969) Spontaneous and induced locomotion of the thalamic cat. *Biophysics* 14: 1154-1162.

Orlovsky GN (1970) Work of the reticulo-spinal neurones during locomotion. *Biophysics* 15: 761-771.

Orlovsky GN (1972) The effect of different descending systems on flexor and extensor activity during locomotion. *Brain Res* 40: 359-371.

Pearson KG, Rossignol S (1991) Fictive motor patterns in chronic spinal cats. *J Neurophysiol* 66: 1874-1887.

Pearson KG, Ramirez JM, Jiang W (1992) Entrainment of the locomotor rhythm by group Ib afferents from ankle extensor muscles in spinal cats. *Exp Brain Res* 90: 557-566.

Pearson KG, Collins DF (1993) Reversal of the influence of group Ib afferents from plantaris on activity in medial gastrocnemius muscle during locomotor activity. *J Neurophysiol* 70: 1009-1017.

Pearson KG, Misiaszek JE, Fouad K (1998) Enhancement and resetting of locomotor activity by muscle afferents. In: *Neuronal mechanisms for generating locomotor activity* (Kiehn O, Harris-Warrick RM, Jordan LM, Hultborn H, Kudo N, eds), pp 203-215. New York: The New York Academy of Sciences.

Perreault MC, Angel MJ, Guertin P, McCrea DA (1995) Effects of stimulation of hindlimb flexor group II afferents during fictive locomotion in the cat. *J Physiol* 487: 211-220.

Perret C, Cabelguen J-M (1976) Central and reflex participation in the timing of locomotor activations of a bifunctional muscle, the semi-tendinosus, in the cat. *Brain Res* 106: 390-395.

Perret C (1976) Neural control of locomotion in the decorticate cat. In: *Neural control of locomotion* (Herman RM, Grillner S, Stein PSG, Stuart DG, eds), pp 587-615. New York: Plenum Press.

Perret C, Cabelguen J-M (1980) Main characteristics of the hindlimb locomotor cycle in the decorticate cat with special reference to bifunctional muscles. *Brain Res* 187: 333-352.

Perret C (1983) Centrally generated pattern of motoneuron activity during locomotion in the cat. In: Neural origin of rhythmic movements. Soc. Exp. Biol. Symp., 37: (Roberts A, Roberts BL, eds), pp 405-422. Cambridge: Cambridge University Press.

Petersen N, Christensen LO, Nielsen J (1998) The effect of transcranial magnetic stimulation on the soleus H reflex during human walking. J Physiol 513.2: 599-610.

Peterson BW, Anderson ME, Fillion M (1974) Responses of ponto-medullary reticular neurons to cortical, tectal and cutaneous stimuli. Exp Brain Res 21: 19-44.

Peterson BW, Maunz RA, Pitts NG, Mackel RG (1975) Patterns of projection and branching of reticulospinal neurons. Exp Brain Res 23: 333-351.

Peterson BW, Pitts NG, Fukushima K (1979) Reticulospinal connections with limb and axial motoneurons. Exp Brain Res 36: 1-20.

Philippon M (1905) L'autonomie et la centralisation dans le système nerveux des animaux. Trav Lab Physiol Inst Solvay Bruxelles 7: 1-208.

Pierrot-Deseilligny E, Bergego C, Katz R, Morin C (1981) Cutaneous depression of Ib reflex pathways to motoneurons in man. Exp Brain Res 42: 351-361.

Pierrot-Deseilligny E, Bergego C, Katz R (1982) Reversal in cutaneous control of Ib pathways during human voluntary contraction. *Brain Res* 233: 400-403.

Pompeiano O, Brodal A (1957) The origin of vestibulospinal fibres in the cat. *Arch Ital Biol* 95: 166-195.

Pratt CA, Jordan LM (1987) Ia inhibitory interneurons and Renshaw cells as contributors to the spinal mechanisms of fictive locomotion. *J Neurophysiol* 57: 56-71.

Pratt CA, Loeb GE (1991) Functionally complex muscles of the cat hindlimb. I. Patterns of activation across sartorius. *Exp Brain Res* 85: 243-256.

Pratt CA, Chanaud CM, Loeb GE (1991) Functionally complex muscles of the cat hindlimb. IV. Intramuscular distribution of movement command signals and cutaneous reflexes in broad, bifunctional thigh muscles. *Exp Brain Res* 85: 281-299.

Prochazka A, Trend P, Hulliger M, Vincent S (1989) Ensemble proprioceptive activity in the cat step cycle: towards a representative look-up chart. *Prog Brain Res* 80: 61-74.

Reese NB, Garcia-Rill E, Skinner RD (1995) The pedunculo-pontine nucleus - auditory input, arousal and pathophysiology. *Prog Neurobiol* 47: 105-135.

