



National Library
of Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services Branch

395 Wellington Street
Ottawa, Ontario
K1A 0N4

Bibliothèque nationale
du Canada

Direction des acquisitions et
des services bibliographiques

395, rue Wellington
Ottawa (Ontario)
K1A 0N4

Your file - Votre référence

Our file - Notre référence

NOTICE

The quality of this microform is heavily dependent upon the quality of the original thesis submitted for microfilming. Every effort has been made to ensure the highest quality of reproduction possible.

If pages are missing, contact the university which granted the degree.

Some pages may have indistinct print especially if the original pages were typed with a poor typewriter ribbon or if the university sent us an inferior photocopy.

Reproduction in full or in part of this microform is governed by the Canadian Copyright Act, R.S.C. 1970, c. C-30, and subsequent amendments.

AVIS

La qualité de cette microforme dépend grandement de la qualité de la thèse soumise au microfilmage. Nous avons tout fait pour assurer une qualité supérieure de reproduction.

S'il manque des pages, veuillez communiquer avec l'université qui a conféré le grade.

La qualité d'impression de certaines pages peut laisser à désirer, surtout si les pages originales ont été dactylographiées à l'aide d'un ruban usé ou si l'université nous a fait parvenir une photocopie de qualité inférieure.

La reproduction, même partielle, de cette microforme est soumise à la Loi canadienne sur le droit d'auteur, SRC 1970, c. C-30, et ses amendements subséquents.

Canada

Le système du renforcement diencéphalique dorsal
et de la substance grise centrale

Marie Paule Vachon

Thèse présentée à l'École des Études supérieures de l'Université d'Ottawa en vue
de l'obtention d'un Doctorat en Psychologie.

© Marie Paule Vachon, Ottawa, Canada, 1992



National Library
of Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services Branch

395 Wellington Street
Ottawa, Ontario
K1A 0N4

Bibliothèque nationale
du Canada

Direction des acquisitions et
des services bibliographiques

395, rue Wellington
Ottawa (Ontario)
K1A 0N4

Your file / Votre référence

Our file / Notre référence

The author has granted an irrevocable non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of his/her thesis by any means and in any form or format, making this thesis available to interested persons.

L'auteur a accordé une licence irrévocable et non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de sa thèse de quelque manière et sous quelque forme que ce soit pour mettre des exemplaires de cette thèse à la disposition des personnes intéressées.

The author retains ownership of the copyright in his/her thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without his/her permission.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège sa thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

ISBN 0-315-83844-2

Canada



UNIVERSITÉ D'OTTAWA
UNIVERSITY OF OTTAWA

À mon fils François-Soleil, à Marianne, à Bernadette, à Ida

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à l'édification de cet écrit scientifique. Mes pensées vont, tout d'abord, vers les membres de ma famille qui m'ont supportée tout au long de mon cheminement en me prodiguant leurs encouragements soutenus. Je songe en second lieu à mes collègues de laboratoire et d'espoir Judith, Claudie et Roberta qui ont écouté avec intérêt mes souvenirs d'artiste recyclée en chercheuse.

Je tiens à remercier particulièrement le Dr. Catherine Bielajew pour son appui et ses conseils précieux en matière de renforcement intracérébral de même que le Dr. William Staines, qui m'a initiée aux secrets des techniques immunocytochimiques, pour sa patience, sa disponibilité et ses conseils judicieux.

Finalement, c'est à mon directeur de thèse Elefthérios Miliareisis que j'adresse mes plus sincères remerciements pour sa disponibilité, son esprit critique et sa quête inlassable et ambitieuse de perfection et de rigueur. Toutes les personnes qui ont collaboré avec lui savent, qu'en sa compagnie, elles ont passé leur test T (pour Thérís bien sûr!).

Le système du renforcement diencéphalique dorsal
et de la substance grise centrale

RÉSUMÉ

Marie Paule Vachon.

Ottawa, 1992.

L'objectif de cet ouvrage était, premièrement, d'effectuer une étude anatomo-fonctionnelle du substrat nerveux responsable du renforcement intracérébral dans le diencéphale dorsal: nous avons, dans un premier temps, localisé les structures nerveuses supportant le comportement d'autostimulation et, dans un second temps, analysé le cycle d'excitabilité des fibres du renforcement de ces mêmes régions. Finalement, nous avons étudié les liens anatomiques entre le diencéphale dorsal et le noyau mésencéphalique du raphé dorsal.

Dans une première expérience, la topographie du système du renforcement intracérébral diencéphalique dorsal a été effectuée avec des rats mâles et femelles, en utilisant des électrodes mobiles et une technique psychophysique dont la fidélité et la validité ont été démontrées pour mesurer l'efficacité renforçante de la stimulation dans les structures testées. Les résultats nous ont conduit à formuler les conclusions suivantes:

A) Dans le diencéphale dorsal, les sites nerveux du renforcement sont principalement localisés dans les structures épithalamiques (habénula latérale, stria médullaris, faisceau rétroflexus) et dans certains noyaux thalamiques (médiodorsal, centromédian, rhomboïde, réunis). En effet, le comportement d'autostimulation n'a pu être induit que dans 24 % des 437 sites diencéphaliques et mésencéphaliques testés.

B) Dans la majorité des sites positifs, le seuil d'autostimulation se situait entre 20 et 40 pulsions par saive, indiquant une efficacité renforçante de la stimulation relativement faible par rapport aux sites du renforcement du faisceau médian télencéphalique ou du noyau mésencéphalique du raphé dorsal.

C) Une région médiane s'étendant de 2.0 à 2.5 mm postérieurement au bregma, et à moins de 0.6 mm de la ligne interhémisphérique, semble dépourvue de neurones du renforcement. Il en résulte que seule la partie postérieure des noyaux thalamiques réunis et centromédian contienne des neurones du renforcement. De plus, aucun comportement d'autostimulation intracérébrale n'a pu être induit dans les noyaux thalamiques paraventriculaire et gélatineux.

D) En combinant les informations topographiques que nous avons recueillies dans le diencéphale dorsal aux résultats obtenus dans les régions ventrales, un modèle multimodal du système du renforcement intracérébral impliquant au moins six faisceaux distincts et intégrés, interreliés chacun par au moins deux intégrateurs communs, a pu être extrapolé. Ce modèle théorique remet en question le concept de "fibres d'origine" et le remplace par celui de "circuits multiples intégrés et interreliés".

La deuxième expérience avait pour but d'étudier la courbe d'excitabilité des fibres du renforcement du diencéphale dorsal. L'utilisation de la méthode des périodes réfractaires a permis de mettre en évidence que, dans l'ensemble, les caractéristiques d'excitabilité des fibres diencéphaliques dorsales s'apparentent à celles recueillies dans le faisceau médian télencéphalique, dans l'aire tegmentale ventrale ou dans le raphé dorsal. Néanmoins, les fibres thalamiques seraient composées de populations plus lentes et hétérogènes dont les périodes réfractaires absolues pourraient s'allonger au-delà de 5 à 10 msec.

Dans la mesure où le système épithalamique est interrelié aux noyaux mésencéphaliques du raphé, nous avons, dans une **dernière étude-pilote**, exploré la possibilité que l'autostimulation du raphé dorsal soit due à l'activation des neurones sérotonergiques. Pour ce faire, nous avons testé les effets d'injection intra-raphé des neurotoxines acide iboténique et 5,7-dihydroxytryptamine, grâce à l'utilisation de chémitrodes. Les résultats conduisent à formuler les hypothèses suivantes:

- A) Le comportement d'autostimulation obtenu dans le raphé dorsal impliquerait une population de neurones locaux.
- B) L'effet biphasique des lésions iboténiques et monophasique des lésions de 5,7-dihydroxytryptamine laissent présumer que les neurones sérotonergiques pourraient être impliqués dans le système d'autostimulation du raphé dorsal.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE. ii
REMERCIEMENTS. iii
RÉSUMÉ. iv
INTRODUCTION 1

CHAPITRE I

RECENSION DE LA LITTÉRATURE, PROPOS MÉTHODOLOGIQUES ET EXPOSÉ ANATOMO-NEUROCHIMIQUE DES STRUCTURES DU DIENCÉPHALE DORSAL	
PROLOGUE	4
<i>En relisant Olds...</i>	4
<i>Fechner revu et réanimé...</i>	5
<i>Des recherches et des personnes: l'autostimulation dans le diencéphale dorsal</i>	7
LE DIENCÉPHALE DORSAL APPRIVOISÉ	13
A- L'épithalamus	14
<i>Le complexe habénulaire</i>	14
<i>Les afférences et efférences du complexe habénulaire</i>	15
<i>L'habénula latérale: afférences et efférences</i>	16
<i>L'habénula médiane: afférences et efférences</i>	18
<i>Le rôle du complexe habénulaire</i>	19
<i>Le faisceau habénulo-raphé</i>	19
B- Le thalamus	24
<i>Le thalamus en tout et en parties...</i>	25
<i>Le groupe nucléaire antérieur</i>	27
<i>Le groupe médiodorsal</i>	27
<i>Le complexe nucléaire ventral</i>	28
<i>Le groupe latéral</i>	29
<i>Le groupe postérieur</i>	30
<i>Le groupe intralaminaire</i>	30
<i>Les noyaux du groupe médian</i>	31
<i>Le noyau subparafasciculaire</i>	32
<i>Flux et reflux thalamiques-corticaux</i>	32
<i>Effluves thalamo-striatales</i>	33
<i>Afférences sous-corticales</i>	34
<i>Afférences corticales</i>	34
<i>Latéralisation</i>	34
<i>Cytoarchitecture du thalamus</i>	34
<i>L'organisation synaptique</i>	35
TRIPTYQUE NEUROCHIMIQUE	37
A- A propos à des neurotransmetteurs et des récepteurs du diencéphale dorsal...	37
<i>Petite histoire des grandes découvertes...</i>	39

B- Les neurotransmetteurs et les récepteurs diencéphaliques dorsaux racontés...	42
i) Les peptides des noyaux thalamiques	42
ii) Les peptides opioïdes et les récepteurs opiacés...	43
iii) Les monoamines des noyaux thalamiques...	44
iv) Et l'acétylcholine...	44
v) Puis vint l'épithalamus et son complexe habénulaire...	45
Et l'habénula latérale...	46
Sans oublier l'habénula médiane...	46
EN GUISE D'ÉPILOGUE	47

LISTE DES TABLEAUX DU CHAPITRE I

<i>Tableau I:</i> Afférences et efférences principales de l'habénula latérale.	17
<i>Tableau II:</i> Afférences et efférences principales de l'habénula médiane..	18
<i>Tableau III:</i> Afférences et efférences du noyau mésencéphalique du raphé dorsal.	21
<i>Tableau IV:</i> Présentation synoptique des groupes nucléaires du thalamus.	29

CHAPITRE II

TOPOGRAPHIE DES FIBRES DU RENFORCEMENT INTRACÉRÉBRAL DU DIENCÉPHALE DORSAL	48
EXPÉRIENCE 1	48
MÉTHODE	53
Sujets et technique opératoire	53
Coordonnées stéréotaxiques	53
Appareils et paramètres de stimulation	54
Entraînement à l'autostimulation sur le raphé	54
Topographie des substrats d'autostimulation diencéphaliques dorsaux	54
Examen post-mortem des sites stimulés	55
Traitement statistique	56
RÉSULTATS ET DISCUSSION	57
Résultats topographiques et efficacité renforçante de la stimulation	73
Résumé analytique des résultats de tous les sites combinés	179
DISCUSSION	186
Anatomie des éléments nerveux impliqués dans le renforcement intracérébral	187

A) Le télencéphale postérieur	187
B) Le diencéphale dorsal rostral	188
C) Le diencéphale dorsal central	190
D) Le diencéphale dorsal caudal	196
E) Le mésencéphale dorsal antérieur	199
DISCUSSION GÉNÉRALE.	199
CONCLUSION.	208

LISTE DES FIGURES DU CHAPITRE II

<i>Figure 1:</i> A) & B) Coupes coronales rostro-caudales représentant l'étendue de la région du diencéphale dorsal étudiée dans l'expérience I	50
<i>Figure 2:</i> A) Nombre de sites cérébraux en fonction du seuil de la fréquence au point d'inflexion. B) Répartition des sites cérébraux diencéphaliques dorsaux et aux autres (diencéphaliques ventraux et tegmentaux) en fonction du seuil de la fréquence au point d'inflexion	61
<i>Figure 3:</i> A) B) et C) Taux asymptotiques en fonction du seuil de la fréquence au point d'inflexion (X _i) pour les 106 sites d'autostimulation de l'expérience topographique du diencéphale dorsal	63
<i>Figure 4 A, B, C:</i> Fonctions Taux/Fréquence représentatives chez le sujet S10	65
<i>Figures 5:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 97. B) Fonctions T/F	74
<i>Figure 6:</i> Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 100	78
<i>Figure 7:</i> Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez les sujets 38 et 106	80
<i>Figure 8:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 86. B) Fonctions T/F	83
<i>Figure 9:</i> Efficacité renforçante de la stimulation pour chacun des sites cérébraux testés chez le sujet 60, 80 et 88	88
<i>Figures 10:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 107. B) & C) Fonctions T/F	91
<i>Figures 11:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 64. B) Fonctions T/F	97
<i>Figures 12:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 72. B) Fonctions T/F	102
<i>Figures 13:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 126. B) Fonctions T/F	107
<i>Figure 14:</i> Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez les sujets 64, 72 et 126.	111

<i>Figures 15:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 10. B) Fonctions T/F	114
<i>Figure 16:</i> Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez les sujets 11 et 128	119
<i>Figures 17:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 30. B) Fonctions T/F	122
<i>Figure 18:</i> Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez les sujets 10, 11, 30 et 128	125
<i>Figure 19:</i> Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez les sujets 16, 40 et 46	128
<i>Figures 20:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 23. B) Fonctions T/F	131
<i>Figures 21:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 39. B) Fonctions T/F	134
<i>Figures 22:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 40. B) Fonctions T/F	138
<i>Figures 23:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 46. B) Fonctions T/F	141
<i>Figure 24:</i> Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez les sujets 23, 39 et 71	145
<i>Figure 25:</i> Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez les sujets 14 et 51	149
<i>Figures 26:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 24. B) Fonctions T/F	152
<i>Figures 27:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 48. B) Fonctions T/F	156
<i>Figure 28:</i> Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez les sujets 14, 24, 48 et 51.	159
<i>Figure 29:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 79. B) Fonctions T/F	162
<i>Figures 30:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 26. B) Fonctions T/F	166
<i>Figure 31:</i> A) Efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet 104. B) Fonctions T/F	170
<i>Figure 32:</i> Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez les sujets 26 et 104	173
<i>Figures 33:</i> A) Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation en fonction de l'emplacement de l'électrode chez les sujets 77 et 131. B) Fonctions T/F recueillies chez le sujet 77	175
<i>Figures 34 A, B, C:</i> Représentation schématique sur un plan antéro-postérieur des données topographiques obtenues par l'ensemble des 14 électrodes médianes et des 17 électrodes latérales utilisées dans cette expérience	180
<i>Figure 35:</i> Modèle proposé pour les multiples faisceaux du renforcement	192

<i>Figure 36:</i> Nombre de sites diencephaliques dorsaux d'autostimulation en fonction du seuil de la fréquence.	201
<i>Figure 37:</i> Nombre des autres sites d'autostimulation en fonction du seuil de la fréquence.	204
<i>Figure 38:</i> Seuil médian de fréquence en fonction de la distance millimétrique du bregma.	206

LISTE DES TABLEAUX DU CHAPITRE II

TABLEAU V

TOPOGRAPHIE DU DIENCÉPHALE DORSAL: NUMÉRO DU SUJET, SEXE, COORDONNÉES HISTOLOGIQUES, SITES TESTÉS TOTAUX, SITES POSITIFS, N° DES PLANCHES TOPOGRAPHIQUES (TOPO) ET DES FIGURES DES FONCTIONS T/F (F T/F)	58
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

TABLEAU VI

LISTE DES ABRÉVIATIONS DES STRUCTURES NERVEUSES IDENTIFIÉES SUR LES COUPES CORONALES	70
---------------------------------------------------------------------------------------------------	----

CHAPITRE III

CARACTÉRISTIQUES PHYSIOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES DES NEURONES DU RENFORCEMENT DU DIENCÉPHALE DORSAL	210
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

EXPÉRIENCE II	210
MÉTHODE	215
<i>Sujets et techniques opératoire.</i>	215
<i>Coordonnées stéréotaxiques.</i>	215
<i>Appareils et paramètres de stimulation.</i>	215
<i>Examen post-mortem</i>	215
<i>Détermination de courbe d'excitabilité</i>	216
<i>Calcul du pourcentage de l'efficacité</i>	217
RÉSULTATS ET DISCUSSION	218
<i>Le diencephale rostral.</i>	218
<i>Le diencephale central.</i>	221
<i>Le diencephale caudal.</i>	231a
DISCUSSION	245a
DISCUSSION GÉNÉRALE.	247

LISTE DES FIGURES DU CHAPITRE III

<i>Figure 39:</i> Efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles CT. Résultats obtenus aux sites 6, 7 et 8 chez le sujet 97.	219
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

<i>Figure 40:</i> Efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles CT. Résultats obtenus aux sites 10, 14 et 15 du sujet 64.	222
<i>Figure 41:</i> A) Efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles CT. Résultats obtenus aux sites 4, 5, 10 et 12 du sujet 72. B) Comparaison entre les résultats obtenus aux sites 4, 5, 10 et 12 du sujet 72.	225
<i>Figure 42:</i> Pourcentage de l'efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles CT. Résultats obtenus aux sites 4, 2 et 8 chez les sujets 30, 39 et 46 respectivement.	230
<i>Figure 43:</i> Comparaison entre les courbes d'excitabilité des sujets 64 (site 14), 72 (site 12) et 46 (site 8) toutes recueillies dans le noyau dorsomédian.	232
<i>Figure 44:</i> Efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles CT. Résultats obtenus aux sites 16 et 17 chez le sujet 79.	234
<i>Figure 45:</i> Pourcentage de l'efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles CT. Résultats obtenus au site 15 chez le sujet 26 dans deux conditions différentes soit a) $C=T=200 \mu A$ et b) $C>T$, où $C=200\mu A$ et $T=143 \mu A$ et aux sites 16 et 17 à $C>T$. La localisation des sites est représentée sur la coupe coronale apparaissant à gauche des graphiques.	236
<i>Figure 46:</i> A) Pourcentage de l'efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles CT. Résultats obtenus aux sites 10, 11, 12 et 13 chez le sujet 104; B) Comparaison entre les courbes du sujet 104; C) Comparaison entre les courbes des sujets 26 et 104 recueillies dans le faisceau tegmental	239
<i>Figure 47:</i> Pourcentage de l'efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles CT. Résultats obtenus aux sites 16 et 17 chez le sujet 79.	244

CHAPITRE IV

UTILISATION DE CHÉMITRODES POUR MESURER L'EFFET DE LÉSIONS CHIMIQUES SUR LE SUBSTRAT DU RENFORCEMENT INTRACÉRÉBRAL DU NOYAU MÉSENCÉPHALIQUE DU RAPHE DORSAL	250
EXPÉRIENCE III	250
<i>Les neurotoxines.</i>	251
MÉTHODE	255
<i>Sujets et coordonnées stéréotaxiques.</i>	255
<i>Appareillage et injection.</i>	256
<i>Les chémitrodes.</i>	256
<i>Les injections.</i>	257
i) <i>L'acide iboténique.</i>	257
ii) <i>La 5,7-dihydroxytryptamine.</i>	257
<i>La procédure d'injection intra-raphé.</i>	257
<i>Traitement du tissu cérébral</i>	258
<i>Appareils et paramètres de stimulation.</i>	258
<i>Procédure expérimentale.</i>	259
<i>Détermination du comportement d'autostimulation de base</i>	259
<i>Détermination du comportement post-injection.</i>	259

<i>Contrôles histologiques</i>	259
<i>Traitement statistique</i>	260
RÉSULTATS	260
<i>Résultats des groupes A et B (injections à l'acide iboténique et véhicule).</i>	261
<i>Résultats des groupes C et D (injections à la 5,7-dihydroxytryptamine).</i>	289
DISCUSSION	310
<i>Les effets de l'acide iboténique.</i>	310
<i>Les effets de la 5,7-dihydroxytryptamine.</i>	318
CONCLUSION.	320

LISTE DES FIGURES DU CHAPITRE IV

Figure 48: A) Fonctions taux/fréquence du sujet 142 pré et post-injection iboténique dans la région du raphé dorsal. B) & C) Coupes histologiques	262
Figure 49: A) Fonctions taux/fréquence du sujet 154 pré et post-injection iboténique dans la région du raphé dorsal. B) & C) Coupes histologiques	266
Figure 50: A) Fonctions taux/fréquence du sujet 155 pré et post-injection iboténique dans la région du raphé dorsal. B) & C) Coupes histologiques	272
Figure 51: A) Fonctions taux/fréquence du sujet 156 pré et post-injection iboténique dans la région du raphé dorsal. B) & C) Coupes histologiques	276
Figure 52: A) Fonctions taux/fréquence du sujet 157 pré et post-injection iboténique dans la région du raphé dorsal. B) & C) Coupes histologiques	281
Figure 53: A) Fonctions taux/fréquence du sujet 178 pré et post-injection iboténique dans la région du raphé dorsal. B) & C) Coupes histologiques	285
Figures 54 & 55: A) et B) Fonctions taux/fréquence des sujets 162 et 163 pré et post- injection véhicule iboténique dans la région du raphé dorsal.	290
Figure 56: A) Fonctions taux/fréquence du sujet 170 pré et post-injection 5,7-DHT dans la région du raphé dorsal. B) & C) Coupes histologiques.	294
Figure 57: A) Fonctions taux/fréquence du sujet 174 pré et post-injection 5,7-DHT dans la région du raphé dorsal. B) & C) Coupes histologiques.	298
Figure 58: A) Fonctions taux/fréquence du sujet 188 pré et post-injection 5,7-DHT dans la région du raphé dorsal. B) & C) Coupes histologiques.	303
Figures 59 & 60: A) et B) Fonctions taux/fréquence des sujets 179 et 187 pré et post- injection 5,7-DHT dans la région du raphé dorsal.	307
Figures 61 & 62: Résumé synoptique des graphiques de dérive logarithmique pour tous les sujets iboténiques et 5,7-DHT.	311
RÉFÉRENCES.	322

INTRODUCTION

Depuis la découverte, en 1954, du comportement d'autostimulation intracérébrale par James Olds et Peter Milner, ce phénomène n'a cessé de susciter l'intérêt des scientifiques. Près de quarante ans de recherches n'ont toutefois pas encore permis de résoudre l'énigme entourant ce comportement spectaculaire aux composantes motivationnelles, mnémoniques et renforçantes.

Le présent ouvrage s'inscrit dans la foulée des recherches amorcées en autostimulation intracérébrale dans les dernières années. Il tentera de résoudre diverses questions anatomofonctionnelles relatives au substrat nerveux du comportement d'autostimulation intracérébrale dans la région du diencephale dorsal, puis, dans un deuxième temps, de jeter quelque lumière sur le substrat du renforcement du noyau mésencéphalique du raphé dorsal, en lien étroit avec les régions diencephaliques dorsales.

Dans un premier chapitre, nous effectuerons une recension des données topographiques existantes relatives au comportement d'autostimulation dans le diencephale dorsal. Nous ferons ensuite une description détaillée des structures diencephaliques et de leur morphologie. Finalement, nous parlerons des évidences anatomiques relatives à un faisceau nerveux mésencéphalo-diencephalique. Les hypothèses entourant l'organisation synaptique du faisceau habénulo-raphé seront également commentées.

Au chapitre second, nous exposerons la conduite et les données d'une première expérience ayant pour but la localisation des sites d'autostimulation du diencephale dorsal. Cette étude a été motivée par la rareté de données topographiques concernant cette région. L'expérience sera effectuée en combinant l'emploi d'électrodes mobiles et la méthode psychophysique de la dérive des fonctions. Il a été bien démontré (Miliaressis, Rompré, &

Durivage, 1982; Rompré, 1983; Rompré, & Miliaressis, 1985) que cette procédure permet une approximation satisfaisante de la densité relative des fibres du comportement, avec une bonne résolution anatomique.

L'objectif de la seconde expérience, exposée au troisième chapitre, sera de déterminer si les propriétés d'excitabilité des fibres diencéphaliques dorsales de l'autostimulation sont semblables à celles des fibres mésencéphaliques (Rompré, & Miliaressis, 1987) ou diencéphaliques ventrales mieux connues (Bielajew, Jordan, Ferme-Enright & Shizgal, 1981; Bielajew, & Shizgal, 1982).

Dans le dernier chapitre, nous décrivons la première phase d'une expérience visant à étudier les liens possibles entre le substrat d'autostimulation diencéphalique dorsal et le noyau mésencéphalique du raphé dorsal. L'existence de liens anatomiques mésencéphalo-diencéphaliques a fait l'objet de nombreuses confirmations expérimentales par diverses techniques autoradiographiques et de retracement neuronal (Aghajanian, & Wang, 1977; Akagi, & Powell, 1968; Herkenham, & Nauta, 1977, 1979; Kalén, 1988; Kalén, Pritzel, Nieoulon, & Wilkund, 1986; Motohashi, MacKenzie, & Scatton, 1986; Nakajima, 1984; Nishikawa, & Scatton, 1985; Park, 1987; Phillipson, & Griffith, 1980; Skagerberg, Lindvall, & Björklund, 1984; Sutherland, 1982; Vachon, Staines, & Miliaressis, 1990; Wang, & Aghajanian, 1977). L'existence de liens aussi étroits entre l'une des zones d'autostimulation les plus renforçante du cerveau et la région épithalamique fait surgir la question du rôle éventuel du raphé dorsal dans le renforcement diencéphalique dorsal. Cette question implique plusieurs phases expérimentales à long terme dont cette phase-pilote constitue la pierre angulaire. Grâce à l'utilisation de chémitrodes (une combinaison de canule d'injection et d'électrode de stimulation), il nous a été

possible d'évaluer le comportement d'autostimulation avant et après l'injection de neurotoxines au site-même de stimulation. Les neurotoxines utilisées sont l'acide iboténique (qui détruit les corps cellulaires des neurones tout en épargnant présumément les fibres de passage) et la 5,7-dihydroxytryptamine (qui détruit les neurones sérotonergiques). C'est, à notre connaissance, la première fois que des chémitrodes sont utilisées dans ce but.

Les chapitres 2, 3 et 4 renfermeront une section méthodologique, une présentation des résultats et une discussion. Chaque exposé se terminera par une discussion générale et par une conclusion.

Ce travail a donc plusieurs objectifs: localiser dans la région du diencéphale dorsal les fibres nerveuses responsables du renforcement intracérébral, identifier certaines de leurs propriétés d'excitabilité et tenter d'analyser les constituantes du substrat du renforcement du noyau mésencéphalique du raphé dorsal.

RECENSION DE LA LITTÉRATURE, PROPOS MÉTHODOLOGIQUES
ET EXPOSÉ ANATOMO-NEUROCHIMIQUE
DES STRUCTURES DU DIENCÉPHALE DORSAL

PROLOGUE

En relisant Olds...

Dans le domaine du renforcement intracérébral, les chercheurs de la première décennie s'attardèrent d'abord à délimiter les régions du cerveau supportant le comportement d'autostimulation intracérébrale et à étudier ce comportement chez plusieurs espèces de mammifères incluant les humains (Bishop, Elder, & Heath, 1963; Bursten, & Delgado, 1958; Olds, 1956a, 1958c, 1976; Olds, & Milner, 1954; Olds, & Olds, 1963; Olds, Travis, & Schwing, 1960; Roberts, 1958; Valenstein, Cox, & Kakolewski, 1968). C'est à la suite de ces recherches que le faisceau médian télencéphalique émergea comme la zone la plus renforçante du cerveau. Par la suite, les recherches tentèrent d'établir si le comportement d'autostimulation intracérébrale avait les mêmes caractéristiques que les comportements dirigés engendrés par des besoins naturels (faim, soif, reproduction de l'espèce) et si le renforcement produit par la stimulation électrique avait des propriétés similaires aux renforçateurs naturels (Olds, 1956b, 1958a, 1958b). Enfin, les études sur les faisceaux aminergiques, entreprises à la même époque, mirent en lumière une concordance frappante entre ceux-ci et les régions de l'autostimulation. Cette concordance a contribué à l'émergence de l'hypothèse que les neurones catécholaminergiques pourraient être des neurones du renforcement (Olds, 1976). Néanmoins, Olds ne partageait pas entièrement cette idée. En relisant ses propos, on constate à quel point sa compréhension du phénomène de l'autostimulation intracérébrale demeure encore très actuelle. Si on sait, à présent, que les neurones catécholaminergiques ne sont pas des neurones du renforcement et qu'ils joueraient plutôt un rôle modulateur (Gallistel, 1983), on ignore toujours

quel(s) neurotransmetteur(s) sont directement impliqués dans le comportement d'autostimulation intracérébrale. Présentement, on cherche à circonscrire les cellules d'origine des faisceaux du renforcement intracérébral comme si elles devaient porter en elles la clef du mystère. Or, il apparaît de plus en plus évident que (1) le comportement d'autostimulation intracérébrale subsume le substrat qui le sous-tend et sans lequel, pourtant, il ne pourrait se manifester et que (2) le comportement d'autostimulation intracérébrale peut exister sans se manifester, ce qui laisse supposer non seulement qu'un même faisceau pourrait jouer plusieurs rôles dépendamment des paramètres, tant quantitatifs que qualitatifs, auxquels il serait soumis (Gettng, 1989), mais encore qu'un faisceau pourrait être présent sans être détecté (Rompré, 1983). Les expériences topographiques que nous avons effectuées dans le diencephale dorsal semblent appuyer cette hypothèse.

Fechner revu et réanimé...

Au début des années soixante, Hodos et Valenstein (1962) questionnèrent vigoureusement les méthodes de mesure du comportement d'autostimulation intracérébrale en soutenant que le taux d'appuis au levier ne pouvait être une mesure adéquate de l'efficacité renforçante de la stimulation électrique. L'argumentation était basée sur le fait que la stimulation électrique pouvait avoir des effets renforçants et aversifs en fonction du site d'implantation ou de la durée de la stimulation. Par conséquent, un faible taux d'appuis au levier, tel que mesuré par exemple dans les régions septales par comparaison aux régions hypothalamiques, ne devait pas être interprété comme une "absence" ou une "diminution de la valeur renforçante" de la stimulation mais plutôt comme impliquant la présence d'éléments modifiant la perception de la valeur renforçante de la stimulation (Valenstein, 1964). L'utilisation de la dérive des fonctions

psychométriques (curve-shift) dont les racines peuvent être retracées dans les recherches fechnériennes (Fechner, 1866, réédition 1966) permettrait, tout au moins en partie, de solutionner ce problème. C'est à Edmonds, Bubis, Stellar et Gallistel (Edmonds, & Gallistel, 1974; Edmonds, Stellar, & Gallistel, 1974; Gallistel, Stellar, & Bubis, 1974) que l'on doit l'adaptation de cette méthode à l'autostimulation intracérébrale. Brièvement, cette méthode de mesure indirecte repose sur l'évaluation de la performance de base d'un sujet au levier d'où l'on infère un critère comportemental. Pour effectuer cette évaluation, on présente au sujet des salves de pulsions électriques, d'une durée et d'une intensité fixe, dont seul le nombre de pulsions par salve est varié de manière ascendante puis descendante. On calcule ensuite la moyenne des taux d'appuis effectués par l'animal pour chaque nombre de pulsions présenté. C'est ce que l'on nomme la fonction taux/fréquence (**fonction T/F**). Cette technique permet de mesurer, entre autre, le seuil comportemental inférieur ou θ_0 (i.e. le nombre de pulsions électriques n'élicitant aucun appui au levier) et le seuil comportemental supérieur ou **asymptote** (i.e. le nombre de pulsions élicitant le nombre maximal d'appuis au levier). Le critère comportemental peut être celui qui correspond à 37% (**M37**), 50% (**M50**) ou à 75% (**M75**) de la performance maximale du sujet, ou à tout autre pourcentage jugé pertinent pour l'expérience en cours. Généralement, toutefois, les **M37**, **M50** et **M75** sont les plus utilisés, le **M37** s'étant avéré l'une des mesures les plus fiables (Coulombe & Milaressis, 1987). Graphiquement, le comportement de base du sujet se résume en une courbe posant le taux d'appuis au levier en fonction du nombre de pulsions d'une salve de stimuli électriques. Une fois posée, cette fonction paramétrique, nommée fonction taux/fréquence (**fonction T/F**), permet d'extraire la mesure indépendante (ou critère comportemental) que l'on veut soumettre à diverses

manipulations expérimentales et d'analyser les facteurs qui peuvent la maintenir ou l'affecter (pour plus de détails sur la validité et la fiabilité de cette méthode et l'importance du choix des paramètres, prière de consulter Rompré, 1983, chapitre I; Miliaressis et al., 1982). C'est à partir de la dérive latérale (vers la gauche ou vers la droite) de cette fonction sur l'axe des X, engendrée par des manipulations expérimentales, que l'on peut tirer des conclusions. La magnitude de la dérive est inférée à partir de la modification, en plus ou en moins, de la fréquence nécessaire pour maintenir le critère de performance prédéterminé.

Cette technique de mesure, combinée à des instruments de stimulation plus perfectionnés (électrodes mobiles et générateurs de pulsions cathodales, Miliaressis, 1981a; Miliaressis et al., 1982; Miliaressis, Rompré, Laviolette, & Coulombe, 1986; Mundl, 1980), a permis aux chercheurs des années quatre-vingt de découvrir que des régions du cerveau, en dehors du faisceau médian télencéphalique, étaient le siège d'un comportement d'autostimulation puissant (Rompré, & Miliaressis, 1985; Kane, Coulombe, & Miliaressis, 1991). Durant la même période, certaines caractéristiques électrophysiologiques et fonctionnelles des fibres du renforcement (périodes réfractaires, degré d'intégration, vitesse de conduction, direction ascendante ou descendante des faisceaux nerveux, excitabilité neuronale et sommation temporelle des neurones du renforcement) ont été mesurées. Ainsi, des expériences de collision et de sommation entre deux sites nerveux établirent que certaines parties du faisceau médian télencéphalique étaient reliées, ou que des sites non reliés contribuaient néanmoins à un intégrateur commun lorsque stimulés de manière concomitante (Bielajew, Jordan, Ferme-Enright,

& Shizgal, 1981; Bielajew, Lapointe, Kiss, & Shizgal, 1982; Bielajew, & Shizgal, 1982; Bielajew, & Shizgal, 1986; Durivage, & Miliareassis, 1987; Gratton, & Wise, 1988; Miliareassis, 1981b; Miliareassis, & Malette, 1987; Miliareassis, & Rompré, 1980, 1987; Rompré, & Miliareassis, 1980, 1987; Schenk, & Shizgal, 1982; Shizgal, Bielajew, Corbett, Skelton, & Yeomans, 1980; Yeomans, 1975, 1979; Yeomans, Matthews, Hawkins, Bellman, & Doppelt, 1979). Enfin, des expériences topographiques permirent d'effectuer une cartographie encore plus précise des faisceaux du renforcement protubérentiels (Rompré, 1983; Rompré, & Miliareassis, 1985) et amygdaliens (Kane, Coulombe, & Miliareassis, 1991).

En résumé, l'amélioration des techniques de mesure du comportement d'autostimulation, intracérébrale, l'utilisation d'électrodes mobiles et de pulsions cathodales ont permis d'effectuer des topographies plus précises des fibres du renforcement et de délimiter plus efficacement la direction, l'orientation, la jonction des noyaux et des faisceaux du renforcement. On sait à présent, par exemple, que les noyaux mésencéphaliques du raphé se classent parmi les sites cérébraux où la valeur renforçante de la stimulation est la plus élevée (Rompré, & Miliareassis, 1985).

Des recherches et des personnes: l'autostimulation dans le diencéphale dorsal...

Les premières recherches topographiques en autostimulation intracérébrale furent effectuées par Olds (Olds, 1956a, 1958c; Olds, & Milner, 1954; Olds, & Olds, 1963) qui procéda à la topographie de la majorité des régions cérébrales à l'aide d'électrodes fixes bipolaires. Les résultats de ses recherches laissèrent supposer que la stimulation électrique provoquait des comportements appétitifs dans certaines régions cérébrales (commissure antérieure, faisceau médian télencéphalique) tandis qu'elle entraînait des comportements aversifs

dans de nombreux autres sites dont le mésencéphale, le tegmentum dorsomédian, le ruban médian et le thalamus dorso-médian. Olds nota également que, dans l'hypothalamus médian, la durée de la salve semblait être le déterminant majeur de l'effet renforçant de la stimulation, des salves brèves et de faible intensité conduisant généralement à un renforcement positif tandis que des salves longues et de forte intensité entraînaient un comportement d'évitement. Dans leur volumineuse analyse des comportements d'approche-fuite dans le diencéphale chez le rat, Olds et Olds (1963) rapportèrent plus spécifiquement que, parmi les sites épithalamiques et thalamiques supportant le comportement d'autostimulation, on retrouvait, entre autres, la stria médullaris (avec un taux d'appuis plus élevé dans sa partie antérieure que postérieure), les noyaux habénulaires, les noyaux thalamiques antérieurs et médians, dont les noyaux médiodorsal, parafasciculaire et paraventriculaire. Dans ces sites d'autostimulation le taux d'appuis variait entre 20 et 280 par 8 minutes, le taux le plus bas ayant été mesuré dans les noyaux habénulaire latéral et médiodorsal et le plus élevé dans la stria médullaris antérieure. Néanmoins, selon leurs résultats, tous les sites diencéphaliques dorsaux cartographiés, exception faite de la stria médullaris, avaient une plus forte propensité à engendrer des comportements de fuite que des comportements d'autostimulation. C'est en se basant sur ces résultats que ces auteurs avaient conclu qu'"il n'y avait presque aucun comportement d'approche dans le thalamus". Dans l'article de 1963, Olds soulevait cependant un point d'interrogation concernant la stimulation électrique des régions thalamiques: à savoir que des électrodes placées dans les noyaux thalamiques antérieurs et intralaminaires avaient résulté en du renforcement positif dans ses recherches précédentes (Olds, 1956a; Olds et al., 1960) alors que la recherche de 1963 conduisait à du renforcement négatif. Les résultats de notre topographie apportent, croyons-

nous, une réponse à cette question (voir la discussion du Chapitre I).

Quelques années plus tard, Cooper et Taylor (1967) ont trouvé des sites d'autostimulation dans les noyaux des groupes médians et intralaminaires tels que médiadorsal, centromédian, rhomboïde, réuniens et parafasciculaire. Ils ont qualifié la zone thalamique périventriculaire de site mixte d'autostimulation/douleur. Ils ont finalement rapporté que, dans la majorité des sites testés, la stimulation était accompagnée de mouvements moteurs, de comportement d'approche-fuite, de douleur et de frayeur (manifestée par des cris).

Une quinzaine d'année plus tard, l'étude topographique des sites d'autostimulation du thalamus de Clavier et Gerfen (1982) a confirmé la présence du comportement d'autostimulation dans les noyaux des groupes médian, intralaminaire, ventromédian, ventrobasal, ventrolatéral, antérieur et postérieur. Plus spécifiquement, le comportement d'autostimulation a été trouvé dans les noyaux médiadorsal, centromédian, parafasciculaire, paracentral, latéral central, rhomboïde, paraténial et paraventriculaire. Les sites négatifs répertoriés incluaient, entre autres, les noyaux gélatineux, latérodorsal, postérieur latéral et réticulaire. Finalement ces auteurs ont rapporté que le courant moyen nécessaire pour induire le comportement d'autostimulation était approximativement de 45 μA , RMS et qu'en règle générale les scores d'autostimulation étaient plus élevés à mesure que les électrodes s'approchaient de la ligne médiane.

Presqu'à la même époque, Sutherland et Nakajima (1981) se sont concentrés sur la topographie des fibres du renforcement du complexe épithalamique. Ils ont démontré que la majorité des électrodes retrouvés dans les noyaux habénulaires (médian et latéral) ou dans le faisceau rétroflexus supportaient le comportement d'autostimulation tandis que la stimulation de

structures thalamiques adjacentes (telles que les noyaux paraventriculaire, parafasciculaire ou médiodorsal) demeurait généralement négative. Ils ont rapportés que le taux d'appuis au levier était relativement bas (entre 5 et 32 appuis/min) avec des intensités de courant variant entre 50 μA et 200 μA mais que ce taux avait tendance à être plus élevé dans les structures habénulaires antérieures comparativement aux structures habénulaires postérieures. Cependant leur technique de mesure ne leur permettait pas de spécifier le seuil d'efficacité de la stimulation. Ils ont néanmoins précisé que l'acquisition du comportement d'autostimulation nécessitait environ 12 heures et qu'une fois acquis, ce comportement demeurait lent et stable, qu'il ne nécessitait pas d'amorçage mais était fréquemment accompagné de composantes motrices ou épileptiques telles qu'une immobilité post-stimulation. Signalons, finalement, que selon leurs observations, l'intensité de la pulsion ne semblait pas affecter le taux d'appuis au levier.

Sutherland et Nakajima (1981) ont également examiné les effets, sur le comportement d'autostimulation habénulaire, de lésions électrolytiques effectuées dans diverses structures efférentes au complexe habénulaire. Le résultat de cette procédure fut qu'une lésion ipsilatérale du faisceau médian télencéphalique antérieur (aire préoptique) augmentait le taux d'appuis dans l'habénula latérale tandis qu'une lésion habénulaire ipsilatérale augmentait le taux d'appuis dans le faisceau médian télencéphalique. À l'opposé, une lésion du noyau mésencéphalique raphé médian produisait une diminution importante de l'autostimulation dans l'habénula latérale tandis qu'une lésion de l'habénula latérale n'avait aucun effet sur le comportement d'autostimulation mesuré dans les noyaux mésencéphaliques du raphé. À partir de ces résultats, Nakajima et Sutherland ont postulé: (1) que le complexe habénulaire participait à l'apparition du comportement d'autostimulation; (2) qu'une relation antagoniste inhibitrice devait exister entre

les systèmes nerveux produisant les effets renforçants dans le faisceau médian télencéphalique et ceux du complexe habénulaire; (3) et que l'autostimulation du complexe habénulaire devait être indépendante de l'activation du faisceau médian télencéphalique. Ils ont mentionné que puisque la lésion du raphé n'avait pas fait disparaître totalement le comportement d'autostimulation dans l'habénula latérale, cela pouvait suggérer que d'autres afférences du complexe habénulaire participaient également à l'autostimulation dans ce complexe.

Dans une recherche subséquente, Nakajima (1984) chercha à déterminer si l'effet renforçant de la stimulation habénulaire pouvait être induit par les neurones sérotonergiques du raphé, plus particulièrement ceux du raphé médian. Pour tester son hypothèse, il fit des injections intrapéritonéales de métergoline, un bloqueur des récepteurs 5-HT, chez des sujets ayant appris à s'autostimuler dans l'habénula latérale, l'hypothalamus latéral ou le raphé médian. La métergoline supprima l'autostimulation dans l'habénula latérale et dans le raphé médian tandis que l'effet fut modéré dans l'hypothalamus latéral. En se basant sur ces résultats, Nakajima conclut que l'effet renforçant des neurones du complexe habénulaire était probablement médié par les neurones sérotonergiques.

Plus récemment, la recherche de Bielajew et Fouriez (1985) s'est concentrée sur la mesure des cycles d'excitabilité des neurones d'autostimulation du noyau thalamique médiodorsal. Cette étude est particulièrement pertinente parce qu'elle est la seule à avoir utilisé une approche psychophysique. Comme leurs prédécesseurs, ils ont rapporté que l'acquisition du comportement d'autostimulation était graduelle (nécessitant plusieurs heures d'entraînement quotidien pendant au moins une semaine), qu'un courant élevé était nécessaire et qu'aucune corrélation ne semblait exister entre les taux d'appuis au levier et l'intensité du courant (une fois

le comportement acquis, l'intensité du courant pouvait être réduite sans que le taux d'appuis n'en soit affecté). Pour des intensités de courant variant entre 800 et 1000 μA , ils ont rapporté que les taux maximaux d'appuis au levier étaient compris entre 15 et 40 par minute tandis que le seuil moyen de fréquence nécessaire pour maintenir une performance mi-maximale variait entre 25 et 33 Hz. Le recouvrement graduel observé pendant le cycle d'excitabilité dans des conditions de pulsions d'intensité égale ou inégale suggère, selon ces auteurs, que l'autostimulation du noyau médiodorsal implique une population hétérogène de petits neurones, probablement non myélinisés, possédant des périodes réfractaires absolues s'échelonnant entre 1.0 et 10.0 msec.

En résumé, exception faite de l'étude de Bielajew et Fouriez (1985), les quelques rares études topographiques d'autostimulation qui ont été effectuées dans le diencéphale dorsal ont utilisé des électrodes fixes bipolaires et du courant sinusoïdal de 60 HZ (Clavier, & Gerfen, 1982; Cooper, & Taylor, 1967; Keene, & Casey, 1973; Olds, & Olds, 1963; Olds, Travis, & Schwing, 1960; Stein, 1980). Pour déterminer la présence du comportement d'autostimulation, ces recherches se basaient uniquement sur des scores de coupure (cut-off scores). Ainsi, le taux d'appuis au levier était mesuré par bloc de 8 ou de 15 minutes. Pour stabiliser la performance du sujet au levier, on variait les intensités du courant. Des graphiques associant le taux d'appuis au levier en fonction de l'intensité de la pulsion pouvaient alors être générés. Ces recherches étaient donc limitées par la variabilité inter-sujets (un seul site ne pouvant être étudié par sujet) et par des critères d'appuis au levier qu'on a depuis reconnus comme pouvant conduire à des conclusions erronées (Edmonds, & Gallistel, 1974; Miliareisis et al., 1982, 1986; Hodos, & Valenstein, 1962). De plus, le critère du taux d'appuis ne permet pas de déterminer l'efficacité

renforçante de la stimulation. Compte-tenu de ces limitations, les premières recherches topographiques d'autostimulation dans le thalamus ont néanmoins permis d'identifier certaines régions-cibles d'autostimulation et de décrire globalement les réactions observées suite à la stimulation des différents sites thalamiques testés (Cooper, & Taylor, 1967; Old, & Olds, 1963).

Somme toute, les informations recueillies jusqu'à ce jour au niveau du diencephale dorsal demeurent parcellaires et ne permettent pas d'avoir une vision d'ensemble du substrat nerveux du renforcement diencephalique dorsal à savoir, entre autres, (1) si ce substrat possède les mêmes caractéristiques fonctionnelles que celles du faisceau médian télencéphalique; (2) si le faisceau dorsal du renforcement est distinct du faisceau médian télencéphalique; et, (3) en terme d'efficacité renforçante de la stimulation, si les noyaux épithalamiques et/ou thalamiques qui supportent le comportement d'autostimulation se comparent avec les régions mésencéphaliques ou amygdaliennes déjà cartographiées (Miliaressis, & Rompré, 1985; Kane, Coulombe, & Miliaressis, 1991). D'où l'importance d'entreprendre la topographie systématique de la région diencephalique dorsale, une région-relais somato-sensorielle. De plus, l'analyse des caractéristiques d'excitabilité des fibres du renforcement du diencephale dorsal s'avère nécessaire à la résolution du problème de l'homogénéité du système du renforcement intracérébral.

LE DIENCÉPHALE DORSAL APPRIVOISÉ

Afin de faciliter la compréhension des travaux que nous avons effectués, nous présenterons succinctement les principales caractéristiques anatomiques du diencephale dorsal.

Le cerveau des mammifères se divise en trois grandes parties: (1) le **prosencephale** (forebrain) qui comprend le **télencéphale** et le **diencephale**; (2) le **mésencéphale** (midbrain)

incluant la structure du même nom; et (3) le **rhombencéphale** (hindbrain) qui comprend le métencéphale et le myélocéphale.

Le **diencéphale** se divise à son tour en deux sections. Le **diencéphale dorsal** ou "pars dorsalis diencephali" qui comprend l'**épithalamus** et le **thalamus** tandis que le **subthalamus** (incluant le noyau thalamique réticulaire) et l'**hypothalamus** forment le diencéphale ventral ou "pars ventralis diencephali".

A- L'épithalamus

L'épithalamus se subdivise en quatre parties comprenant la voûte épithéliale du troisième ventricule, la stria médullaris, le complexe habénulaire et le complexe pinéal. Même si on a cru pendant longtemps que l'épithalamus n'envoyait ni ne recevait aucune fibre corticale (Jones, 1985), des recherches récentes (Greatex, & Phillipson, 1982) ont démontré que le cortex pré-frontal enverrait probablement quelques projections jusqu'à l'habénula latérale.

Le complexe habénulaire

Le complexe habénulaire se compose de la commissure habénulaire, du noyau habénulaire médian et du noyau habénulaire latéral qui se subdivise en une partie médiane et latérale. Rappelons que les structures habénulaires occupent une position médiane dans le cerveau. La stria médullaris, qui donne naissance à l'habénula médiane, apparaît à 0.8 mm postérieurement au bregma tandis que la commissure habénulaire, qui constitue la partie la plus caudale du complexe habénulaire, se retrouve à 4.8 mm du bregma, selon l'atlas de Paxinos et Watson (1986). En langue latine, "habénula" se définit comme: "*Deminut ab habena, parva habena seu lorum picciola redina o coreggia. Occurrit translate tantum ac speciatim in re medica et est exigua caro in longum secta ex ore vulneris, striscetta di carne*". Au sens propre "habénula"

signifie donc "bande de chair, lanière, bride" d'où son sens figuré de "ce qui sert à retenir, à diriger". Cette définition ancienne, tirée du *Lexicon totius latinatis*, rejoint bien les qualificatifs actuels de l'habénula comme centre d'intégration et pivot central de communication entre les faisceaux ascendants hypothalamique, limbique et striatal et les noyaux du mésencéphale, particulièrement ceux du raphé (Motohashi, MacKenzie, & Scatton, 1986; Herkenham, & Nauta, 1977, 1979; Nishikawa, & Scatton, 1985; Sutherland, 1982).

Cette structure phylogénétiquement ancienne (on la retrouve chez les poissons, les lézards et les grenouilles) est située au centre même du cerveau, du moins chez le rat. On reconnaît que ce complexe nucléaire est impliqué dans un certain nombre de réactions autonomes, endocrines et comportementales, mais la compréhension du fonctionnement de cette structure demeure encore largement incomplète. Comme une partie importante de nos résultats portent sur cette structure, il convient d'en présenter aussi les afférences et les efférences.

Les afférences et efférences du complexe habénulaire

Le lien entre le mésencéphale et les régions limbiques du télencéphale et du diencephale s'effectue, ventralement, par le faisceau médian télencéphalique qui s'étend de l'aire olfactive antérieure jusqu'à l'aire tegmentale ventrale, et, dorsalement, par le faisceau épithalamique ou diencephalique dorsal, lequel s'étend de la portion antérieure du faisceau médian télencéphalique, via la stria médullaris et le pédoncule thalamique, jusqu'au complexe habénulaire.

Le faisceau diencephalique dorsal se compose ainsi de la stria médullaris, de la commissure habénulaire et du faisceau rétroflexus, nommé aussi faisceau habénulo-interpédonculaire, qui se termine dans le noyau interpédonculaire. Les trois structures du faisceau diencephalique dorsal se retrouvent chez tous les vertébrés. Fait à noter, chez les

vertébrés inférieurs, tels que la grenouille, les poissons et les lézards, il est depuis longtemps reconnu que le faisceau habénulo-interpédonculaire est asymétrique. Cette asymétrie est tellement frappante qu'elle fut l'une des premières à être reconnue au niveau des structures cérébrales et ce, avant 1850 (Galaburda, Sherman, & Geschwind, 1985). Enfin, les résultats qui vont suivre (Chapitre II) démontrent que l'habénula latérale, la stria médullaris et le faisceau rétroflexus supportent le comportement d'autostimulation intracérébrale confirmant ainsi les recherches antérieures et mettant en évidence que le rôle du faisceau diencéphalique dorsal dans l'autostimulation ne peut être ignoré.

L'habénula latérale: afférences et efférences

Le *Tableau 1* présente un résumé des principales afférences et efférences du noyau habénulaire latéral. Celui-ci est innervé par une petite projection directe du cortex pré-frontal mais surtout par des projections télencéphaliques (pallidales septales ventrales) et diencéphaliques ventrales (hypothalamiques) via la stria médullaris. La projection massive du noyau entopédonculaire, dont tous les neurones projettent vers l'habénula latérale de manière topographique, est la plus importante (Herkenham, & Nauta, 1977, 1979; Sutherland, 1982; Motohashi, et al., 1987). Ainsi les neurones de la partie latérale du noyau entopédonculaire projettent à la partie latérale de l'habénula latérale tandis que les neurones médians du noyau entopédonculaire projettent à la partie médiane de l'habénula latérale. Le noyau accumbens, les noyaux horizontal et vertical de la bande diagonale et le noyau septal latéral innervent également l'habénula latérale. L'aire préoptique latérale, l'hypothalamus latéral, le noyau suprachiasmatique et le noyau basalis de la substantia innominata constituent les autres afférences de l'habénula latérale via la stria médullaris. Des projections ascendantes mésencéphaliques

Tableau 1: Afférences et efférences principales de l'habénula latérale.

AFFÉRENCES	EFFÉRENCES
	Corticales
Cortex pré-frontal	
	Téleencéphaliques (via la stria médullaris)
Tubercule olfactif (Tu)	Hippocampe (Hi)
N. entopédonculaire (EP)	
N. accumbens (Acb)	
N. de la bande diagonale (HBB, VDB)	
N. septal latéral (LS)	
	Diencéphaliques
Aire pré-optique latérale (LPO)	N. th. médiadorsal (MD)
Hypothalamus latéral (LH)	N. th. ventromédian (VM)
N. suprachiasmatique (SCh)	N. th. antérieur (AM)
N. basalis de la substantia innominata (BSI)	Hypothalamus latéral (LH)
	Aire préoptique latérale (LPO)
	Substantia innominata (SI)
	Mésencéphaliques (via le faisceau rétroflexus)
Aire paranigrale de l'ATV (VTA)	Aire tegmentale ventrale (VTA)
Raphé dorsal (DR)	Raphé médian (MnR)
Substance grise centrale ventrale (CGV)	Raphé dorsal (DR)
N. tegmental dorsal (DTg)	Substantia nigra (SNc)
	Collicule supérieur (SC)
	Substance grise (CG)
	N. tegmental dorsal (Dtg)
	Locus caeruleus (LC)
	N. interpeduncularis (IP)

arrivent à l'habénula latérale via le faisceau rétroflexus. Celles-ci proviennent de l'aire tegmentale ventrale de Tsai, du raphé dorsal, de la substance grise centrale et du noyau tegmental dorsal (Kalén, 1988).

Les efférences de l'habénula latérale s'acheminent via la couche externe du faisceau rétroflexus. Elles innervent le noyau entopédonculaire, l'aire tegmentale ventrale, le raphé dorsal, le raphé médian, la substantia nigra, pars compacta, le collicule supérieur, la substance

Tableau II: Afférences et efférences principales de l'habénula médiane.

AFFERENCES	EFFERENCES
Télecéphaliques (via la stria médullaris)	
N. septofimbrial (SFi)	
N. triangularis septal (TS)	
N. accumbens septi (Acb)	
N. de la bande diagonale (HDB, VDB)	
Sympathiques	
	Glande pinéale (Pi)
Mésencéphaliques (via le faisceau rétroflexus)	
Raphé médian (MnR)	N. interpédonculaire (IP)
Substance grise centrale ventrale (CGV)	
N. tegmental dorsal (Dtg)	
N. interfasciculaire (IF)	

grise, le noyau tegmental dorsal, le locus cœruleus, l'hypothalamus latéral, l'aire préoptique latérale et la substantia innominata. On signale également des projections habénulo-thalamiques vers les noyaux médiodorsal, ventromédian et antérieur du thalamus ainsi que des projections habénulo-hippocampiques.

L'habénula médiane: afférences et efférences

Les principales afférences de l'habénula médiane, présentées au *Tableau II*, proviennent du septum, plus précisément du noyau septofimbrial, qui innerve la partie rostrale de l'habénula médiane, tandis que le triangle du septum projette à la partie caudale de l'habénula médiane. Quelques projections moins importantes du noyau accumbens et des noyaux horizontal et vertical de la bande diagonale parviennent également à l'habénula médiane via la stria médullaris. Des projections mésencéphaliques en provenance du raphé médian, de la substance grise, du noyau tegmental dorsal et du noyau interfasciculaire innervent également l'habénula médiane via le

faisceau rétroflexus.

L'habénula médiane projette principalement au noyau interpédonculaire via la portion centrale du faisceau rétroflexus. Ces projections, organisées de manière topographique, comprendraient des neurones cholinergiques et peptidergiques (substance P). L'habénula médiane innoverait enfin la partie rostrale de la glande pinéale (Dafny, 1983; Herkenham, & Nauta, 1977, 1979; Patrickson, & Smith, 1987a, 1987b).

Le rôle du complexe habénulaire

Les données électrophysiologiques et fonctionnelles concernant le complexe habénulaire ont démontré que: 1) la stimulation électrique de l'habénula latérale inhibe les neurones dopaminergiques de l'aire tegmental ventrale et de la substantia nigra, d'où l'hypothèse d'une implication du faisceau habénulo-interpédonculaire dans la régulation des neurones dopaminergiques ascendants (Christoph, Leonzio, & Wilcox, 1986; Thornton et al., 1987); 2) la stimulation électrique de l'habénula latérale inhibe les neurones 5-HT du raphé dorsal, d'où l'hypothèse d'un rôle excitateur ou inhibiteur (impossible à déterminer par les procédures utilisées) du faisceau habénulo-raphé (Motohashi et al., 1986; Park, 1987; Smith & Gallager, 1987; Wang, & Aghajanian, 1977); 3) la lésion des noyaux habénulaires provoque une diminution dramatique de l'acétylcholine-transférase dans le noyau interpédonculaire, d'où l'hypothèse de la fonction excitatrice du faisceau habénulo-interpédonculaire sur les neurones du noyau interpédonculaire (Motohashi et al., 1987).

Le faisceau habénulo-raphé

Les afférences et les efférences du raphé dorsal sont présentées au *Tableau III*.

Brièvement, le raphé dorsal partage des liens réciproques avec l'habénula latérale,

l'hypothalamus latéral et le noyau médiadorsal. Il reçoit des projections en provenance de l'aire préoptique et innerve, en retour, plusieurs autres noyaux thalamiques centraux et médians (parafasciculaire, rhomboïde, géniculé latéral et subthalamique).

Wang et Aghajanian (1977) ont été parmi les premiers à confirmer que les cellules des noyaux habénulaires pouvaient avoir un rôle régulateur ou modulateur sur l'activité neuronale des cellules sérotonergiques des noyaux du raphé. Ils ont trouvé que la stimulation électrique de l'habénula inhibait considérablement le taux d'émission des potentiels d'action des cellules du raphé. Ils ont conclu que l'habénula était vraisemblablement un lien important entre le télencéphale et le mésencéphale. Une étude antérieure par retracement rétrograde au peroxydase du raifort (Aghajanian & Wang, 1977) avait démontré que, dans la région hippocampo-thalamique, l'habénula latérale était le seul noyau à contenir des cellules qui projetaient directement jusqu'au raphé dorsal. Pour déterminer quel neurotransmetteur était impliqué dans ce phénomène d'inhibition, ils ont conçu une expérience qui leur a permis de conclure que l'acide γ -aminobutyrique serait le neurotransmetteur inhibiteur du faisceau habénulo-raphé. Néanmoins, ces travaux n'ont pas permis de savoir si ce faisceau était monosynaptique ou polysynaptique. Depuis, plusieurs études ont tenté de déterminer si le faisceau habénulo-raphé était monosynaptique ou polysynaptique. Comme le résume Park (1987), l'hypothèse d'une connection directe entre les neurones de l'habénula latérale et ceux du raphé dorsal a passé deux tests probants: (1) les études d'identification rétrograde au peroxydase du raifort ou agglutinine de germe de blé ont confirmé les liens anatomiques entre les deux structures; (2) un effet inhibiteur a été démontré dans les expériences d'enregistrement unitaire extracellulaire et cet effet est bloqué par la bicuculline ou la picrotoxine, suggérant une transmission synaptique

Tableau III: Afférences et efférences du noyau mésencéphalique du raphé dorsal.

AFFÉRENCES	EFFÉRENCES
	Corticales
	Cortex frontal, portions dorsale et orbitale
	Cortex pariétal, portion dorsale, couche V
	Formation hippocampique du gyrus dentatus via 1) le cingulum 2) l'hypothalamus latéral et le faisceau perforant et 3) le cortex entorhinal de l'amygdale
	Télocéphalo-limbiques
Bande diagonale de Broca, portions horizontale et verticale (HDB, VDB)	Ganglion de la base
N. d'origine de la st. terminalis (BNST)	N. caudé et putamen (CPu)
N. septal médian (MS)	Globus pallidus (GP)
	Substantia nigra (SN)
	Diencéphaliques
Habénula latérale (LHb)	Habénula latérale (LHb)
N. thalamique médiodorsal (MD)	L'hypothalamus latéral (LH) et le faisceau perforant
Hypothalamus latéral (LH)	N. thalamiques centraux et médian:
Aire préoptique (POA)	N. parafasciculaire (PF)
	N. rhomboïde (Rh)
	N. médiodorsal (MD)
	N. géniculé latéral (LG)
	N. subthalamique (STh)
	Mésencéphaliques
Aire tegmentale ventrale (VTA)	Aire tegmentale ventrale (VTA)
Substance grise périaqueductale (CG)	Substance grise périaqueductale (CG)
Raphé magnus (RMg)	
Raphé médian (MnR)	
N. linéaire caudal et rostral (CLi, RLi)	
N. interpédonculaire (IP)	
	Métencéphaliques
N. vestibulaire supérieur (SuVe)	
N. parabrachiaux (PB)	
Substance grise périventriculaire protubérentielle (CGP)	
	Myélocéphalique
Aire du noyau périhypoglossal (n12)	

par l'acide γ -aminobutyrique. Néanmoins, certaines données anatomiques et biochimiques

biochimiques contredisent en partie ces résultats. D'une part, des études de retracement antérograde montrent que les axones de l'habénula latérale atteignent seulement des régions adjacentes au raphé dorsal et que quelques terminaux seulement pénètrent le noyau lui-même. Deuxièmement, les lésions du noyau habénulaire latéral n'engendrent aucune diminution décelable de l'acide γ -aminobutyrique dans le raphé dorsal mais une augmentation du niveau de l'acide aminé 5-hydroxyindolacétique. Ce phénomène a été démontré dans les lésions effectuées par Motohashi et al. (1986) et par Nishikawa et Scatton (1985). Motohashi a mesuré le taux d'utilisation locale de glucose dans le cerveau par la technique quantitative autoradiographique au 2-déoxyglucose après avoir effectué trois types de lésions dans le faisceau habénulo-raphé. À partir de ses résultats, il a conclu que l'habénula jouerait un rôle primordial dans la régulation de l'activité des neurones sérotonergiques ascendants et que le faisceau habénulo-raphé serait excitateur et polysynaptique. Les travaux de Kalén et de ses collaborateurs (1986) confirment également que les projections de l'habénula latérale vers les noyaux du raphé seraient de nature excitatrice et qu'un acide aminé excitateur (impossible à déterminer par la procédure employée dans son étude mais pouvant être le L-glutamate, le L-aspartate, le D-aspartate, voire le N-acetyl-aspartyl-glutamate) leur servirait de neurotransmetteur. Une des caractéristiques propre des neurones excitateurs acide-aminergiques est leur forte propensité à récupérer le glutamate. Une lésion qui induit une diminution de cette récupération sert à identifier ces neurones. En se basant sur cette connaissance, des lésions bilatérales des noyaux habénulaires ont été effectuées afin de mesurer le taux de récupération du glutamate par les noyaux du raphé. Tel que prévu les lésions ont entraîné une diminution significative de la récupération du glutamate, l'effet observé étant plus prononcé dans les neurones du raphé dorsal (20.7%) que dans ceux du raphé

médian (10.7%).

Ainsi le modèle polysynaptique du faisceau habénulo-raphé présupposerait la présence de trois types de neurones: (1) des neurones de projection ou neurones-relais, longs, passant par le noyau interpedonculaire et relâchant possiblement de la substance P; (2) des neurones plus courts ou interneurones, inhibiteurs relâchant de l'acide γ -aminobutyrique et arborisant à la périphérie du noyau visé; (3) finalement, des neurones localisés dans le noyau lui-même, arborisant près de leur corps cellulaire et produisant de la sérotonine. Park (1987) soutient néanmoins que le modèle d'un faisceau polysynaptique habénulo-raphé n'explique ni le rôle des fibres habénulaires latérales qui se terminent dans le raphé dorsal, ni le fait que la synthèse de la sérotonine dans le raphé dorsal dépend de la circulation des potentiels d'action en provenance de l'habénula latérale. Les données électrophysiques qu'il a recueillies démontrent, en effet, que la stimulation de l'habénula latérale produit un potentiel post-synaptique inhibiteur dû à une augmentation de la conduction des ions de Cl^- . C'est à partir de ces constatations qu'il a énoncé les hypothèses suivantes: 1) une partie des axones de l'habénula latérale rejoindraient ceux du raphé dorsal et s'engageraient dans un contact synaptique dans le noyau même; 2) suite à la stimulation de l'habénula latérale, un potentiel post-synaptique inhibiteur monosynaptique modulé par les ions de Cl^- entraîneraient l'inhibition des neurones du raphé dorsal; 3) enfin, un circuit polysynaptique existerait également à la périphérie du raphé dorsal, tel que suggéré précédemment. Les études qui précèdent suggèrent donc que le faisceau habénulo-raphé serait à la fois de type monosynaptique inhibiteur, et polysynaptique excitateur à trois stages.

B- Le thalamus

Le thalamus comprend plus d'une vingtaine de noyaux aux fonctions aussi diversifiées que leurs afférences et efférences respectives. Quoique certains noyaux aient été plus étudiés que d'autres (tels que les noyaux ventropostérieur latéral, ventropostérieur médian et géniculés), la fonction précise de la plupart des noyaux thalamiques reste encore à préciser. Après un bref historique, nous présenterons succinctement l'ensemble des groupes nucléaires thalamiques et nous énumérerons quelques principes d'organisation générale du thalamus (efférences, afférences, types de neurones). Pour terminer, un aperçu des neurotransmetteurs du diencéphale dorsal sera présenté.

Chez les Grecs, le mot "*thalamos*" signifiait "chambre intérieure, chambre nuptiale voire lit nuptial". Le poète Virgile l'utilisait en référence au mariage et à la continuité de l'espèce. C'est Galien, au début de l'ère chrétienne, qui fut le premier à utiliser le mot "thalamus" dans un contexte anatomique. Quoique les noyaux thalamiques fussent grossièrement reconnus dès l'Antiquité, c'est à Burdach que l'on doit la première description, en 1822, de la subdivision nucléaire du thalamus. La description complète des différents noyaux thalamiques d'un mammifère, en l'occurrence d'un lapin, fut effectuée en 1889 par Franz Nissl à qui l'on doit également la méthode de teinture des tissus cérébraux encore utilisée aujourd'hui.

Selon Jones (1985), la plus grande distinction qui existe entre l'épithalamus et le thalamus est que l'épithalamus propre (excluant le prétegmentum) n'envoie aucune efférence vers le cortex cérébral et ne reçoit aucune afférence corticale (l'épithalamus est, néanmoins, en relation très étroite avec l'hypothalamus et les structures limbiques), tandis que tous les noyaux thalamiques projettent vers le cortex cérébral et/ou vers le striatum (caudé, putamen, noyau accumbens) et

reçoivent des fibres corticales en retour. Les projections en provenance du ou en route vers le cortex incluent non seulement le néocortex mais aussi le paléocortex du lobule piriforme et l'archicortex de la formation hippocampique. Les seules autres projections du thalamus vont vers le télencéphale et comprennent le noyau amygdalien latéral et le tubercule olfactif.

Jones (1985) rappelle qu'anatomiquement un "noyau thalamique" se définit comme étant "une région cytoarchitectonique circonscrite recevant un ensemble particulier de connections afférentes et projetant à une ou à plusieurs région(s) corticale(s) particulière(s)". Les méthodes histochimiques ont permis de confirmer la justesse de cette définition tout en aidant à mieux délimiter les frontières, apparemment floues, de certains noyaux. Somme toute, et en s'appuyant aussi sur les recherches de Macchi et de ses collaborateurs (1983), Jones conclut que le thalamus est la porte d'entrée à tout l'hémisphère cérébral.

Le thalamus en tout et en parties...

La division du thalamus en différents groupes nucléaires n'est pas nouvelle mais grâce à l'essor des techniques hodologiques à caractère autoradiographique, immunocytochimique, biochimique et électrophysiologique, elle a subi des transformations majeures au cours des dernières années (voir Macchi, Rustioni, & Spreafico, 1983 pour plus de détails). Malgré les progrès qui ont permis la clarification de certains concepts et le rejet de certaines hypothèses erronées, le thalamus demeure encore une région complexe offrant un défi extraordinaire à la compréhension humaine. En effet, comment le thalamus, centre ultime de relais somatosensoriel, intègre-t-il les informations sensorielles et motrices qui le traversent? Cette intégration suppose-t-elle une simple transmission du message reçu ou un décodage, une transformation et/ou une sélection et une retransmission de l'information? A ce jour, ces questions n'ont pas

encore trouvé de réponse satisfaisante mais comme le souligne Jones (1985), la réponse à ces questions permettra sans doute d'éclairer un grand nombre de mécanismes corticaux.

Quoique le thalamus soit, à peu de chose près, similaire chez tous les mammifères, il existe de légères différences dans sa division nucléaire, certains noyaux étant plus différenciés chez certaines espèces que chez d'autres. La présentation qui suit porte sur les divisions thalamiques propres au cerveau du rat.

Chez le rat, le thalamus occupe la partie centrale du cerveau. À la différence des carnivores et des primates, il forme chez ce rongeur une masse intermédiaire bi-nucléique continue que le troisième ventricule ne sépare pas (Faull, & Mehler, 1985). Les surfaces antérieure, latérale et ventrale de cette masse intermédiaire continue sont reliées et isolées de la capsule interne par une enveloppe fibreuse comprenant la lame médullaire externe et le noyau thalamique réticulaire. La partie ventro-caudale du thalamus est séparée du subthalamus et de l'hypothalamus par plusieurs systèmes de fibres incluant la lame médullaire externe et le ruban médian. Une couche de fibres myélinisées, nommée lame médullaire interne, divise le thalamus en plusieurs compartiments: antérieur, interne (moyen) et latéral (ventral, latéral et postérieur), intralaminaire, médian.

Afin de ne pas alourdir le texte, nous présenterons très succinctement chacun des groupes nucléaires en mettant en évidence les afférences et les efférences de certains noyaux cartographiés lors de l'expérience topographique des fibres du renforcement du diencéphale dorsal.

Le *Tableau IV* présente un résumé synoptique des différents groupes nucléaires thalamiques qui comprennent les groupes: antérieur, médiodorsal, ventral, latéral, postérieur,

intralaminaire, médian et parafasciculaire. Tous projettent au cortex cérébral de manière spécifique ou non-spécifique.

Le groupe nucléaire antérieur

Les noyaux antérieurs regroupent les noyaux antérodorsal, antéroventral et antéromédian. Faul et Mehler (1985) rapportent que l'activité de l'acétylcholinestérase est très forte dans le noyau antéroventral, moyenne dans le noyau antérodorsal et très faible dans le noyau antéromédian. Les principales afférences du noyau antéromédian proviennent du complexe mammillaire via le faisceau mammillothalamique, de l'hippocampe via le fornix, du cortex cingulé et des cortex rétrospinaux. Le noyau thalamique antéromédian projette en retour vers le cortex cingulé antérieur.

Le groupe médiadorsal

Ce groupe comprend le noyau médiadorsal qui se subdivise en trois parties: latérale, centrale et médiane. Le noyau médiadorsal partage des fibres réciproques topographiquement organisées avec le cortex pré-frontal et il est innervé dans son ensemble par des afférences en provenance des noyaux mésencéphaliques du raphé, du locus cœruleus, de la substance grise centrale, de la formation réticulaire, du noyau thalamique réticulaire. De plus, les trois parties de ce noyau reçoivent de nombreuses afférences limbiques et/ou diencephaliques ventrales en provenance des noyaux du cortex entorhinal latéral, des noyaux de la bande diagonale de Broca, de l'aire préoptique latérale, de l'hypothalamus latéral, des noyaux supramammillaires, du pallidum ventral, de la substantia innominata, de l'aire tegmentale ventrale et du noyau tegmental dorsal. Par contre, seule la partie latérale du noyau médiadorsal reçoit des afférences du noyau thalamique paraventriculaire, de l'habénula latérale et de la substantia nigra pars reticulata,

tandis que les parties médianes et centrales sont innervées par l'amygdale (noyaux basolatéral et central) (Cornwall, & Phillipson, 1988; Groenewegen, 1988).

Le complexe nucléaire ventral

Le complexe nucléaire ventral, l'un des plus étudié, comprend les noyaux ventromédian, ventrolatéral, ventropostérieur (médian et latéral) et parvocellulaire ainsi que le noyau gélatineux. Le niveau d'activité de l'acétylcholinestérase est faible dans tous ces noyaux qui constituent néanmoins 25% du volume du thalamus. Le noyau gélatineux est particulièrement important puisqu'il serait impliqué dans le relais des informations somatosensorielles nociceptives jusqu'au cortex cérébral. Il fait partie des noyaux cartographiés dans notre expérience topographique. Constitué de cellules de grandeur moyenne, le noyau gélatineux reçoit des afférences en provenance de la moelle épinière et du noyau trijumeau (nerf V). Ceci explique l'hypothèse impliquant ce noyau dans l'intégration de l'information nociceptive en provenance de la périphérie. Finalement, le noyau gélatineux projette à une région cytoarchitecturalement discrète du cortex pré-frontal orbital.

Le noyau ventropostérieur parvocellulaire est constitué de petites cellules densément compactes. Sur la base de sa cytoarchitecture et de ses connexions uniques spéciales viscérales dites "gustatives", il diffère considérablement des autres noyaux ventropostérieurs. Il reçoit des informations gustatives des deux côtés de la langue, via le faisceau tegmental central, en provenance de l'aire gustative de la protubérance, qui elle, reçoit ses informations du noyau de la voie solitaire. Les neurones du noyau ventral parvocellulaire constituent donc des neurones du troisième degré dans la chaîne "gustative".

Tableau IV: Présentation synoptique des groupes nucléaires du thalamus. Les noyaux suivis d'un astérisque (*) ont été cartographiés lors de l'expérience topographique décrite au chapitre II.

ANTÉRIEUR	INTRALAMINAIRE*
Antérodorsal (AD) Antérovéntral (AV) Antéromédian (AM)	Rostral Centromédian (CM) Paracentral (PC) Centrolatéral (CL) Caudal Parafasciculaire (PF)
MÉDIODORSAL*	MÉDIAN*
Latéral (MDL) Central (MDC) Médian (MDM)	Dorsal Paraventriculaire (PV) Paraténial (Pt) Interantéromédian (IAM) Intermédiodorsal (IMD) Ventral Rhomboïde (Rh) Réuniens (Re)
VENTRAL	SUBFASCICULAIRE
Ventromédian (VM) Ventrolatéral (VL) Ventropostérieur (VP) médian (VPm) latéral (VPl)* parvocellulaire (VPPc) Gélatineux (G)*	Subfasciculaire médiocentral (SPFMC) Subparafasciculaire postérocentral (SPFP)
LATÉRAL*	POSTÉRIEUR*
Latéropostérieur (LP) Latérodorsal (LD)	Postéromédian (PoMn) Triangulaire (PoT)

Le groupe latéral

Le groupe latéral se compose des noyaux latéropostérieur et latérodorsal. Leurs afférences proviennent en grande partie des régions corticales postérieures et des collicules supérieurs.

Le groupe postérieur

Le groupe postérieur est formé d'un agrégat mal défini de noyaux comprenant une partie médiane et une région triangulaire. On y relève une activité modérée de l'acétylcholinestérase. Il reçoit des afférences spinale, trijumale et lemniscale dorsale. Il jouerait un rôle dans l'audition et dans la vision en raison de ses afférences polysensorielles quoique, chez le rat, ceci reste à démontrer. On sait, par contre, qu'il est innervé par une projection corticale très dense en provenance de la région corticale SI, mais sans y projeter en retour.

Le groupe intralaminaire

Le complexe intralaminaire se divise en une partie rostrale comprenant les noyaux centromédian, paracentral et centrolatéral tandis que le noyau parafasciculaire forme, à lui seul, la partie caudale. La plupart des cellules des noyaux intralaminaires ont une cytoarchitecture similaire de sorte que les frontières entre les noyaux sont difficiles à établir avec précision. A l'encontre des autres noyaux thalamiques, l'activité de l'acétylcholinestérase est de modérée à élevée dans les noyaux intralaminaires. Ce complexe nucléaire est particulièrement important dans la recherche topographique que nous avons effectuée puisque c'est dans cette région que la majorité de nos électrodes ont été implantées au cours de l'expérience topographique. Les quatre noyaux du groupe intralaminaire reçoivent des afférences en provenance de la moelle épinière et du nerf trijumeau et d'importantes projections cérébelleuses. Les projections cérébello-intralaminaires sont particulièrement intenses dans les noyaux centromédian, centrolatéral et parafasciculaire où elles décussent avant de se diriger vers le noyau ventrolatéral. L'amygdale innerve seulement le noyau centromédian, la substantia nigra, et le noyau entopédonculaire uniquement le noyau parafasciculaire; le noyau centrolatéral est le seul noyau

à recevoir des projections du corps géniculé latéral, du collicule supérieur, du tectum, du prétegmentum, de la matière grise périaqueducatale et, possiblement, de la formation réticulaire et du cortex cérébral. Les noyaux intralaminaires envoient principalement des efferences vers le striatum et le cortex cérébral.

Les noyaux du groupe médian

Les noyaux du groupe médian se divisent en deux parties: une partie dorsale comprenant des noyaux pairés (le paraventriculaire et le paraténial) et des noyaux uniques (l'interantéromédian et l'intermédiodorsal); et une partie ventrale comprenant deux noyaux uniques le rhomboïde et le réunis. Le paraventriculaire reçoit des afférences de la substance grise et forme avec elle le faisceau dorsal périvericulaire. Toutes ses parties contiennent des cellules qui projettent vers l'amygdale et les régions entorhinale et hippocampique. Le paraténial, le plus petit noyau du groupe médian, possède des cellules de grosseur moyenne. Il échange des fibres afférentes-efferentes avec le noyau accumbens en plus d'innover le cortex entorhinal et la région hippocampique. Le noyau interantéromédian possède au moins deux efferences principales, l'une vers le cortex frontal dorsomédian, l'autre vers le noyau basolatéral de l'amygdale. Pour sa part, le noyau intermédiodorsal a des connections obscures. Il se caractérise par de petites cellules fusiformes et une forte activité en acétylcholinestérase. Le noyau rhomboïde est presque une continuité du noyau gustatif et possède une haute teneur en acétylcholinestérase. Il est au centre géographique des deux moitiés du thalamus. On possède peu d'information sur ses afférences et ses efferences. Il recevrait des fibres ascendantes catécholaminergiques via deux faisceaux soit le faisceau périvericulaire dorsal noradrénergique et une composante de la zona incerta du système périvericulaire hypothalamique

dopaminergique. Le noyau réuniens envoie des projections vers le cortex médian prégénual et projette de manière diffuse vers des régions sous-corticales télencéphaliques (noyaux olfactif et septal) et caudalement vers le système périventriculaire (hypothalamus postérieur et région supramammillaire). Il reçoit des projections des structures limbiques (fornix, noyau septal, aire préoptique, noyau hypothalamique ventromédian, noyau dorsal prémammillaire et substance grise centrale).

Le noyau subparafasciculaire

Ce noyau se divise en deux parties: subparafasciculaire médiocentrale et subparafasciculaire postérocentrale. L'activité de l'acétylcholinestérase y est relativement importante et l'on y trouve beaucoup de somatostatine. Ses afférences sont inconnues à ce jour.

Flux et reflux thalamiques-corticaux

Selon Macchi et al. (1983), il existerait au moins deux types de projections thalamo-corticales: des *projections spécifiques* (noyau thalamique vers un champ cortical défini) et des *projections non-spécifiques* (noyau thalamique vers des champs corticaux diffus). Ces deux types de projections pourraient originer d'un même noyau et ainsi donner lieu à quatre types d'arrangements: 1) un noyau projetant densément à une seule aire corticale; 2) un noyau projetant densément à une aire corticale et diffusément à une autre; 3) un noyau projetant diffusément à plusieurs régions corticales mais avec une concentration dans une partie de ces régions; 4) un noyau projetant diffusément à de multiples régions corticales.

Les noyaux intralaminaires seraient parmi ceux qui projetteraient de manière diffuse et non-spécifique vers le cortex, leur cible principale demeurant le striatum (caudé, putamen). Les travaux de Herkenham (1988) chez le rat suggèrent, qu'en plus des noyaux intralaminaires,

d'autres noyaux thalamiques projettent de manière diffuse à la couche I du cortex occipital, temporal et pariétal (médial et postérieur), à savoir les noyaux antéromédian, médioventral, magnocellulaire du complexe géniculé médian, certaines parties des complexes latéral postérieur et du pulvinar et même certaines composantes du noyau géniculé latéral.

Tous les noyaux thalamiques qui fournissent des afférences spécifiques au cortex peuvent être considérés comme des noyaux-relais et, sauf exception, les projections corticales spécifiques des noyaux-relais thalamiques se distribuent normalement à l'intérieur des limites d'un champ architectonique cortical, avec virtuellement aucune superposition dans les autres champs corticaux des autres noyaux-relais. Néanmoins, chez le rat:

"The aggregation of layer IV granule cells that form the morphological correlate of the hindlimb representation in the sensory cortex (Welker, 1976) is underlain by an extension backward of giant pyramidal cells of the motor cortex (Jones and Porter, 1980; ...). In this region, unlike other parts of the sensory and motor cortex, there is superimposition of inputs from the ventral posterior nuclei (Donoghue et al., 1979) and a common motor and sensory representation of the hindlimb (Hall & Lindholm, 1974; Sanderson et al., 1984). There is little evidence for this kind of overlap in sensory or motor representations in larger mammalian brains. Here, the nucleus-to-area plan of specific thalamocortical projections seems well founded" (Jones, 1985, p. 109).

Effluves thalamo-striatales

A ce jour, les études de retracement rétrograde et antérograde ont confirmé que seuls les noyaux intralaminaires (rostral et caudal) semblaient projeter vers le striatum. Ces projections seraient organisées de manière systématique et topographique. D'autres candidats thalamo-striataux possibles sont les noyaux géniculé magnocellulaire médian et paraténial.

Afférences sous-corticales

Les afférences sous-corticales peuvent se diviser en deux catégories comprenant (1) premièrement les faisceaux classiques dits "spécifiques", tels que la bandelette optique (optic tract), le ruban médian et le bras conjonctival postérieur (brachium colliculi inferioris), qui transportent des informations fonctionnelles évidentes et qui innervent de manière topographique les noyaux-relais thalamiques; et (2) deuxièmement les faisceaux diffus dits "non-spécifiques" qui passent par le thalamus en route vers le cortex, tels que les systèmes noradrénergiques et sérotonergiques ascendants.

Afférences corticales

Les régions corticales recevant des afférences "diffuses" d'un noyau thalamique vont projeter en retour à ce même noyau. C'est ce que Jones (1985) appelle le *principe de réciprocité thalamo-corticale et cortico-thalamique*. Ce principe peut être étendu pour inclure l'allocortex, la formation hippocampique et les régions para-hippocampiques puisque toutes ces régions qui reçoivent des afférences d'un noyau thalamique projettent à leur tour au même noyau thalamique.

Latéralisation

Quoique plusieurs des *afférences* du thalamus en provenance du cortex soient *bilatérales*, les *efférences* du thalamus vers le cortex sont *strictement unilatérales*. Ainsi, les noyaux thalamiques du côté droit projettent seulement au cortex et au striatum droits. Il y a cependant plus d'évidences pour des projections cortico-thalamiques bilatérales.

Cytoarchitecture du thalamus

Les noyaux thalamiques posséderaient essentiellement trois classes de neurones: (1) des

neurones-relais thalamo-corticaux relativement gros et avec plusieurs petites dendrites; (2) des interneurones en forme d'étoile, confinés à l'intérieur des limites de chaque noyau et avec des dendrites longues et clairsemées; (3) et de petits neurones aux dendrites de longueur variable et à l'axone court prolongé de branches collatérales (Jones, 1985). De même, toutes les études confirment la présence de deux types de fibres afférentes dans tous les noyaux thalamiques. Celles-ci proviennent de sources corticale et sous-corticale. Les études électromicroscopiques ont permis de déterminer que les axones fins et relativement droits aux terminaisons courtes et aux petits boutons terminaux provenaient du cortex cérébral tandis que les axones plus gros avec des embranchements terminaux complexes en forme de grappes de gros boutons originaient de sources sous-corticales (ex. de la rétine, de la conjonctive postérieure, des noyaux de la colonne dorsale).

L'organisation synaptique

L'élément le plus caractéristique des noyaux thalamiques est la présence de larges agrégats de terminaux synaptiques. Entre ces agrégats git le neuropile, organisé différemment selon les noyaux. Les trois éléments essentiels de ces agrégats synaptiques sont (1) la composante dendritique post-synaptique et (2) les deux composantes pré-synaptiques que Jones (1985) nomme type I et type II. La composante dendritique post-synaptique constitue la cellule-relais autour de laquelle se regroupent en plus ou moins grand nombre des éléments pré-synaptiques de type I ou II. Les composantes pré-synaptiques de type I sont en moins grand nombre et forment des terminaux axonaux conventionnels. Elles dérivent du système principal des fibres afférentes ascendantes. Leur diamètre est d'environ 3 μm et leur longueur de 5 à 7 μm avec un cytoplasme dense où s'entassent des vésicules synaptiques sphériques (donc

contenant probablement un neurotransmetteur excitateur). Elles font synapse avec les composantes de l'agrégat et avec les composantes de type II. Les **composantes pré-synaptiques de type II** sont des dendrites pré-synaptiques appartenant aux interneurones thalamiques. Elles ressemblent à un terminal axonal, font synapse de manière conventionnelle et contiennent des vésicules plutôt plates et pléomorphiques (donc contenant probablement un neurotransmetteur inhibiteur). Des ribosomes libres, des réticula endoplasmiques et des microtubules circulent entre leurs vésicules. Les composantes pré-synaptiques de type II sont trois à quatre fois plus nombreuses que les afférences pré-synaptiques de type I et peuvent, à l'occasion, être post-synaptiques aux afférences sous-corticales.

Une dernière caractéristique de tout l'ensemble de l'agrégat synaptique est la présence de nombreux types de contacts spécialisés mais non synaptiques entre les divers éléments de l'agrégat. On les nomme soit contacts adhésifs, contacts filamenteux ou même desmosomes. Nulle part dans le système nerveux central ne retrouve-t-on autant de contacts de ce genre et l'on doute qu'ils servent à des fonctions synaptiques. Il est possible que leur nature adhésive soit essentielle pour lier ensemble tous les éléments d'un système aussi rigide et topographiquement organisé que le thalamus. Il est à noter, finalement, que les agrégats synaptiques sont plus évidents chez le rat que chez les autres primates.

En dehors des agrégats synaptiques, le neuropile des noyaux thalamiques est dominé par un très grand nombre de petits terminaux axoniques d'un diamètre de 1 à 1.5 μm . Plusieurs de ceux-ci sont des terminaux des axones corticaux-thalamiques et contiennent des vésicules synaptiques sphériques (i.e. Round vesicle, Small terminal, Dark mitochondria), donc contenant aussi probablement un neurotransmetteur excitateur.

Le dernier élément synaptique du thalamus est constitué par des terminaux axoniques en provenance du noyau réticulaire. Ils sont relativement petits, contiennent des vésicules qui s'aplatissent et se terminent dans des complexes membraneux symétriques (donc peut-être inhibiteurs).

TRIPTYQUE NEUROCHIMIQUE

A- A propos à des neurotransmetteurs et des récepteurs du diencéphale dorsal...

Il existe trois catégories de neurotransmetteurs: les acides aminés ou neurotransmetteurs du Type I, les amines ou neurotransmetteurs de Type II et les peptides ou neurotransmetteurs de Type III (McGeer, Eccles, & McGeer, 1987). Chacune de ces catégories comprend un nombre variable de neurotransmetteurs ayant des concentrations, des structures moléculaires et un mode d'action différent dans le cerveau.

Les **acides aminés du Type I** se retrouvent dans le cerveau en concentration micromolaire (10^{-6}) par gramme de tissu. Leur action est **ionotropique** i.e. leurs récepteurs agissent en ouvrant les barrières ioniques qui longent la membrane post-synaptique. Ils induisent ainsi de vifs changements de conduction ce qui provoque des actions excitatrices ou inhibitrices rapides. Dans cette catégorie, l'acide γ -aminobutyrique exerce une action inhibitrice tandis que le glutamate et l'aspartate ont une fonction excitatrice.

La concentration des **neuroamines de Type II** se traduit en nanomoles (10^{-9}) par gramme de tissu, soit une concentration 1000 fois plus petite que celle des neurotransmetteurs du Type I. Leur mode d'action principal dans le système nerveux central est **métabotropique** ce qui implique un mécanisme d'action plus lent au niveau des récepteurs. Ainsi leur présence

n'entraîne pas de changements importants de conduction dans la membrane post-synaptique. Les neurotransmetteurs métabotropiques initient dans la membrane post-synaptique une série de changements chimiques à court-terme qui altèrent le potentiel membranaire, ou des changements à long-terme qui entraînent des transformations dans le trophisme (aspect dynamique de la nutrition des tissus) et dans la plasticité (aspect structural et dimensionnel de la cellule). On sait très peu de choses encore sur les neurotransmetteurs métabotropiques mais il semble de plus en plus évident que leur action se produit par l'intermédiaire d'un système de second-messager tel que décrit dans les recherches sur la mémoire moléculaire (Berridge, 1986; Berridge and Irvine, 1984; Burgoyne, 1989). Finalement, les neurotransmetteurs de Type II ont des somata dans les noyaux du tronc cérébral et du télencéphale de la base (dans le cas de l'acétylcholine).

Les neurotransmetteurs du Type III comprennent les neuropeptides dont au moins une cinquantaine ont été identifiés à ce jour. Les neuropeptides sont néanmoins ceux dont la concentration est la plus faible dans le système nerveux central. On les trouve en quantité picomolaire (10^{-12}) par gramme de tissu. Leur fonction et leur mode d'action sont encore peu connus. Ils auraient possiblement une action métabotrope et, dans certains cas, on a démontré qu'ils modulaient l'action de neurotransmetteurs de Type I ou de Type II avec lesquels ils sont co-localisés dans plusieurs endroits du cerveau dont les noyaux mésencéphaliques du raphé, le locus cœruleus, la médulla oblongata, le bulbe olfactif, la rétine, certains noyaux thalamiques et hypothalamiques et dans la plupart des groupes cellulaires catécholaminergiques, sauf les noyaux noradrénergiques A5, A7 et dopaminergiques A11 et A14 (Hökfelt et al., 1988; Lundberg & Hökfelt, 1983). Somme toute, on pense qu'ils pourraient agir comme co-transmetteurs.

Petite histoire des grandes découvertes...

L'acétylcholine fut, dans les années cinquante, le premier neurotransmetteur à être identifié, isolé et synthétisé. À la fin des années soixante, plusieurs autres neurotransmetteurs avaient été identifiés tels que la noradrénaline, la dopamine, l'adrénaline, la sérotonine et l'histamine. Au début des années soixante-dix, les acides aminés l'acide γ -aminobutyrique, l'aspartate et le glutamate vinrent s'ajouter à la liste des monoamines déjà connus. Finalement, les années quatre-vingt furent marquées par une effervescence sans pareil: découverte et identification de plus d'une cinquantaine de peptides et de peptides hypophysiotropiques tels que la substance P, la neurotensine, le neuropeptide Y, la cholécystokinine, la substance libératrice de la corticotrophine, la somatostatine, la thyroïdolibérine, la corticotrophine, la pro-opiomélanocortine, le polypeptide intestinal vasoactif, la β -endorphine ainsi que de nombreux autres enképhalines (Nieuwenhuys, 1985).

Mais comme le souligne Nieuwenhuys (1985), on ne peut aborder le sujet des neurotransmetteurs sans se rappeler les points suivants:

1) Quoique plusieurs neurotransmetteurs soient principalement excitateurs (aspartate, glutamate) et d'autres principalement inhibiteurs (acide γ -aminobutyrique), *aucun neurotransmetteur, comme tel, ne peut se définir comme excitateur ou inhibiteur*. L'effet d'un neurotransmetteur dépend non seulement de sa structure moléculaire mais aussi de la nature du récepteur auquel il se lie:

"There is evidence suggesting the existence of both excitatory and inhibitory receptors for the same transmitter (e.g. acetylcholine, noradrenaline) on neurons in the mammalian brain, and in invertebrates, even co-existence of "opposite receptors" for the same transmitter on the same neuronal membrane has been described (...)" (Nieuwenhuys, 1985, p. 2).

2) Si une transmission synaptique conventionnelle dure environ 30 msec, on sait aujourd'hui que certains neurotransmetteurs peuvent induire des processus de transmission pouvant durer jusqu'à 30 minutes selon le type de récepteurs post-synaptiques avec lesquels ils se lient. On croit que ce type de synapses pourraient être à la base de l'encodage des traces mnémoniques (Kandel, Schacher, Castellucci, Goelet, 1987).

3) La liaison de certains neurotransmetteurs avec leurs récepteurs post-synaptiques n'engendre pas toujours l'ouverture de canaux ioniques et le déclenchement d'un potentiel post-synaptique (i.e. une action ionotropique). Elle peut engendrer, à l'opposé, une action de longue durée (i.e. une action métabotrope) caractérisée par l'activation de l'enzyme membranaire adénylate cyclase, lié au récepteur, ce qui engendre la conversion de l'adénosine triphosphate en adénosine monophosphate-3', 5' cyclique, de sorte que le transmetteur communique son message à l'adénosine monophosphate-3', 5' cyclique, nommé pour cette raison "second-messenger". L'adénosine monophosphate-3', 5' cyclique active à son tour une protéine kinase spécifique. S'ensuit une cascade d'évènements moléculaires résultant en la phosphorylation de protéines existantes (mémoire à court-terme) ou pouvant conduire à la synthèse de nouvelles protéines (mémoire à long-terme) (Greengard, 1987; Kandel et al., 1987).

4) Certaines substances qualifiées de "neuromodulateurs" pourraient influencer les processus synaptiques (relâchement du neurotransmetteur, régulation de la sensibilité des récepteurs). Ce qui les distinguerait des neurotransmetteurs, c'est, premièrement, qu'ils ne seraient pas seulement relâchés par les neurones mais aussi par les cellules gliales, les glandes neurosécrétrices et les cellules épendymales. Deuxièmement, la durée de leur effet serait plus longue que celle des neurotransmetteurs. Enfin, ils fixeraient le niveau d'excitabilité des divers

acteurs à la jonction synaptique.

5) Plus récemment, de nombreuses recherches ont démontré que deux neurotransmetteurs pouvaient co-exister dans un même neurone et que leur action combinée pourrait dépendre de la fréquence du stimulus reçu par le neurone (Hökfelt et. al., 1988; Staines, Meister, Melander, Nagy, & Hökfelt, 1988; Staines, Yamamoto, Daddona, & Nagy, 1986).

6) De plus en plus d'études confirment qu'il n'existe pas une concordance parfaite entre les neurotransmetteurs retrouvés dans une région du cerveau et les récepteurs activés par ces mêmes neurotransmetteurs. Plusieurs explications ont été apportées mais aucune, à ce jour, n'est vraiment satisfaisante. Peut-être, comme le soutient Kuhar (1985, 1987; Kuhar, De Souza, & Unnerstall, 1986), ne peut-il en être autrement parce que les neurotransmetteurs circulent dans tout le neurone tandis que les récepteurs se situent à certains points bien localisés sur la membrane cellulaire post-synaptique ou peut-être, a-t-on tout simplement exagéré le problème. Ou encore, cette discordance permet-elle naturellement de contrôler et de doser l'effet des neurotransmetteurs: une région où abonde un neurotransmetteur pouvant être pauvre en récepteurs et vice versa. Une autre explication possible serait qu'un neurotransmetteur puisse être relâché dans une zone X, éloignée de son récepteur-cible Y et qu'il "voyage" vers celui-ci (un peu comme les hormones relâchées dans le sang voyagent vers l'organe-cible) et soit capté à distance de son point naturel d'émission, à savoir la fente synaptique. C'est ce que soutient Herkenham (1987; Herkenham, McLean, Moon, & Pert, 1988) avec sa théorie aérosol qu'il explique par l'existence de récepteurs fonctionnant sur un mode parasynaptique (i.e. en dehors des synapses) ou endocrinien. Hökfelt (1986) se fait plutôt l'avocat d'une co-existence des récepteurs sur la membrane post-synaptique: au même titre qu'il existe une co-existence des

neurotransmetteurs dans le neurone, les récepteurs pour deux types de transmetteurs co-existants et co-relâchés pourraient exister sous forme de "couple". Selon cette hypothèse, il se pourrait alors que certains récepteurs soient détectés par les techniques immunocytochimiques ou autoradiographiques sans pour autant être actifs au moment de leur détection. Ils s'agirait de récepteurs qui pourraient être exprimés dans une zone où l'un seulement des deux co-transmetteurs serait présent et qui demeureraient ainsi "silencieux". Ces co-récepteurs n'entreraient en action que si, et seulement si, le neurotransmetteur dont ils sont la cible était relâché dans leur entourage.