Rho MJ, Cabana T, Drew T (1997) Organization of the projections from the precruciate cortex to the pontomedullary reticular formation of the cat: A quantitative retrograde tracing study. *J Comp. Neurol.* 388: 228-249.

Romanes GJ (1951) The motor cell columns of the lumbo-sacral spinal cord of the cat. *J Comp Neurol* 117: 387-398.

Rossignol S, Bélanger M, Barbeau H, Drew T (1989) Assessment of locomotor functions in the adult chronic spinal cat. In: Conference proceedings: "Criteria for assessing recovery of function: behavioral methods" (Brown M, Goldberger ME, eds), pp 62-65. Springfield, N.J.: A.P.A.

Rossignol S (1996) Neural control of stereotypic limb movements. In: *Handbook of Physiology, Section 12. Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems* (Rowell LB, Sheperd JT, eds), pp 173-216. Oxford: American Physiological Society.

Rossignol S, Chau C, Brustein E, Giroux N, Bouyer L, Barbeau H, Reader T (1998) Pharmacological activation and modulation of the Central Pattern Generator for locomotion in the cat. In: *Neuronal mechanisms for generating locomotor activity* (Kiehn O, Harris-Warrick RM, Jordan LM, Hultborn H, Kudo N, eds), pp 346-359.

Russell DF, Zajac FE (1979) Effects of stimulating Deiter's nucleus and medial longitudinal fasciculus on the timing of the fictive locomotor rhythm induced in cats by DOPA. *Brain Res* 17: 588-592.

Ryall RW (1970) Renshaw cell mediated inhibition of Renshaw cells: patterns of excitation and inhibition from impulses in motor axon collaterals. *J Neurophysiol* 33: 257-270.

Scheibel ME, Scheibel AB (1966) Spinal motoneurons, interneurons and Renshaw cells. A Golgi study. *Arch Ital Biol* 104: 328-353.

Schmidt BJ, Hochman S, MacLean JN (1998) NMDA receptor-mediated oscillatory properties: potential role in rhythm generation in the mammalian spinal cord. In: *Neuronal mechanisms for generating locomotor activity* (Kiehn O, Harris-Warrick RM, Jordan LM, Hultborn H, Kudo N, eds), pp 189-202.

Schomburg ED, Steffens H (1996) Bistable characteristics of motoneurone activity during DOPA induced fictive locomotion in spinal cats. *Neurosci Res* 26: 47-56.

Schomburg ED, Petersen N, Barajon I, Hultborn H (1998) Flexor reflex afferents reset the step cycle during fictive locomotion in the cat. *Exp Brain Res* 122: 339-350.

Schubert M, Curt A, Jensen L, Dietz V (1997) Corticospinal input in human gait: modulation of magnetically evoked motor responses. *Exp Brain Res* 115: 234-246.

Severin FV (1970) The role of the gamma motor system in the activation of the extensor alpha motor neurones during controlled locomotion. *Biophysics* 15: 1138-1145.

Severin FV, Orlovsky GN, Shik ML (1967) Work of the muscle receptors during controlled locomotion. *Biophysics* 12: 575-586.

Shapovalov AI (1969) Post-tetanic potentiation of monosynaptic and disynaptic actions from supraspinal structures on lumbar motoneurons. *J Neurophysiol* 32: 948-959.

Shapovalov AI, Gurevitch NR (1970) Monosynaptic and disynaptic reticulospinal actions on lumbar motoneurons of the rat. *Brain Res* 21: 249-263.

Shefchyk S, McCrea D, Kriellaars DJ, Fortier P, Jordan LM (1990) Activity of interneurons within the L4 spinal segment of the cat during brainstem-evoked fictive locomotion. *Exp Brain Res* 80: 290-295.

Shefchyk SJ, Jell RM, Jordan LM (1984) Reversible cooling of the brainstem reveals areas required for mesencephalic locomotor region evoked treadmill locomotion. *Exp Brain Res* 56: 257-262.

Sherrington CS (1899) On the spinal animal. *Medico-Chirurgical Transactions* 82: 449-486.

Sherrington CS (1910) Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *J Physiol* 40: 28-121.

Shik ML, Severin FV, Orlovsky GN (1966) Control of walking and running by means of electrical stimulation of the mid-brain. *J Vestib Res* 11: 750-757.

Shik ML, Orlovsky GN, Severin FV (1968) Locomotion of the mesencephalic cat elicited by stimulation of the pyramids. *Biophysics* 13: 143-152.

Shurrager PS, Dykman RA (1951) Walking spinal carnivores. *J Comp Physiol Psychol* 44: 252-262.

Sirota MG, Shik ML (1973) The cat locomotion elicited through the electrode implanted in the midbrain. *Sech Physiol J U S S R* 59: 1314-1321.

Skinner RD, Rummel RS (1978) Monosynaptic inputs to lumbar interneurons from the lateral vestibulospinal tract and the medial longitudinal fasciculus. *Neurosci Lett* 10: 259-264.