7) Finalement, il importe de signaler que l'équilibre biochimique et moléculaire est un équilibre dynamique, souvent fragile, mais en même temps extrêmement adaptable, qui cherche continuellement à compenser les carences ou les traumatismes qu'il peut subir. Ainsi, une lésion chimique ou une transection engendrera-t-elle un processus de plasticité qui pourra conduire à la formation de nouveaux récepteurs, à un changement d'affinité des récepteurs en place pour leur neurotransmetteur, à une diminution du neurotransmetteur préalablement présent voire, dans les cas les plus dramatiques, à la production d'un nouveau transmetteur (Arvidsson, Cullheim, Ulfhake, Hökfelt, & Terenius, 1989; Brice, Berrard, Raynaud, Ansieau, Coppola, Weber, & Mallet, 1989; Creese, Burt, & Snyder, 1977; Fibiger, Nagy, Staines, & Vincent, 1980).

B- Les neurotransmetteurs et les récepteurs diencéphaliques dorsaux racontés...

Les neurotransmetteurs et les récepteurs identifiés à ce jour au niveau du diencéphale dorsal sont relativement nombreux, un aperçu succinct sera présenté.

i) Les peptides des noyaux thalamiques

Un très faible taux de peptides a été mesuré au niveau de la plupart des noyaux

thalamiques où l'on retrouve, par contre, un fort taux de récepteurs opiacés μ et de récepteurs neurotensiniques. Par contre, on retrouve un taux modérément élevé de somatostatine et de récepteurs somatostatiniques. En ce qui concerne la cholécystokinine, les noyaux thalamiques antérodorsal et le noyau thalamique réticulaire en possèdent une quantité infime alors qu'on y retrouve énormément de récepteurs. A l'opposé, les noyaux thalamiques antéromédian et réunis de même que le noyau médian géniculé n'ont presque aucun récepteur cholécystokinique alors que l'on y retrouve une bonne quantité de ce peptide. Le noyau antérodorsal possède un taux élevé de récepteurs de la substance libératrice de la corticotrophine mais très peu de ce peptide hypophysal alors qu'on retrouve une quantité relativement élevée de ces mêmes récepteurs dans le thalamus latéral et médian sans qu'on ait, pour autant, décelé la présence de ce neurotransmetteur. De même, il n'y a pas de polypeptide intestinal vasoactif dans les noyaux-relais sensoriels thalamiques alors qu'on y a identifié une bonne quantité de récepteurs. Par contre, on signale une concordance assez précise entre le transmetteur polypeptidique intestinal vasoactif et ses récepteurs dans la région des noyaux thalamiques médians. Finalement, on retrouve une forte quantité de récepteurs neuropeptidiques Y dans les noyaux antérodorsal et géniculé médian, mais aucune trace dudit transmetteur (Herkenham, 1987).

ii) Les peptides opioïdes et les récepteurs opiacés...

Herkenham, McLean, Moon et Pert (1988) rapportent que l'on retrouve les trois grandes catégories d'opioïdes dans le thalamus: des fibres B-endorphines, en provenance du noyau arqué, innervent le noyau paraventriculaire antérieur; des fibres enképhalinergiques et dynorphinergiques, co-localisées dans les mêmes neurones, suivent le même parcours. C'est dans la région des noyaux médians (rhomboïde, réunis, centromédian, médiadorsal et

la région des noyaux médians (rhomboïde, réunis, centromédian, médiadorsal et paraventriculaire) et dans la région des noyaux intralaminaires antérieurs qu'on retrouve la plus forte densité de fibres opioïdes. De plus, le thalamus du rat contient une forte quantité de récepteurs opiacés du type *μ* principalement, particulièrement dans les noyaux médians et latéraux. On y retrouve un peu moins de récepteurs du type *k* et presque aucun du type *o*. Herkenham et al. (1988) signale néanmoins que, dans le thalamus, il y a très peu de concordance entre les récepteurs opiacés et leurs transmetteurs opioïdes, entre autres, parce que la densité des récepteurs est très forte, comparativement à celle du transmetteur, mais aussi parce que les peptides sont distribués de manière éparse et peu localisée alors que les récepteurs présentent une distribution très homogène, conforme avec la cytoarchitecture du thalamus.

iii) Les monoamines des noyaux thalamiques...

En ce qui concerne les monoamines, on a décelé une quantité importante de noradrénaline dans le noyau antéroventral, mais très peu de récepteurs, et une quantité moyenne dans le noyau paraventriculaire pour un nombre de récepteurs passablement équivalent. On n'a pas décelé de dopamine dans les noyaux antérieur et ventropostérieur alors qu'on y retrouve une certaine quantité de récepteurs D_2 et D_1 , respectivement. Il y a concordance entre le nombre de récepteurs sérotonergiques et leur transmetteur au niveau des noyaux latéropostérieur et latérodorsal (Herkenham, 1987).

iv) Et l'acétylcholine...

On retrouve généralement peu d'acétylcholine dans le thalamus, mais une quantité appréciable de récepteurs nicotiniques. La seule exception semble être le noyau antéroventral où l'on a décelé une quantité appréciable d'acétylcholine, un bon nombre de récepteurs

nicotiniques et une quantité encore plus grande de récepteurs muscariniques (Herkenham, 1987). Une récente étude immunocytochimique de Houser, Phelps et Vaughn (1988) a démontré que c'est dans les fibres et les terminaux qui rejoignent les noyaux thalamiques que l'on signale la présence d'acétylcholine. Tout en confirmant les propos de Herkenham, l'étude de Houser et al. (1988) signale également une activité moyennement élevée d'acétylcholine-transférase dans les noyaux intralaminaires (particulièrement dans le noyau centromédian) et dans le noyau thalamique réticulaire.

v) Puis vint l'épithalamus et son complexe habénulaire...

Les noyaux habénulaires, comme la plupart des régions cérébrales, contiennent de nombreux neurotransmetteurs et neuromodulateurs. On y a démontré la présence de l'acide γ -aminobutyrique, de l'acétylcholine, de la noradrénaline, de la sérotonine et des neuropeptides tels que le polypeptide intestinal vasoactif, la substance P et la mélatonine.

On a identifié des récepteurs opioïdes à la jonction de l'habénula latérale et de l'habénula médiane ainsi que des récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2 (Oades & Halliday, 1987; Shinoda, & Tohyama, 1987; Sutherland, 1982; Thornton, Evans, & Wickens, 1987). Rappelons également qu'il y a plusieurs types de récepteurs dopaminergiques qui se distinguent, entre autres, par leur localisation. Parmi ceux-ci, les récepteurs D_1 sont post-synaptiques et généralement plus sensibles aux agonistes dopaminergiques tandis que les récepteurs D_2 , nommés aussi auto-récepteurs, se retrouvent sur la membrane pré-synaptique. Mentionnons enfin que, règle générale, les agonistes des récepteurs D_1 font augmenter l'activité motrice, la levée sur les pattes arrière et les mouvements oraux (mâchonnement à vide, mouvement de la mâchoire, nettoyage corporel) tandis que les agonistes D_2 réduisent l'activité motrice et les comportements

stéréotypés tels que le reniflement et la levée sur les pattes arrières (Clark & White, 1987).

Et l'habénula latérale...

Les neurotransmetteurs qui ont été spécifiquement identifiés dans l'habénula latérale, grâce à des techniques immunocytochimiques ou autoradiographiques, par stimulation électrique et enregistrement intra ou extracellulaire ou par lésions, sont les suivants: la substance P (Torunishikawa, 1986), l'acide γ -aminobutyrique, la dopamine (Artymyshyn, Eckenrode, & Murray, 1987). Par ailleurs de nombreuses fibres opioïdes L-enképhaliques (mais pas de neurones) origineraient de la portion rostrale de l'hypothalamus latéral et viendraient rejoindre l'habénula latérale via la stria médullaris. Finalement Houser et al. (1988) signalent la présence de quelques soma cholinergiques tandis que Constabile et al. (1987) ont décelé de l'acétylcholinestérase.

Sans oublier l'habénula médiane...

Les neurotransmetteurs décelés dans l'habénula médiane incluent la dopamine et la noradrénaline, en provenance du ganglion cervical (Lenn. & Bayer, 1986), des récepteurs opioïdes (Artymyshyn et al., 1987). Des fibres L-enképhalergiques, originant du septum rétrofornical (noyau septo-fimbrial et aire septo-périvericulaire), seraient situées dans la portion dorsale de l'habénula médiane (Shinoda. & Tohyama, 1987). Des neurones cholinergiques et de substance P bien localisés projetteraient également à des sites différents du noyau interpédonculaire: ainsi les neurones cholinergiques occuperaient les 2/3 de la partie ventrale de l'habénula médiane tandis que les neurones SPergiques seraient exclusivement concentrés dans la partie dorsale du même noyau. Au niveau du noyau interpédonculaire l'activité cholinergique se manifesterait au centre des noyaux tandis que la substance P se distribuerait en périphérie.

Notons enfin que l'habénula médiane est reconnue, avec le septum, comme l'une des principales sources d'innervation cholinergique du noyau interpedonculaire. De plus, c'est dans le noyau interpedonculaire que l'on retrouve le plus haut taux d'activité de l'acétylcholine transférase et de récupération de la choline par rapport au reste du cerveau (Constabile et al. 1987; Houser et al., 1988; Motohashi, Dubois, & Scatton, 1987; Villani, Battistini, Bissoli, & Constabile, 1987).

EN GUISE D'ÉPILOGUE

Une connaissance anatomique, biochimique et électrophysiologique est essentielle à la compréhension du fonctionnement d'une région cérébrale corticale ou sous-corticale. Il appert néanmoins que cette connaissance n'est ni suffisante, ni suffisamment assurée dans bien des cas, pour expliquer la complexité du phénomène d'autostimulation. Les expériences qui suivent tenteront d'apporter un peu de lumière sur le comportement d'autostimulation observé dans les sites du diencephale dorsal et sur le rôle du noyau mésencéphalique du raphé dorsal, dont les liens étroits avec le diencephale dorsal ne peuvent être ignorés.

CHAPITRE II TOPOGRAPHIE DES FIBRES DU RENFORCEMENT INTRACÉRÉBRAL DU DIENCÉPHALE DORSAL

EXPÉRIENCE I

Nous avons mentionné préalablement que plusieurs régions cérébrales pouvaient supporter le comportement d'autostimulation intracérébrale. Parmi les régions où l'efficacité de la stimulation semble être la plus renforçante, on compte la région mésencéphalique des noyaux du raphé (Rompré, & Miliaressis, 1985), l'aire tegmentale ventrale et l'hypothalamus latéral (Miliaressis, & Malette, 1987; Shizgal, & Murray, 1989). Pour sa part, la région dorsale du diencéphale n'a jamais été systématiquement explorée avec des électrodes mobiles et une méthode psychophysique quoique quelques études, utilisant pour la plupart le taux d'appuis au levier pour déterminer la présence ou l'absence du comportement d'autostimulation, aient identifié certaines zones de renforcement (Bielajew, & Fouriezios, 1985; Clavier, & Gerfen, 1982; Cooper, & Taylor, 1967; Sutherland, & Nakajima, 1981).

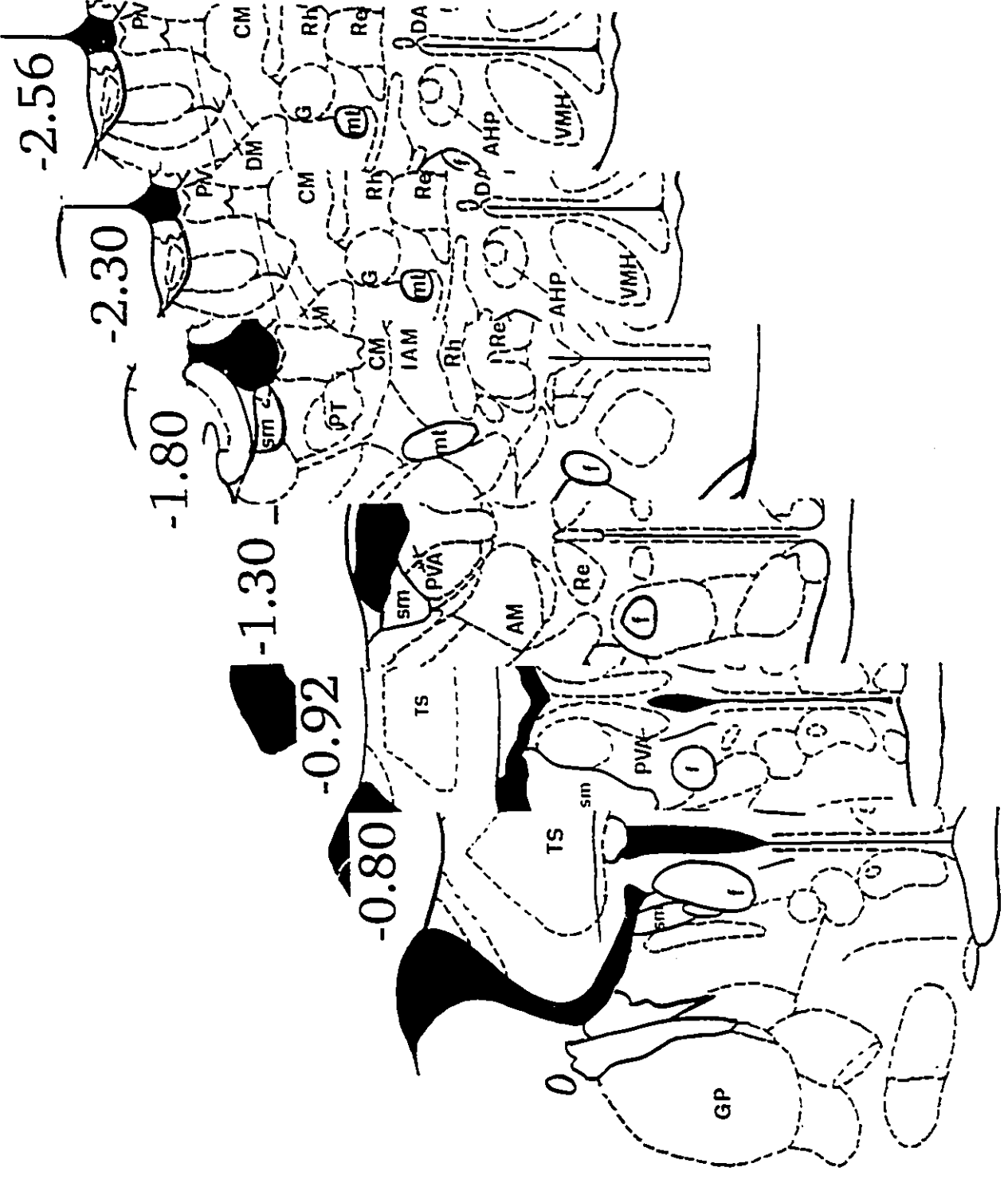
Pour leur part, les études électrophysiologiques et neuroanatomiques ont démontré que plusieurs noyaux du diencéphale dorsal sont reliés, par voie afférente ou efférente, aux zones mésencéphaliques précitées de même qu'au faisceau médian télencéphalique. Ainsi, est-il bien démontré que le noyau du raphé dorsal reçoit des afférences en provenance de l'habénula latérale (Vachon, Staines, & Miliaressis, 1990) de même que du noyau thalamique médiodorsal (voir *Tableau III*, Chapitre I). On sait également que le faisceau mammillothalamique relie les noyaux diencéphaliques ventraux mammillothalamiques au noyau thalamique antéromédian (Cruce, 1975; Hayakawa, & Zyo, 1989). Il était donc raisonnable de présumer que (1) certains noyaux du diencéphale dorsal, non encore identifiés, pouvaient supporter le comportement d'autostimulation et que (2) le comportement d'autostimulation diencéphalique dorsal pouvait être supporté par un

faisceau du renforcement indépendant du faisceau diencéphalique ventral. Une étude préliminaire dans la région diencéphalique dorsale (Vachon, & Miliaressis, 1988) nous avait, en effet, permis de confirmer que certaines structures épithalamiques supportaient le comportement d'autostimulation. Mais, à la différence du comportement d'autostimulation observé dans le raphé dorsal ou dans l'aire tegmentale ventrale, le comportement d'autostimulation observé dans le diencéphale dorsal présentait certaines caractéristiques particulières telles qu'un faible taux d'appuis au levier (moyenne de 10 appuis/min) accompagné de nombreuses manifestations épileptiques telles que cataloguées par Racine (1978): catatonie, somnolence, secouement de type canin, mastication, excitation, exploration aléatoire, voire crise d'épilepsie.

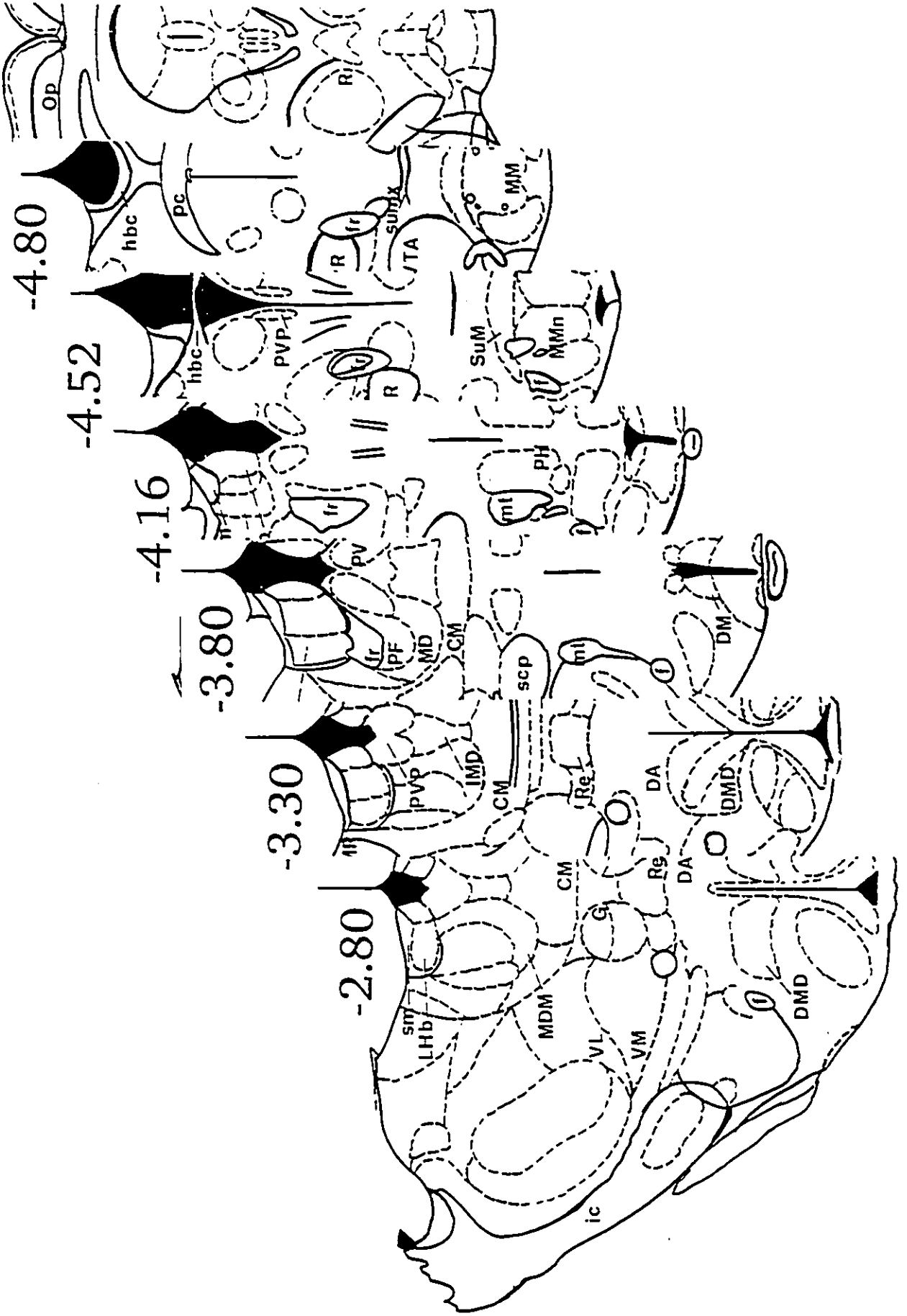
A la suite de ces résultats, nous avons entrepris d'effectuer la topographie de sites médians et latéraux antéro-postérieurs du diencéphale dorsal supportant le comportement d'autostimulation. En second lieu, nous avons entrepris la caractérisation fonctionnelle (cycle d'excitabilité) des sites diencéphaliques dorsaux supportant le comportement d'autostimulation (Chapitre III). Finalement, nous avons effectué des lésions chimiques au niveau du raphé dorsal pour tenter d'élucider le rôle de ce noyau qui entretient des liens privilégiés avec le diencéphale dorsal (Chapitre IV).

La première expérience porte sur la topographie des éléments neuronaux diencéphaliques dorsaux dont l'activation induit un comportement d'autostimulation. L'étendue rostro-caudale de la région explorée est illustrée aux Figures 1 A et 1 B. Les planches anatomiques sont adaptées des coupes coronales de l'atlas de Paxinos et Watson (1986). L'étude a été effectuée à l'aide d'électrodes mobiles (Miliaressis, 1981a) et de paramètres de stimulation identiques à

Figures 1: A) & B) Coupes coronales rostro-caudales représentant l'étendue de la région du diencéphale dorsal étudiée dans l'expérience I. Les numéros en-dessous de chaque coupe indiquent la distance antéro-postérieure du bregma correspondant aux planches de l'Atlas de Paxinos et Watson (1986) d'où sont tirés ces planches anatomiques.



-5.80



-4.80

-4.52

-4.16

-3.80

-3.30

-2.80

ceux utilisés dans l'étude pionnière de Rompré et Miliaressis (1985). L'étude topographique a été conduite à l'aide de la dérive des fonctions psychométriques (Miliaressis et al., 1982, 1986).

MÉTHODE

Sujets et technique opératoire

Trente-et-un rats Sprague-Dawley (dont 9 mâles et 22 femelles) pesant entre 280 et 300 grammes ont été implantés stéréotaxiquement avec deux électrodes mobiles monopolaires, la première dans le raphé dorsal et la seconde dans le diencéphale dorsal. Chaque électrode consistait en un guide de plastique et en un fil d'acier inoxydable (diamètre de 0.25 mm) recouvert d'époxyélite et complètement isolé, sauf à sa pointe de forme hémisphérique (voir Miliaressis, 1981a pour plus de détails). Les électrodes étaient implantées sous anesthésie générale (pentobarbital de sodium, 60 et 50 mg/kg respectivement pour les mâles et les femelles), le crâne étant maintenu horizontal entre bregma et lambda. L'électrode indifférente (retour du courant) était constituée d'un fil d'acier inoxydable entourant 4 vis miniatures utilisées également pour fixer en permanence sur la calotte crânienne l'assemblage des électrodes avec du ciment dentaire. Les mâles et les femelles étaient gardés dans des salles différentes, un sujet par cage. Pendant la phase expérimentale, les sujets, maintenus sous un régime alimentaire légèrement restreint, étaient nourris à la fin du test.

Coordonnées stéréotaxiques

Les coordonnées d'implantation pour le raphé dorsal étaient 7.80 mm postérieurement au bregma, 0.00 mm de la ligne interhémisphérique et 6.00 à 6.50 mm sous la surface crânienne. Celles du diencéphale dorsal étaient 0.80 à 5.80 mm postérieurement au bregma,

0.00 à 2.40 mm de la suture sagittale et 4.00 à 5.00 mm sous la surface crânienne.

Appareils et paramètres de stimulation

Le comportement d'autostimulation fut étudié dans une boîte opérante transparente munie de deux leviers. L'un des leviers déclenchait un générateur de courant continu délivrant des salves de 0.4 sec de pulsions rectangulaires cathodales de durée et d'intensité fixes (0.1 ms et 200 μ A respectivement) et de fréquence variable. Un intervalle fixe de 0.6 sec était maintenu entre deux stimulations consécutives pour éviter une stimulation continue. Les paramètres de stimulation étaient surveillés en tout temps à l'aide d'un oscilloscope cathodique. Le taux d'appuis aux deux leviers était enregistré par deux compteurs électroniques indépendants.

Entraînement à l'autostimulation sur le raphé

Approximativement une semaine après l'opération, les sujets étaient entraînés à s'autostimuler sur l'électrode raphé. Cette procédure visait à s'assurer que les sujets connaissent bien la tâche d'autostimulation, minimisant ainsi les risques de classer un site diencéphalique comme négatif en raison d'un entraînement insuffisant. Si après quelques heures de façonnement, le comportement d'autostimulation ne pouvait être élicité dans le site d'implantation mésencéphalique, l'électrode était descendue verticalement de 0.16 mm, sous anesthésie légère, et le sujet était retesté le jour suivant. Cette procédure était répétée, si nécessaire, jusqu'à ce qu'un comportement d'autostimulation, exempt de toute interférence motrice ou autre, soit bien établi. Les sessions d'autostimulation étaient répétées quotidiennement dans le but d'assurer la stabilité des taux d'autostimulation.

Topographie des substrats d'autostimulation diencéphaliques dorsaux

Un essai pour façonner le sujet à l'autostimulation diencéphalique était toujours précédé

d'un réchauffement de 5 minutes sur l'électrode raphé. Après un temps d'arrêt de 5 minutes, la stimulation était émise sur l'électrode diencéphalique, au site d'implantation. Le sujet était testé en série d'essais de 1 minute, suivis d'un temps d'arrêt de même durée. Entre les essais, le nombre de pulsions par salve était varié de 10 à 100, par augmentation logarithmique de 0.05, pour un total de 3 présentations ascendantes et de 2 présentations descendantes; le nombre de renforcements reçus par l'animal pour chacune des fréquences était calculé par un compteur électronique puis noté manuellement. Immédiatement avant chaque essai, le sujet recevait un maximum de trois amorçages, en utilisant les mêmes paramètres prévus pour ledit essai. Cette procédure était répétée pendant cinq jours consécutifs. Lors des sessions, lorsque des données d'autostimulation étaient recueillies, la moyenne de 2 essais ascendants et de 2 essais descendants était effectuée et utilisée pour tracer la fonction moyenne des taux/fréquence du site en question. L'électrode était alors descendue de 0.16 ou de 0.32 mm et le sujet était retesté selon la procédure décrite ci-haut. Sauf spécification contraire, l'expérience se terminait lorsque l'électrode avait atteint le plancher du diencéphale dorsal.

Examen post-mortem des sites stimulés

A la fin de l'expérience, après avoir anesthésié l'animal par injection intrapéritonéale d'une dose létale de pentobarbital de sodium, le tissu entourant la pointe de l'électrode était marqué par une lésion de courant anodal. Une perfusion intracardiaque était ensuite pratiquée sur l'animal en injectant une solution saline à 0.9% (50 cc) suivie d'une solution de formol 10% contenant 3% de ferrocyanide de potassium, 3% de ferricyanide de potassium et de 0.5% d'acide trichloracétique. Le cerveau était immédiatement prélevé et immergé dans une solution de formol-saline 10%. Le cerveau était ensuite sectionné dans un cryostat à -14° C. Des coupes

de 25 à 30 μm étaient prélevées au site d'implantation de l'électrode et recueillies sur les lamelles préalablement recouvertes de gélatine. Un dessin de la coupe fraîche, contenant la trace de l'électrode, était effectué à l'aide d'un microprojecteur. Les coupes étaient finalement colorées à la thionine ou au violet de crésyle.

Traitement statistique

Pour fins d'analyse statistique, deux éléments de la fonction **taux/fréquence moyenne**, pour chaque site cérébral positif, ont été considérés. La **position latérale** de la fonction T/F sur l'axe des X et l'**asymptote** (ou **taux maximal théorique de renforcements** reçus par l'animal). Ces éléments ont été analysés en régressant les données de la fonction T/F à l'aide du modèle sigmoïdal de Gompertz tel que modifié par Coulombe et Miliareisis (1987). Le modèle de Gompertz modifié s'exprime par l'équation suivante:

$$f(x) = ae^{-e^{-bx_1 - a}}$$

Lorsque cette équation est utilisée pour régresser les données d'une fonction T/F, a représente la performance maximale du sujet (i.e l'asymptote), X_1 représente le nombre de pulsions au point d'inflexion de la fonction, (c'est-à-dire au point maximal d'accélération de la courbe, soit 0.3679 a). b est un indice de l'intervalle dynamique de la fonction et e correspond à la base des logarithmes naturels. La régression des données a été obtenue à l'aide de l'algorithme de Marquardt (1963) pour l'estimation des moindres carrés de régressions non-linéaires. A partir de ces analyses, l'estimé du taux maximal d'appuis au levier (a) et de la fréquence au point d'inflexion (X_1) ont été obtenus, accompagnés de leur intervalles de confiance respectifs et des

autres statistiques usuelles d'une régression. La réciproque du point d'inflexion ($X_{i'}^{-1}$) a été utilisée pour estimer et tracer l'efficacité renforçante de la stimulation pour chaque site nerveux testé (Miliaressis et al., 1986).

Cette méthode de mesure de l'efficacité de la stimulation, si un certain nombre de conditions sont remplies, peut également refléter la densité neuronale du substrat nerveux du renforcement (Miliaressis et al., 1982). Ces conditions découlent des postulats suivants à savoir que: 1) la synapse agit comme une calculatrice de pulsions; 2) la diffusion du courant est raisonnablement isotonique à travers les sites cérébraux examinés; 3) à l'intérieur d'une même région, les neurones qui ont différents seuils d'activation et/ou qui contribuent de manière inégale à la réaction comportementale sont distribués au hasard. Toutefois, comme il est impossible d'avoir l'assurance que ces conditions sont réalisées, nous nous exprimerons davantage en terme d'efficacité de la stimulation que de densité neuronale.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Cent six (24%) des 437 sites testés chez les 31 sujets ont supporté le comportement d'autostimulation. De ce nombre 55, ont été retrouvés spécifiquement dans les zones diencéphaliques dorsales thalamiques ou épithalamiques, soit entre 4.00 et 7.00 mm sous la surface crânienne. Le *Tableau V* présente un résumé des données relatives à chacun des sujets inclus dans cette étude. De gauche à droite, les colonnes indiquent le numéro du sujet, le sexe, les coordonnées histologiques, le nombre total de sites testés par sujet et le nombre de sites positifs. Au bas du tableau, on retrouve le nombre et le pourcentage de sites totaux (colonne 4) et de sites positifs testés (colonne 5).

De manière générale, le comportement d'autostimulation observé dans les régions diencéphaliques dorsales, sises entre 4.00 et 7.00 mm sous la surface crânienne, se caractérisait, en apparence, par un faible niveau d'appétence pour la stimulation: après avoir reçu un renforcement, l'animal s'éloignait vivement du levier pendant 5 à 7 secondes avant d'y revenir sans excitation. Ce comportement diffère grandement de celui qu'on observe dans le faisceau médian télencéphalique ou dans le raphé dorsal. Dans ces régions les taux élevés d'autostimulation sont généralement accompagnés par une forte excitation comportementale.

TABLEAU V
TOPOGRAPHIE DU DIENCÉPHALE DORSAL:
NUMÉRO DU SUJET (N°), SEXE (♂, ♀), COORDONNÉES HISTOLOGIQUES,
SITES TOTAUX (S TOT) ET SITES POSITIFS (S+) TESTÉS,
N° DES PLANCHES TOPOGRAPHIQUES (TOPO)
ET DES FIGURES DES FONCTIONS TAUX/FRÉQUENCE (F T/F)

N°	♂ ♀	COORDONNÉES HISTOLOGIQUES (A.P.; L.; V.)	S TOT	S+	N° Fig TOPO	N° Fig F T/F
97	♀	-0.80;0.60;6.40	9	3	5a	5b
100	♀	-0.92;0.00;7.88	10	0	6	N/A
38	♀	-1.30;1.80;4.40	5	0	7	N/A
106	♀	-1.30;0.00;9.00	13	0	7	N/A
86	♀	-1.80;0.20;7.00	10	7	8a	8b
60	♀	-2.30;0.60;9.60	16	0	9	N/A
80	♀	-2.30;0.30;8.40	14	0	9	N/A
88	♀	-2.30;0.00;9.60	15	0	9	N/A
107	♀	-2.56;0.40;8.60	12	3	10a	10b-10c
64	♀	-2.80;0.80;9.40	16	8	11a	11b
72	♀	-2.80;0.30;9.20	15	12	12a	12b
126	♀	-2.80;1.20;9.00	12	3	13a	13b
10	♂	-3.30;0.10;8.60	26	13	15a	15b
11	♂	-3.30;0.00;4.60	22	0	16	N/A
128	♀	-3.30;2.40;7.20	11	0	16	N/A
30	♂	-3.30;0.50;5.00	11	3	17a	17b
16	♂	-3.80;0.00;8.40	22	0	19	N/A
23	♂	-3.80;0.30;5.40	14	9	20a	20b
39	♀	-3.80;0.20;4.20	4	2	21a	21b
40	♀	-3.80;0.40;4.40	10	2	22a	22b

46	♀	-3.80:0.20:8.60	9	1	23a	23b
71	♀	-3.80:0.10:10.20	16	0	24	N/A
14	♂	-4.16:0.00:9.00	17	0	25	N/A
51	♀	-4.16:0.90:8.20	10	0	25	N/A
24	♂	-4.16:0.40:8.20	26	12	26a	26b
48	♂	-4.16:1.20:5.60	8	1	27a	27b
79	♀	-4.56:0.00:9.80	18	2	29a	29b
26	♂	-4.80:0.80:6.80	18	9	30a	30b
104	♀	-4.80:0.00:9.40	17	7	31a	31b
77	♀	-5.80:1.00:7.80	14	9	33a	33b
131	♀	-5.80:1.80:9.00	17	0	33a	N/A
TOTAL			437 (100%)	106 (24%)		

Par contre, dans les régions diencéphaliques ventro-médianes inférieures à 7.00 mm, le comportement d'autostimulation ressemblait davantage à celui observé dans le faisceau médian télencéphalique quoique, dans la majorité de ces sites, la stimulation fût accompagnée de mouvements moteurs marqués ou de légères composantes aversives. Le comportement d'autostimulation des sites diencéphaliques situés au-dessus de 7.00 mm était généralement accompagné d'importants mouvements moteurs, de réactions aversives ou épileptiques cataloguées d'après les critères de Racine (1978) (i.e. secouement canin, catatonie, mastication, somnolence apparente, voire crise d'épilepsie voilée ou manifeste). Il est raisonnable de croire qu'au moins quelques unes de ces réactions ont interféré avec la capacité physique de l'animal ou sa volonté de retourner au levier. Nous reviendrons plus loin sur la contribution possible de telles réactions dans la mesure de l'efficacité renforçante de la stimulation.

La Figure 2 A présente l'ensemble des sites positifs cérébraux testés dans cette expérience en fonction du seuil de la fréquence au point d'inflexion (X_i). Le seuil de la fréquence variait de 4.98 à 68.54 pulsions par salve, selon le site cérébral. La majorité des valeurs estimées sont toutefois confinées entre 21 et 40 pulsions par salve. La Figure 2 B présente une répartition des sites diencéphaliques dorsaux et autres (diencéphaliques ventraux et tegmentaux) en fonction du seuil de la fréquence. Cette division permet de constater que les sites diencéphaliques dorsaux et autres ont des seuils passablement similaires quoique les sites les plus renforçants se retrouvent dans la partie dorsale du diencéphale et que les sites diencéphaliques ventraux ou tegmentaux ont majoritairement des seuils se situant entre 21 et 30 pulsions par salve. Somme toute, malgré la présence de quelques structures au seuil très bas, la stimulation du diencéphale dorsal apparaît, dans son ensemble, moins renforçante que celle du faisceau médian télencéphalique, du raphé dorsal ou de l'amygdale (Rompré, & Miliaressis, 1985; Kane, Coulombe, & Miliaressis, 1991)

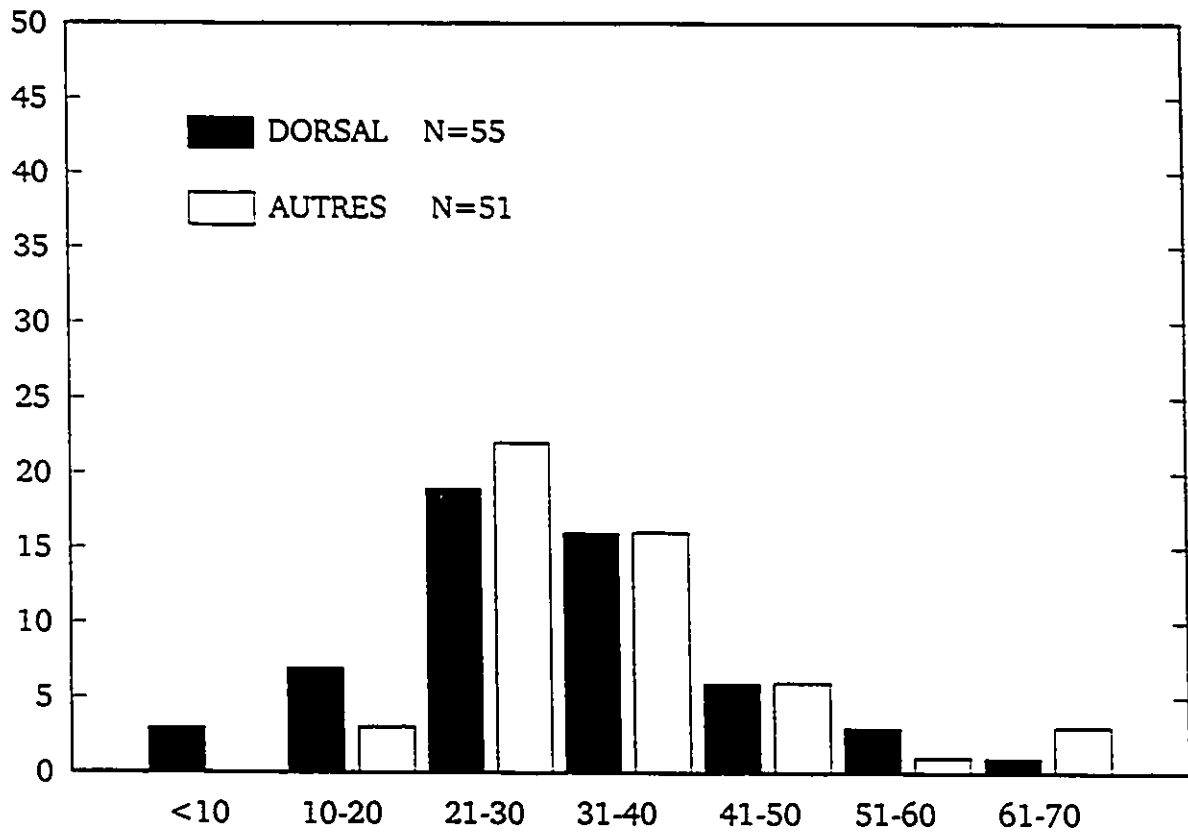
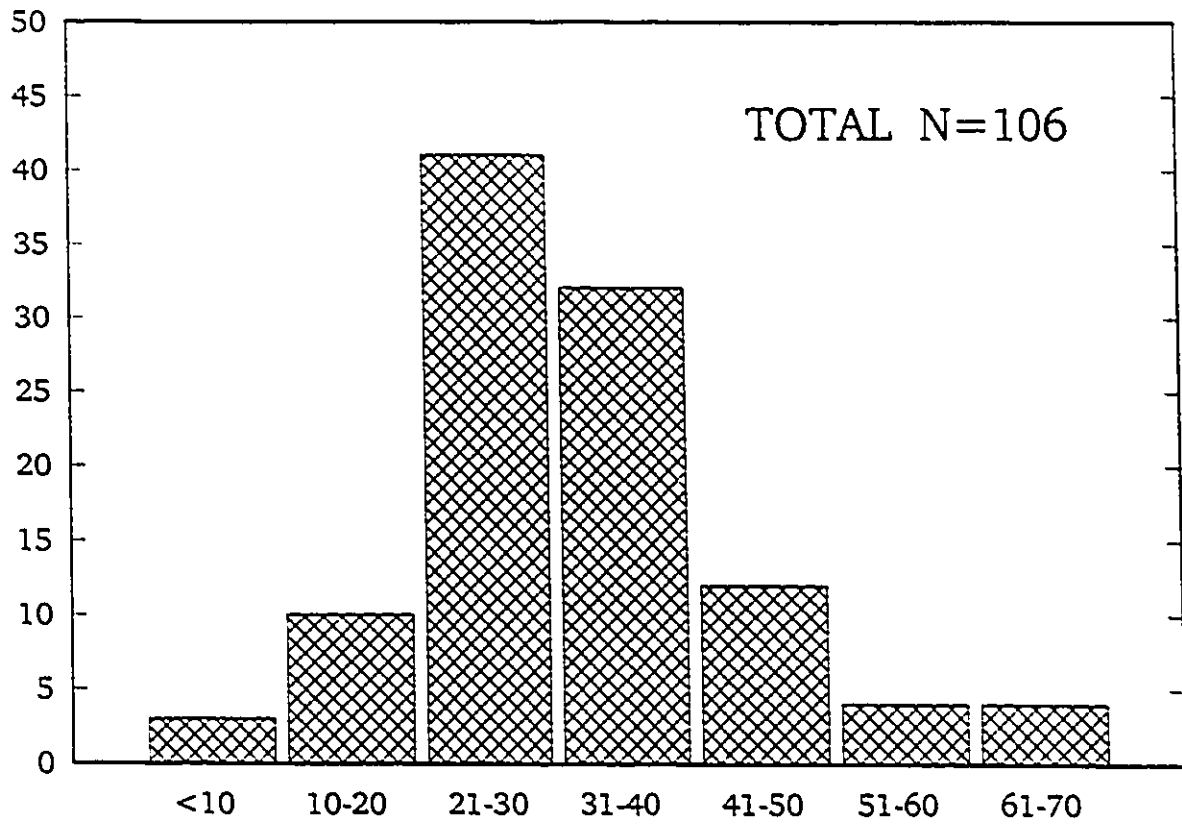
Les Figures 3 A, 3 B et 3 C présentent les taux asymptotiques de chacun des sites en fonction du seuil de la fréquence au point d'inflexion (X_i) pour l'ensemble des 106 sites d'autostimulation (3 A), pour les sites dorsaux (3 B) et pour les autres sites (3 C). Selon le site cérébral, le taux asymptotique variait de 3 à 62 appuis par minute mais n'était pas corrélé avec le seuil des fréquences comme le démontre la répartition des points.

Les Figures 4 A, 4 B et 4 C présentent, à titre d'exemple, les fonctions T/F (données brutes) du sujet 10 accompagnées de leurs régressions non-linéaires obtenues grâce à l'utilisation de l'équation modifiée du modèle de Gompertz. L'analyse de ces fonctions permet de constater une dissociation entre seuils de fréquence et taux maximal. En effet, malgré un taux d'appuis

Figure 2: A) Nombre de sites cérébraux en fonction du seuil de la fréquence au point d'inflexion (X_i) pour l'ensemble des sites d'autostimulation testés lors de l'expérience topographique du diencéphale dorsal. Le seuil de la fréquence variait de 4.98 à 68.54 pulsions par salve, selon le site cérébral. La figure laisse voir que, dans la majorité des sites, le seuil au point d'inflexion se situait entre 21 et 40 appuis/minute.

B) Répartition des sites cérébraux diencéphaliques dorsaux et autres (diencéphaliques ventraux et tegmentaux) en fonction du seuil de la fréquence au point d'inflexion (X_i). La figure montre que la majorité des sites dorsaux et autres avaient des seuils passablement similaires quoique les sites dorsaux aient eu les seuils les plus bas et qu'une plus grande majorité des sites ventraux se situaient entre 21 et 30 pulsions par salve.

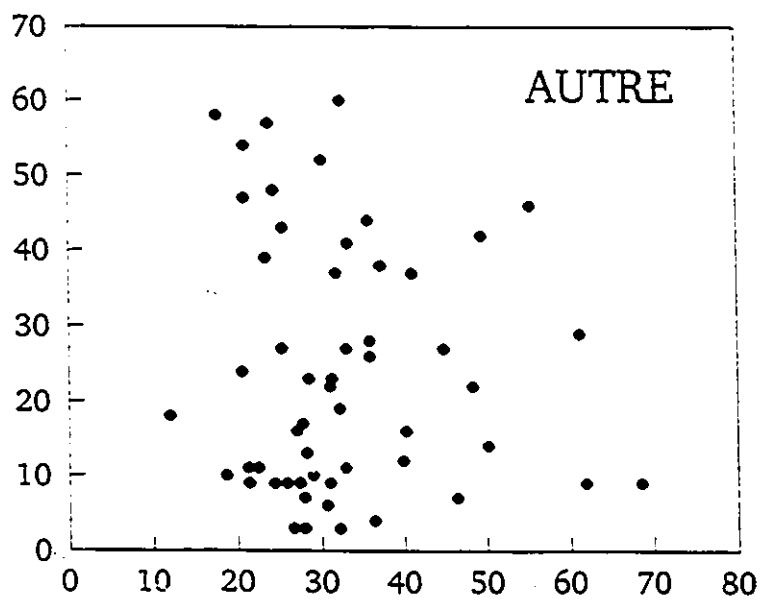
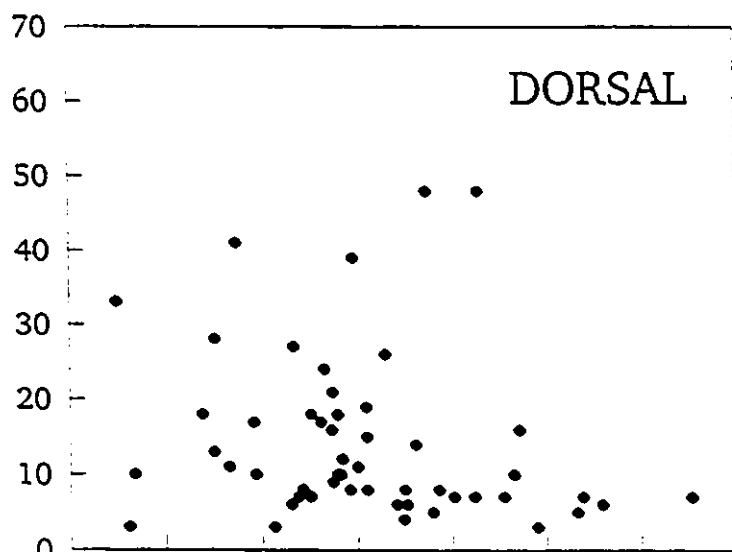
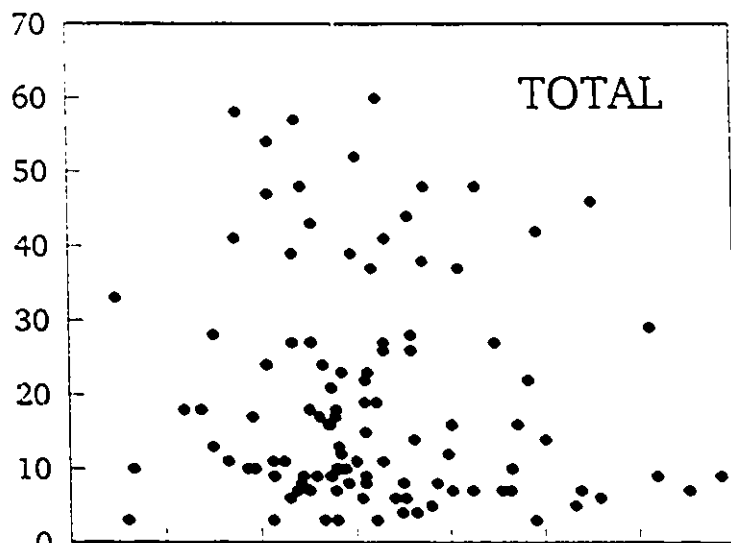
NOMBRE DE SITES CÉRÉBRAUX



SEUIL DE LA FRÉQUENCE (X_i)

Figure 3: A) B) & C) Taux asymptotiques en fonction du seuil de la fréquence au point d'inflexion (X) pour l'ensemble des 106 sites d'autostimulation de l'expérience topographique du diencéphale dorsal (3 A), pour les sites dorsaux (3 B) et pour les autres sites (diencéphaliques ventraux et tegmentaux) (3 C). La figure laisse entrevoir qu'il n'existe aucune corrélation entre le nombre de pulsions/salve requis au point d'inflexion et le taux maximal d'appuis au levier/minute.

TAUX ASYMPTOTIQUE / min.

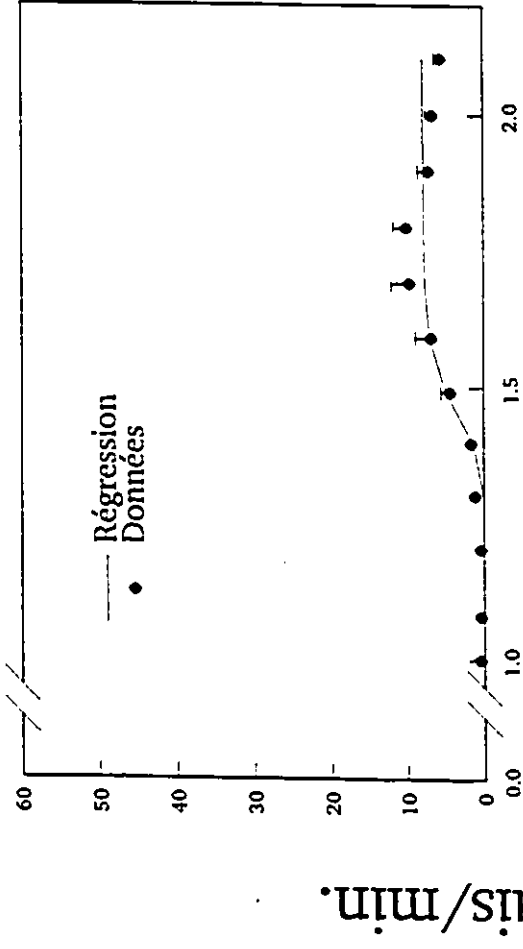


SEUIL DE LA FRÉQUENCE (X_i)

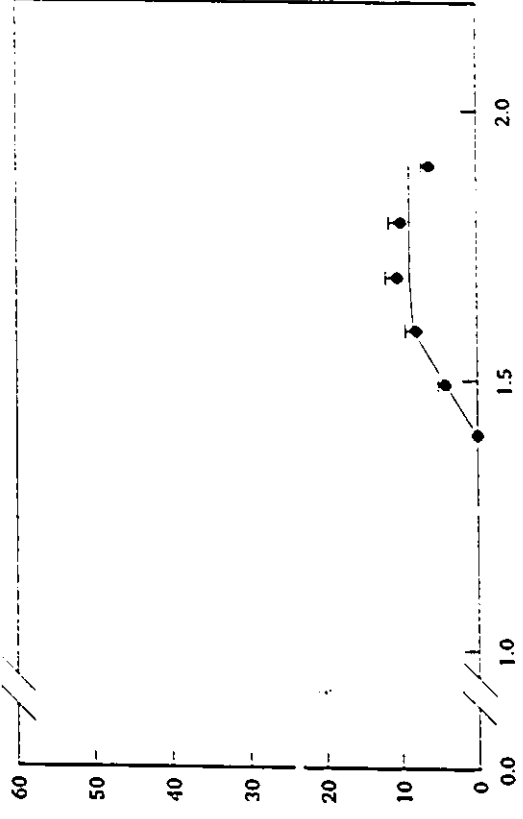
Figure 4: A) B) & C) Fonctions Taux/Fréquence représentatives chez le sujet S10. La ligne continue représente la régressions des données par le modèle de Gompertz tel que modifiée par Coulombe et Miliaressis (1987).

S10

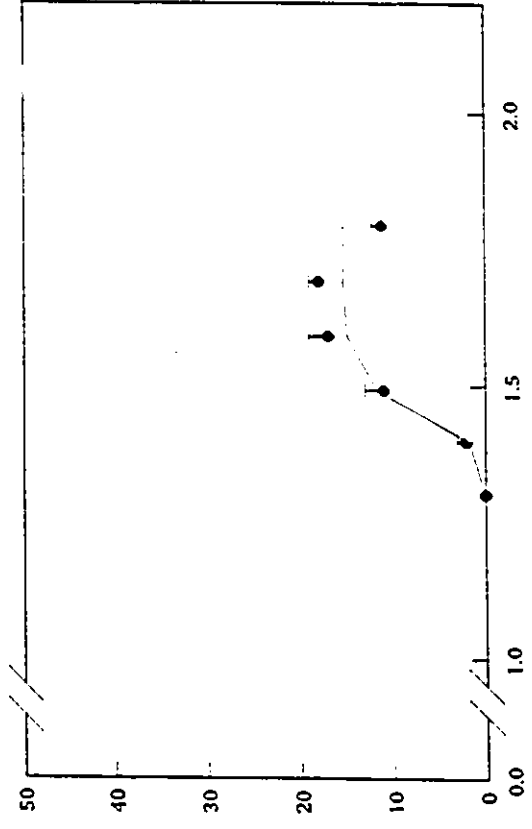
Site 12



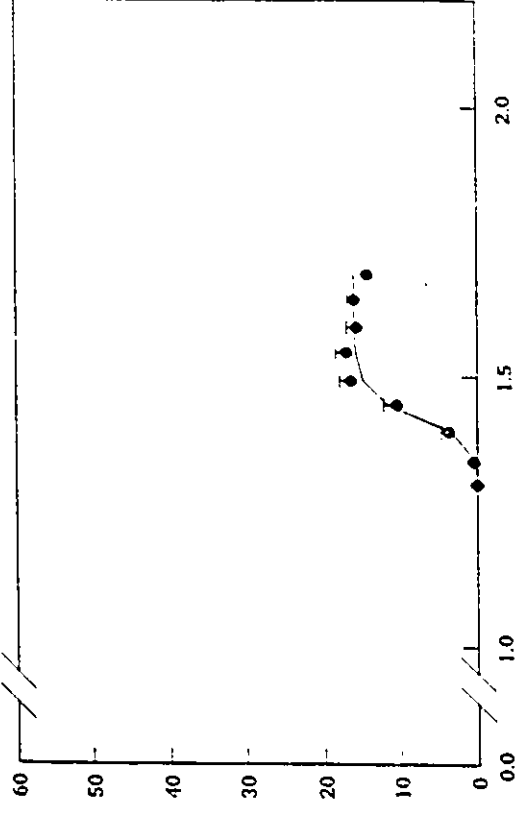
Site 13



Site 14



Site 15

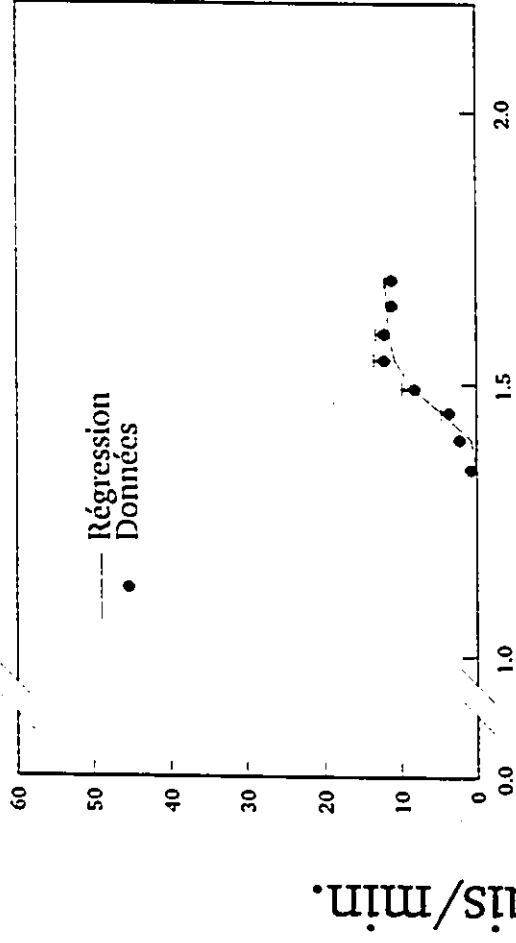


Log Nombre de pulsions

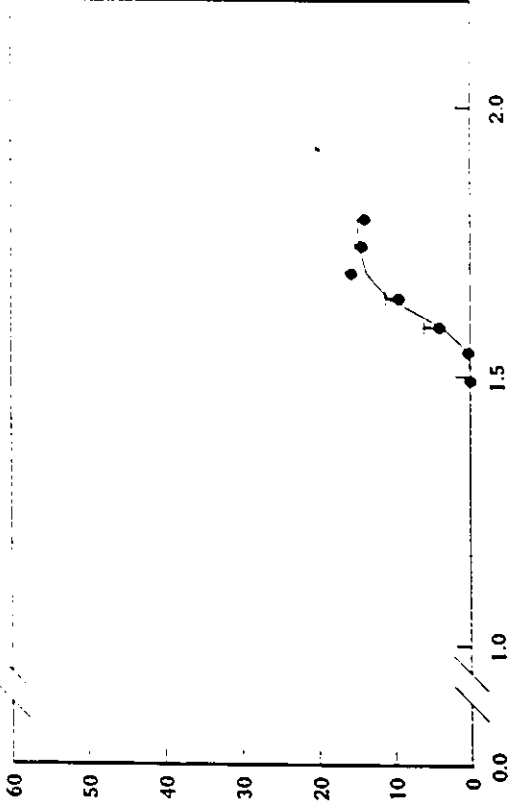
Taux d'appuis/min.

S10

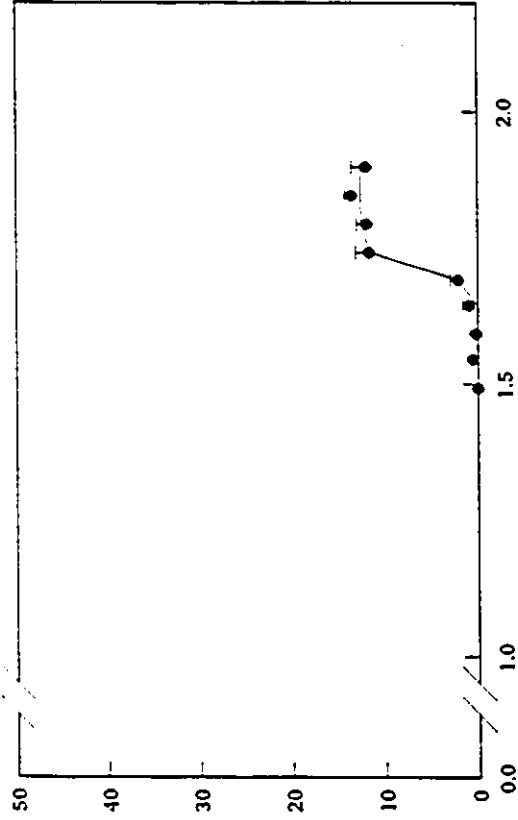
Site 16



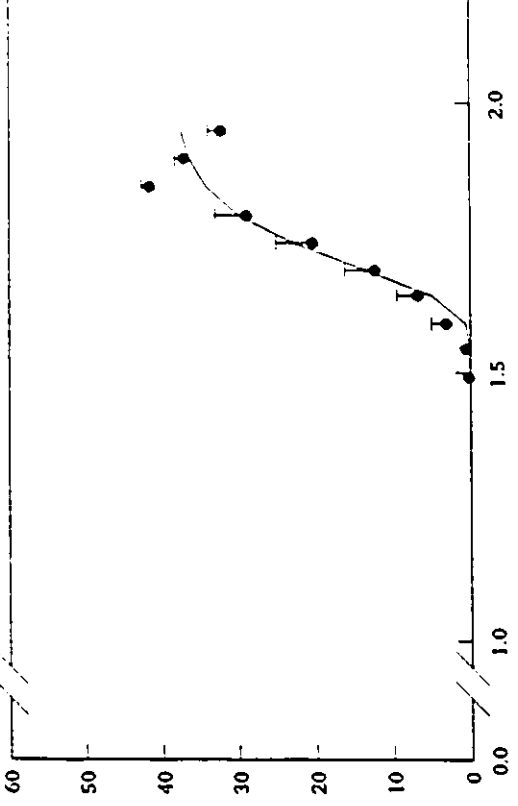
Site 17



Site 18



Site 19

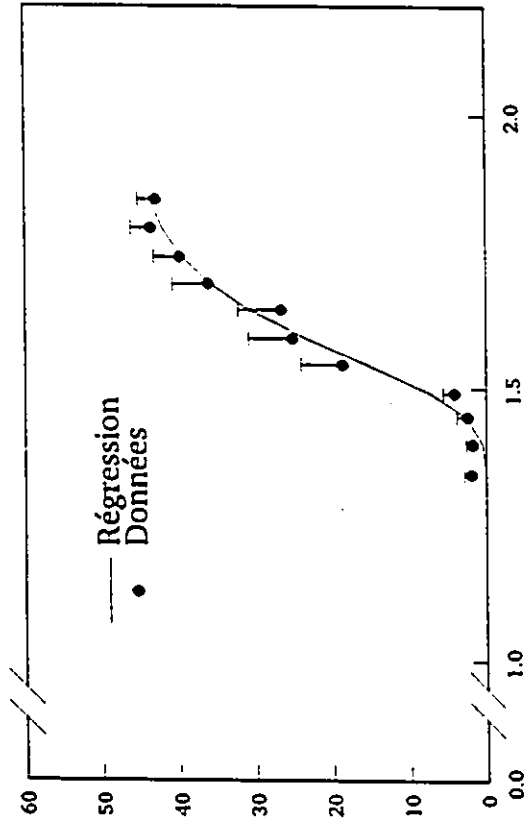


Log Nombre de pulsions

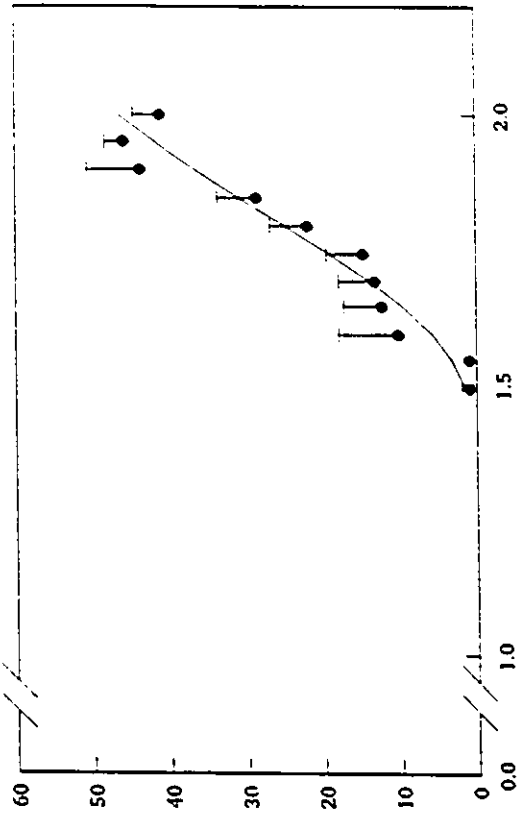
Taux d'appuis/min.

S10

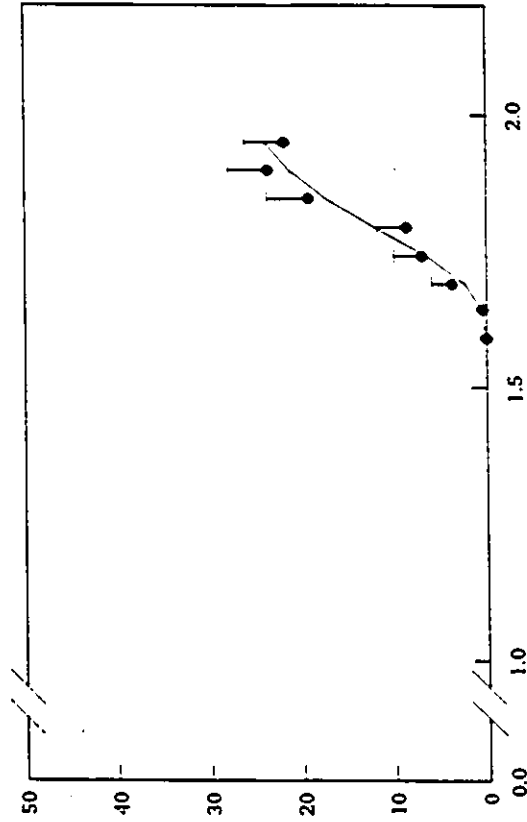
Site 20



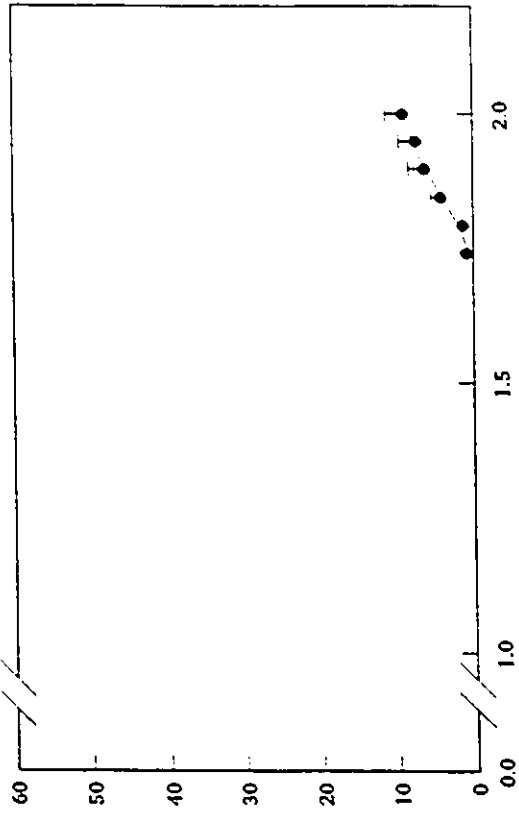
Site 21



Site 22



Site 23



Log Nombre de pulsions

Taux d'appuis/min.

au levier plus faible, le seuil est plus bas dans les sites dorsaux (sites 12 à 16) que dans les sites ventraux (sites 17 à 23). Rappelons que c'est le point d'inflexion des fonctions régressées (X_i) qui a été retenu pour calculer l'efficacité renforçante de la stimulation (X_i').

Les Figures 5 A à 33 A présentent l'emplacement estimé des sites cérébraux testés, accompagné de leur efficacité renforçante (X_i'), selon le format suivant: la partie gauche de chaque figure montre l'emplacement vertical du site stimulé sur une planche stéréotaxique adaptée de l'atlas de Paxinos et Watson (1986). Les symboles ouverts signifient qu'aucun comportement d'autostimulation n'a pu être induit dans le site nerveux correspondant. Le numéro surplombant la planche anatomique indique la distance millimétrique postérieure au bregma. Le panneau de droite montre l'efficacité renforçante de la stimulation (X_i' , sur l'axe des X) en fonction de la position de l'électrode (sur l'axe des Y). Le seuil des fréquences (X_i) est aussi indiqué en-dessous de l'abscisse. Chaque sujet est identifié par un numéro dans la partie inférieure droite du graphique. Les fonctions taux/fréquence des site d'autostimulation sont aussi présentées sur la figure subséquente. Le chiffre adjacent à chaque fonction identifie le site cérébral, le site d'implantation étant désigné par 0. Les données sont décrites rostro-caudalement à partir de 0.80 mm postérieurement au bregma. La liste des principales abréviations des structures cérébrales identifiées se trouve au *Tableau VI*.

TABLEAU VI
LISTE DES ABRÉVIATIONS DES STRUCTURES NERVEUSES
IDENTIFIÉES SUR LES COUPES CORONALES

A10	Noyau A10 (A10 nucleus)
Acb	Noyau accumbens (Accumbens nucleus)
AHP	Aire hypothalamique antérieure, partie postérieure (anterior hypothalamic area, posterior part)
AM	Noyau thalamique antéromédian (Anteromedial thalamic nucleus)
APT	Noyau prétectal antérieur (Anterior pretectal nucleus)
Arc	Noyau infundibulaire de l'hypothalamus (Arcuate hypothalamic nucleus)
BSI	Noyau basal de la substantia innominata (Basal nucleus of the substantia innominata)
CA1	Champ CA1 de la corne d'Ammon (Field CA1 of Ammon's horn)
CL	Noyau thalamique centrolatéral (Centrolateral thalamic nucleus)
CLi	Noyau linéaire caudal (Caudal linear nucleus)
CM	Noyau thalamique centromédian (Central medial thalamic nucleus)
CTG	Faisceau tegmental central (Central tegmental bundle)
DA	Région hypothalamique dorsale (Dorsal hypothalamic area)
ddb	Faisceau diencéphalique dorsal (Dorsal diencephalic bundle)
DG	Gyrus denté (Dentate gyrus)
Dk	Noyau de Darkschewitsch (Nucleus Darkschewitsch)
dlf	Faisceau longitudinal dorsal (Dorsal longitudinal fasciculus)
DLL	Noyau dorsal de la bande latérale (Dorsal nucleus of the lateral lemniscus)
DM	Noyau hypothalamique dorsomédian (Dorsomedial hypothalamic nucleus)
DR	Raphé dorsal (Dorsal raphe nucleus)
dtg	Faisceau tegmental dorsal (Dorsal tegmental bundle)
DTg	Noyau tegmental dorsal (Dorsal tegmental nucleus)
eml	Couche externe de la médulla (External medullary lamina)
EP	Noyau entopédonculaire (Entopeduncular nucleus)
fi	Fimbria hippocampique (Fimbria hippocampus)
fr	Faisceau rétroflexus (Fasciculus retroflexus)
G	Noyau thalamique gélatineux (Gelatinous thalamic nucleus)
Gi	Noyau réticulaire gigantocellulaire (Gigantocellular reticular nucleus)
GU	Noyau thalamique gustatif (Gustatory thalamic nucleus)
hbc	Commissure habénulaire (Habenular commissure)
HDB	Bande diagonale horizontale de Broca (Nucleus of the horizontal limb of the diagonal band)
Hi	Hippocampe (Hippocampus)

- IAM** Noyau thalamique interantéromédian (Interanteromedial thalamic nucleus)
- IntP** Noyau cérébelleux interposé postérieur (Interposed cerebellar nucleus, posterior part)
- InWh** Couche intermédiaire de la matière blanche du collicule supérieur (Intermediate white layer of the superior colliculus)
- IP** Noyau interpédunculaire (Interpeduncular nucleus)
- LC** Locus cœruleus (Locus cœruleus)
- LDDM** Noyau thalamique latérodorsal dorsomédian (Laterodorsal thalamic nucleus, dorsomedial part)
- LDTg** Noyau tegmental latérodorsal (Laterodorsal tegmental nucleus)
- LDVL** Noyau thalamique latérodorsal ventrolatéral (Laterodorsal thalamic nucleus, ventrolateral part)
- LH** Aire hypothalamique latérale (Lateral hypothalamic area)
- LHb** Noyau habénulaire latéral (Lateral habenular nucleus)
- LM** Noyau mammillaire latéral (Lateral mammillary nucleus)
- LPB** Noyau parabrachial latéral (Lateral parabrachial nucleus)
- LPO** Aire préoptique latérale (Lateral preoptic area)
- LS** Noyau septal latéral (Lateral septal nucleus)
- LTD** Noyau thalamique latérodorsal ventrolatéral (Laterodorsal ventrolateral thalamic nucleus)
- MCPC** Noyau magnocellulaire de la commissure postérieure (Magnocellular nucleus of the posterior commissure)
- MD** Noyau thalamique dorsomédian (Mediodorsal thalamic nucleus)
- MDC** Noyau thalamique médiodorsal central (Mediodorsal thalamic nucleus, central part)
- MDL** Noyau thalamique médiodorsal latéral (Mediodorsal thalamic nucleus, lateral part)
- mfb** Faisceau médian télencéphalique (Medial forebrain bundle)
- MHb** Noyau habénulaire médian (Medial habenular nucleus)
- MG** Noyau genouillé médian (Medial geniculate nucleus)
- ml** Ruban médian (Medial lemniscus)
- ML** Noyau mammillaire médian latéral (Medial mammillary nucleus, lateral part)
- MPA** Aire préoptique médiane (Medial preoptic area)
- MS** Noyau septal médian (Medial septal nucleus)
- mt** Faisceau mammillothalamique (Mammillothalamic tract)
- MVe** Noyau vestibulaire médian (Medial vestibular nucleus)
- PC** Noyau thalamique paracentral (Paracentral thalamic nucleus)
- Pe** Noyau hypothalamique périvericulaire (Periventricular hypothalamic nucleus)
- Pi** Glande pinéale (Pineal gland)
- PiRe** Alcove pinéale du troisième ventricule (Pineal recess of third ventricle)
- PMD** Noyau prémammillaire dorsal (Premammillary nucleus, dorsal part)
- PMR** Noyau paramédian du raphé paramédian (Paramedian raphe nucleus)
- Po** Groupe thalamique des noyaux postérieurs (Posterior thalamic nuclear group)

POA	Aire préoptique (Preoptic area)
PoMn	Noyau thalamique postéromédian (Posteromedian thalamic nucleus)
PR	Aire prérubrale (Prerubral field)
PrC	Noyau précommissural (Precommissural nucleus)
PT	Noyau thalamique paraténial (Paratenial thalamic nucleus)
pv	Système de fibres périvericulaires (Periventricular fiber system)
PVA	Noyau thalamique paraventriculaire antérieur (Paraventricular thalamic nucleus, anterior part)
Re	Noyau thalamique réunis (Reuniens thalamic nucleus)
Rh	Noyau thalamique rhomboïde (Rhomboid thalamic nucleus)
RI	Noyau interstitiel rostral (Rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus)
RPa	Raphé pallidus (Raphe pallidus nucleus)
RRF	Champ rétrorubral (Retrorubral field)
Sch	Noyau suprachiasmatique (Suprachiasmatic nucleus)
Sfi	Noyau septofimbrial (Septofimbrial nucleus)
SFO	Organe subfornical (Subfornical organ)
SGe	Noyau supragénuai (Supragenual nucleus)
sm	Stria médullaris du thalamus (Stria medullaris of the thalamus)
SNC	Substantia nigra, pars compacta (Substantia nigra, pars compacta)
SNR	Substantia nigra, pars reticulata (Substantia nigra, pars reticulata)
SPF	Noyau thalamique suprafasciculaire (Suprafascicular thalamic nucleus)
Sth	Noyau subthalamique (Subthalamic nucleus)
Subl	Noyau subincertan (Subincertal nucleus)
sumx	Décussation supramammillaire (Supramammillary decussation)
TMC	Noyau tubéral magno-cellulaire (Tuberal magnocellular nucleus)
TS	Triangle du septum (Triangular septal nucleus)
Tu	Tubercule olfactif (Olfactory tubercle)
VDB	Bande diagonale verticale de Broca (Nucleus of the vertical limb of the diagonal band)
vhc	Commissure hippocampique ventrale (Ventral hippocampal commissure)
VL	Noyau thalamique ventrolatéral (Ventrolateral thalamic nucleus)
VLG	Noyau genouillé latéral ventral (Ventral lateral geniculate nucleus)
VM	Noyau thalamique ventromédian (Ventromedial thalamic nucleus)
VMH	Noyau hypothalamique ventromédian (Ventromedial hypothalamic nucleus)
VP	Pallidum ventral (Ventral pallidum)
VPL	Noyau thalamique postérolatéral ventral (Ventral posterolateral thalamic nucleus)
VRe	Noyau thalamique réunis ventral (Ventral reuniens thalamic nucleus)
VTA	Aire tegmentale ventrale (Ventral tegmental area)
xscp	Décussation du pédoncule cérébelleux supérieur (Decussation of the superior cerebellar peduncle)
ZI	Zona incerta (Zona incerta)

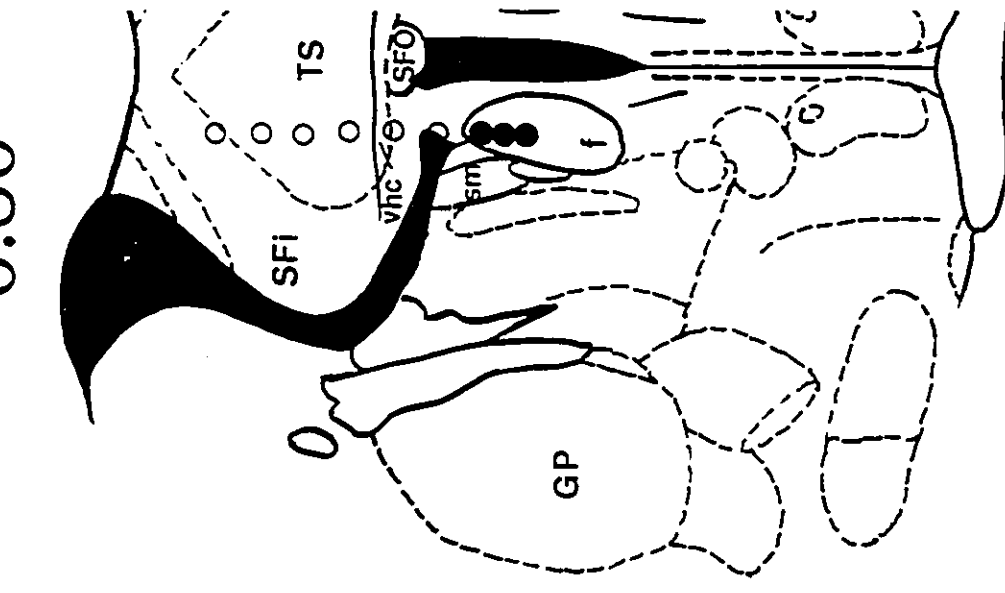
*Résultats topographiques et efficacité renforçante de la stimulation***0.80 mm du bregma**

Les résultats du sujet S97 sont présentés aux Figure 5 A et 5 B. L'électrode a été retrouvée à la jonction du diencéphale et du télencéphale à 0.80 mm postérieurement au bregma et à 0.60 mm latéralement de la ligne interhémisphérique. Le site d'implantation (ou site 0) se situait au niveau du triangle du septum. L'électrode a été descendue par étapes de 0.16 mm et de 0.32 mm jusqu'au centre du fornix. Trois des 9 sites testés, tous situés dans le fornix, ont supporté le comportement d'autostimulation. Les zones négatives incluait le triangle du septum et la commissure hippocampique ventrale. Lors du passage de l'électrode dans la commissure hippocampique ventrale et dans la zone limitrophe à la stria médullaris, le sujet semblait à la fois attiré par la stimulation mais incapable d'apprendre à s'autostimuler en raison d'un comportement nerveux et d'une excitation incontrôlable, se soldant généralement par une crise d'épilepsie. Au niveau du fornix, le sujet manifestait une grande appétence pour la stimulation mais avait développé un comportement compulsif, et apparemment incontrôlable, à pousser le bran de scie du fond de la cage avec ses pattes avant. Ceci pourrait expliquer, en partie, que l'asymptote des fonctions T/F des trois sites positifs, présentés à la Figure 5 B, n'a jamais dépassé 25 appuis/min. Les fonctions T/F recueillies dans le fornix ont néanmoins une allure typiquement sigmoïdale avec un intervalle dynamique de faible étendue sur l'axe des X. L'efficacité renforçante de la stimulation s'est avérée passablement faible dans les trois sites fornicaux, environ 31.25' pulsions par salve. Ce résultat contraste avec les données recueillies

Figures 5: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_1^1) en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S97.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode d'autostimulation intracérébrale. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.

-0.80

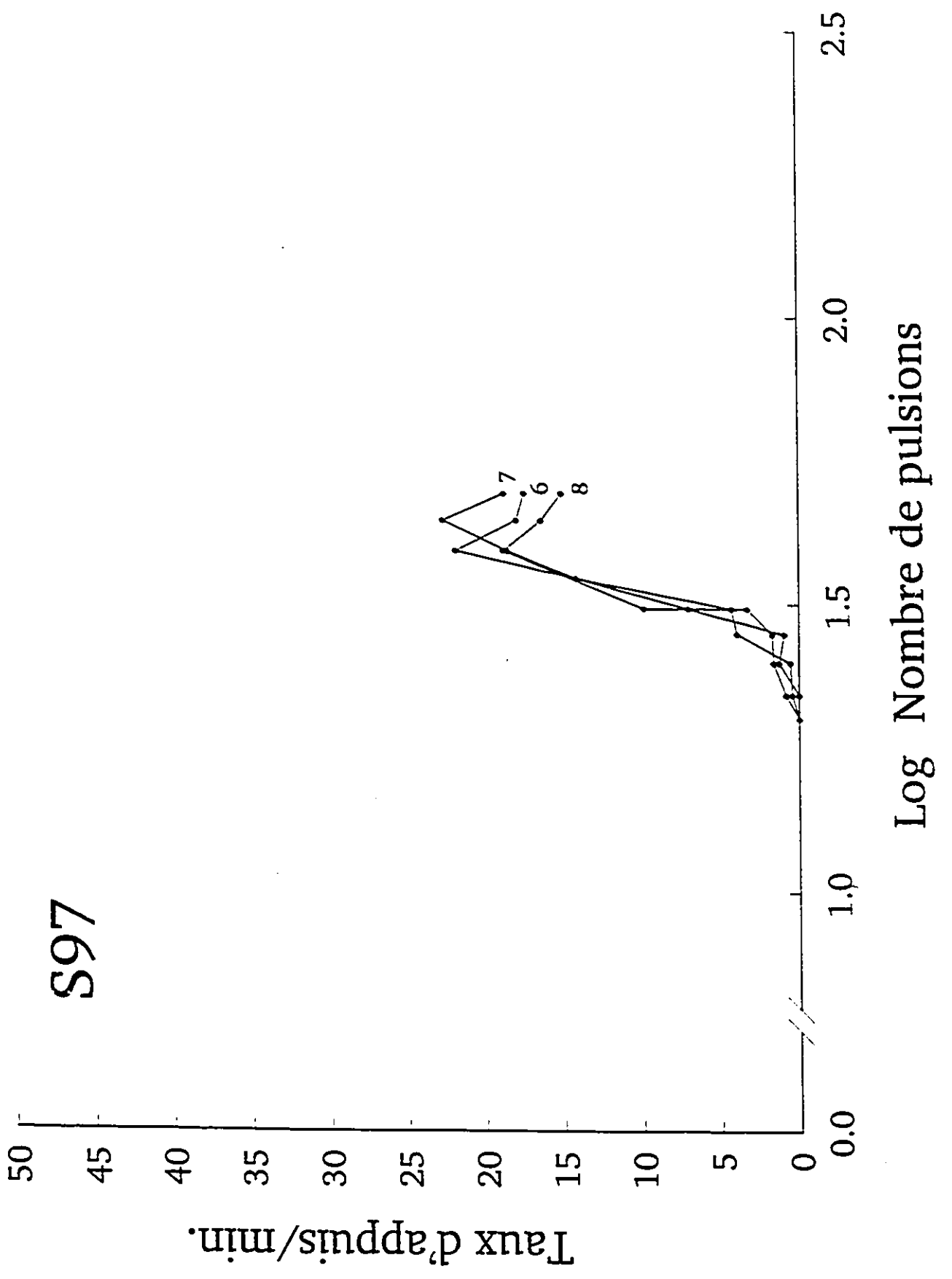


S97



Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})

..... 50 25 15 10
.....
Nombre de pulsions par salve (Xi)



dans le raphé dorsal où l'efficacité renforçante de la stimulation peut facilement atteindre 6^1 pulsions avec les mêmes paramètres de stimulation.

0.92 mm du bregma

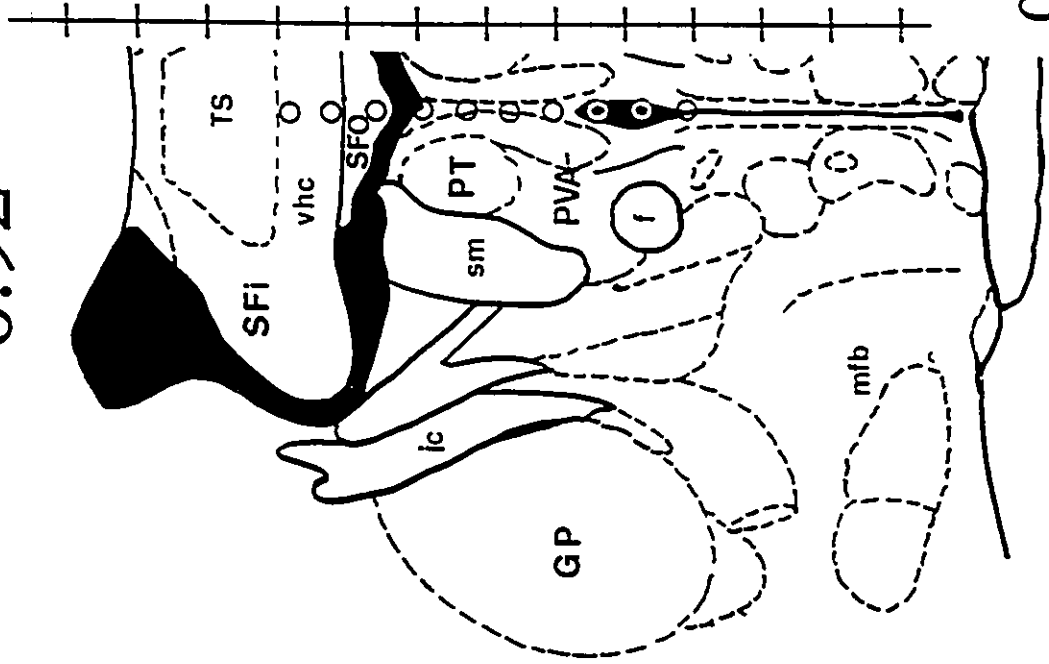
Les résultats du sujet S100 apparaissent à la Figure 6. L'électrode a été retrouvée à la limite antérieure du diencéphale dorsal, à 0.92 mm postérieurement au bregma, 0.00 latéralement par rapport à la ligne interhémisphérique. Le site d'implantation était situé dans le triangle du septum. L'électrode a été descendue, par tranches de 0.32 mm, jusque dans le troisième ventricule ventral en passant à travers le noyau thalamique paraventriculaire antérieur. Parmi les 10 sites testés, aucun ne s'est avéré positif. Les régions négatives incluaient le triangle du septum, la commissure hippocampique ventrale, l'organe subfornical et le noyau thalamique paraventriculaire antérieur. Dans tous les sites testés, le comportement induit par la stimulation était empreint de nervosité et de nombreuses manifestations épileptiques telles que secouements canins intenses, grignotements, défécation, fuite, exploration aléatoire.

1.30 mm du bregma

Les résultats des sujets S38 et S106 sont présentés à la Figure 7. Les électrodes de ces

Figure 6: Efficacité renforçante de la stimulation (X_1') en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S100.

-0.92



S100

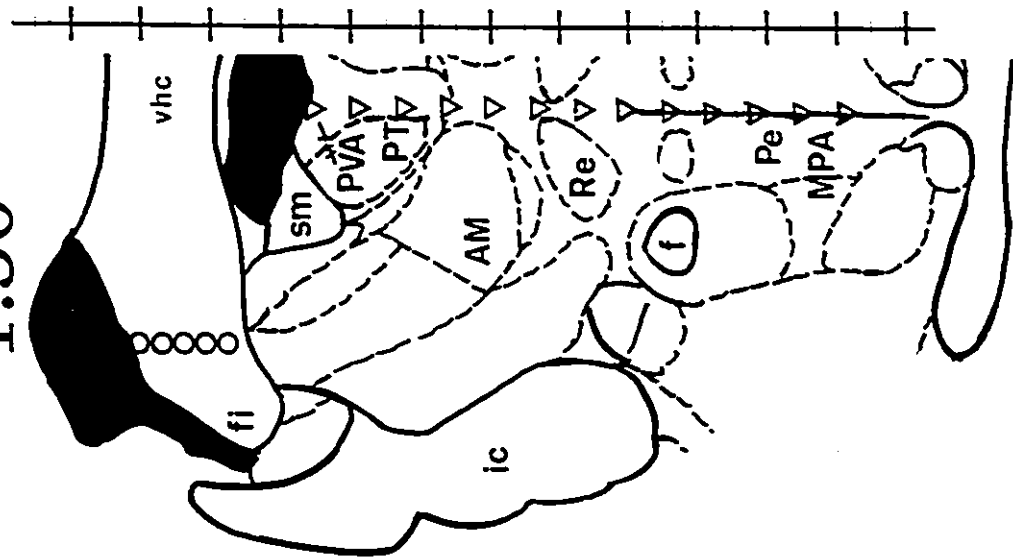
Efficacité de la stimulation (X_i^{-1})

..... 50 25 15 10

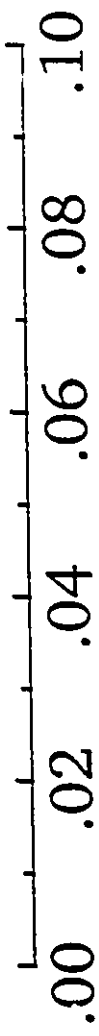
Nombre de pulsions par salve (X_i)

Figure 7: Efficacité renforçante de la stimulation (X_i^1) en fonction de l'emplacement de l'électrode chez les sujets S38 et S106.

-1.30



○ S338
▽ S106



Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})



deux sujets ont été retrouvées dans la partie rostrale du diencéphale dorsal, à 1.30 mm postérieurement au bregma, mais à des latéralités différentes soit 1.80 mm (S38) et 0.00 mm (S106) par rapport à la suture sagittale. L'électrode du sujet S38 a été descendue par tranches de 0.16 mm, celle du sujet 106 par tranches de 0.32 mm.

L'électrode du sujet S38 était implantée dans la partie dorsale de la fimbria, à la jonction du ventricule latéral, et a été descendue jusqu'à la limite ventrale de la fimbria. Aucun des 5 sites testés dans la région fimbriaire ne s'est avéré positif. La stimulation provoquait de nombreuses manifestations épileptiques ou motrices: secouements canins, frayeur extrême, spasmes, hoquets, catatonie, écrasement de la tête et du cou donnant au sujet une allure serpentine.

L'électrode du sujet S106 a été retrouvée à la limite inférieure du troisième ventricule dorsal et a été descendue jusqu'au troisième ventricule ventral en passant directement à travers le noyau thalamique paraventriculaire antérieur, caractérisé par la présence d'un secouement canin prononcé, et en longeant les noyaux paraténial, antéromédian, réunis, la région hypothalamique périventriculaire et l'aire préoptique médiane. Aucun des 13 sites testés ne s'est avéré positif.

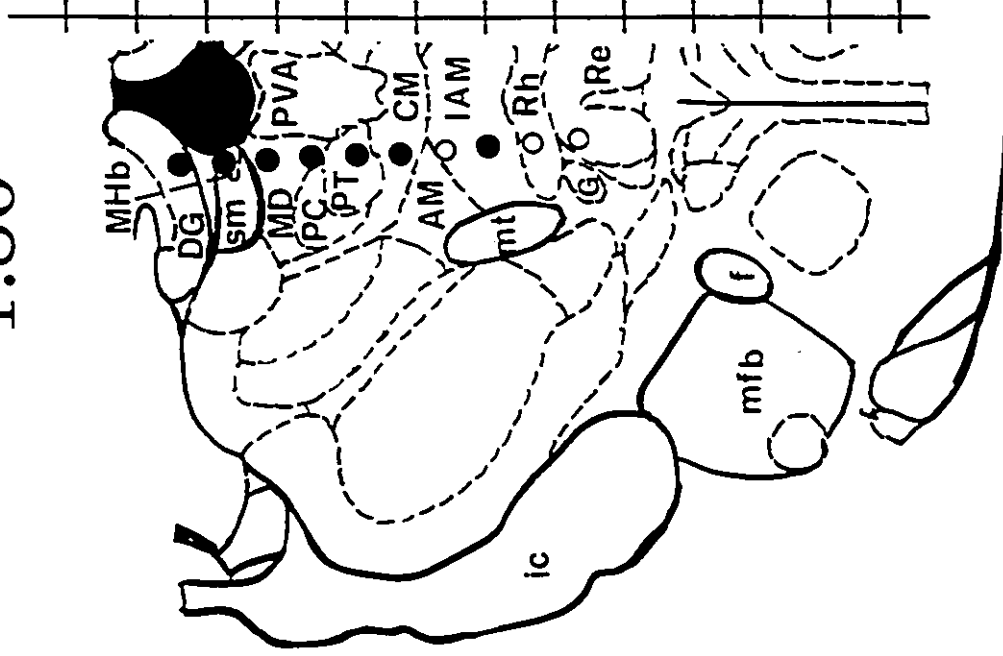
1.80 mm du bregma

Les Figures 8 A et 8 B montrent les résultats du sujet S86. L'électrode a été retrouvée légèrement oblique dans la région thalamique antérieure latérale, à 1.80 postérieurement au

Figure 8: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_1') en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S86.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.

-1.80

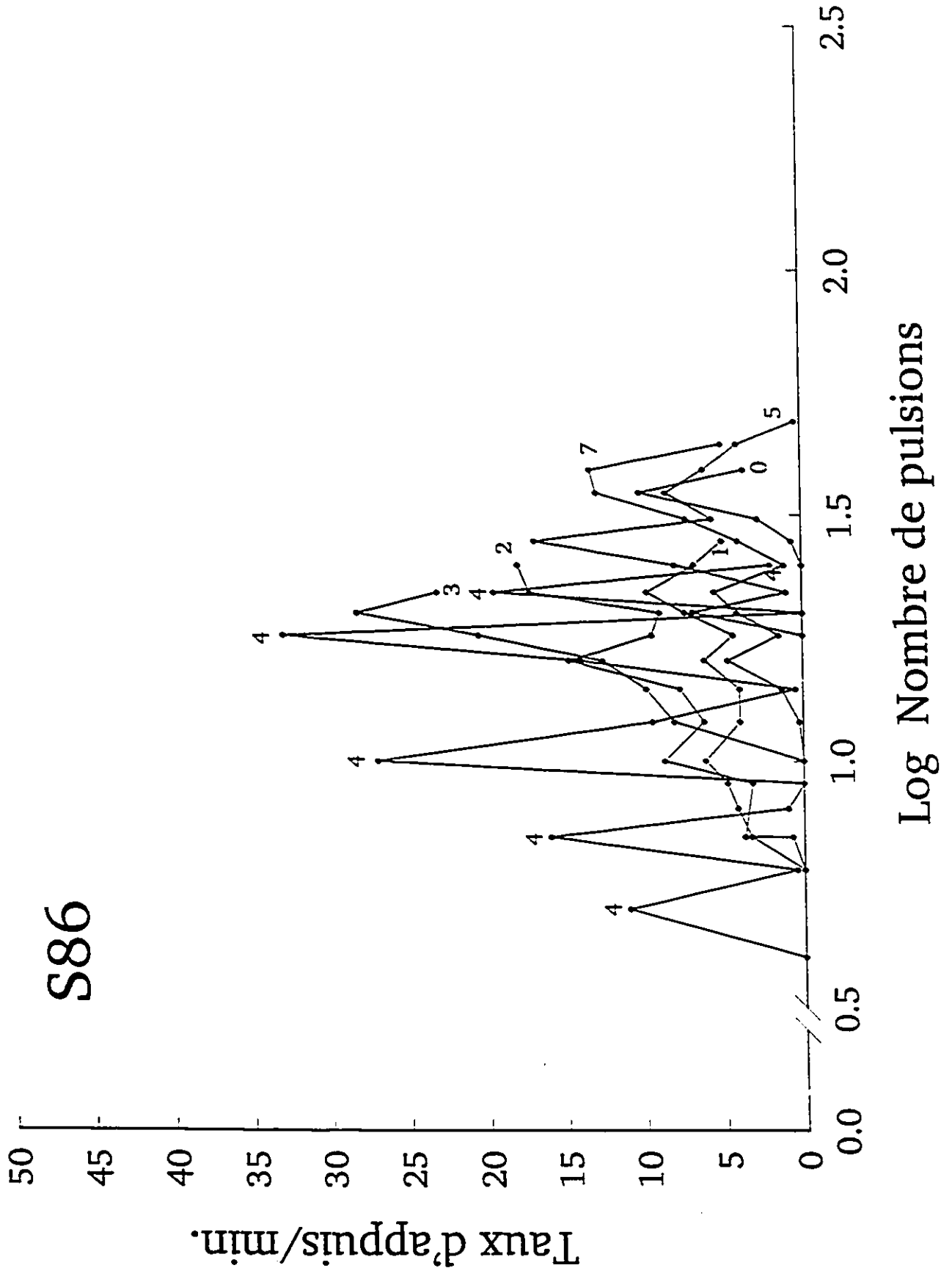


S86



Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})

Nombre de pulsions par salvo (Xi)



bregma 0.30 à 0.50 à la ligne interhémisphérique. L'électrode, implantée dans le gyrus denté, a été descendue par tranches de 0.32 mm jusqu'à la partie dorsale du noyau réunien. Sur les 10 sites testés tous, sauf les 3 situés dans les noyaux interantéromédian dorsal, rhomboïde et réunien, ont engendré un comportement d'autostimulation. Les sites positifs comprennent le gyrus denté, la jonction de la stria médullaris et de l'habénula médiane, les noyaux thalamiques médiodorsal, paraténial, centromédian et interantéromédian ventral, limitrophe au faisceau mammillothalamique. Le comportement observé dans les sites négatifs était caractérisé par un manque d'intérêt pour la stimulation et une tendance à la somnolence, ce qui contrastait avec l'avidité extrême provoquée par la stimulation dans les sites positifs. Les résultats obtenus par ce sujet sont, en effet, surprenants en raison de l'efficacité renforçante élevée de la stimulation, soit 6^e pulsions, à la jonction de stria médullaris et du noyau habénulaire médian, et 5^e pulsions, au niveau du noyau thalamique paraténial. En réalité, ces performances équivalent à celles que l'on retrouve dans les meilleurs sites d'autostimulation. De même, chez ce sujet, l'efficacité renforçante de la stimulation demeure-t-elle relativement élevée au niveau des noyaux médiodorsal (14^e pulsions) et interantéromédian ventral (15^e pulsions). L'analyse des fonctions T/F, présentées à la Figure 8 B, démontre néanmoins une extrême variabilité des courbes, ponctuée d'un allongement marqué de l'intervalle dynamique, particulièrement aux sites 1, 2, 5 et 7, et d'une asymptote s'élevant rarement au-delà de 15 appuis/min, sauf aux sites 3 et 4. Rappelons qu'au site 4, en dents de scie, le sujet a subi plusieurs crises d'épilepsie. De plus, du site 0 au site 5, après chaque autostimulation, le sujet était soumis à un secouement canin si puissant que chaque appui au levier avait l'allure d'un véritable choc électrique que le sujet semblait néanmoins rechercher avec frénésie. C'est probablement le comportement le plus

spectaculaire qu'il nous a été donné d'observer. Par contre, au niveau du noyau réuniens, le comportement s'est modifié radicalement pour devenir beaucoup plus léthargique.