Smith JL, Smith LA, Zernicke RF, Hoy M (1982) Locomotion in exercised and non-exercised cats cordotomized at two or twelve weeks of age. *Exp Neurol* 76: 393-413.

Smith JL, Chung SH, Zernicke RF (1993) Gait-related motor pattern and hindlimb kinetics for the cat trot and gallop. *Exp Brain Res* 94: 308-322.

Stephens MJ, Yang JF (1996) Short latency, non-reciprocal group I inhibition is reduced during walking in humans. *Brain Res* 743: 24-31.

Stephens, M. J., Misiaszek, J. E., Yang, J. F., and Pearson, K. G. (1998) Compensatory reactions at the ankle to disturbances at the torso during walking in humans. *Soc Neurosci Abstr* vol. 24 [838.13].

Suzuki SS, Siegel JM, Wu MF (1989) Role of pontomedullary reticular formation neurons in horizontal head movements: an ibotenic acid lesion study in the cat. *Brain Res* 484: 78-93.

Takakusaki K, Ohta Y, Mori S (1989) Single medullary reticulospinal neurons exert postsynaptic inhibitory effects via inhibitory interneurons upon alpha-motoneurons innervating cat hindlimb muscles. *Exp Brain Res* 74: 11-23.

Ten Bruggencate G, Burke RE, Lundberg A (1969) Interactions between the vestibulospinal tract, contralateral flexor reflex afferents and Ia afferents. *Brain Res* 14: 529-532.

Ten Bruggencate G, Lundberg A (1974) Facilitatory interaction in transmission to motoneurons from vestibulospinal fibres and contralateral primary afferents. *Exp Brain Res* 19: 248-270.

Ten Cate J (1939) Quelques observations sur la locomotion des chiens dont la moelle épinière est sectionnée transversalement. *Arch Neerl Physiol* 24: 476-485.

Ten Cate J (1962) Innervation of locomotor movements by the lumbosacral cord in birds and mammals. *J Exp Biol* 39: 239-242.

Tohyama M, Sakai K, Salvat D, Touret M, Jouvet M (1979) Spinal projections from the lower brain stem in the cat as demonstrated by the horseradish peroxidase technique. I. Origin of the reticulospinal tracts and their funicular trajectories. *Brain Res* 173: 383-403.

Tower SS (1936) Extrapyramidal action from the cat's cerebral cortex: motor and inhibitory. *Brain* 408-444.

Udo M, Kamei H, Matsukawa K and Tanaka K (1982) Interlimb coordination in the cat locomotion investigated with perturbation. II. Correlates in neuronal activity of Deiter's cells of decerebrate walking cats. *Expl. Brain Res.* 46: 438-447.

Udo M, Tanaka K and Horikawa J (1976) Cerebellar control of locomotion investigated in cats: discharges from Deiter's neurons, EMG and limb movements during local cooling of the cerebellar cortex. *Progr. Brain Res.* 44: 445-459.

Vanderhorst VGJM, Holstege G (1997) Organization of lumbosacral motoneuronal cell groups innervating hindlimb, pelvic floor, and axial muscles in the cat. *J Comp Neurol* 382: 46-76.

Viala D, Buser P (1971) Modalités d'obtention de rythmes locomoteurs chez le lapin spinal par traitements pharmacologiques (DOPA, 5-HTP, D-amphétamine). *Brain Res* 35: 151-165.

Wetzel MC, Stuart DG (1976) Ensemble characteristics of cat locomotion and its neural control. *Prog Neurobiol* 7: 1-98.

Whelan PJ, Hiebert GW, Pearson KG (1995a) Plasticity of the extensor group I pathway controlling the stance to swing transition in the cat. *J Neurophysiol* 74: 2782-2787.

Whelan PJ, Hiebert GW, Pearson KG (1995b) Stimulation of the group I extensor afferents prolongs the stance phase in walking cats. *Exp Brain Res* 103: 20-30.

Whelan PJ (1996) Control of locomotion in the decerebrate cat. *Prog Neurobiol* 49: 481-515.

Wiesendanger M (1981) The pyramidal tract: its structure and function. In: *Handbook of behavioral neurobiology*. Vol 5. Motor coordination (Towe AL, Luschei ES, eds), pp 401-491. New York: Plenum Press.

Wilson VJ, Yoshida M (1968) Vestibulospinal and reticulospinal effects on hindlimb, forelimb, and neck alpha motoneurons of the cat. *Proc Nat Acad Sci USA* 60: 836-840.

Wilson VJ, Peterson BW (1981) Vestibulospinal and reticulospinal systems. In: Handbook of Neurophysiology, Vol II, Part 1 (Brooks VB, ed), pp 667-702. Bethesda, Maryland: American Physiological Society.