2.30 mm du bregma

La Figure 9 présente les résultats des sujets S60, S80 et S88. Les électrodes de ces trois sujets ont été retrouvées à 2.30 mm postérieurement au bregma, mais à diverses latéralités soit 0.10 (S88), 0.30 (S80) et 0.90 (S60) par rapport à la ligne interhémisphérique. Chez les trois sujets, la descente des électrodes s'est effectuée par tranches de 0.32 mm.

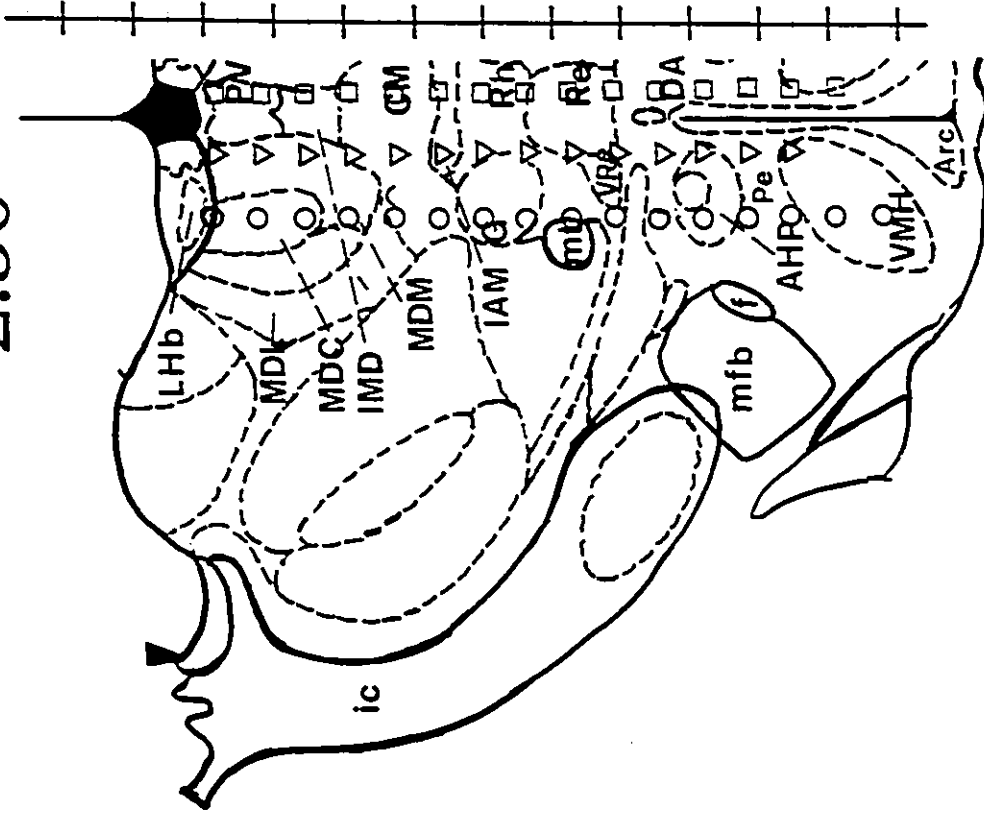
L'électrode du sujet S60 était implantée à la jonction de la partie dorsale des noyaux médiadorsal central et habénulaire latéral et été descendue jusqu'à la limite inférieure du noyau hypothalamique ventromédian antérieur en passant par les noyaux thalamiques médiadorsal central, médiadorsal médian, centromédian, gélatineux, réuniens ventral, la zona incerta et l'hypothalamus antérieur postérieur. Aucun de 16 sites testés ne s'est avéré positif.

L'électrode du sujet S80 était implantée dans la partie dorsale du noyau médiadorsal médian et a été descendue jusqu'à la limite dorsale du noyau hypothalamique ventromédian antérieur en passant par les noyaux médiadorsal médian, centromédian, rhomboïde, réuniens, l'aire hypothalamique dorsale et l'hypothalamus antérieur postérieur. Aucun des 14 sites testés ne s'est avéré positif.

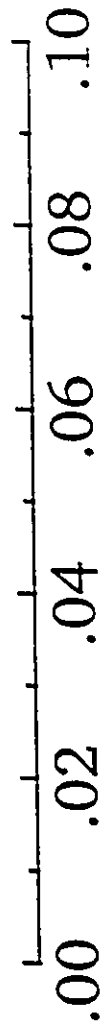
L'électrode du sujet S88 était implantée dans le noyau paraventriculaire dorsal et a été descendue jusqu'au noyau hypothalamique ventromédian antérieur en passant par les noyaux

Figure 9: Efficacité renforçante de la stimulation (X_1^+) en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S60, S80 et S88.

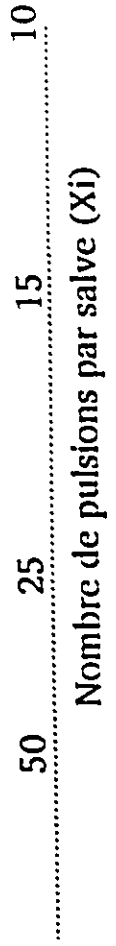
-2.30



○ S60
▽ S80
◻ S88



Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})



Nombre de pulsions par salve (Xi)

thalamiques paraventriculaire, intermédiodorsal, centromédian, interantéromédian, rhomboïde et réuniens, la zone hypothalamique dorsale et la région hypothalamique périvericulaire. Aucun des 15 sites testés ne s'est avéré positif.

Chez les trois sujets, le comportement observé, suite à la stimulation, se caractérisait par des tremblements, une allure effrayée se transformant généralement en une profonde léthargie suivie d'une apparente somnolence. Il appert donc, selon ces résultats, que les noyaux thalamiques intralaminaires antérieurs de même que le noyau hypothalamique antérieur ventromédian et la zone hypothalamique dorsale antérieure ne semblent pas participer au faisceau du renforcement intracérébral, comme s'il existait une sorte de vacuum dans la zone s'étendant peut-être de -2.00 à -2.60 mm postérieurement au bregma. Ces résultats pourraient peut-être expliquer les données contradictoires obtenues jadis par Olds et Olds (1963) dans la région thalamique du noyau antéromédian.

2.56 mm du bregma

Les résultats du sujet S107 apparaissent aux Figures 10 A, 10 B et 10 C. C'est à 2.56 mm postérieurement au bregma, et à 0.40 mm latéralement, dans le noyau habénulaire latéral, que l'on retrouve le site d'implantation de l'électrode qui a été descendue par tranches de 0.32 mm jusqu'au site terminal situé dans la partie dorsale de l'aire hypothalamique dorsale.

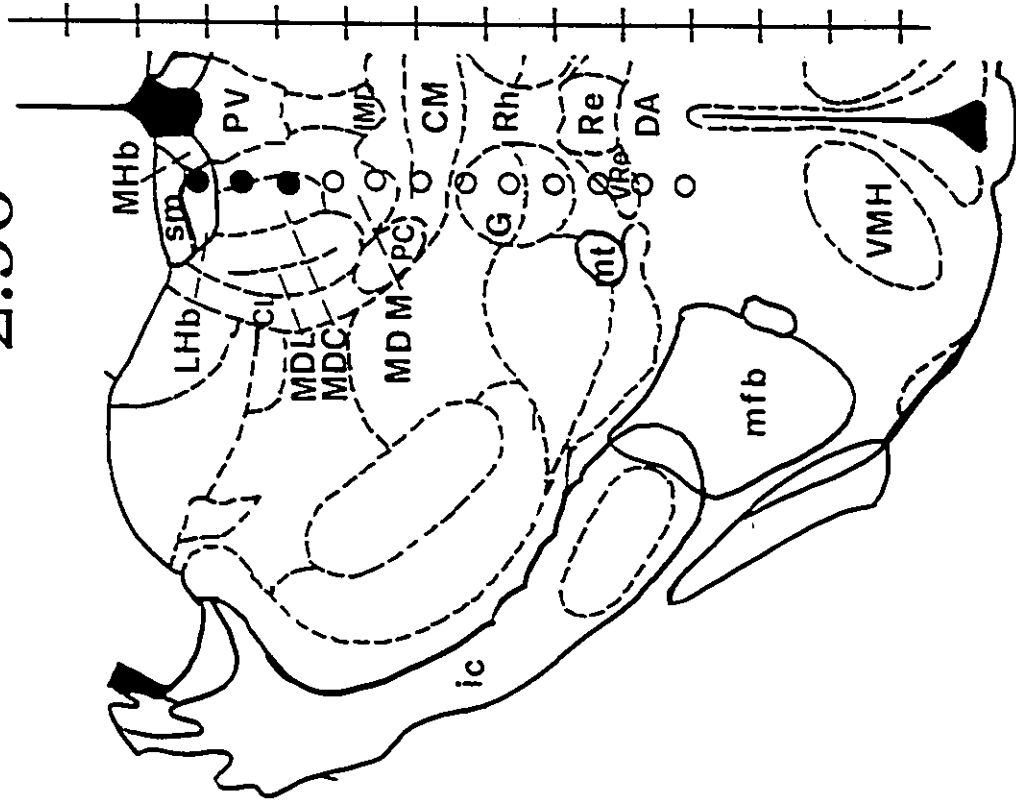
Trois des 12 sites testés ont supporté le comportement d'autostimulation: le premier, situé dans le noyau habénulaire latéral et les deux autres situés à la jonction des noyaux médiodorsal

Figures 10: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_1^1) en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S107.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.

C) Comparaison entre les fonctions T/F effectuées à 200, 300, 400 et 600 μA à la jonction des noyaux médiodorsal central et médian. Tel que le montre la figure, l'augmentation de l'intensité de la pulsion provoque un redressement des fonctions T/F et une élévation de l'asymptote.

-2.56

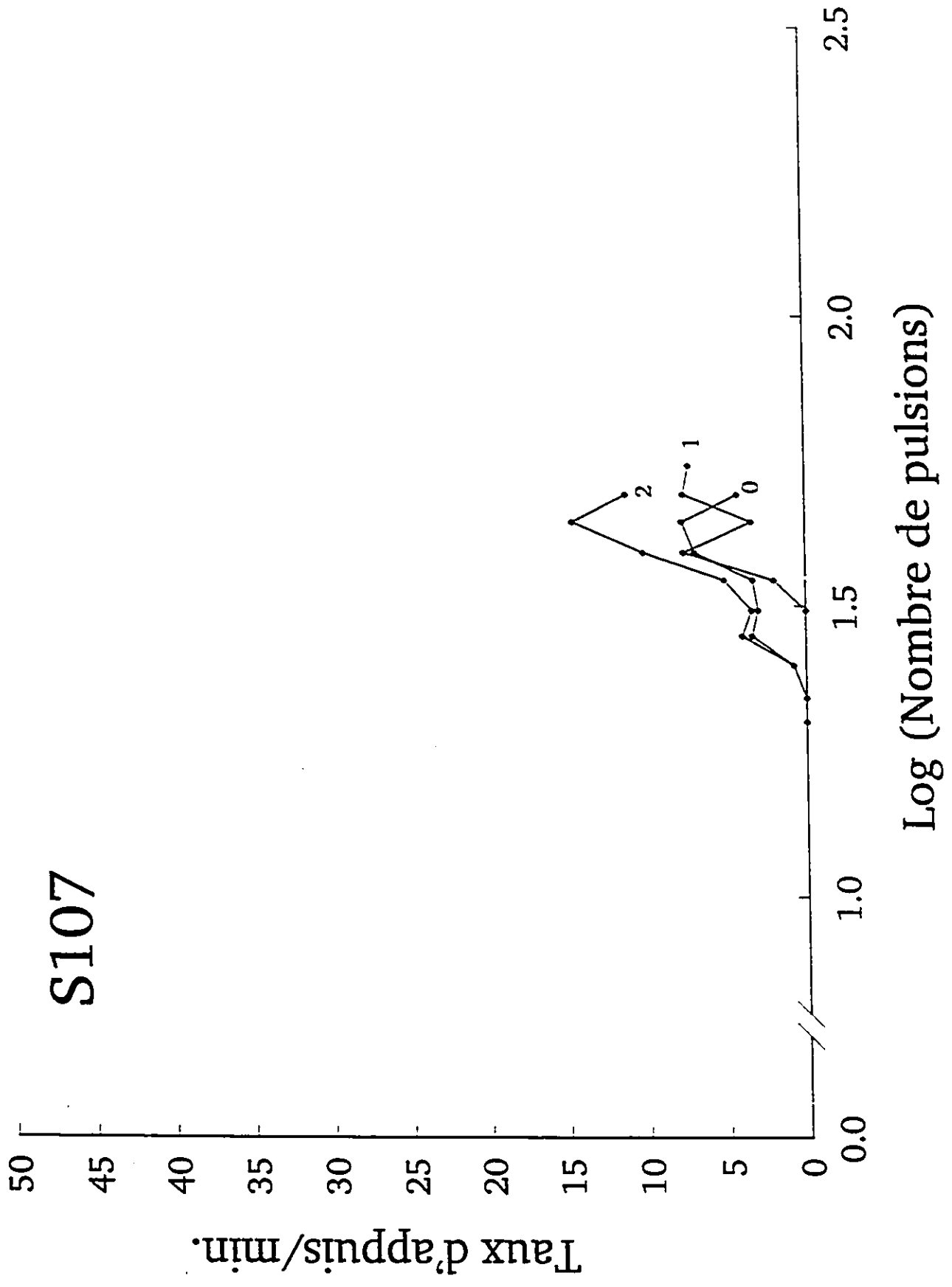


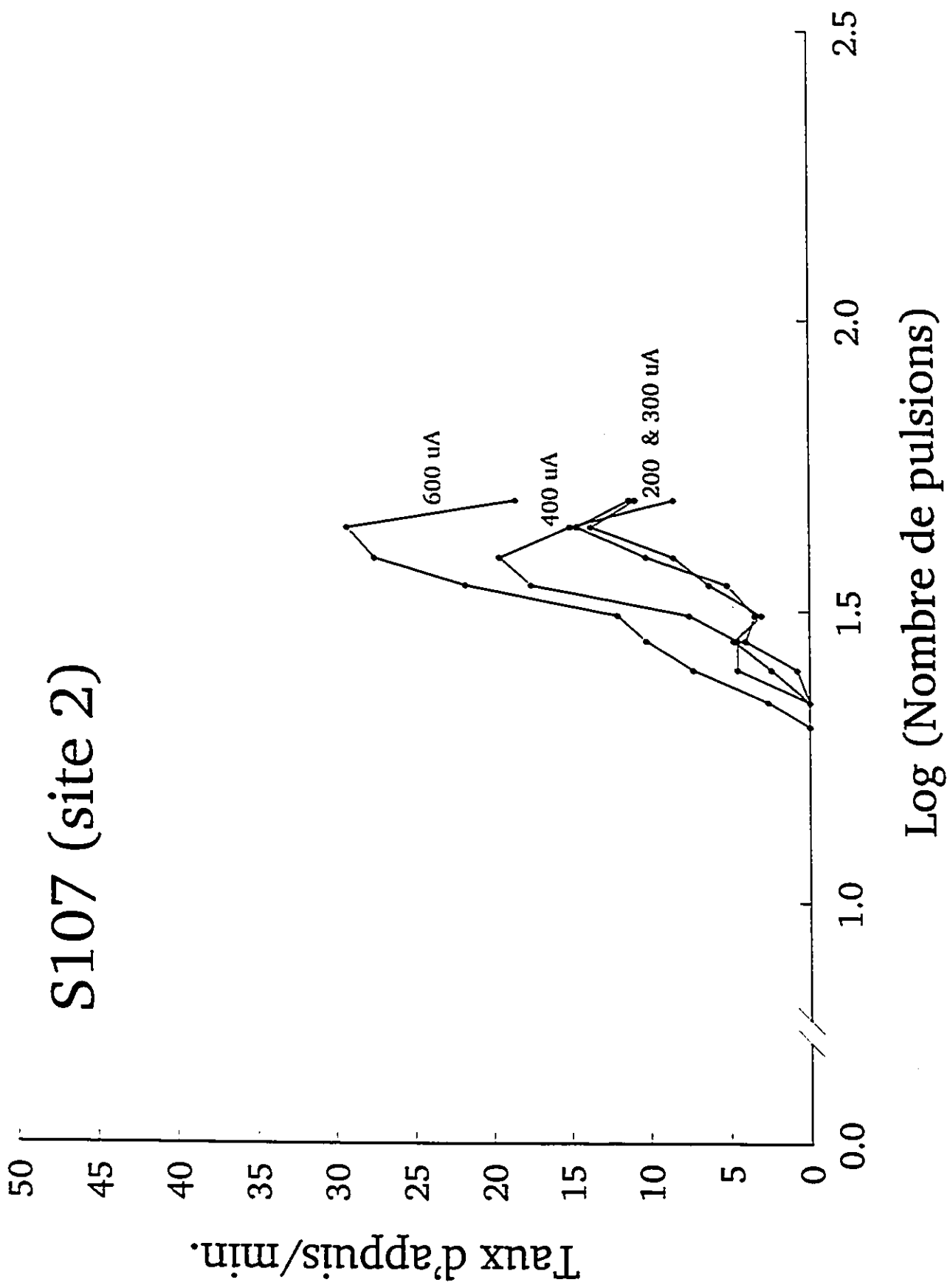
S107



Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})

Nombre de pulsions par salve (Xi)





médian et central. L'efficacité renforçante de la stimulation s'est maintenue entre 36^e et 32^e pulsions. Au niveau comportemental, dans les sites positifs la stimulation était accompagnée de réactions concomitantes telles que catatonie, légers tremblements et tendance à la somnolence. En tout temps, l'animal s'autostimulait avec lenteur, entrecoupant ses appuis au levier de pauses de 5 à 7 secondes. Au niveau de la partie ventrale du noyau médiodorsal médian, la stimulation ne semblait plus avoir d'attrait pour le sujet, celui-ci paraissant effrayé et demeurant généralement figé dans le fond de la cage jusqu'à la fin de la session. En pénétrant dans le noyau gélatineux, un mouvement moteur d'écrasement, augmentant avec l'augmentation de la fréquence, s'est ajouté aux effets apparemment aversifs de la stimulation. Dans l'aire hypothalamique dorsale, les quelques tentatives d'appuis au levier ont été suivies d'un comportement de fuite accompagné d'une frayeur extrême et de cris. Les fonctions T/F des trois sites positifs présentés à la Figure 10 B montrent que l'asymptote se situe autour de 6 appuis/min dans l'habénula latérale et dans la partie ventrale des noyaux médiodorsaux. C'est dans la partie dorsale de la jonction que l'asymptote est à son maximum avec près de 15 appuis/min. Exceptionnellement le sujet S107 a aussi été testé à chacun des sites à des intensités supérieures à 200 μ A. Cette modification à la procédure avait pour but de vérifier si une intensité plus forte pourrait (1) induire le comportement d'autostimulation dans les sites s'avérant négatifs à 200 μ A et/ou (2) amener le sujet à s'autostimuler plus régulièrement dans les sites positifs. L'augmentation de l'intensité n'a pas permis d'induire le comportement d'autostimulation dans les sites s'avérant négatifs à 200 μ A, mais a permis d'augmenter les performances du sujet de manière significative dans les sites positifs. Néanmoins, tel que le montre la Figure 10 C, qui compare les fonctions T/F recueillies à la jonction des noyaux

médiodorsal central et médian à 200, 300, 400 et 600 μA . l'augmentation de l'intensité de la pulsion de 200 à 600 μA a entraîné un faible déplacement ($< 0.1 \log$) de la fonction T/F (600 μA) vers la gauche, correspondant à un gain d'efficacité de 19%. On remarque aussi que l'augmentation de l'intensité engendre un redressement scalaire des fonctions T/F. Le faible déplacement observé laisse supposer que, dans la partie dorsale de la jonction des noyaux médiodorsaux médian et central, la densité neuronale des fibres du renforcement extraliminaire au rayon couvert par une salve de pulsions électriques de 200 μA est plutôt faible et que la population neuronale du renforcement recrutée par la stimulation est passablement localisée.

2.80 mm du bregma

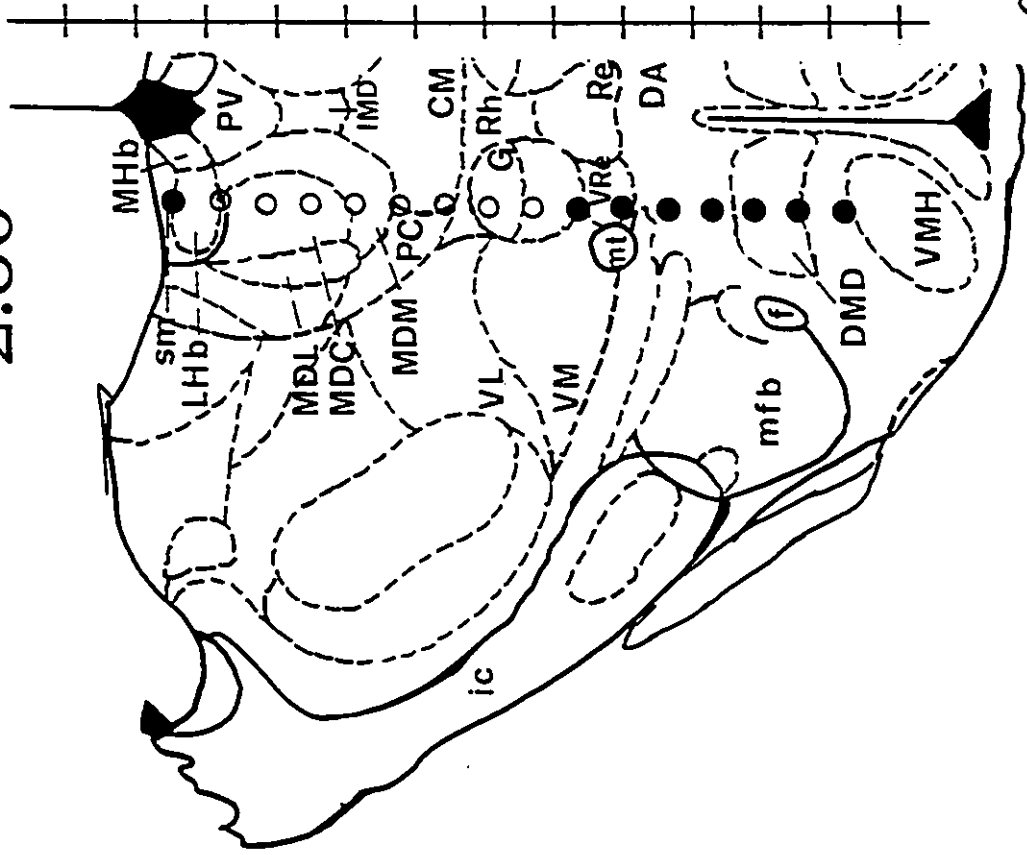
Les résultats des sujets S64, S72 et S126 sont présentés aux Figures 11 A à 13 B respectivement. Les électrodes de ces trois sujets ont été retrouvées à 2.80 postérieurement au bregma mais à diverses latéralités soit 0.30 (S72), 0.80 (S64) et 1.20 mm (S126) par rapport à la ligne interhémisphérique. Dans les trois cas, la descente des électrodes s'est effectuée par tranches de 0.32 mm.

La Figure 11 A montre que l'électrode du sujet S64 était implantée au niveau du noyau habénulaire latéral (0.80 mm latéralement à la suture sagittale) et a été descendue jusqu'à la limite dorsale du noyau hypothalamique ventromédian. Parmi les 15 sites testés, 8 se sont avérés positifs. Ainsi le comportement d'autostimulation a-t-il pu être induit dès le site 0 situé dans le noyau habénulaire latéral avec une efficacité renforçante de la stimulation moyennement

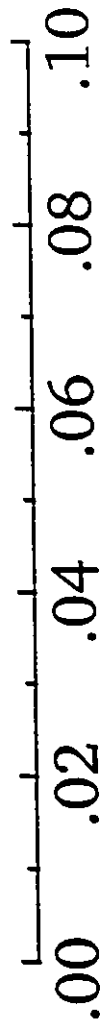
Figures 11: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_1') en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S64.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.

-2.80



S64



Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})

..... 50 25 15 10

Nombre de pulsions par salve (Xi)

élevée de 20^e pulsions. Les sites 1 à 8 forment une zone négative comprenant les noyaux médiadorsal central, médiadorsal médian, centromédian et gélatineux. Dès que l'électrode pénètre dans la partie ventrale du noyau réunien, à proximité du faisceau mammillothalamique, le sujet recommence à s'autostimuler. L'efficacité renforçante de la stimulation d'abord relativement faible, 37^e pulsions, y augmente jusqu'à 27^e pulsions avant d'atteindre un premier sommet de 26^e pulsions dans la partie dorsale de l'aire hypothalamique dorsale. A mesure que l'électrode poursuit sa route vers le noyau hypothalamique dorsomédian, l'efficacité de la stimulation ne cesse d'augmenter passant de 21^e pulsions (au coeur même du noyau dorsomédian) à 12^e pulsions à la frontière du noyau hypothalamique ventromédian, exception faite d'une importante chute d'efficacité, 59^e pulsions à la sortie du noyau dorsomédian. Le comportement observé dans les sites négatifs était teinté d'un manque d'appétence pour la stimulation se reflétant par une léthargie générale et une tendance à la somnolence. Par contre, à partir du noyau réunien ventral, le deuxième site positif, un léger mouvement moteur concomitant à la stimulation s'installe et se transforme graduellement en un véritable mouvement de recul du corps tout entier et ce, jusqu'au dernier site testé. Au niveau des trois derniers sites positifs ventraux, la stimulation provoque enfin un véritable comportement d'approche-fuite marqué par une grande appétence et par des cris de plus en plus prononcés à mesure que la fréquence augmente. La Figure 11 B présente les fonctions T/F du sujet S64. On remarque immédiatement que la courbe du site 0, recueillie dans l'habénula latérale présente les caractéristiques des fonctions épithalamiques: asymptote inférieure à 10 appuis/min et intervalle dynamique légèrement allongé. Les courbes des sites 10 (noyau réunien ventral), 12 (aire hypothalamique dorsale) et 13 (noyau dorsomédian) ont une asymptote frôlant 25 appuis/min

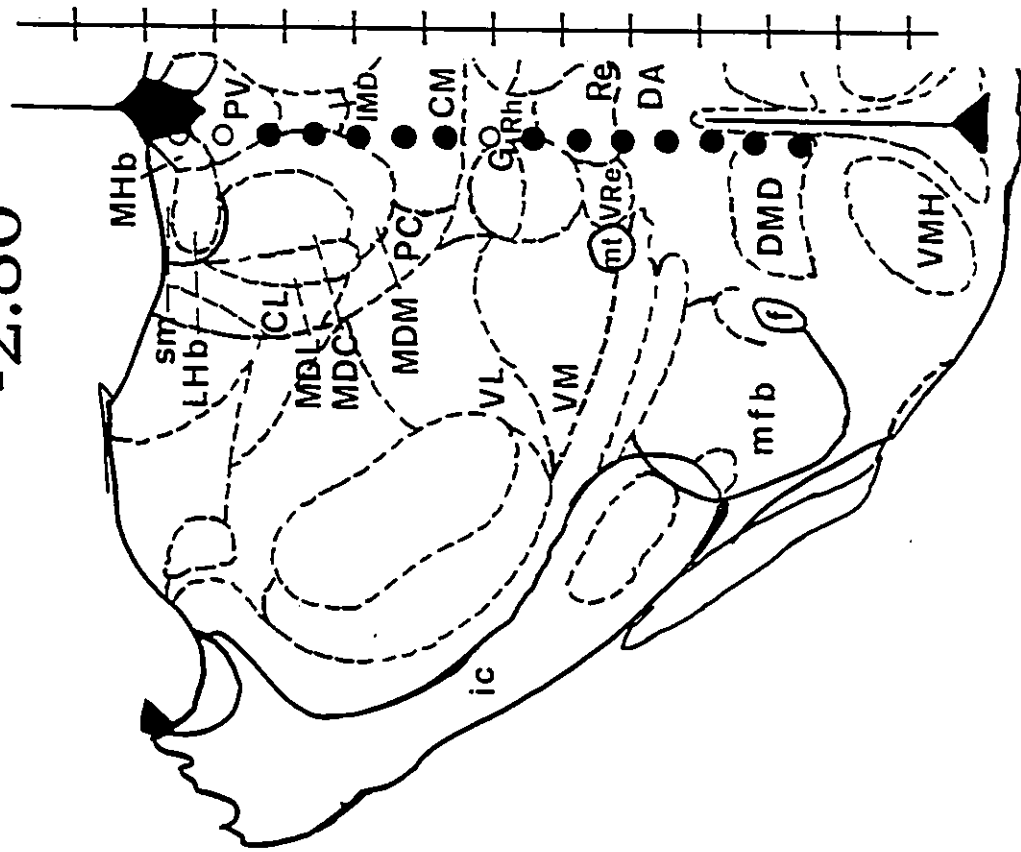
La courbe du site 15 (à la limite du noyau ventromédian), où l'efficacité de la stimulation est la plus élevée de tous les sites, possède une asymptote inférieure à 20 appuis/min explicable sans doute par la présence des nombreuses réactions motrices et aversives décrites plus haut. On peut remarquer finalement que l'augmentation de la fréquence s'accompagne dans plusieurs fonctions d'une chute abrupte de l'asymptote à mesure que la fréquence augmente (tel est le cas des courbes 9, 12, 13 et 15).

La Figure 12 A montre que l'électrode du sujet S72 était implantée dans le troisième ventricule dorsal limitrophe à l'habénula médiane et a été descendue jusqu'à la limite ventrale du noyau hypothalamique dorsomédian. Douze des 15 sites testés se sont avérés positifs. Ainsi, exception faite des sites 0, 1 et 7 situés respectivement dans les noyaux habénulaire médian, paraventriculaire et à la jonction des noyaux gélatineux et rhomboïde, le comportement d'autostimulation a pu être induit dès la jonction des noyaux médiadorsal médian et interantéromédian (sites 2 et 3) avec une efficacité renforçante de 19ⁱ et de 26ⁱ pulsions respectivement. La stimulation atteint ensuite sa valeur maximale (16ⁱ pulsions) en pénétrant dans le noyau centromédian mais à mesure que l'électrode descend vers le noyau rhomboïde limitrophe au noyau gélatineux, l'efficacité de la stimulation chute progressivement jusqu'à zéro. Une lente remontée de l'efficacité s'amorce passant de 29ⁱ à 16ⁱ pulsions en traversant le noyau réunien. Au niveau de l'aire hypothalamique dorsale et du noyau hypothalamique dorsomédian, site terminal de l'électrode, l'efficacité de la stimulation oscille entre 29ⁱ et 21ⁱ pulsions. Dans les trois sites négatifs, le sujet présentait un comportement léthargique et une forte tendance à la somnolence. Dans les sites positifs dorsaux, le comportement d'autostimulation était aussi accompagné de plusieurs réactions épileptiques: légers secouements canins, tremblements et

Figures 12: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_i^1) en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S72.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.

-2.80



S72



Efficacité de la stimulation (Xi⁻¹)

Nombre de pulsions par saline (Xi)

frayeur, bâillements, excitation soudaine ou catatonie. L'appui au levier demeurait lent mais régulier. Plus ventralement, dans les sites 9 et 10, tous deux dans le noyau réuniens ventral, le comportement d'autostimulation a été perturbé par de nombreuses crises d'épilepsie. A partir du site 12 (limite dorsale du noyau dorsomédian), la stimulation semblait créer une grande appétence chez le sujet tout en engendrant un fort mouvement moteur de recul résultant en un comportement typique d'approche-fuite. Notons finalement que, dans les derniers sites, la durée des pauses (éloignement du levier) augmentait avec l'augmentation de la fréquence.

Les fonctions T/F présentées à la Figure 12 B montrent d'abord que les fonctions des sites 9 et 10, toutes deux recueillies dans le noyau réuniens ventral, se démarquent de toutes les autres par leur asymptote élevée (40 appuis/min) et ce, malgré les nombreuses crises d'épilepsie signalées dans ce site. Notons cependant que l'intervalle dynamique de la courbe 9 s'étend sur une étendue logarithmique de plus de 0.5 log. Rappelons que le noyau réuniens est situé dans le voisinage du faisceau mammillothalamique et que c'est au site 10 que l'efficacité de la stimulation atteint l'une de ses valeurs maximales (18¹ pulsions). Les fonctions des sites 2 & 4 (jonction médiadorsal-interantéromédian et entrée du centromédian) et 13 & 14 (noyau hypothalamique dorsomédian) ont également une asymptote inférieure à 10 appuis/min de même qu'un intervalle dynamique allongé. Rappelons que les sites 12 à 14 étaient caractérisés par la présence d'un mouvement de recul et d'un comportement d'approche-fuite. Les courbes 6 (centromédian ventral) et 8 (réuniens dorsal) ont une asymptote légèrement supérieure à 15 appuis/min. Finalement, les fonctions 3 (au centre de la jonction médiadorsal médian-interantéromédian), 5 (centre du centromédian) et 11 (aire hypothalamique dorsale) ont une asymptote supérieure à 20 appuis/min. De manière générale les fonctions T/F recueillies chez

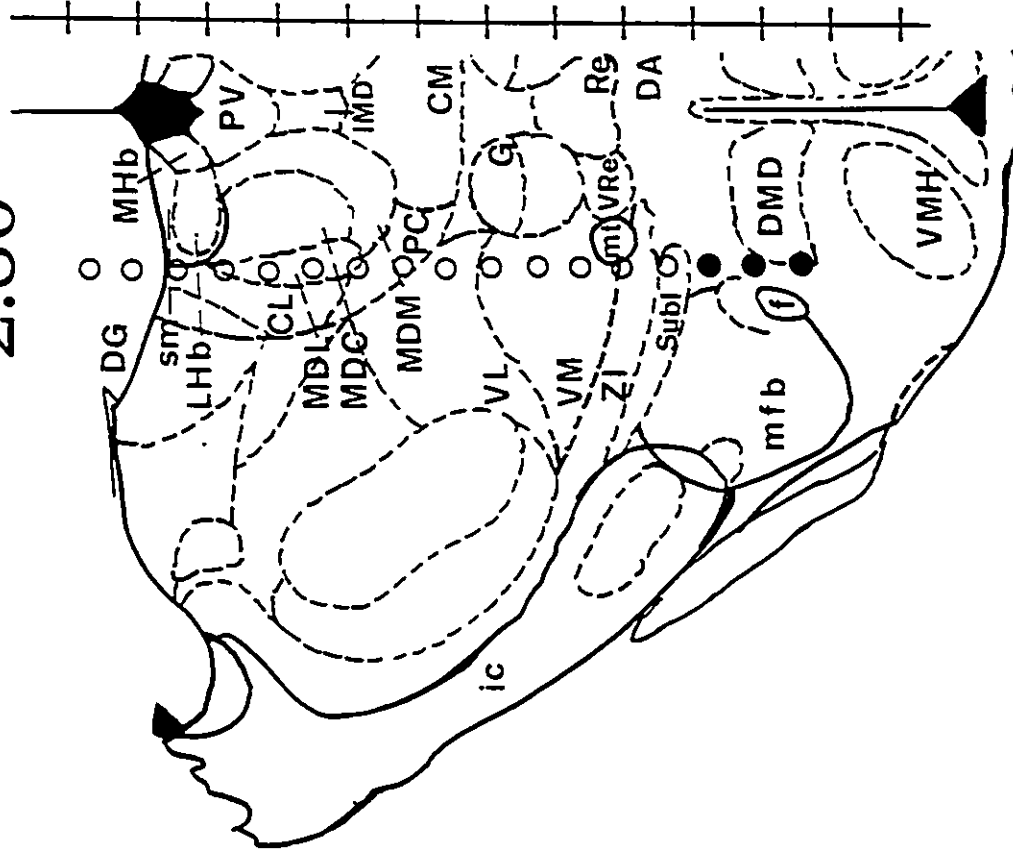
le sujet S72 paraissent légèrement plus d'homogènes que celles du sujet S64 mais la variabilité demeure présente. On remarque finalement que l'augmentation de la fréquence s'accompagne, dans plusieurs fonctions, d'une chute abrupte de l'asymptote (ex. fonctions 3, 5, 8) tel que signalé précédemment.

La Figure 13 A montre que l'électrode du sujet S126 a été implantée dans le gyrus denté (1.2 mm latéralement) et a été descendue jusqu'au noyau hypothalamique dorsomédian. Parmi les 17 sites testés, seulement 3 se sont avérés positifs, avec une efficacité renforçante passablement faible: le premier situé dans l'aire hypothalamique dorsale, avec une très faible efficacité de 48⁻¹ pulsions; les deux autres dans le noyau hypothalamique dorsomédian avec des efficacités également faibles de 32⁻¹ et 42⁻¹ pulsions respectivement. Les sites négatifs incluent le gyrus denté, les noyaux thalamiques médiodorsal latéral, paracentral, ventrolatéral, ventromédian, la zona incerta et le noyau subincertan. Le comportement observé dans les sites négatifs les plus dorsaux était empreint de nervosité entrecoupée de spasmes, mastication, grignotements, exploration aléatoire se terminant la plupart du temps par une attitude figée et catatonique, présentant toutes les allures de la somnolence profonde. Entre les sites 5 et 8 (médiodorsal central, paracentral et ventrolatéral), l'animal semblait très effrayé par la stimulation, passant la majeure partie de son temps dans le fond de la cage. En traversant le noyau thalamique ventromédian est apparu un mouvement moteur de la patte et de la tête, jumelé à une allure léthargique. Au site 12 (zona incerta), le mouvement moteur était accompagné d'une forte compulsion au lavage corporel. Dans les deux premiers sites positifs, la stimulation provoquait une grande appétence particularisée, au site 14 (aire hypothalamique dorsale) par un comportement d'approche-fuite et au site 15 par la ressemblance frappante avec un

Figures 13: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_i') en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S126.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.

-2.80

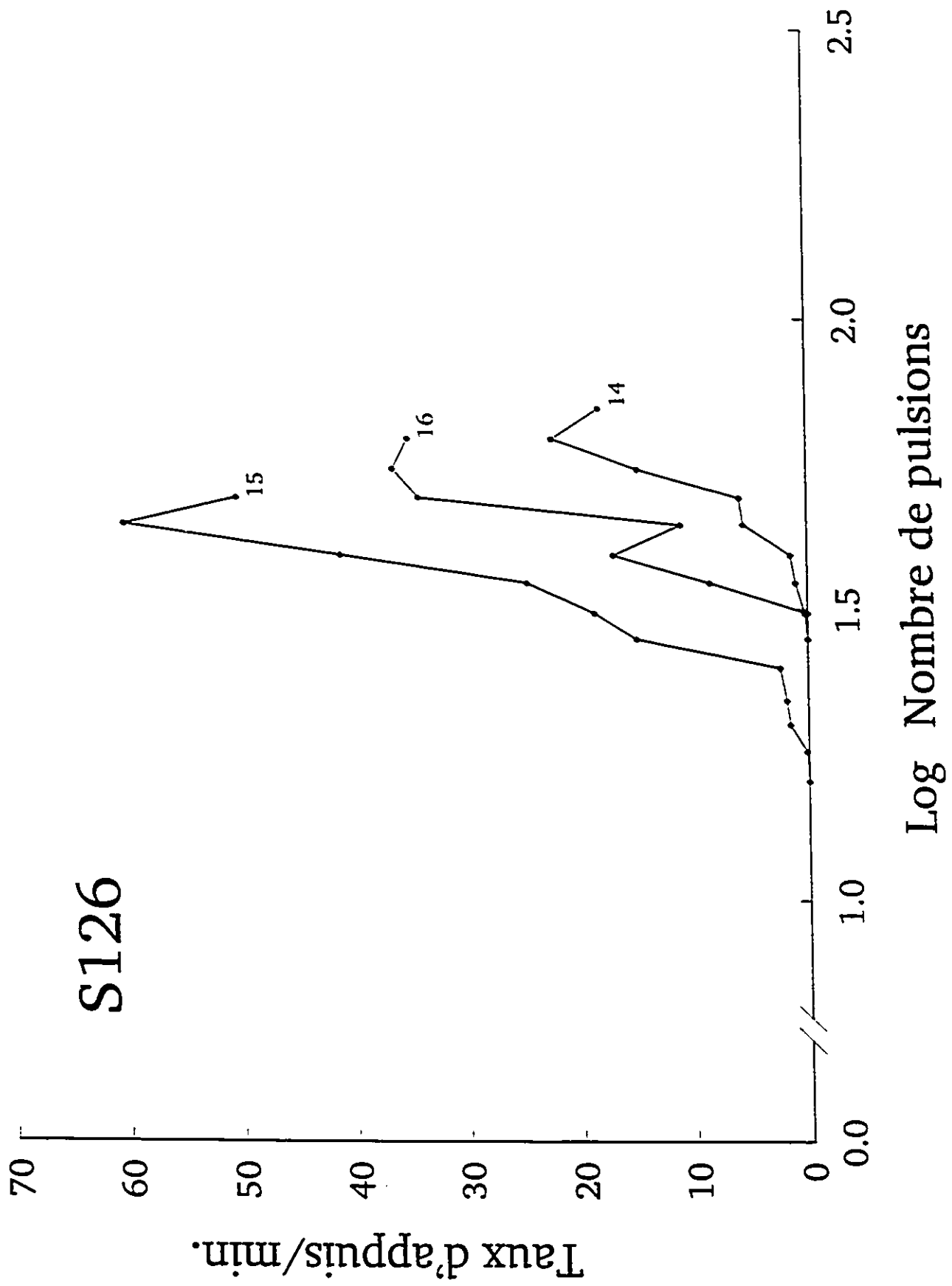


S126



Efficacité de la stimulation (Ξ^{-1})

Nombre de pulsions par salvo (Ξ)



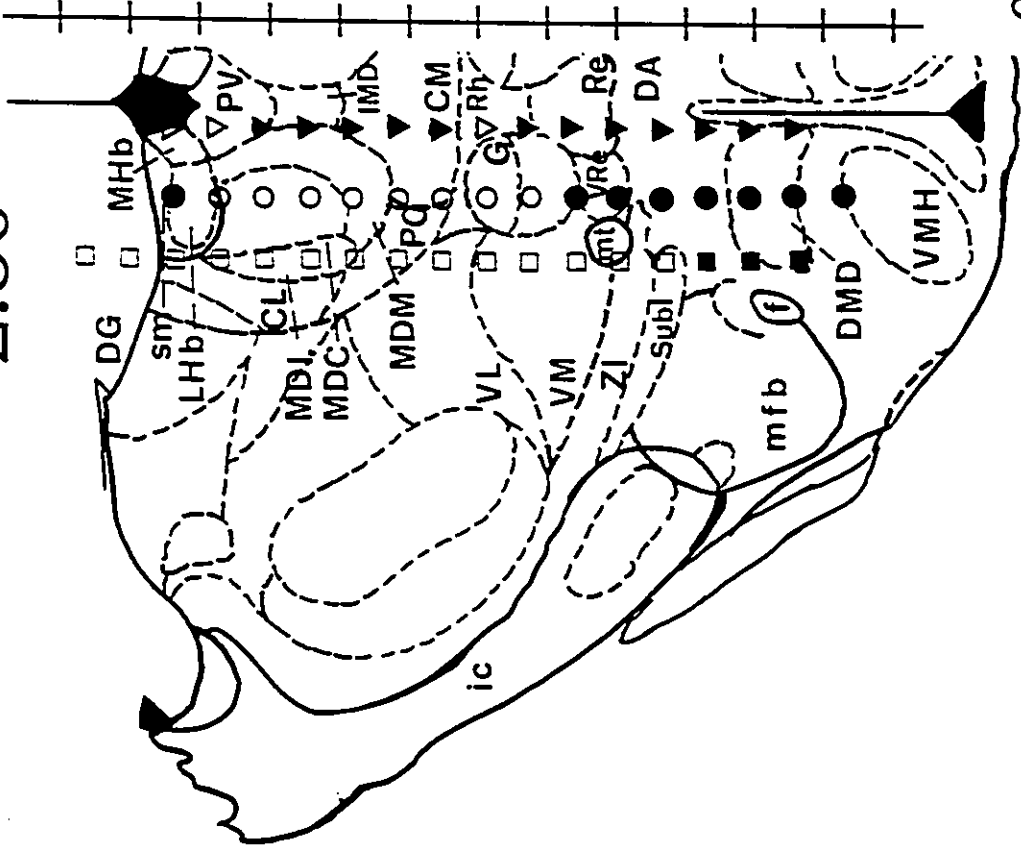
comportement hypothalamique latéral. Au site 16, l'appétence du sujet pour la stimulation semblait beaucoup moindre.

La Figure 13 B présente les trois fonctions T/F recueillies chez le sujet S126. Ce qui frappe surtout, c'est que malgré une efficacité renforçante relativement faible, l'asymptote de la fonction 15 (noyau hypothalamique dorsomédian) s'élève à plus de 60 appuis/min. Tel que spécifié plus haut, le comportement observé dans ce site, limitrophe au fornix et au faisceau médian télencéphalique, présentait toutes les caractéristiques d'un comportement classique d'autostimulation exempt de composantes aversives. Pour sa part, la fonction 14, recueillie dans l'aire hypothalamique dorsale présente, avec une asymptote légèrement supérieure à 20 appuis/min, les mêmes caractéristiques que celles des sujet S64 (site 12) et S72 (site 11) recueillies dans le même site. Finalement, la fonction 16 (noyau hypothalamique dorsomédian) se rapproche de celle du sujet S64 (site 13) avec son asymptote d'environ 35 appuis/min.

Pour fins de comparaison, l'emplacement des électrodes des sujets S64, S72 et S126 est présenté à la Figure 14. L'efficacité renforçante de la stimulation au point d'inflexion de chaque fonction T/F est illustrée à droite de la figure. On remarque que la forme des courbes met clairement en évidence la présence du substrat neuronal des fibres du renforcement dans la partie ventrale de cette zone cérébrale avec une efficacité moyenne au niveau du noyau hypothalamique dorsomédian. Par ailleurs, dans l'aire hypothalamique dorsale, l'efficacité de la stimulation est moindre que dans le noyau hypothalamique dorsomédian. D'autre part, le jumelage de ces trois graphiques permet d'énoncer raisonnablement qu'une partie des fibres qui supportent le comportement d'autostimulation semblent localisées dans la zone postérieure du noyau thalamique intralaminaire réunis avant

Figure 14: Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation (X_1^1) pour tous les sites cérébraux testés chez les sujets S64, S72 et S126.

-2.80



S64
S72
S126



Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})

..... 50 25 15 10
Nombre de pulsions par saline (Xi)

de bifurquer vers les noyaux thalamique médiodorsal médian et épithalamique habénulaire latéral, puisque, comme nous l'avons vu avec les sujets S106, S86, S80, S88 et S107, le comportement d'autostimulation n'a pu être induit dans la zone antérieure de ce même noyau. Finalement, selon nos résultats, les noyaux thalamiques paraventriculaire et gélatineux ne sembleraient pas véhiculer de fibres du renforcement.

3.30 mm du bregma

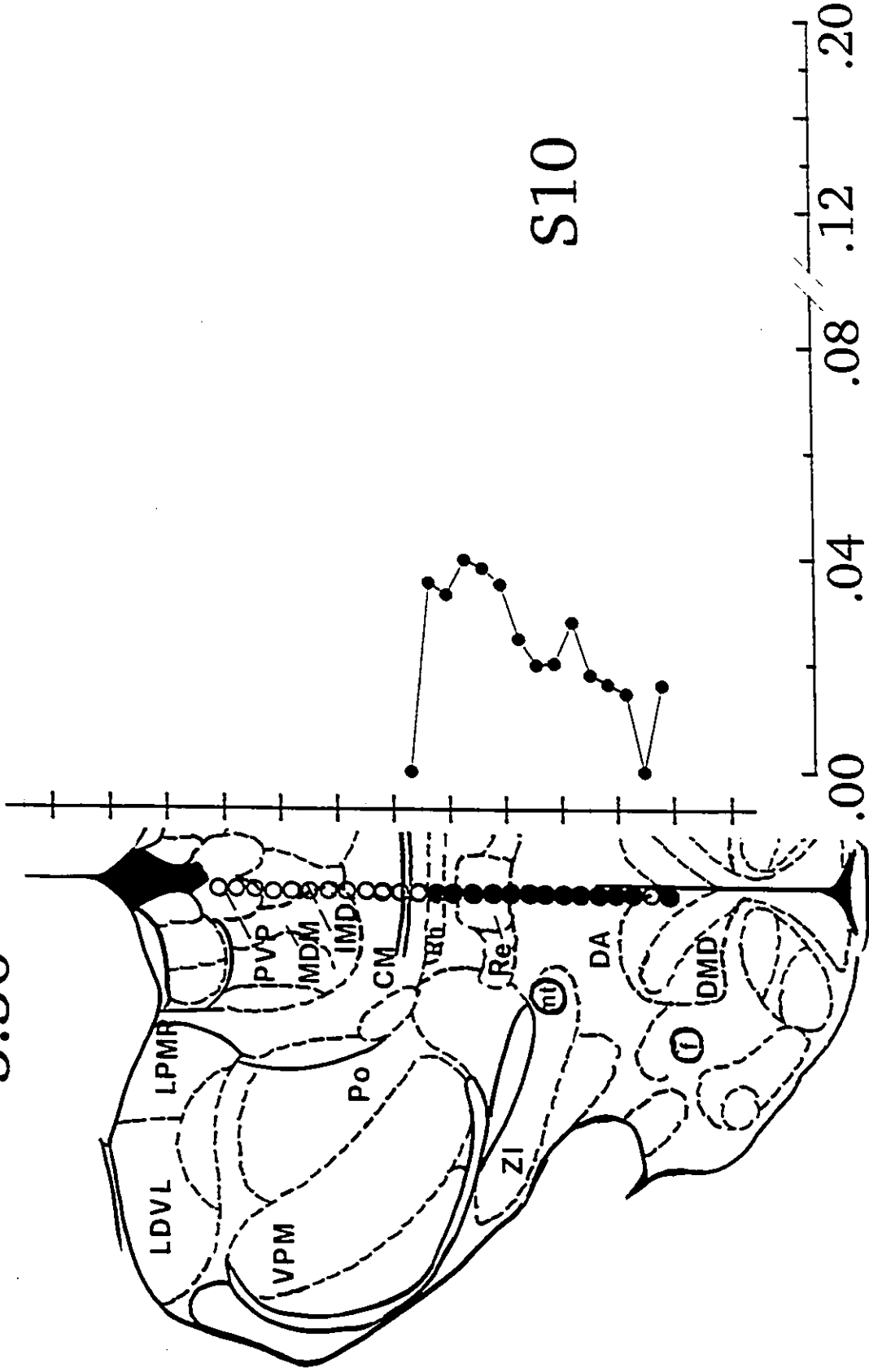
Les résultats des sujets S10, S11 et S30 et S128 sont présentés aux Figures 15 A à 18. Les électrodes de ces quatre sujets ont été retrouvées à 3.30 mm postérieurement au bregma mais à diverses latéralités soit 0.00 (S10), 0.00 (S11), 0.50 (S30) et 2.40 mm (S128) par rapport à la ligne sagittale. Dans le cas des sujets S10, S11 et S30, la descente des électrodes s'est effectuée par tranches de 0.16 mm. L'électrode du sujet S128 a été descendue par étapes de 0.32 mm.

La Figure 15 A montre que l'électrode du sujet S10 était implantée au centre du noyau paraventriculaire postérieur, immédiatement en-dessous du troisième ventricule et a été descendue jusque dans le noyau hypothalamique dorsomédian. Des 26 sites testés, 13 se sont avérés positifs incluant les noyaux thalamiques rhomboïde et réunis, l'aire hypothalamique dorsale et le noyau hypothalamique dorsomédian. Aucun comportement d'autostimulation n'a pu être induit dans les noyaux thalamiques paraventriculaire postérieur, intermédiadorsal et centromédian. En traversant le noyau paraventriculaire postérieur, la stimulation était

Figures 15: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_1^1) en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S10.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.

-3.30



accompagnée de fréquents secouements canins, de spasmes, de grincements de dents, de baillements occasionnels, de catatonie et d'une forte tendance à la somnolence. En pénétrant dans le noyau centromédian, le secouement canin s'atténuait pour faire place à des spasmes du corps tout entier. Au niveau du noyau réuniens, la stimulation provoquait une mimique de la bouche qui se transformait graduellement en un fort mouvement moteur de recul de la tête et du corps à mesure que l'électrode s'enfonçait vers le noyau hypothalamique dorsomédian. Un mouvement compulsif à pousser le bran de scie, semblable à celui signalé dans le fornix chez le sujet S97, s'ajoutait également à ces réactions concomitantes. Toutes ces réactions motrices et aversives expliquent en partie pourquoi, tel que le montre la Figure 15 B, les **fonctions T/F** recueillies dans le noyau hypothalamique dorsomédian (site 23 et 25), sont semblables à celles des régions plus dorsales comprises entre le noyau rhomboïde et la limite inférieure du noyau réuniens (sites 12 à 18), avec leur taux d'appuis se situant entre 10 et 15 par minute. Par contre, seules les fonctions 12 et 13 (noyau rhomboïde) présentent un intervalle dynamique allongé. Au niveau de l'aire hypothalamique dorsale (fonctions 19 à 21), l'asymptote s'élève à plus de 40 appuis/min. Ces performances élevées sont néanmoins associées avec une très faible efficacité de la stimulation qui se maintient entre 50⁺ et 36⁺ pulsions. C'est plutôt au niveau du noyau réuniens (site 13) que l'efficacité de la stimulation est maximale (25⁺ pulsions) malgré une asymptote inférieure à 10 appuis/min. En route vers l'aire hypothalamique dorsale et le noyau hypothalamique dorsomédian, la stimulation perd graduellement de son efficacité, passant de 25⁺ à 67⁺ pulsions, exception faite d'une pointe légèrement plus élevée au coeur même de l'aire hypothalamique dorsale (36⁺ pulsions au site 20).

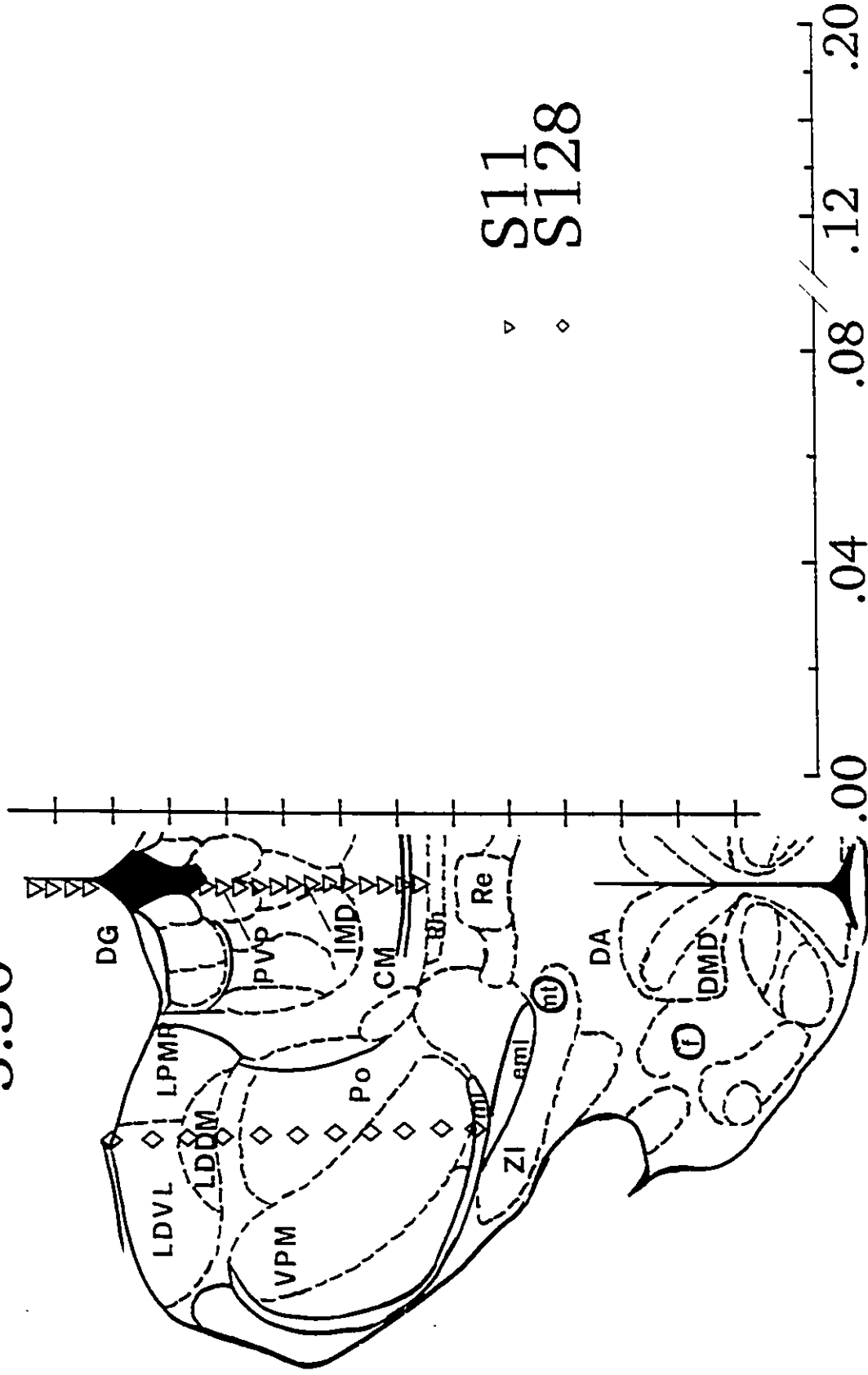
La Figure 16 montre que l'électrode du sujet S11 était implantée sur la ligne

interhémisphérique, au centre de la région hippocampique, juste au-dessus du troisième ventricule dorsal, et a été descendue jusqu'à la limite inférieure du noyau centromédian. Aucun des 22 sites testés (dont 5 dans le ventricule) n'a supporté le comportement d'autostimulation, les sites négatifs comprenant les noyaux thalamiques paraventriculaire postérieur, intermédiadorsal et centromédian. Ces résultats sont en accord avec ceux du sujet S10. Tout au long de l'expérience, la stimulation provoquait des spasmes, des tremblements, des secouements canins marqués (surtout dans les zones hippocampiques), des grincements de dents et des grugements, des mouvements moteurs occasionnels de la tête, finalement des bâillements conduisant généralement à la catatonie et à l'endormissement du sujet.

L'électrode du sujet S128, présenté également à la Figure 16, était implantée latéralement (à 2.40 mm) dans le noyau thalamique latérodorsal ventrolatéral et a été descendue jusqu'à la frontière supérieure de la zona incerta dans la bande médiane. Aucun des 11 sites testés n'a supporté le comportement d'autostimulation, incluant les noyaux thalamiques ventrolatéral latérodorsal, ventrolatéral latérodorsal dorsomédian, postérieurs, postéromédian ventral ainsi que la lamina médullaire externe et la bande médiane. Dans les noyaux latérodorsaux, la stimulation engendrait une brève période d'exploration suivie de catatonie. En passant à travers les noyaux du groupe postérieur, le comportement du sujet était empreint de nervosité, ce qui s'exprimait par une exploration aléatoire incessante, de fréquentes montées sur les pattes arrière, du lavage corporel et des secouements canins. Au niveau de la lamina médullaire externe et de la bande médiane, des mouvements moteurs asservis du corps tout entier vers la droite sont apparus, accompagnés de fréquents grattements. L'animal semblait également perdre l'équilibre par moments et se couchait fréquemment sur le levier.

Figure 16: Efficacité renforçante de la stimulation (X_1') en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S11 et S128.

-3.30



▽ S111
◇ S128

Efficacité de la stimulation (Xi⁻¹)

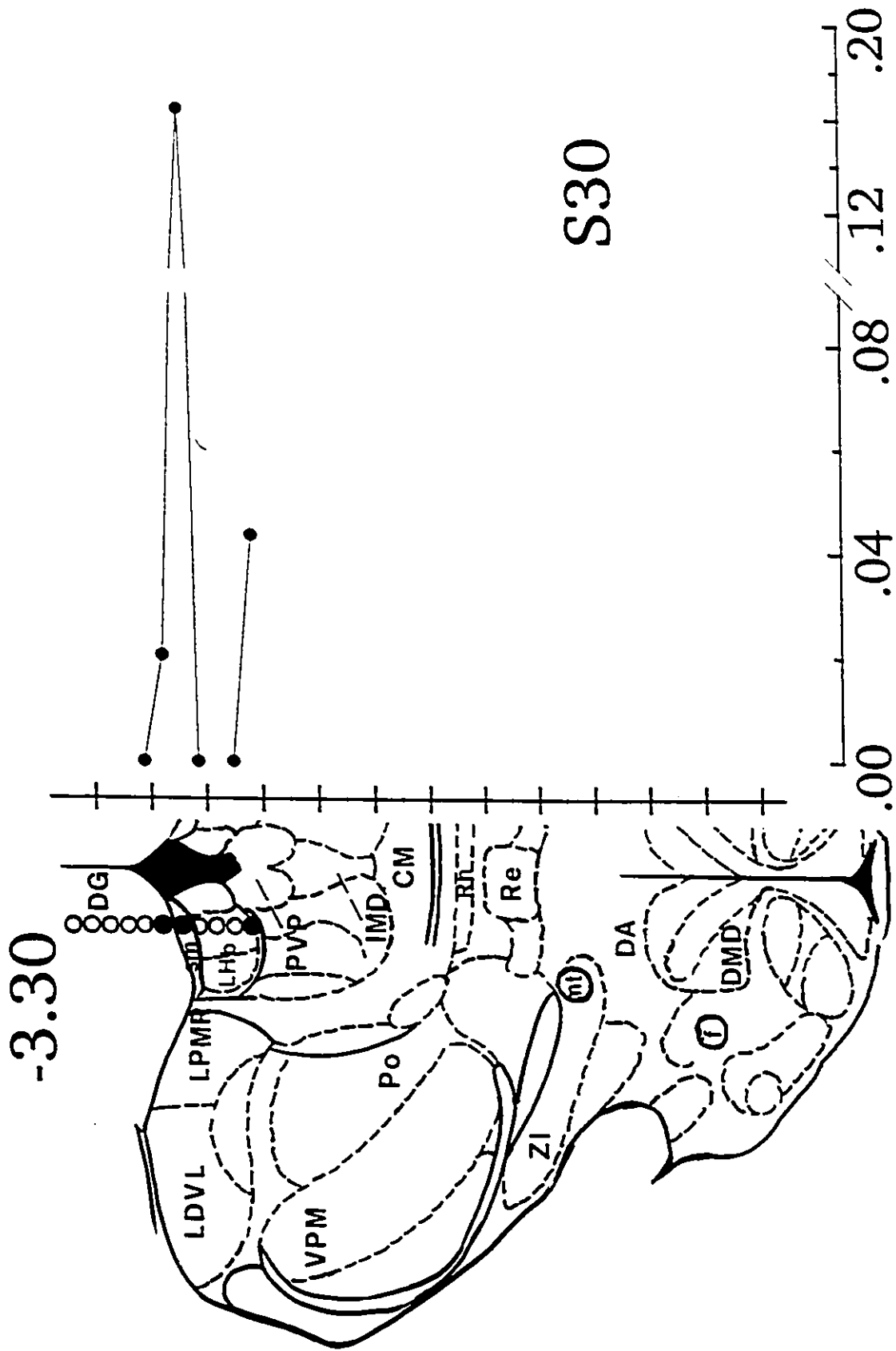
50 25 15 8 5
.....
Nombre de pulsions par salve (Xi)

La Figure 17 A montre que l'électrode du sujet S30 était implantée dans le gyrus denté (0.60 mm latéralement) et a été descendue jusque dans la partie médiane de l'habénula latérale. Trois des 11 sites testés se sont avérés positifs: le premier dans le gyrus denté, le second dans la stria médullaris et le dernier à la jonction de l'habénula latérale et du noyau médiodorsal médian. Les régions négatives incluait en grande partie la zone hippocampique et la partie dorsale de l'habénula latérale. Dans les zones négatives, des comportements asservis à la stimulation similaires à ceux décrits précédemment étaient présents: spasmes, secouements canins et crises d'épilepsie, dans les zones hippocampiques; mastication, grincements de dents, sursauts, frayeur et fuite dans la région habénulaire. L'efficacité renforçante mesurée dans la stria médullaris compte, néanmoins, parmi les plus élevées de tous les sites testés au cours de cette expérience avec une valeur de 6⁻¹ pulsions et ce, malgré un taux d'appuis au levier extrêmement faible mais constant. Tel que le montre, en effet, la Figure 17 B, les trois fonctions recueillies chez ce sujet ont une asymptote inférieure à 8 appuis/min. C'est dans le noyau habénulaire latéral (site 10) que le taux d'appuis au levier est le plus élevé. Toutefois, l'efficacité de la stimulation ne s'y élève pas à plus de 25⁻¹ pulsions. C'est finalement au niveau du gyrus denté (site 5) que l'efficacité de la stimulation est la plus faible (50⁻¹ pulsions) et le taux d'appuis le plus bas (3 appuis/min).

Les résultats comparatifs des sujets S10, S11, S30 et S128 à la Figure 18. Ils mettent en évidence que le faisceau du renforcement intracérébral semble particulièrement focalisé dans la région ventro-médiane du diencéphale, en deçà de 6.50 mm de la surface crânienne, particulièrement dans la zone du noyau réunis et en-dessous de ce noyau. La seule région diencéphalique dorsale, testée à ce niveau coronal, où l'on retrouve aussi des fibres du

Figures 17: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_1') en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S30.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.



Efficacité de la stimulation (Ξ^{-1})

50 25 15 8 5
 Nombre de pulsions par salve (Ξ)

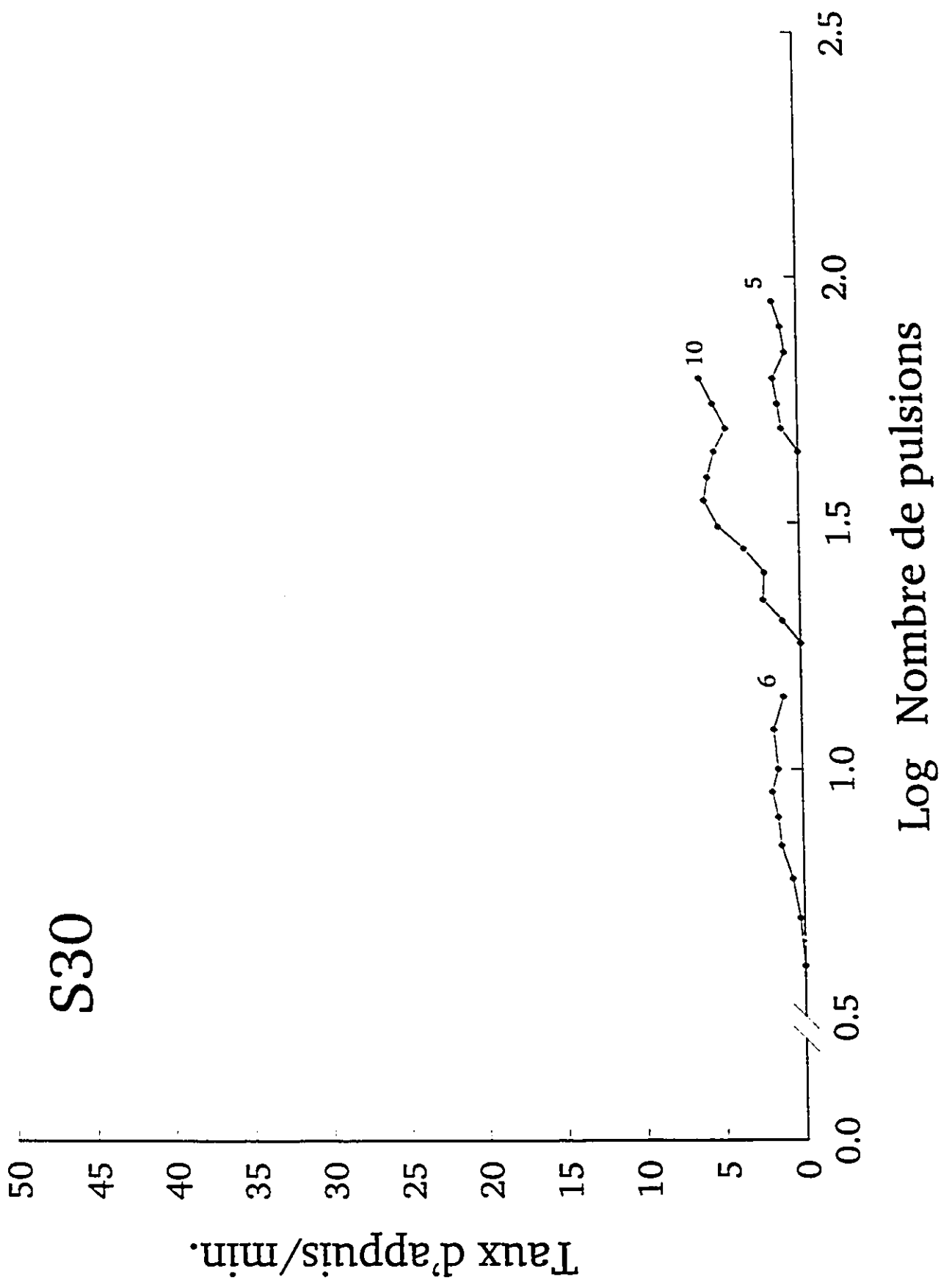
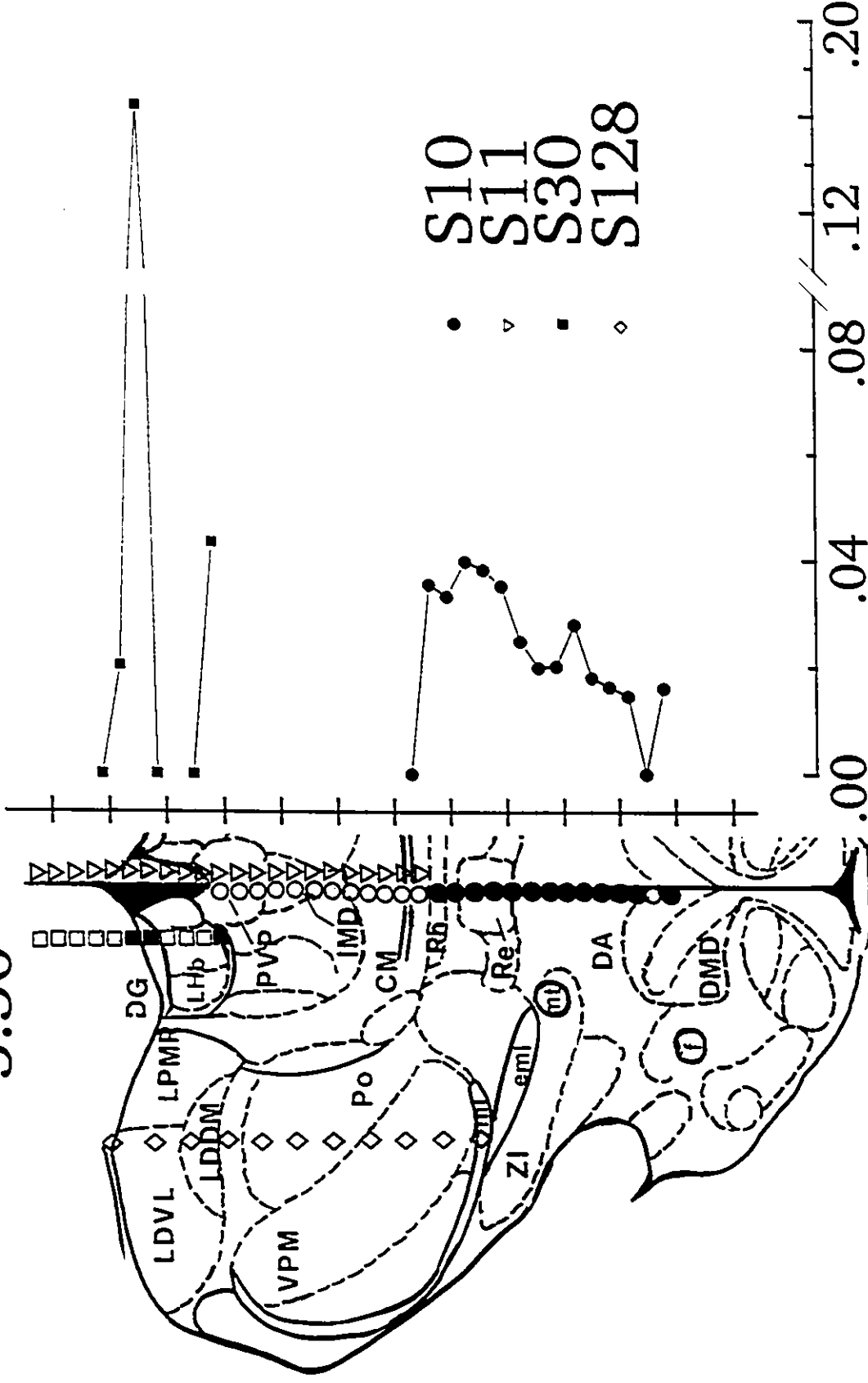


Figure 18: Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation (X_1') pour tous les sites cérébraux testés chez les sujets S10, S11, S30 et S128.

-3.30



Efficacité de la stimulation (Xi⁻¹)

50 25 15 8 5
Nombre de pulsions par salvo (Xi)

renforcement est la région épithalamique comprenant l'habénula latérale et la stria médullaris. Finalement, comme pour les sujets précédents aucun comportement d'autostimulation n'a pu être induit dans le noyau paraventriculaire.

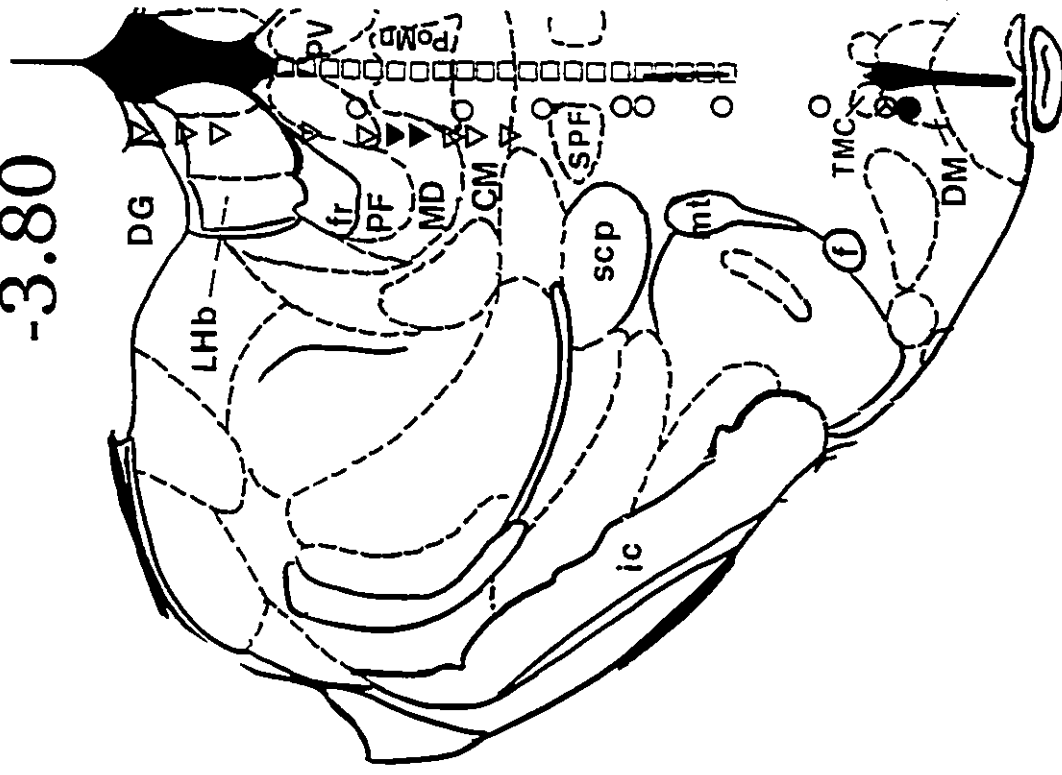
3.80 mm du bregma

Les résultats des sujets S16, S23, S39, S40, S46 et S71 sont présentés aux Figures 19 à 24. Les électrodes de ces six sujets ont été retrouvées à 3.80 mm postérieurement au bregma mais à diverses latéralités soit 0.00 (S71), 0.00 (S16), 0.10 (S46), 0.20 (S39), 0.40 (S40) et 0.60 (S23) par rapport à la ligne interhémisphérique. Dans le cas des sujets S16, S23 et S39, la descente des électrodes s'est effectuée par tranches de 0.16 mm. Pour leur part, les électrodes des sujets S40, S46 et S71 ont effectué des descentes de 0.32 mm.

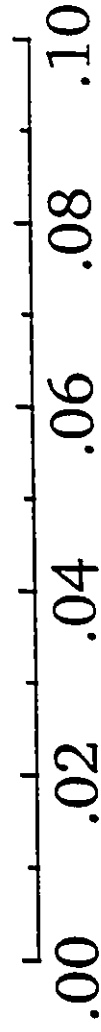
Les résultats du sujet S16, illustrés à la Figure comparative 19, montrent que l'électrode était implantée dans le troisième ventricule limitrophe au noyau paraventriculaire (0.00 latéralement) et a été descendue à 22 reprises jusqu'au niveau du troisième ventricule ventral. Aucun comportement d'autostimulation n'a pu être induit tout au long de la descente à travers les noyaux thalamiques paraventriculaire postérieur, intermédio-dorsal, postéromédian et centromédian. Dans les zones dorsales, le comportement de l'animal était semblable à celui décrit plus haut chez le sujet S11: secouements canins prononcés, spasmes, tremblements, mouvements moteurs asservis de la tête et forte tendance à la somnolence. Dans les zones plus ventrales, le mouvement moteur s'estompait pour faire place à un état de somnolence pendant

Figure 19: Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation (X_1^{-1}) pour tous les sites cérébraux testés chez les sujets S16, S40 et S46.

-3.80



□ S16
▼ S40
• S46



Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})

..... 50 25 15 10

Nombre de pulsions par salve (Xi)

presque toute la durée de la session. Au niveau des derniers sites testés sont apparus des signes de frayeur extrême de même que des mouvements moteurs de recul.

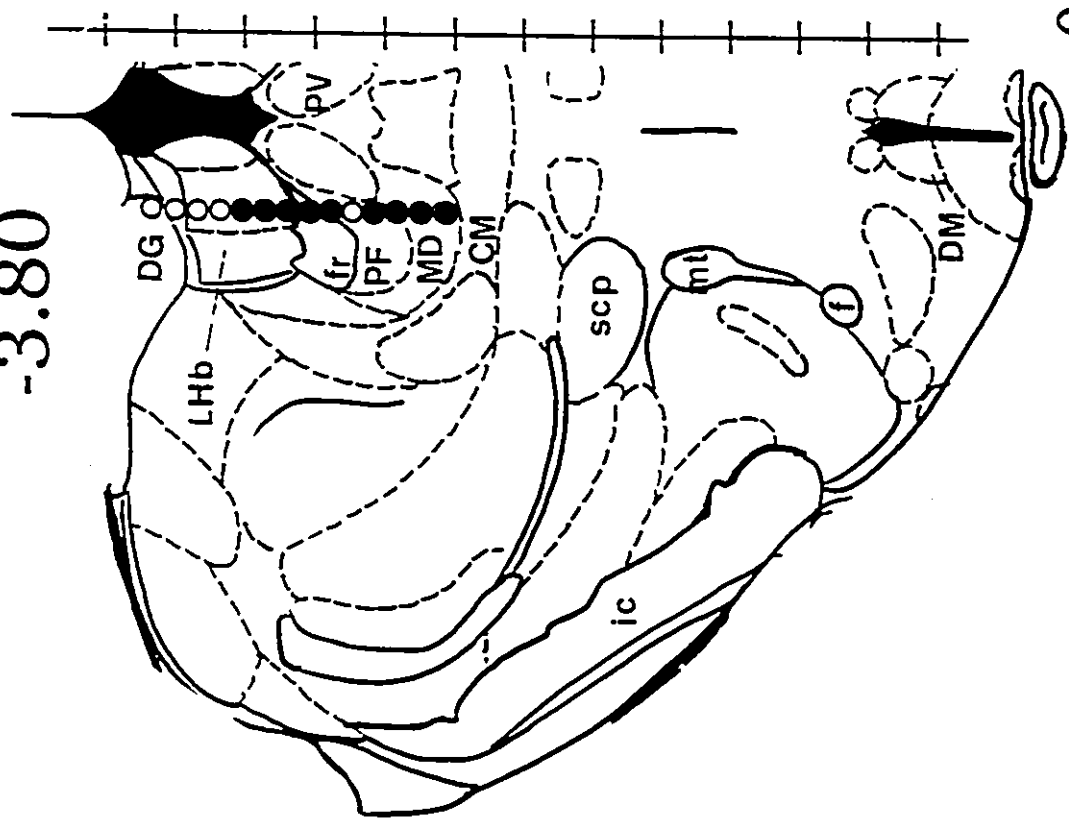
La Figure 20 A montre que l'électrode du sujet S23 était implantée à la jonction du gyrus denté et de la stria médullaris (0.60 mm latéralement) et a été descendue jusqu'à la limite inférieure du noyau hypothalamique médiodorsal. Neuf des 14 sites testés ont supporté le comportement d'autostimulation. Parmi les sites positifs, on compte la partie ventrale du noyau habénulaire latéral, le faisceau rétroflexus, les noyaux thalamiques parafasciculaire et médiodorsal. Les sites négatifs incluent la partie dorsale du noyau habénulaire latéral, caractérisé par la présence de secouements canins, de tremblements et de tendance à la somnolence, et le noyau parafasciculaire, caractérisé par une grande léthargie et la tendance du sujet à s'endormir sur le levier. La stimulation provoquait également des réactions concomitantes dans les sites positifs tels que légers mouvements de recul, sursauts, grugements et apparente somnolence dans la région habénulaire; spasmes, hoquets et apparente somnolence dans le médiodorsal. Ceci peut expliquer, en partie, l'asymptote inférieure à 10 appuis/min des fonctions T/F présentées à la Figure 20 B et leur asymptote inférieure à 10 appuis/min: La stimulation a atteint son efficacité maximale (24^e pulsions) dès le premier site positif situé dans l'habénula latérale. Par la suite l'efficacité n'a cessé de diminuer jusqu'à 67^e pulsions à mesure que l'électrode traversait le faisceau rétroflexus. À l'entrée du noyau thalamique parafasciculaire, le comportement d'autostimulation cessait complètement. En pénétrant dans le noyau médiodorsal, site terminal de l'électrode, l'efficacité de la stimulation atteignait un nouveau sommet de 27^e pulsions qui oscillera ensuite entre 42^e et 35^e pulsions.

La Figure 21 A montre que l'électrode du sujet S39 était implantée dans l'hippocampe,

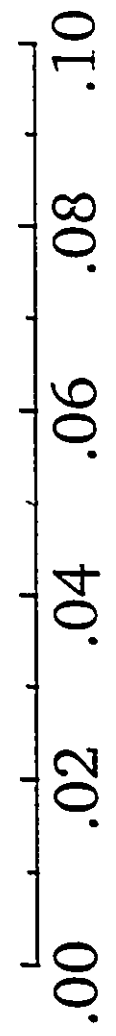
Figures 20: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_i^+) en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S23.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.

-3.80

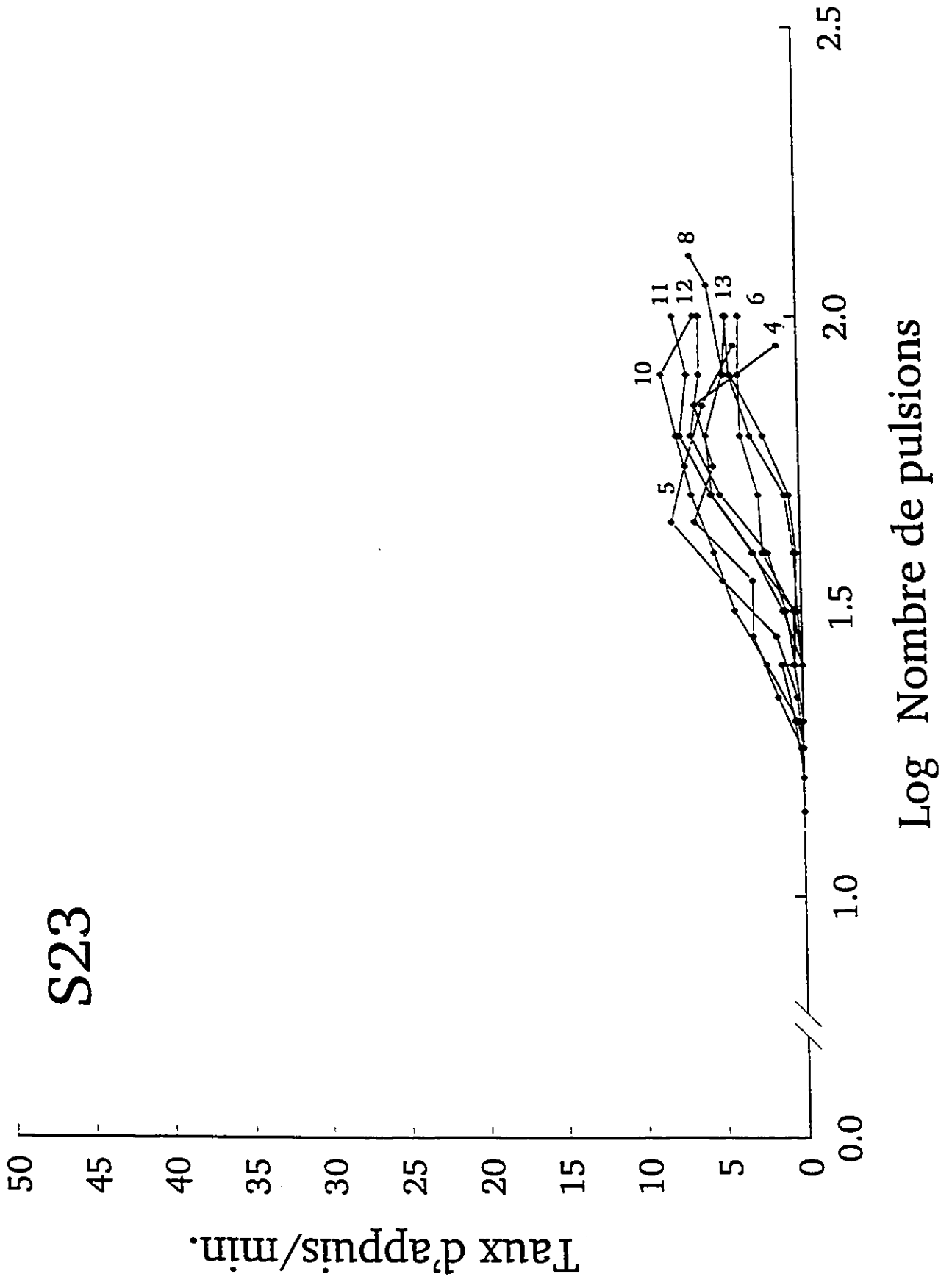


S23



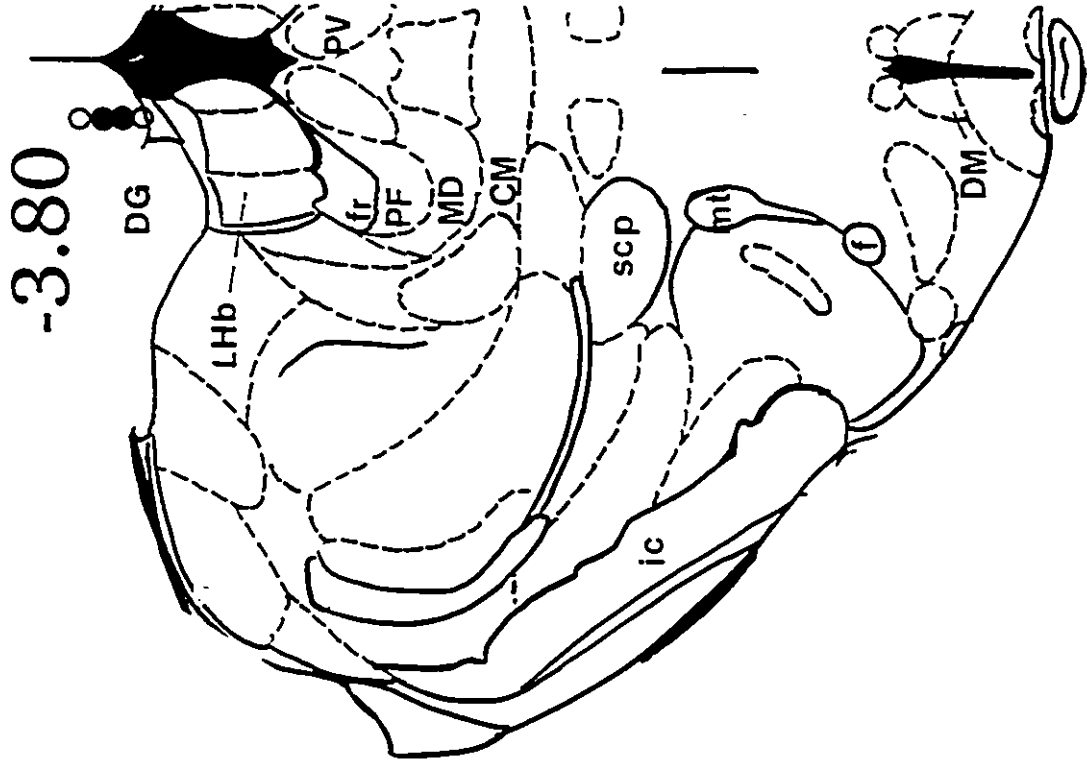
Efficacité de la stimulation (Xi⁻¹)

..... 50 25 15 10
Nombre de pulsions par saline (Xi)



Figures 21: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_1^1) en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S39.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.



S39

Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})

..... 50 25 15 10
 Nombre de pulsions par salve (Xi)



S39

Taux d'appuis/min.

Log Nombre de pulsions

au niveau du gyrus denté (à 0.60 mm de la ligne interhémisphérique), et qu'elle y est demeurée tout le long de sa descente. Deux des 4 sites testés ont supporté le comportement d'autostimulation avec une efficacité moyenne de 22⁻¹ et 24⁻¹ pulsions. Dans les quatre sites testés, le comportement du sujet était empreint d'une nervosité constante, d'une exploration aléatoire continue, de secouements canins très prononcés, et, à l'occasion, de frayeur et de crises d'épilepsie. Malgré ces phénomènes débilitants, l'animal semblait conserver une véritable appétence pour la stimulation, contrairement à ce que l'on observe dans les sites épithalamiques. Les deux fonctions T/F exposées à la Figure 21 B, présentent une courbe allongée qui s'élève lentement avec une asymptote maximale inférieure à 10 par minute.

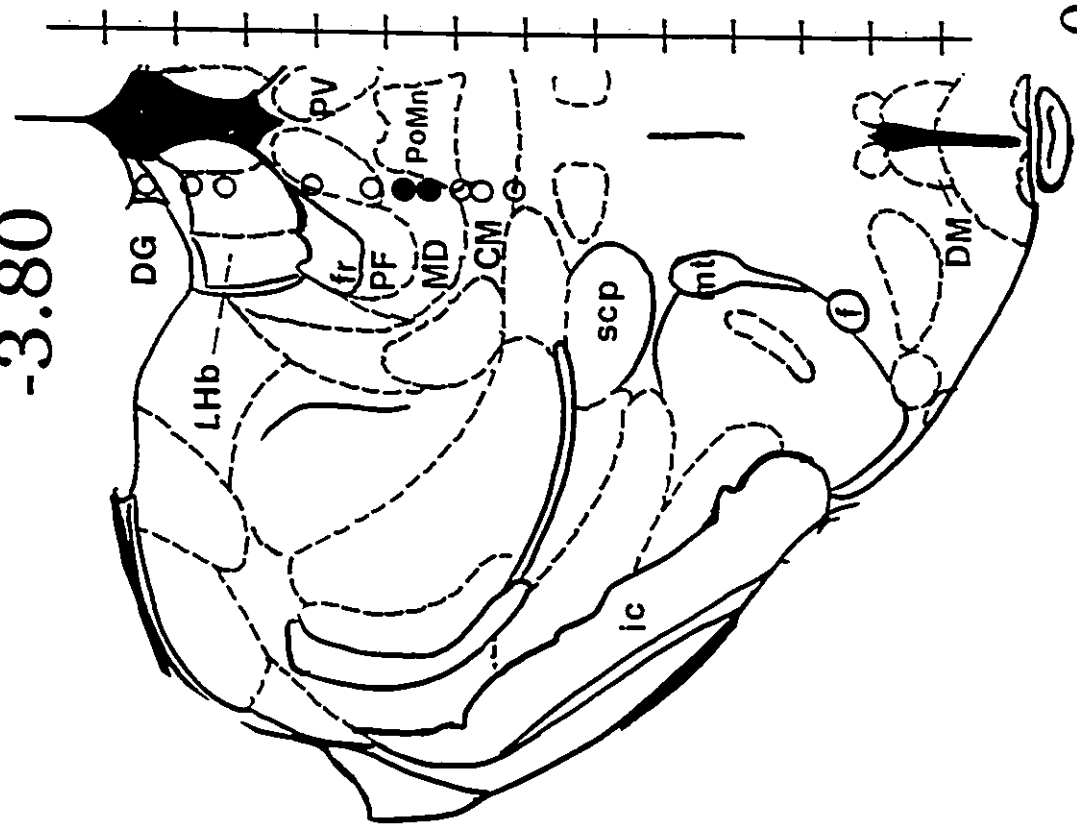
La Figure 22 A montre que l'électrode du sujet S40 était implantée dans le gyrus denté (0.40 latéralement) et qu'elle a été descendue jusqu'à la frontière ventrale du noyau centromédian par tranches variant de 0.16 à 0.64 mm. Des 10 sites testés, 2 seulement, situés dans le noyau thalamique médiodorsal, se sont avérés positifs avec des efficacités renforçantes passablement faibles de 37⁻¹ et 44⁻¹ pulsions. Les sites négatifs comprennent la jonction du gyrus denté et des noyaux habénulaires, la partie dorsale de l'habénula latérale, les noyaux paraventriculaire et centromédian latéral. Par contre les fonctions T/F présentées à la Figure 22 B montrent que la performance du sujet s'est élevée à près de 50 appuis/min ce qui contraste avec les courbes recueillies dans la même région chez les sujets S23 (site 10 à 13) dont l'asymptote ne s'élève jamais à plus de 10 appuis/min. Signalons toutefois que l'électrode du sujet S40 était plus médiane et que la stimulation provoquait beaucoup moins de réactions débilitantes: tout au plus le sujet avait-il tendance à pousser compulsivement le bran de scie.

La Figure 23 A montre que l'électrode du sujet S46 était implantée dans le noyau

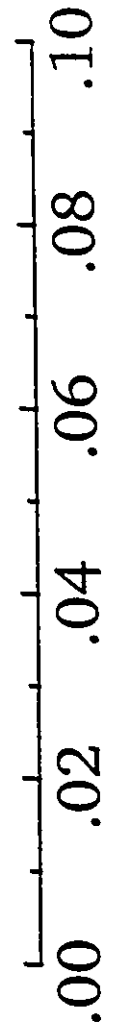
Figures 22: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_i') en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S40.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.

-3.80

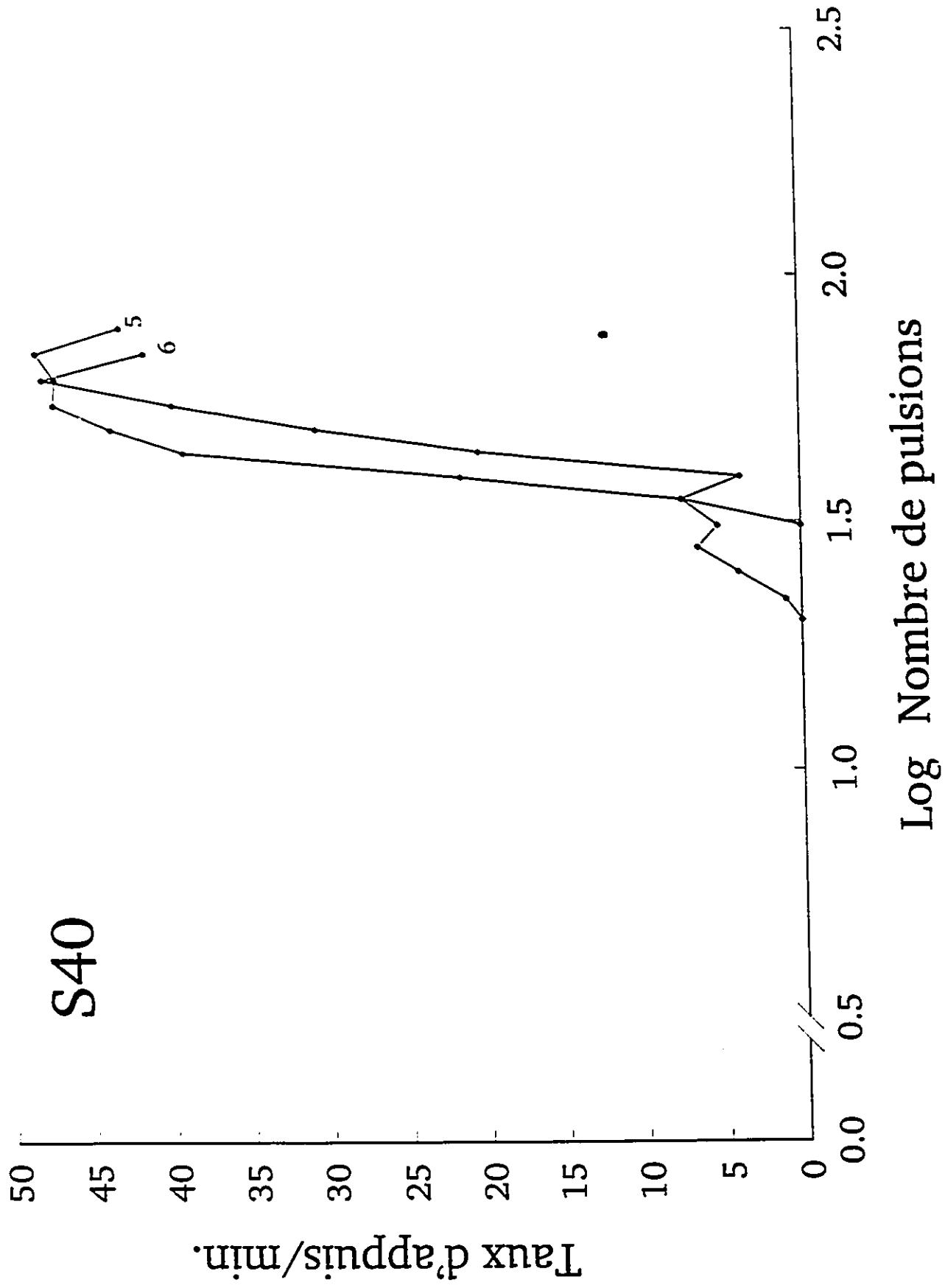


S40



Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})

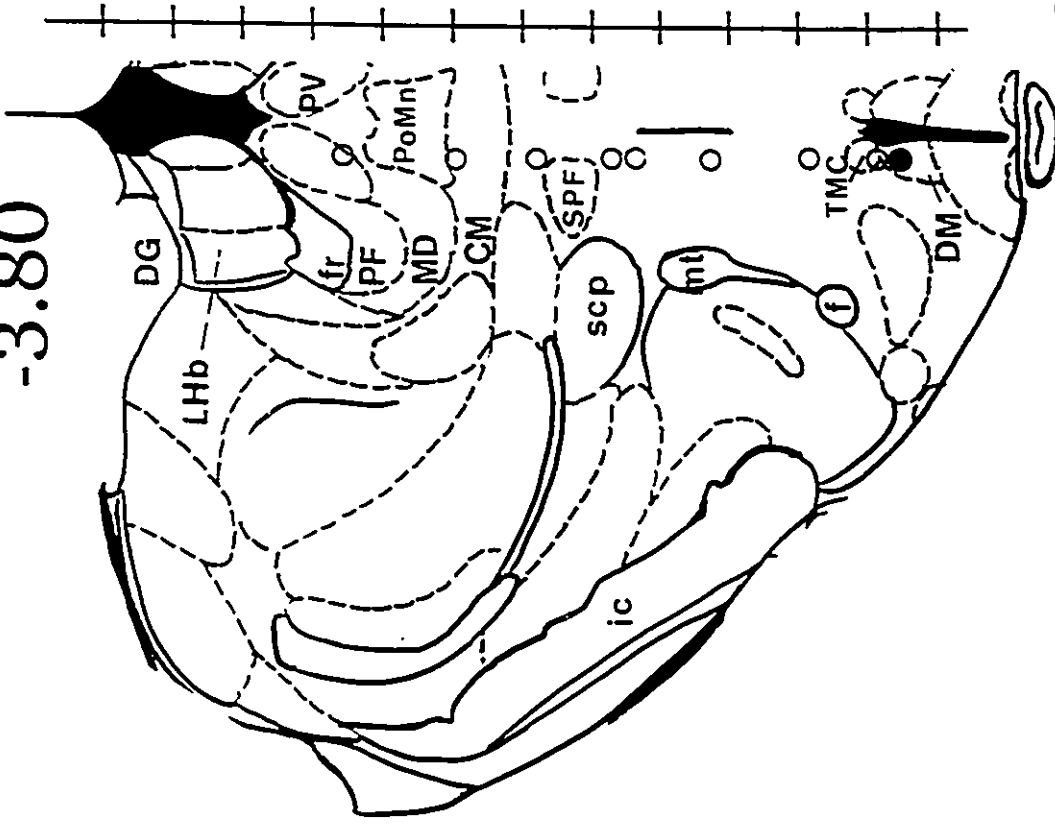
50 25 15 10
Nombre de pulsions par salvo (Xi)



Figures 23: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_1^{-1}) en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S46.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.

-3.80



S46

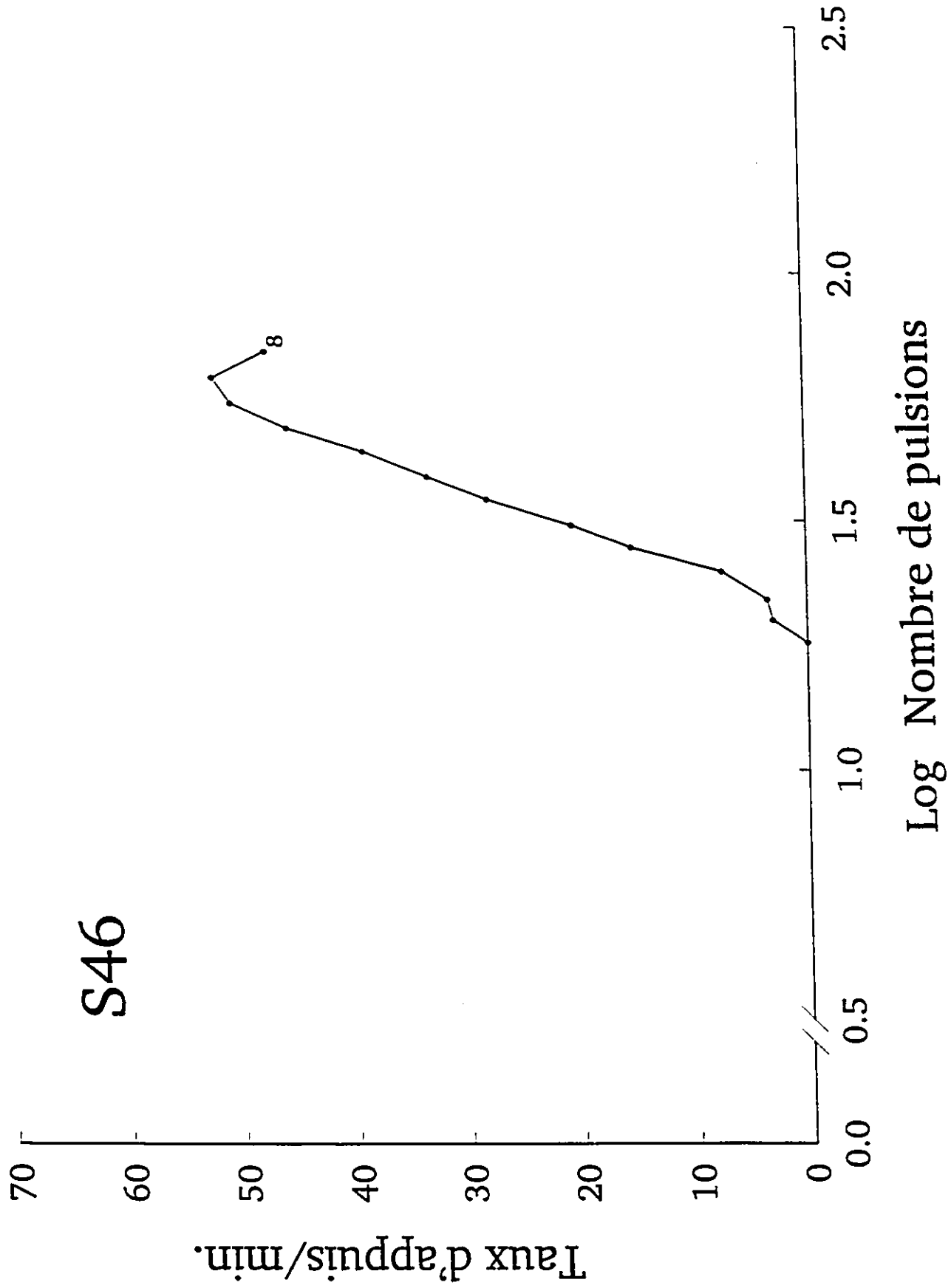
0.00 0.02 0.04 0.06 0.08 0.10

Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})

50 25 15 10

Nombre de pulsions par salve (Xi)

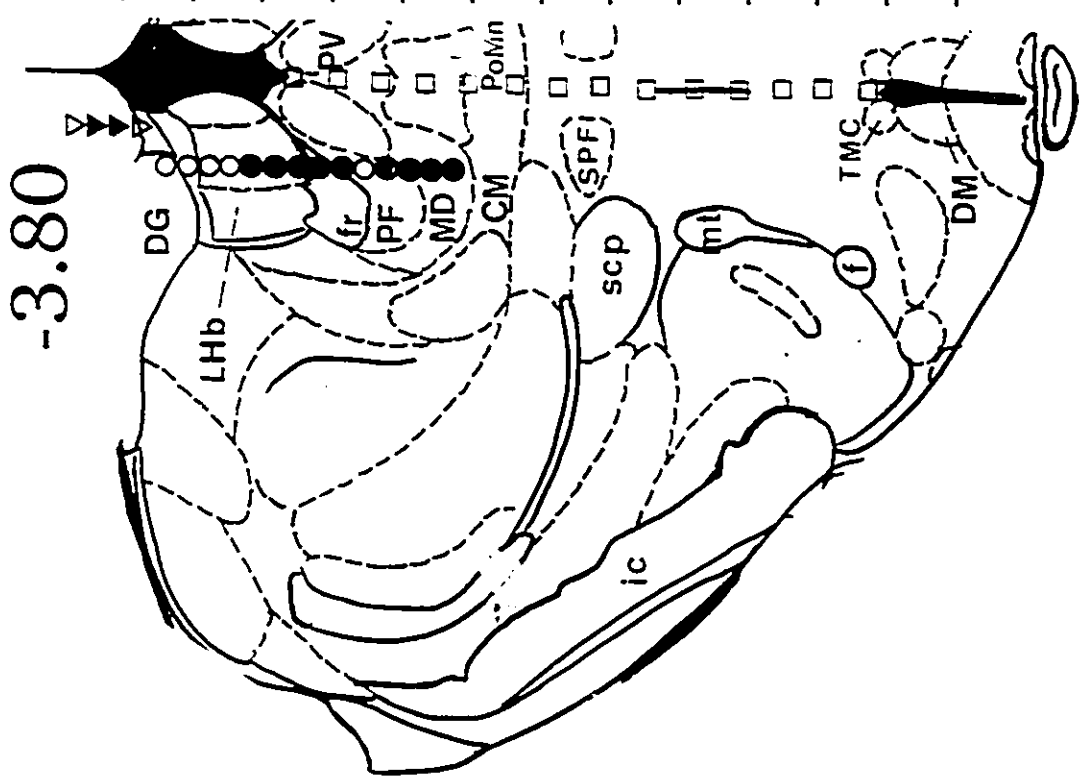
S46



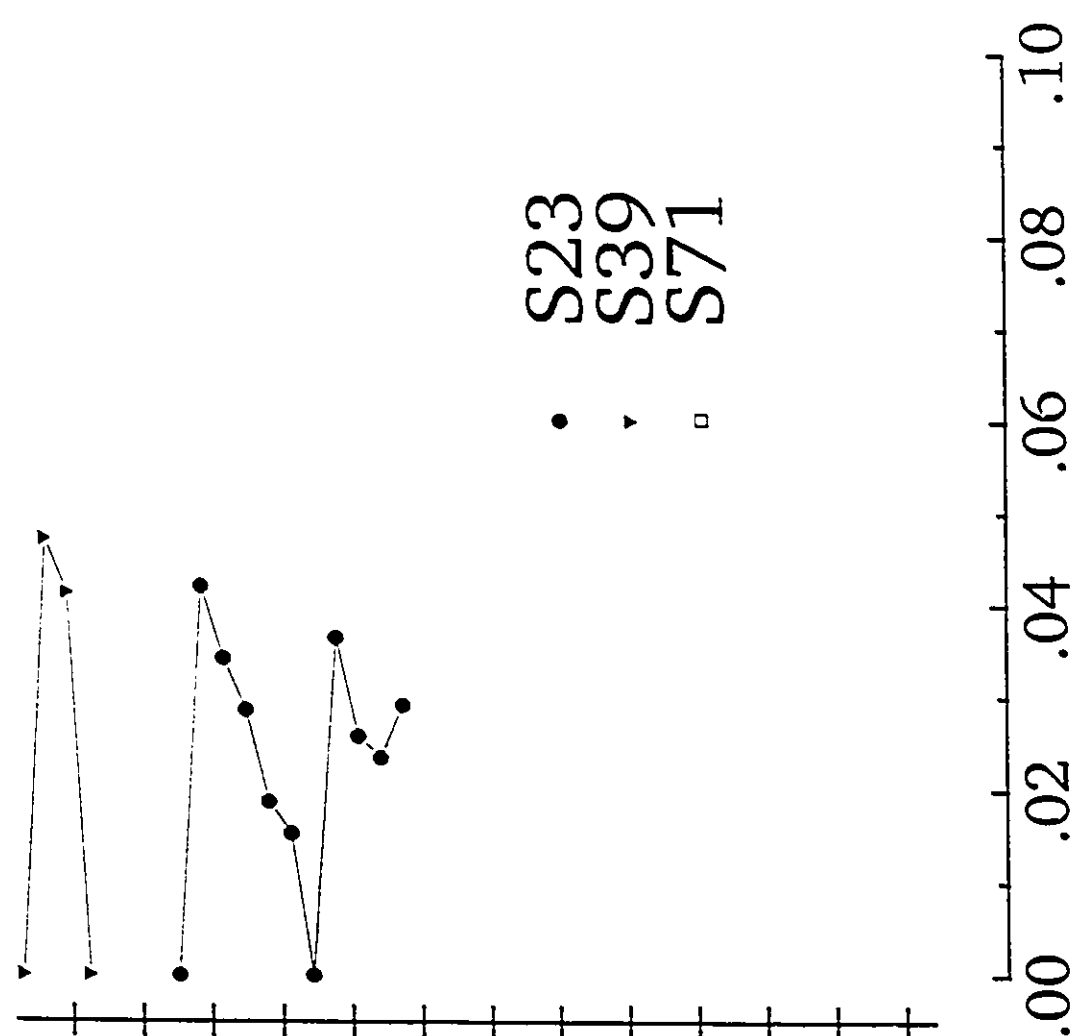
paraventriculaire postérieur (0.20 mm latéralement) et a été descendue jusqu'au noyau hypothalamique dorsomédian. Des 9 sites testés par tranches de 0.16 à 0.64 mm, seul le dernier, situé dans le noyau hypothalamique dorsomédian, s'est avéré positif avec une efficacité renforçante de 30^e pulsions. Néanmoins, tel que le montre la Figure 23 B, le taux d'appuis au levier s'élève à près de 60 appuis/min. Ces résultats contrastent avec ceux des sujets 64 (site 13 et 14), 72 (sites 14 et 14) et 126 (site 14) dont les fonctions T/F, recueillies aussi dans le noyau hypothalamique dorsomédian (mais plus antérieurement) ont des asymptotes se situant entre 10 et 25 appuis/min. Par contre, l'asymptote de la fonction T/F du sujet S126 (site 15) s'élève également à près de 60 appuis/min avec une efficacité renforçante similaire de 32^e pulsions. Pour leur part, les sites négatifs comprenaient les noyaux paraventriculaire et centromédian, la région limitrophe supérieure et inférieure au noyau subparafasciculaire et toute la région comprise entre le noyau subparafasciculaire et le noyau tubéral magnocellulaire. Dans ces sites, la stimulation provoquait les mêmes réactions aversives déjà signalées: sursauts, tremblements, frayeur, fuite et cris dans les sites plus dorsaux; spasmes, frayeur et mouvements asservis de recul dans les régions plus ventrales. Dans le site positif, la stimulation provoquait beaucoup d'appétence malgré une tendance ritualiste à se dresser sur les pattes arrière avant d'appuyer au levier.

La Figure 24 montre que l'électrode du sujet S71 était implantée au centre (0.00 latéralement) du troisième ventricule dorsal et a été descendue jusqu'à la frontière du troisième ventricule ventral. Aucun des 16 sites testés ne s'est avéré positif. Les sites négatifs comprenaient la zone limitrophe au noyau paraventriculaire, les noyaux intermédiodorsal, postéromédian et centromédian ainsi que toute la région hypothalamique dorsale centrale divisée

Figure 24: Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation (X_1^d) pour tous les sites cérébraux testés chez les sujets S23, S39 et S71.



-3.80



• S23
 ▲ S39
 □ S71

Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})

..... 50 25 15 10
 Nombre de pulsions par salve (Xi)

par la ligne du troisième ventricule. Le comportement engendré par la stimulation était empreint de léthargie, de frayeur et de tentatives de fuite pendant toute la descente de l'électrode. Un mouvement moteur s'était ajouté à partir du site 11 (limite inférieure de la ligne du troisième ventricule) de même qu'une sorte de propensité à tourner vers la gauche (circling behavior) dans les sites 13 à 15.

Les résultats comparatifs des sujets S16, S40, S46 ont été présentés à la Figure 19 tandis que ceux des sujets S23, S39 et S71 apparaissent à la Figure 24. La distribution des sites positifs fait ressortir que le substrat neuronal du renforcement ne semble pas très étendu dans cette partie du diencephale dorsal (à 3.80 mm du bregma) et que les noyaux thalamiques paraventriculaire et centromédian, ne semblent pas y participer. De plus, l'efficacité renforçante de la stimulation demeure généralement faible puisqu'elle ne dépasse jamais 25^e pulsions. Par ailleurs, les noyaux habénulaire latéral et médiodorsal constituent des zones-cibles pour le passage des fibres du renforcement, même si l'efficacité renforçante de la stimulation y est relativement faible (environ 25^e pulsions). Tel que stipulé par l'hypothèse Miliareisis et al. (1986). (1) une efficacité renforçante peu élevée suppose une faible densité du substrat neuronal du renforcement; (2) les composantes aversives et épileptiques concomitantes à la stimulation ne devraient pas influencer la mesure de l'efficacité renforçante de la stimulation mais seulement l'élévation de l'asymptote (Miliareisis, & Rompré, 1987). A l'appui de cette hypothèse, rappelons que, malgré un taux d'appuis au levier très élevé, l'efficacité renforçante de la stimulation mesurée dans le noyau hypothalamique dorsomédian (33^e pulsions) est plus faible que celle d'un bon nombre de sites diencephaliques dorsaux où le taux d'appuis au levier est généralement inférieur à 10 par minute en raison de nombreuses composantes épileptiques.

Finalement, nos résultats favorisent l'hypothèse d'un faisceau ventro-central du renforcement passant par le noyau hypothalamique dorsomédian, tel que soutenu par Glimcher (1989) dans sa thèse doctorale.

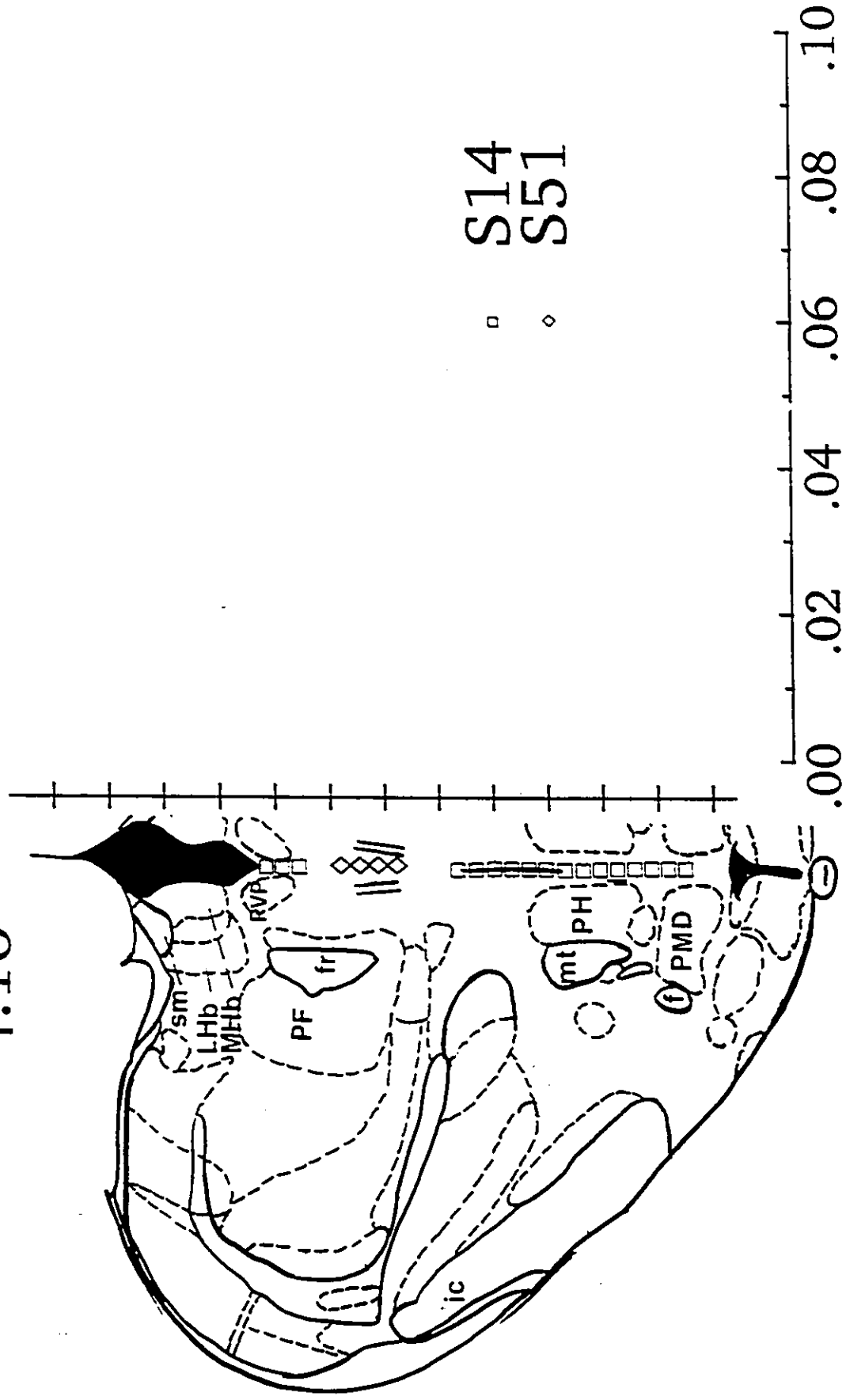
4.16 mm du bregma

Les résultats des sujets S14, S24 et S48 et S51 sont présentés aux Figures 25 à 27 B. Les électrodes de ces quatre sujets ont été retrouvées à 4.16 mm postérieurement au bregma mais à diverses latéralités soit 0.00 (S14), 0.40 (S24), 0.00 (S51) et 1.20 mm (S48) par rapport à la ligne sagittale. La descente des électrodes s'est effectuée par tranches de 0.16 mm pour les quatre sujets.

Les résultats des sujets S14 et S51 apparaissent à la Figure 25. L'électrode du sujet S14 était implantée au centre, entre les noyaux paraventriculaires postérieurs, et a été descendue jusqu'à la région limitrophe aux noyaux prémammillaires dorsaux. L'électrode du sujet S51 se trouvait dans la partie dorsale du troisième ventricule et s'est arrêtée dans la zone centrale supérieure à la ligne du troisième ventricule. Aucun des 26 sites testés avec ces deux électrodes n'a pu conduire à un comportement d'autostimulation. Le comportement observé chez le sujet S14 présentait des caractéristiques suivantes: excitation et secouements canins dans les zones dorsales et beaucoup de somnolence à mesure que l'électrode se dirigeait vers les sites plus ventraux. Le comportement du sujet S51 était également très typique: nervosité, excitation extrême, secouements canins et manifestations épileptiques accompagnées de quelques tentatives

Figure 25: Efficacité renforçante de la stimulation (X_1') en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S14 et S51.

-4.16



Efficacité de la stimulation (Xi⁻¹)

..... 50 25 15 10
Nombre de pulsions par salvo (Xi)

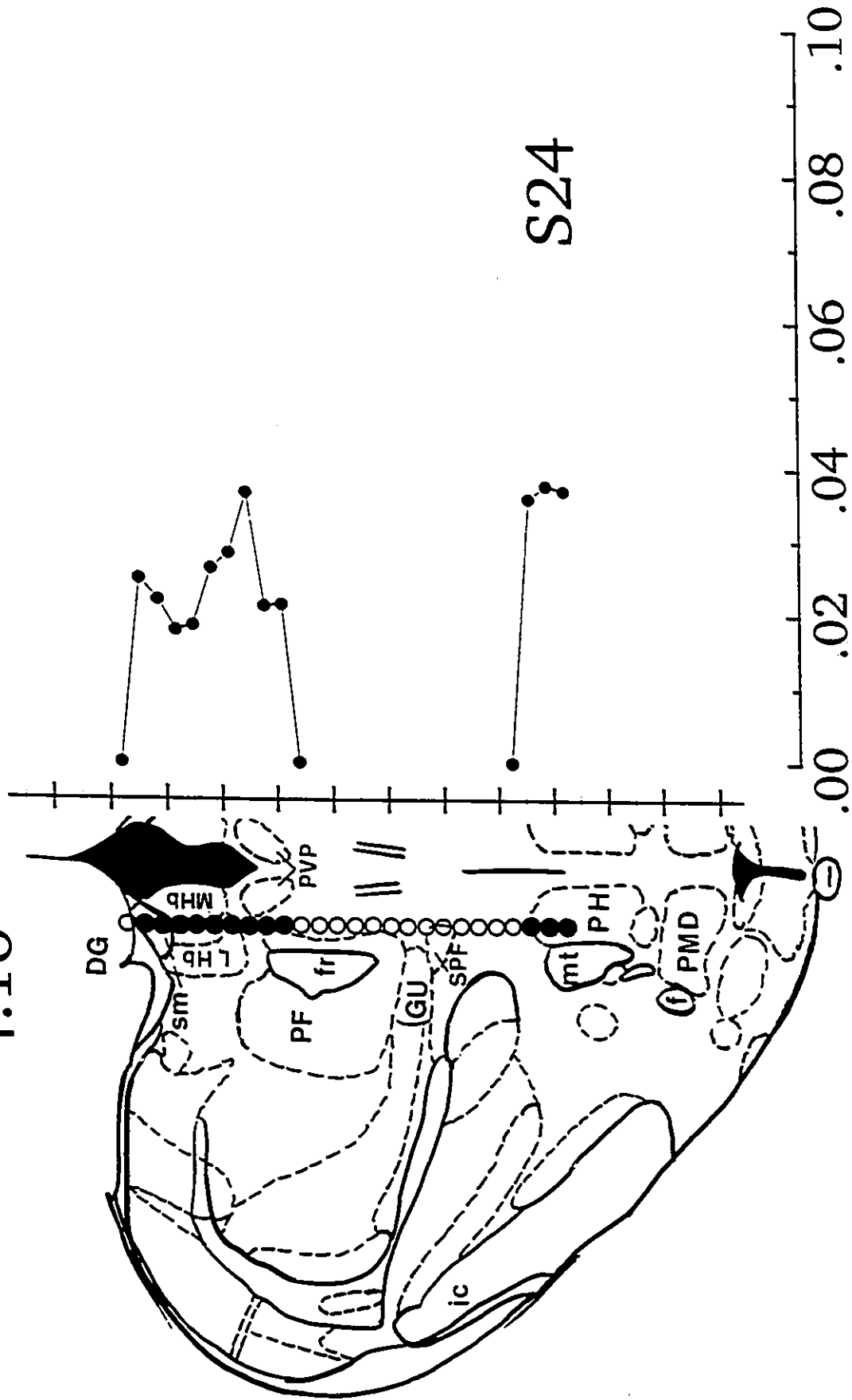
d'autostimulation dans les zones les plus dorsales; apparition d'un mouvement moteur asservi de plus en plus prononcé vers la droite dans les zones les plus ventrales.

La Figure 26 A montre que l'électrode du sujet S24 était implantée dans la région hippocampique surplombant la stria médullaris (0.40 mm latéralement) et a été descendue jusqu'au centre de l'aire hypothalamique postérieure. Douze des 26 sites testés se sont avérés positifs dont la stria médullaris, le noyau habénulaire latéral, la partie limitrophe au noyau parafasciculaire dorsal de même que l'aire hypothalamique postérieure (limitrophe au faisceau mammillothalamique). Aucun comportement d'autostimulation n'a pu être induit dans la région longeant le noyau parafasciculaire ventral jusqu'à l'aire hypothalamique postérieure incluant le noyau subparafasciculaire. Tout au long de la descente de l'électrode, tant dans les sites positifs que négatifs, la stimulation provoquait des réactions concomitantes: spasmes, secouements canins et forts mouvements de recul dans les sites positifs dorsaux; spasmes, grincements de dents, mouvements asservis de la tête et forte tendance à la somnolence dans les sites négatifs; mouvements de recul et d'écrasement de la tête ponctués de tentatives de fuite en dehors de la cage dans les sites positifs ventraux. Pour sa part, l'efficacité renforçante de la stimulation est passée de 40ⁱ pulsions dans la stria médullaris à 58ⁱ pulsions dans l'habénula latérale médiane avant d'effectuer une remontée jusqu'à 27ⁱ pulsions à l'entrée du noyau parafasciculaire, limitrophe au faisceau rétroflexus. Dans l'aire hypothalamique postérieure l'efficacité a peu varié, se maintenant entre 28ⁱ et 26ⁱ pulsions. Les fonctions T/F présentées à la Figure 26 B montrent que l'asymptote s'élève à environ 16 appuis/min dans l'aire hypothalamique postérieure (site 25) et à l'entrée du noyau parafasciculaire limitrophe au faisceau rétroflexus sont (sites 7 et 8). Exception faite de la fonction 9 avec une asymptote de 10, l'ensemble des autres courbes

Figures 26: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_1') en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S24.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.

-4.16



S24

Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})

Nombre de pulsions par saline (Xi)

ont des asymptotes de 5 à 6 appuis/min. À noter également que deux des asymptotes les plus élevées (site 7 et 25) sont associées à une efficacité renforçante moyennement élevée (27^e pulsions dans les deux cas). Par contre, au site 8 dont l'asymptote s'élève à 15, l'efficacité renforçante n'est que de 48^e pulsions.

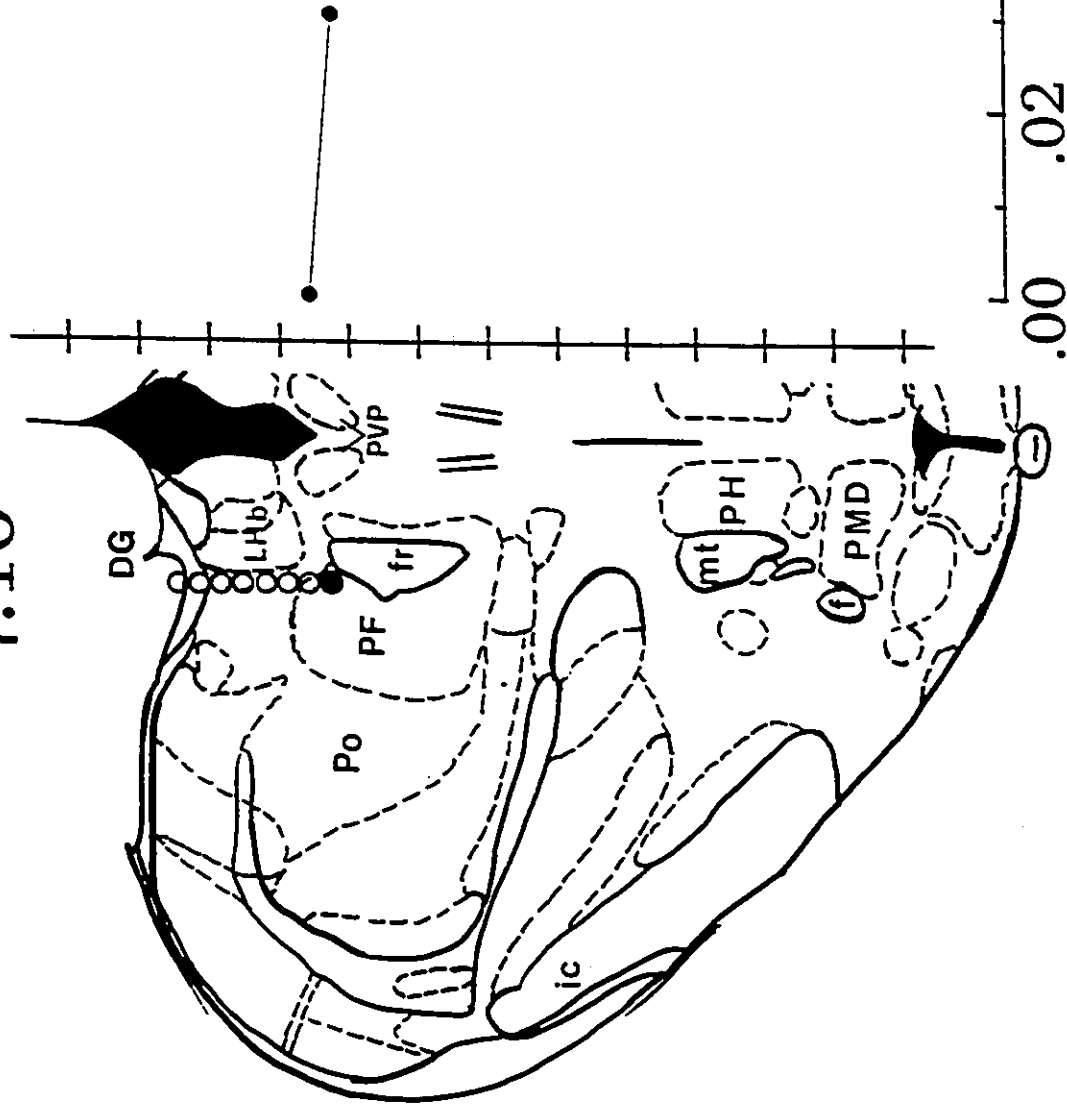
La Figure 27 A montre que l'électrode du sujet S48 a été retrouvée à la jonction de l'hippocampe et de la stria médullaris (1.20 mm latéralement) et a été descendue le long de la paroi du noyau habénulaire jusqu'au noyau parafasciculaire dorsal (limitrophe au faisceau rétroflexus). Sur les 8 sites testés, seul le dernier s'est avéré positif avec une efficacité de 33^e pulsions. Dans tous les sites négatifs, la stimulation était accompagnée de réactions telles que frayeur extrême, secouements canins, grelottements, sursauts, cris, fuite et mouvements moteurs. Même au site positif, localisé à la jonction du noyau parafasciculaire et du faisceau rétroflexus, le comportement d'autostimulation était caractérisé par des composantes d'attraction-répulsion. La seule fonction T/F recueillie et présentée à la Figure 27 B montre que l'asymptote s'élève à plus de 25 appuis/min et que la courbe présente une allure sigmoïdale (intervalle dynamique < 0.3 log).

La Figure 28, présente les résultats comparatifs des sujets S14, S24, S48 et S51. Ce graphique nous permet de constater l'implication de la zone épithalamique dans le comportement d'autostimulation. En dessous de cette zone, les fibres du renforcement disparaissent pour refaire surface dans la région hypothalamique postérieure. Par ailleurs, le noyau parafasciculaire traversé par le faisceau rétroflexus supporte le comportement d'autostimulation.

Figures 27: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_1^1) en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S48.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.

-4.16



S48

Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})

..... 50 25 15 10
Nombre de pulsions par salve (Xi)

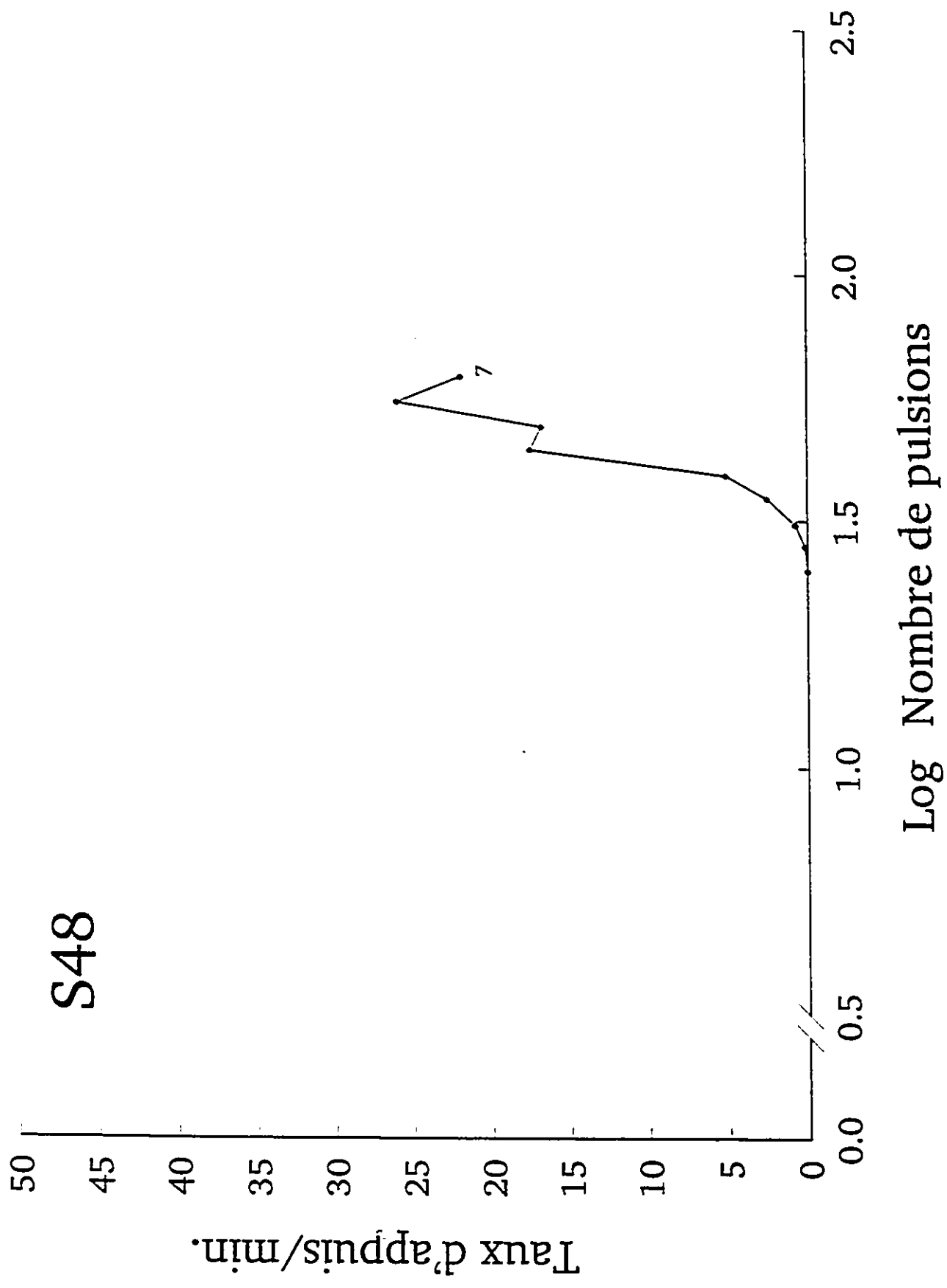
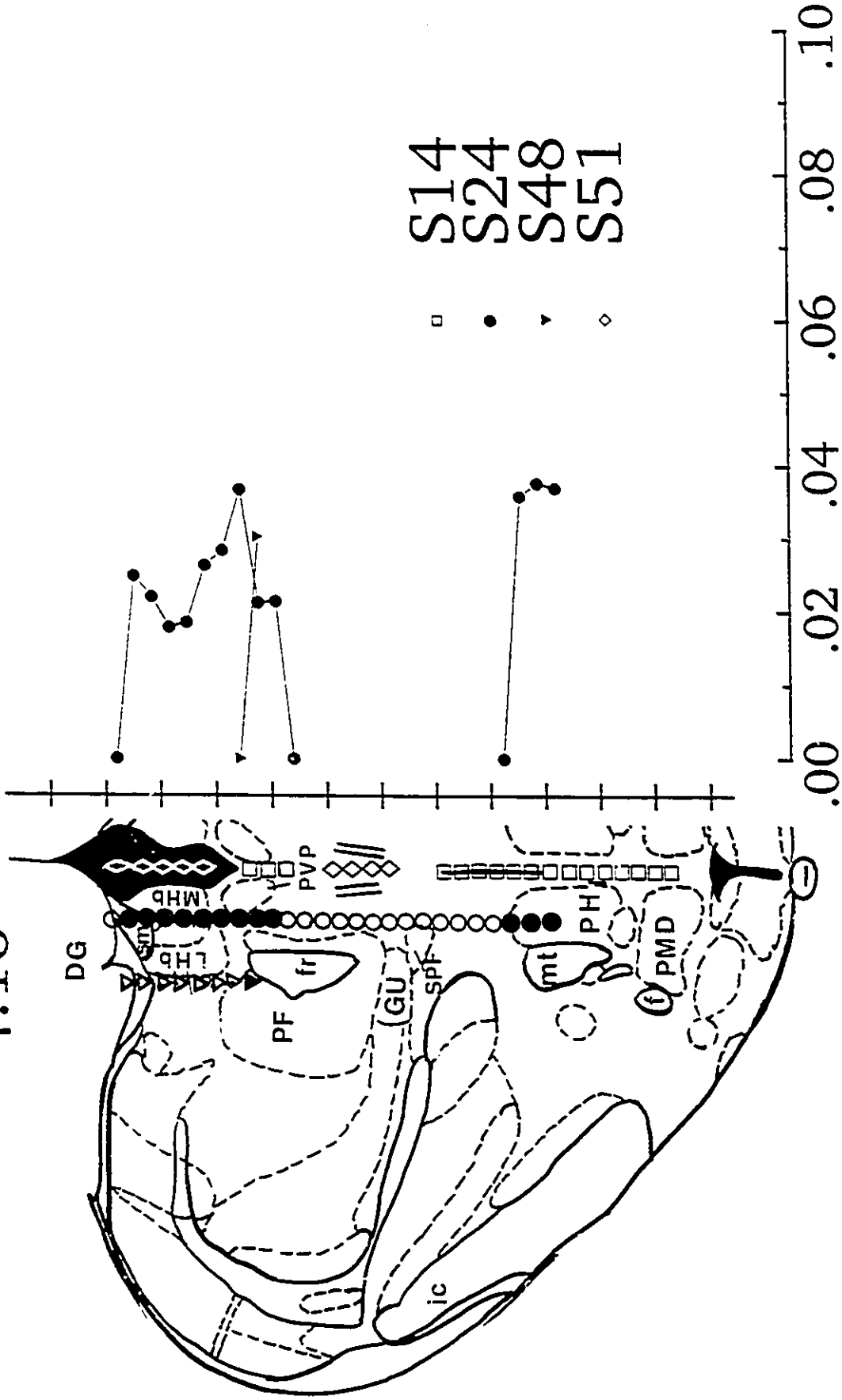


Figure 28: Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation (X_i^+) par site cérébral testé chez les sujets S14, S24, S48 et S51.

-4.16



Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})

50 25 15 10
 Nombre de pulsions par salve (Xi)

4.52 mm du bregma

Les résultats du sujet S79 sont présentés à la Figure 29 A. L'électrode était implantée à 4.52 postérieurement au bregma au centre de l'alcôve pinéale du troisième ventricule et a été descendue jusqu'au noyau mammillaire médian. Parmi les dix-huit sites testés, 2 seulement, situés dans le noyau mammillaire médian, se sont avérés positifs. Les sites négatifs comprennent la commissure habénulaire, la décussation supramammillaire et le noyau supramammillaire. Au niveau des sites négatifs, on note peu de réactions comportementales des sites 0 à 12, l'animal restant figé dans le coin de la cage. En quittant le troisième ventricule pour s'engager dans la décussation supramammillaire, des réactions de frayeur sont apparues. Finalement dans les sites positifs, un important mouvement moteur, entraînant l'animal à se soulever sur ses pattes arrière, accompagnait la stimulation qui atteint néanmoins une efficacité passablement élevée de 17^e pulsions au dernier site testé. Comme en témoigne les fonctions T/F, présentées à la Figure 29 B, les mouvements moteurs de soulèvement n'ont pas semblé affecter le taux d'appuis au levier qui atteint près de 50 par minute dans le site 16 et de 60 dans le site 17. On note finalement que l'efficacité de la stimulation augmente avec l'augmentation de l'asymptote.

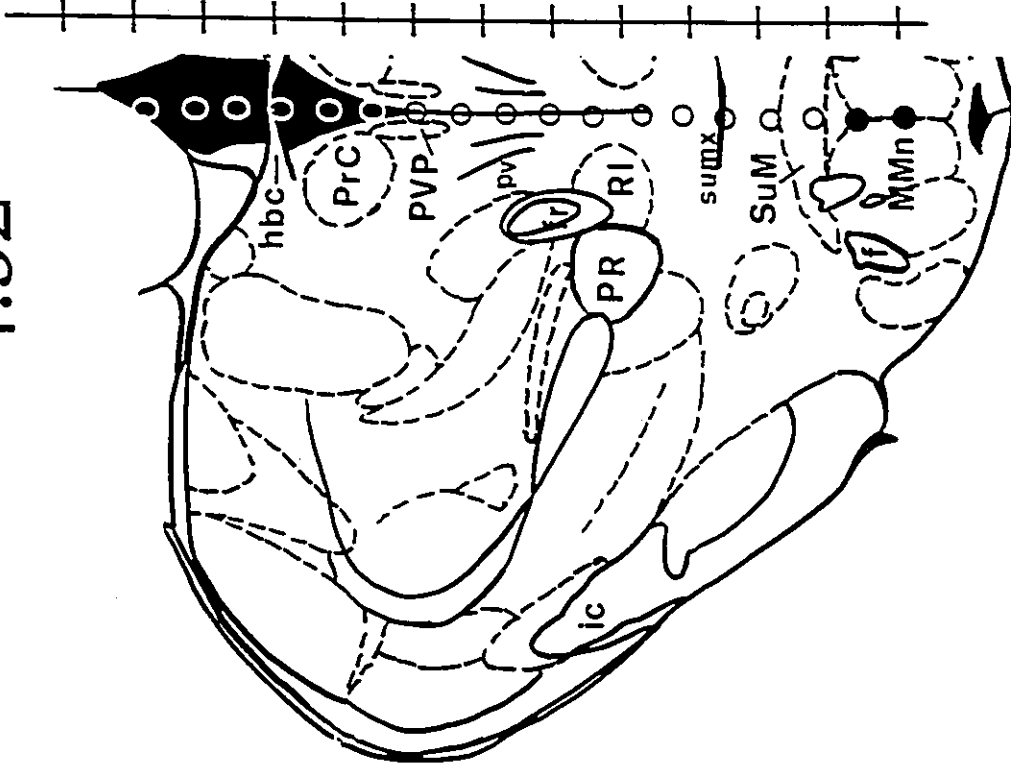
4.80 mm du bregma

Les résultats des sujets S26 et S104 sont présentés aux Figures 30 A à 31 B. Les

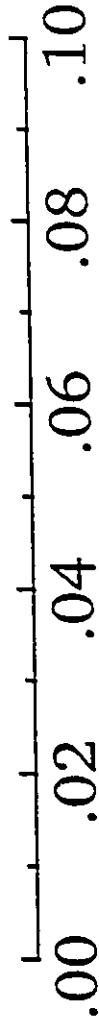
Figure 29: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_1') en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S79.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.

-4.52

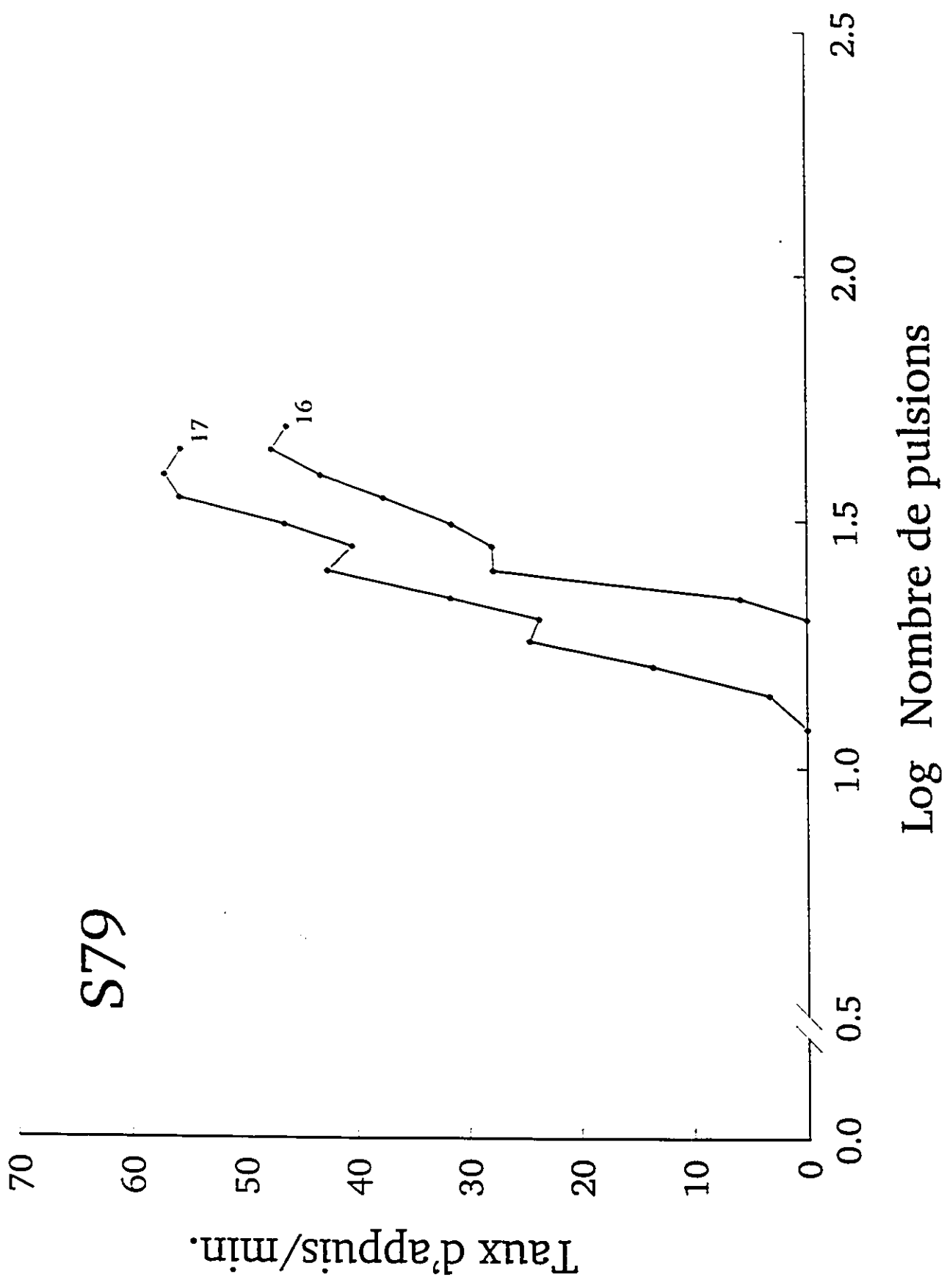


S79



Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})

Nombre de pulsions par salvo (Xi)



S79

Log Nombre de pulsions

Taux d'appuis/min.

électrodes de ces deux sujets ont été retrouvées à 4.80 mm postérieurement au bregma mais à diverses latéralités soit 0.00 (S106) et 0.80 (S26) par rapport à la ligne interhémisphérique et ont été descendues par tranches de 0.16 et de 0.32 mm respectivement.

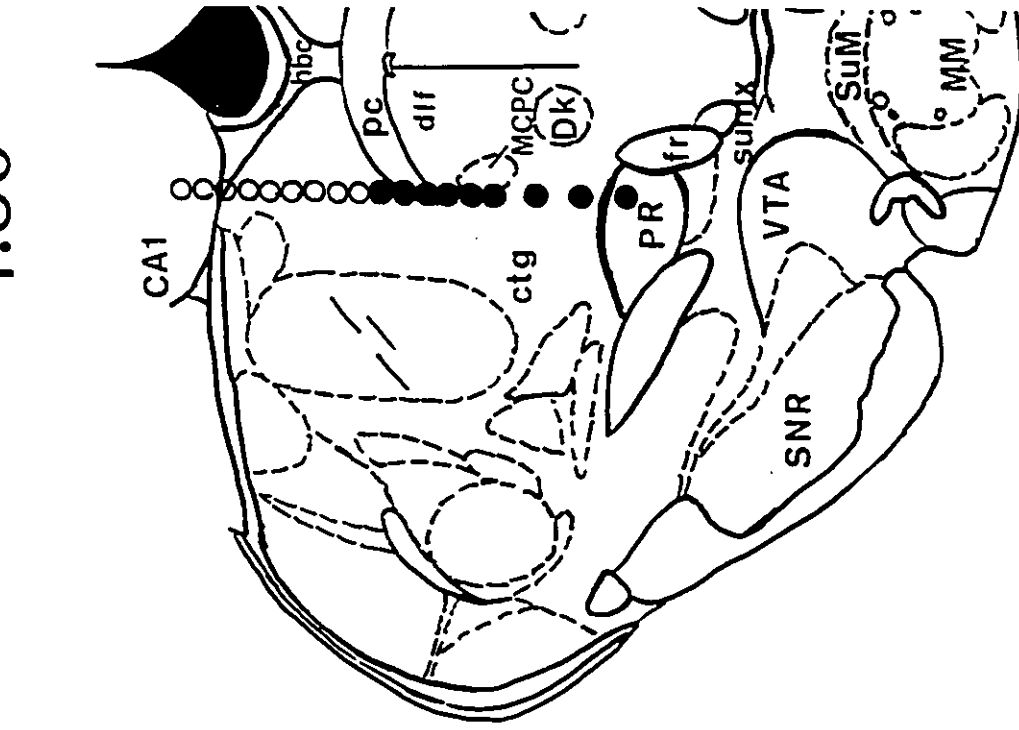
La Figure 30 A montre que le site d'implantation de l'électrode du sujet S26 se situait dans la région hippocampique CA1 (0.80 mm latéralement) et a été descendue jusqu'à l'aire prérubrale limitrophe au faisceau rétroflexus. Des 18 sites testés, 9 se sont avérés positifs dont la commissure postérieure, le faisceau tegmental central, le noyau magnocellulaire de la commissure postérieure et l'aire prérubrale. Seules la région hippocampique CA1 et la zone dorsale du faisceau tegmental dorsal sont demeurées négatives, la stimulation provoquant surtout des sursauts suivis de léthargie. Dans les sites positifs, le comportement d'autostimulation était néanmoins accompagné d'un mouvement moteur de soulèvement sur les pattes arrière et d'un manque de coordination général donnant une allure parkinsonienne. L'efficacité de la stimulation demeure passablement faible dans les trois sites de la commissure postérieure (0.028, 46⁻¹ et 37⁻¹ pulsions respectivement) puis effectue une remontée rapide jusqu'à 21⁻¹ pulsions dans le faisceau tegmental central. Par la suite, l'efficacité de la stimulation diminue légèrement jusqu'à l'aire prérubrale mais n'est jamais inférieure à 24⁻¹ pulsions.

Les fonctions T/F présentées à la Figure 30 B montrent que, dès le premier site positif, le taux d'appuis était de près de 30 par minutes et qu'il n'a cessé d'augmenter jusqu'aux sites les plus ventraux. C'est au site 16, à la limite dorsale de l'aire prérubrale, que l'asymptote atteint son maximum (près de 60 appuis par minute). A noter finalement que, exception faite des courbes 10, 16 et 17, l'augmentation de l'efficacité s'accompagne d'une augmentation de l'asymptote et d'un redressement de la courbe.

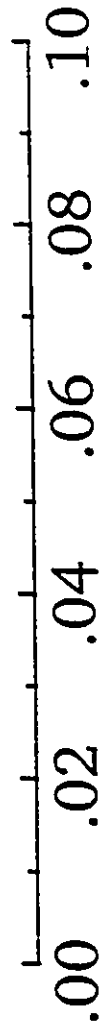
Figures 30: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_i') en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S26.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.

-4.80



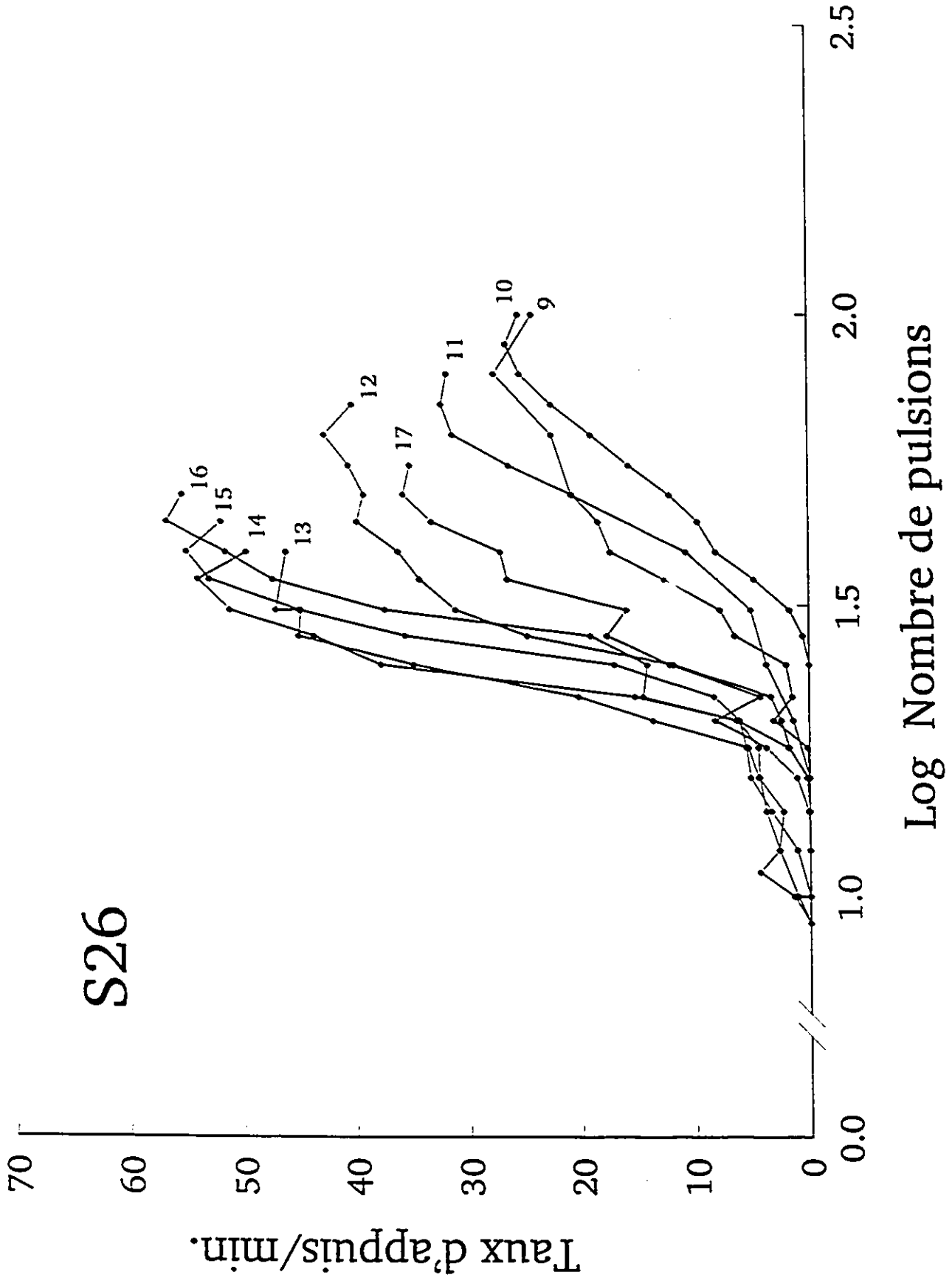
S26



Efficacité de la stimulation (Ξ^{-1})

50 25 15 10

Nombre de pulsions par saline (Ξ)



La Figure 31 A montre que l'électrode du sujet S104 était implantée dans l'alcove pinéale du troisième ventricule et a été descendue jusqu'au noyau mammillaire médian. Sept des 17 sites testés se sont avérés positifs, dont la partie centrale du faisceau tegmental dorsal, la décussation supramammillaire et le noyau mammillaire médian. Les sites négatifs incluent la commissure habénulaire, le faisceau longitudinal dorsal (que divise le troisième ventricule) et le noyau supramammillaire. L'efficacité la stimulation se maintient entre 33⁻¹ et 28⁻¹ pulsions dans toutes les régions positives, ce qui représente une valeur relativement faible. Les fonctions T/F présentées à la Figure 31 B montrent que l'asymptote passe graduellement de 8 appuis par minutes à plus de 40 à mesure que l'électrode s'enfonce ventralement et se dirige vers la décussation supramammillaire. Dans le noyau mammillaire lui-même, la performance maximale chute à 10 appuis par minute ce qui contraste avec les performances maximales du sujet 79 (près de 60 par minute) recueillies dans la partie antérieure de ce même noyau.

Les résultats comparatifs des sujets S26 et S104 présentés à la Figure 32 permettent de constater que plus les sites testés sont latéraux, plus l'efficacité renforçante de la stimulation augmente. A la différence des zones décrites précédemment, ici le substrat neuronal du renforcement semble couvrir une région plus vaste comprenant à la fois les zones médiane et latérale.

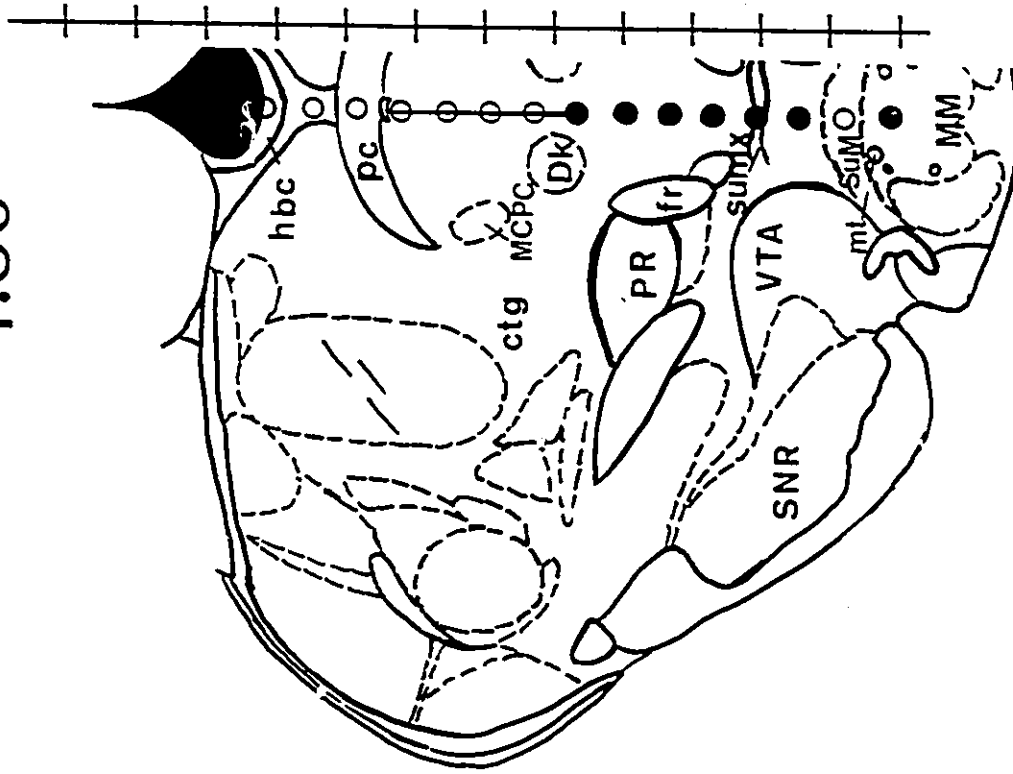
5.80 mm du bregma

Les résultats des sujets S77 et S131 sont présentés à la Figure 33. Les électrodes de ces

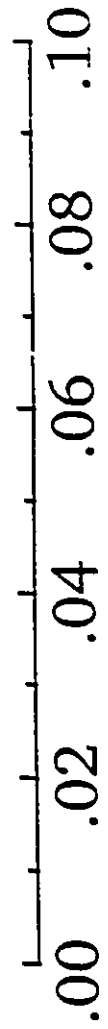
Figure 31: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_1') en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S104.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en ordonné.

-4.80



S104



Efficacité de la stimulation (Xi⁻¹)

50 25 15 10

Nombre de pulsions par salvo (Xi)

S104

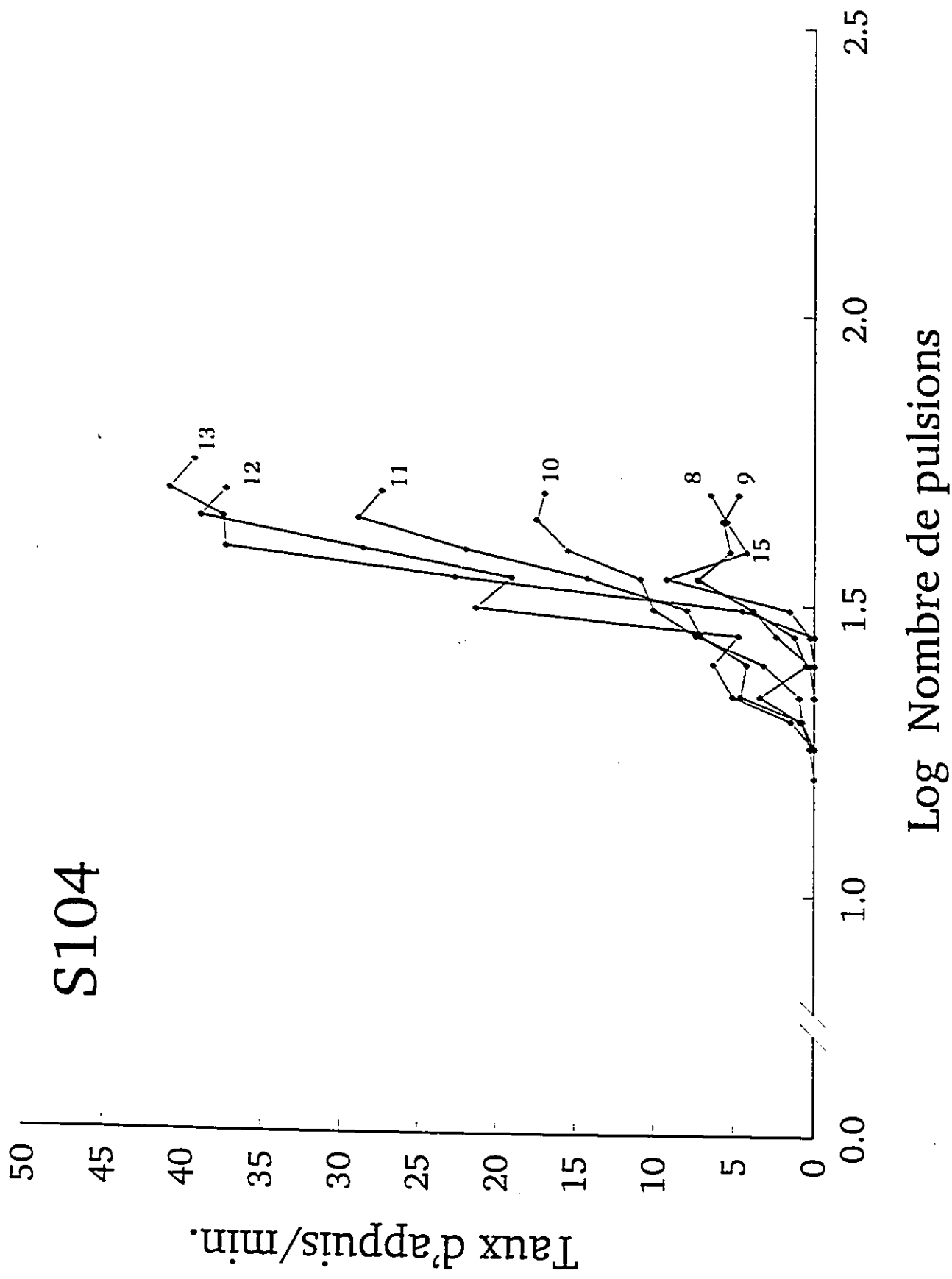
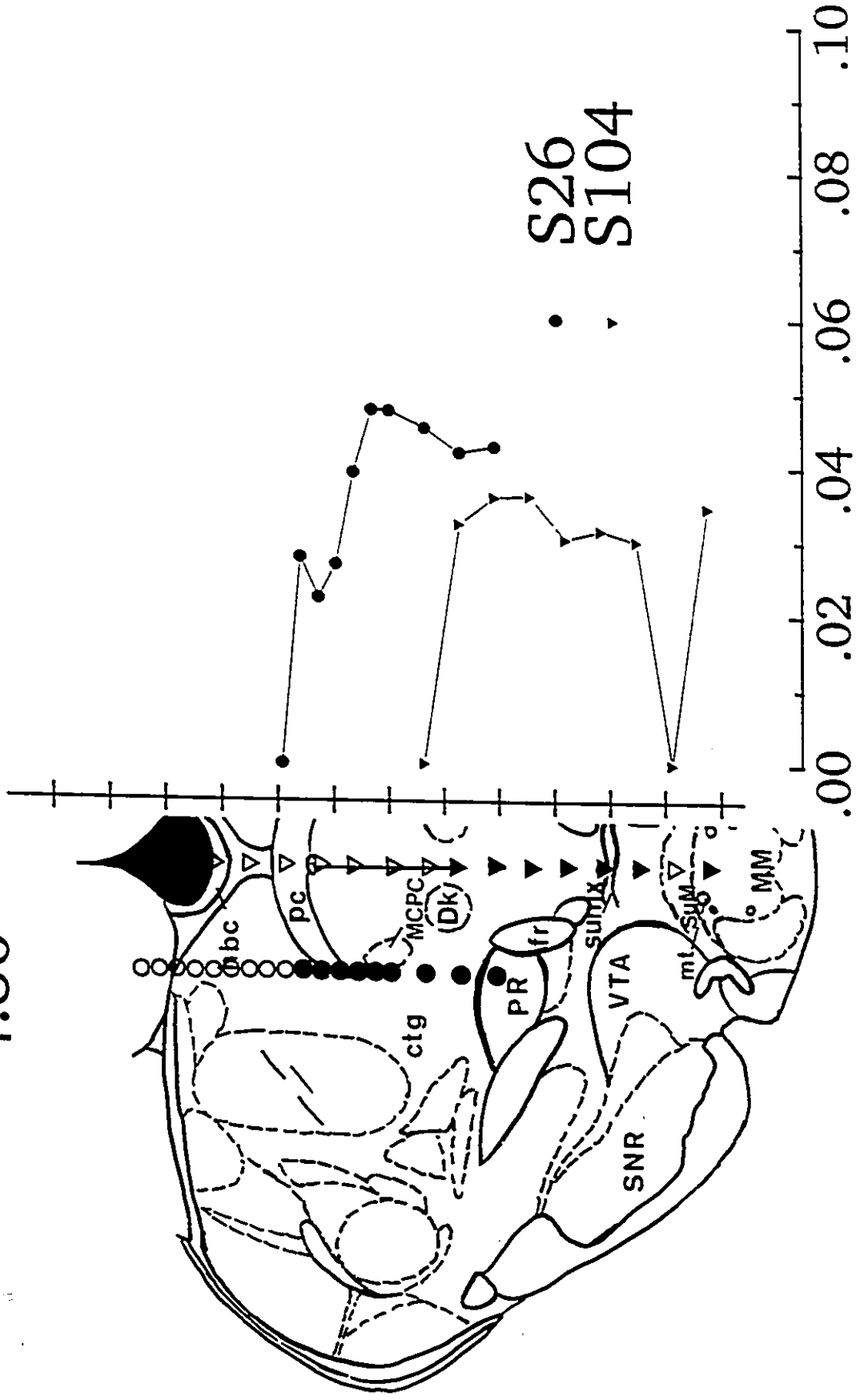


Figure 32: Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation (X_1^+) par site cérébral testé chez les sujets S26 et S104.

-4.80



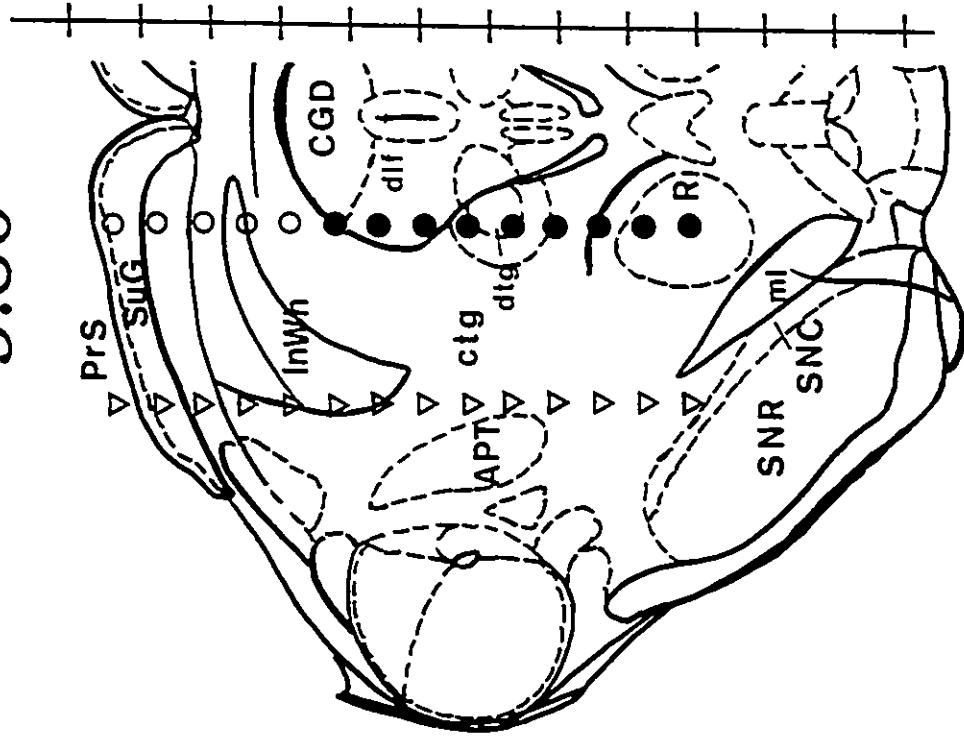
Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})

50 25 15 10
Nombre de pulsions par salve (Xi)

Figures 33: A) Efficacité renforçante de la stimulation (X_1') en fonction de l'emplacement de l'électrode chez le sujet S77 et S131.

B) Fonctions T/F selon l'emplacement de l'électrode. À noter que la fréquence est exprimée en unités logarithmiques, en fonction du taux d'appuis par minute, posé en abscisse.

-5.80

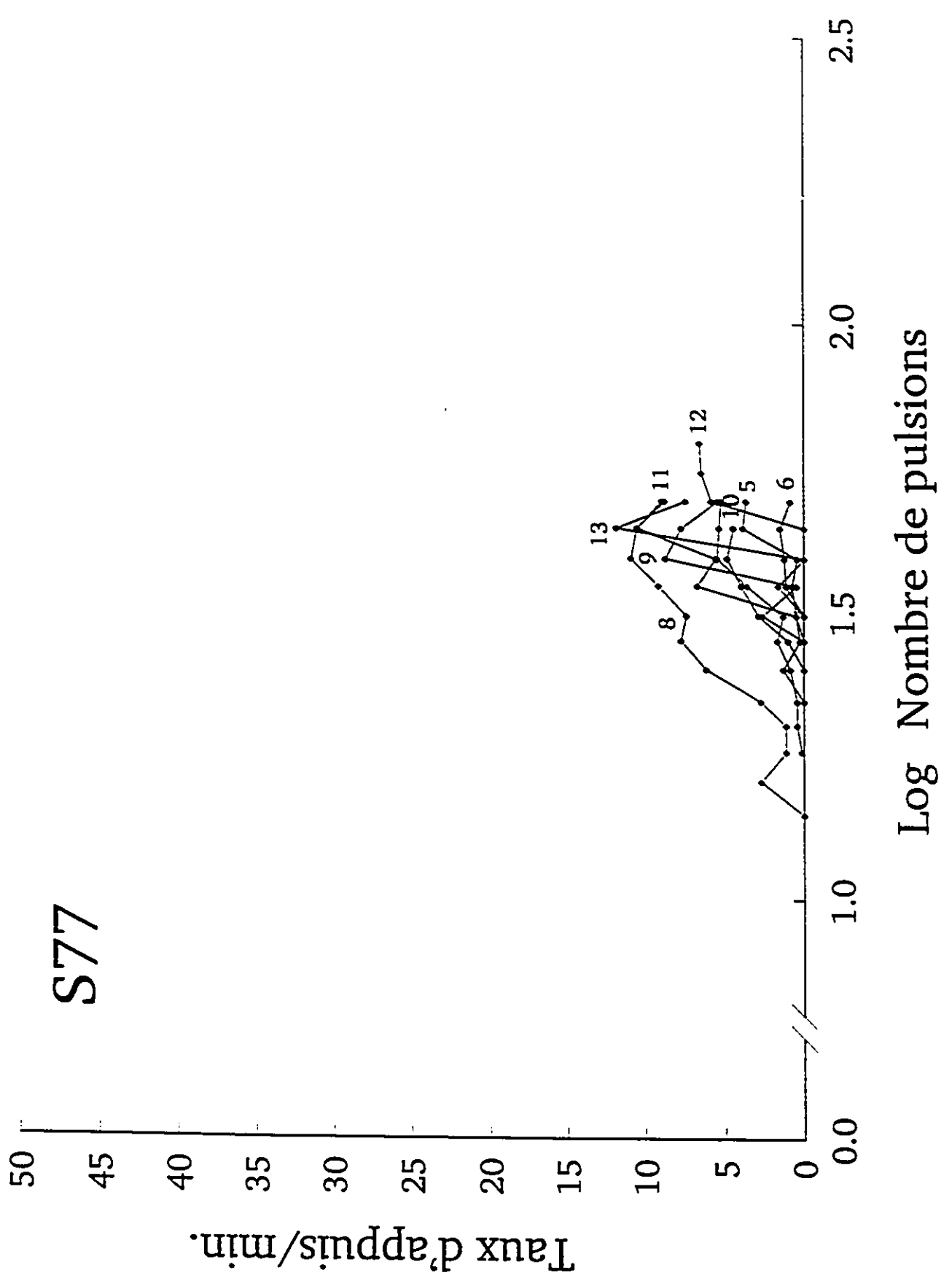


• S77
▽ S131



Efficacité de la stimulation (Xi^{-1})

50 25 15 10
Nombre de pulsions par salve (Xi)



deux sujets ont été retrouvées à 5.80 mm postérieurement au bregma mais à deux latéralités différentes soit 1.00 (S77) et 1.80 (S131) de la suture sagittale et ont été descendues par tranches de 0.32 mm.

L'électrode du sujet S77 était implantée dans la couche superficielle du collicule supérieur et a été descendue jusqu'au centre du noyau rouge. Des 14 sites testés, 9 se sont avérés positifs incluant la substance grise (partie latérale), où l'efficacité de la stimulation s'élève lentement de 36^e et 31^e pulsions, le faisceau tegmental dorsal, avec une efficacité maximale de 22^e pulsions, et le noyau rouge où l'efficacité ne dépasse jamais 40^e pulsions. Les sites négatifs incluaient la couche superficielle de la matière grise du collicule supérieur, la couche du nerf optique du collicule supérieur et la partie dorsale du faisceau tegmental dorsal. Tout au long de la descente, de nombreuses réactions accompagnaient la stimulation: spasmes, tremblements de la tête, catatonie et fermeture des paupières dans les sites négatifs; frayeur, attraction-répulsion, léger mouvement de recul et tendance à la somnolence dans la substance grise; finalement, malgré l'appétence évidente de la stimulation, un fort mouvement moteur d'écrasement s'était installé à partir du faisceau tegmental dorsal occasionnant une difficulté extrême pour l'animal à appuyer convenablement sur le levier. Les fonctions T/F présentées à la Figure 33 B montrent que l'asymptote ne s'élève jamais à plus de 14 appuis/min dans l'ensemble des sites positifs. La multitude des réactions aversives ou motrices concomitantes à la stimulation expliquent en grande partie le faible taux d'appuis.

L'électrode du sujet S131 était implantée juste au-dessus de la couche superficielle du collicule supérieur et a été descendue jusqu'à la frontière dorsale de la substantia nigra, pars compacta. Parmi les 14 sites testés, aucun ne s'est avéré positif le long de cette zone de

stimulation comprenant la couche superficielle de la matière grise du collicule supérieur, la couche intermédiaire du collicule supérieure et le faisceau tegmental central (partie latérale). De nombreuses réactions motrices étaient présentes tout au long de la descente: d'abord un mouvement de la tête et un raidissement de la queue dans les zones plus dorsales; un mouvement important du corps tout entier et un clignement de la paupière droite en traversant le faisceau tegmental central; mouvements de la mâchoire, frayer, tremblements et cris dans les sites plus ventraux du faisceau tegmental central.

Résumé analytique des résultats de tous les sites combinés

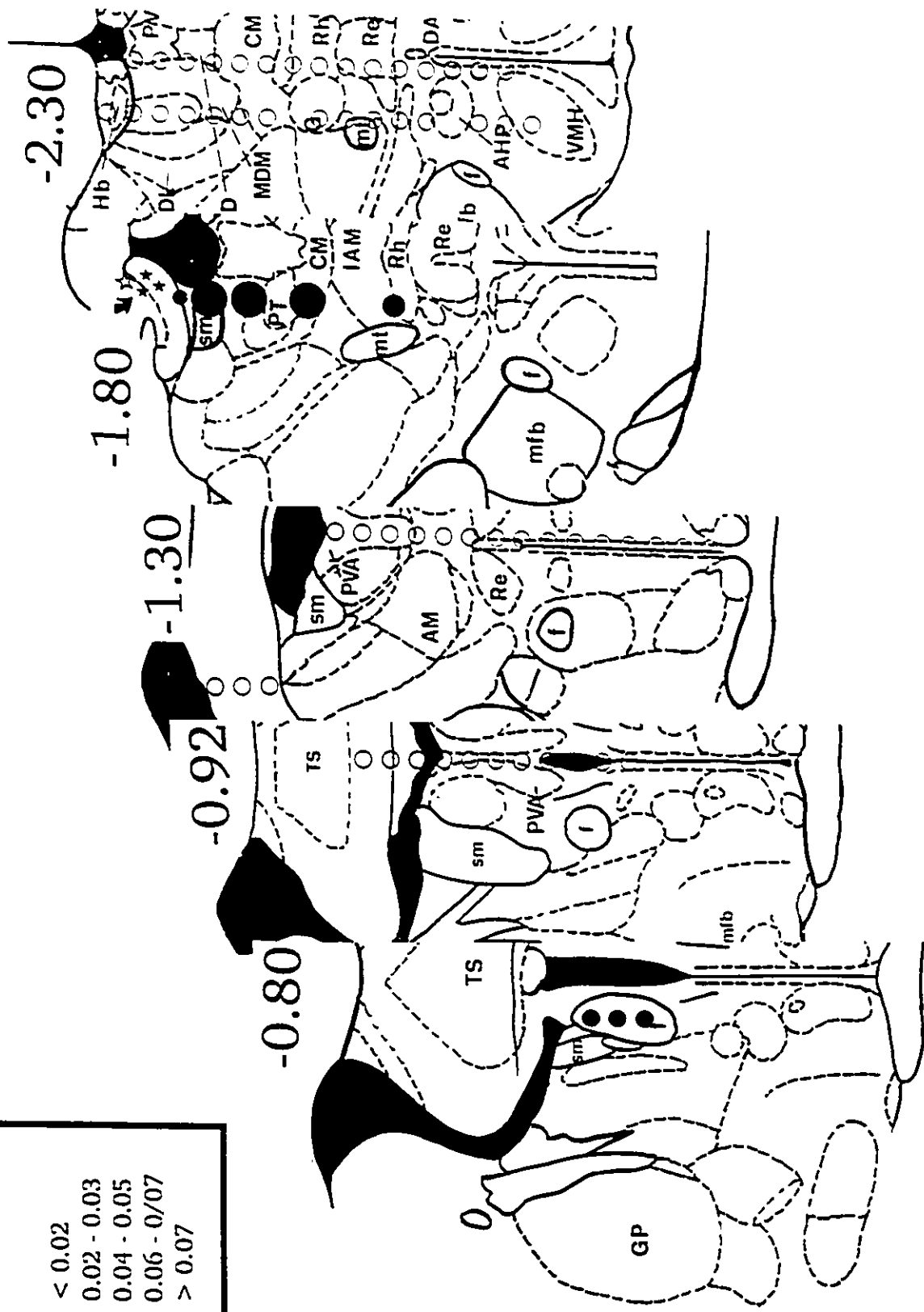
Un résumé schématique des données obtenues au moyen des électrodes médianes et latérales de l'ensemble des animaux est représenté sur un plan antéro-postérieur aux Figures 34 A, 34B et 34C. La grosseur des points est relative à la magnitude de l'efficacité renforçante de la stimulation (X_i^2). Le numéro au-dessus de chaque coupe coronale indique la distance par rapport au bregma en référence à l'atlas de Paxinos et Watson (1986).

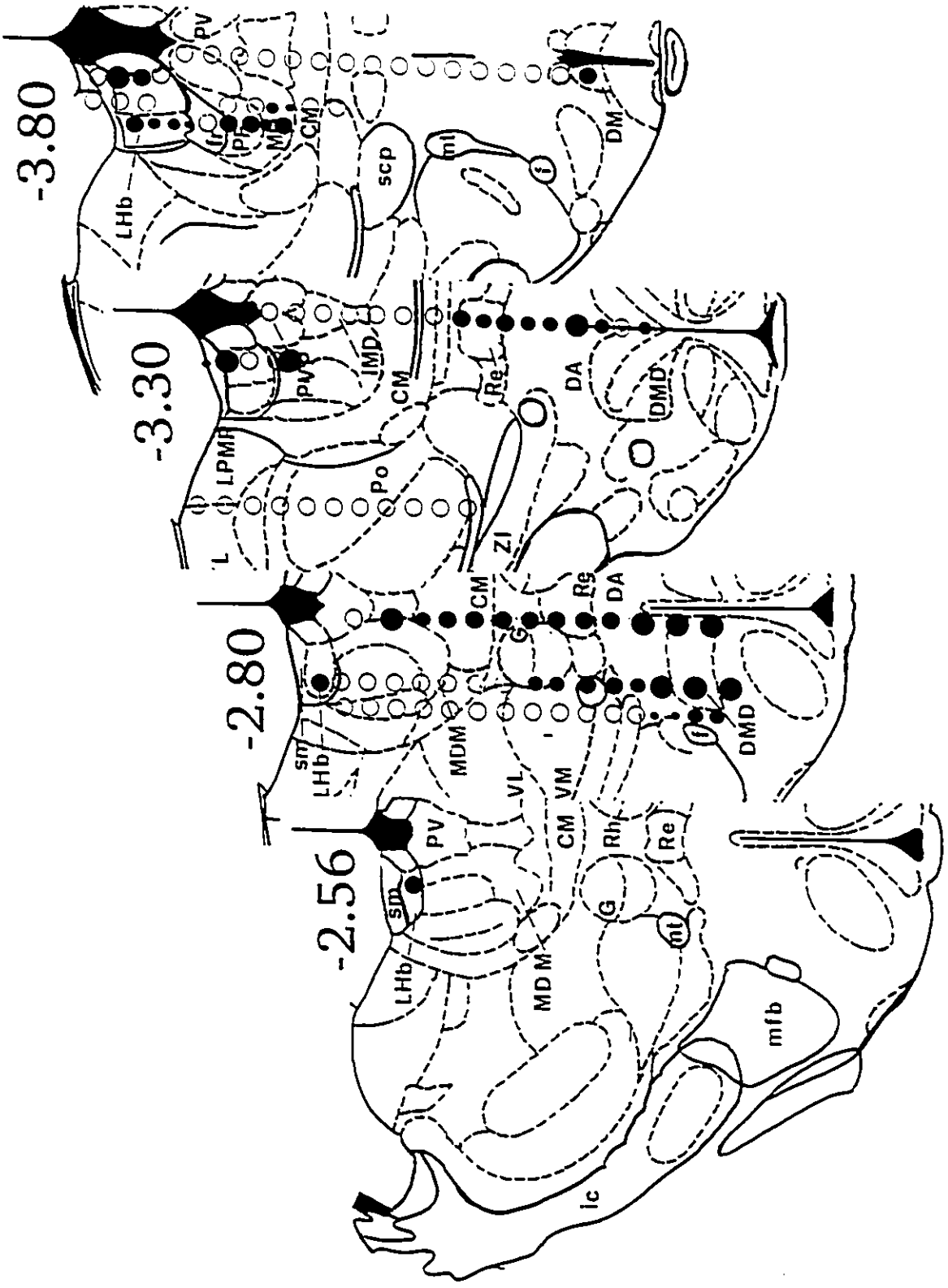
L'inspection de ces figures permet de constater que dans la région diencephalique médiane dorso-ventrale (0.00 latéralement), le substrat nerveux des fibres du renforcement est localisé dans une région s'étendant sur à peine 0.50 mm, soit entre 2.80 et 3.30 mm du bregma. Les structures neuronales impliquées dans ce faisceau incluraient les parties médio-postérieures des noyaux centromédian, rhomboïde et réunis ainsi que l'aire hypothalamique dorsale centrale et le noyau hypothalamique dorsomédian. Aucune autre structure médiane ne semble participer au substrat du renforcement, sauf celles situées à plus d'un millimètre postérieurement, dans la région de la décussation supramammillaire et du noyau mammillaire médian, où le comportement d'autostimulation réapparaît. Selon nos résultats, le noyau supramammillaire

Figures 34: A) B) & C) Représentation schématique sur un plan antéro-postérieur des données topographiques obtenues par l'ensemble des 14 électrodes médianes et des 17 électrodes latérales utilisées dans cette expérience. La grosseur des cercles pleins fait référence à l'efficacité renforçante de la stimulation telle que représentée dans la légende à gauche. Les cercles vides indiquent une efficacité nulle.

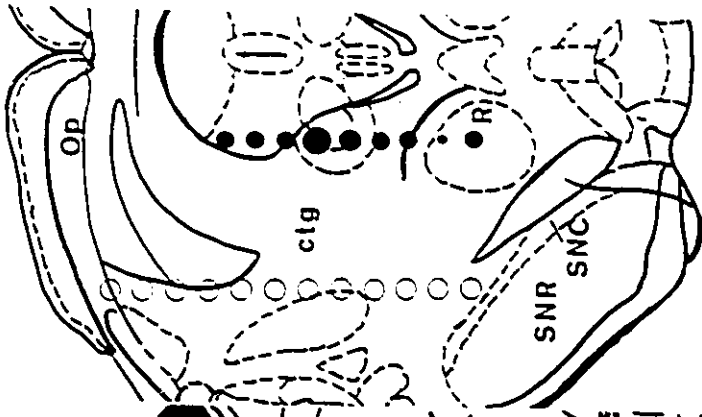
LÉGENDE:
 Efficacité de la stimulation (X_i^{-1})

- < 0.02
- 0.02 - 0.03
- 0.04 - 0.05
- 0.06 - 0.07
- > 0.07

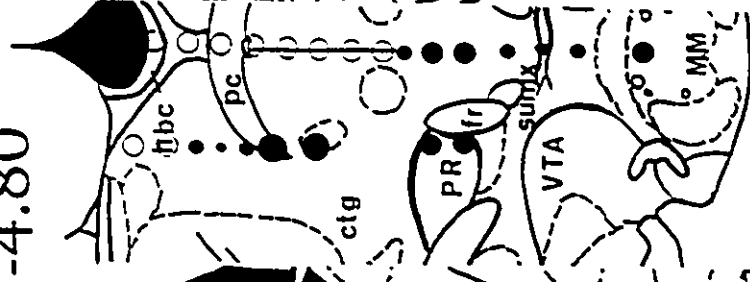




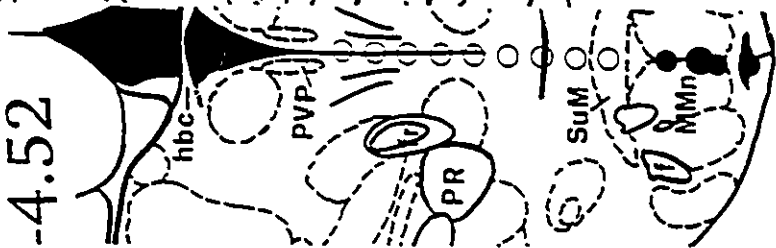
-5.80



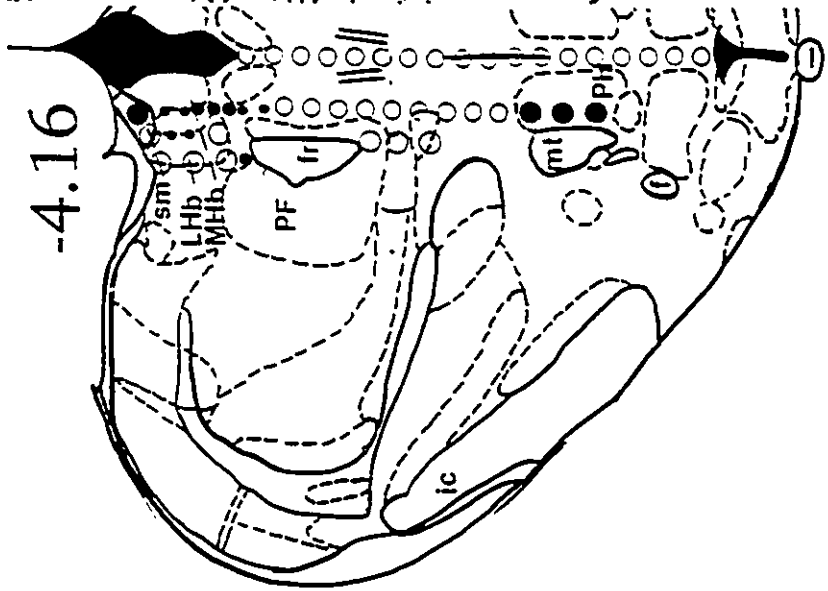
-4.80



-4.52



-4.16



lui-même, ne semblerait pas participer de manière significative au faisceau du renforcement. D'autre part, la présence des neurones du renforcement semble relativement circonscrite dans toutes les structures positives médianes où l'efficacité renforçante de la stimulation ne descend jamais à moins de 18^e pulsions. C'est au centre du noyau mammillaire médian (A.P. - 4.52 mm) que la valeur de l'efficacité renforçante de la stimulation atteint son plus haut niveau. Par ailleurs, le substrat nerveux semble plus diffus dans la partie caudale du noyau hypothalamique dorsomédian et dans l'aire hypothalamique dorsale (A.P. -3.3 mm) qui le surplombe, si on en juge par la faible efficacité de la stimulation (plus de 50^e pulsions). Somme toute, la zone médiane du diencéphale dorsal ne semble pas contenir une forte quantité de neurones du renforcement, sauf dans une région limitée à moins de 0.50 millimètres (A.P. -2.80 mm à -3.30 mm). Ceci s'explique, en partie, par le fait que la presque totalité du diencéphale médian est divisée par le troisième ventricule. D'autre part, à partir des paramètres utilisés dans cette expérience, la présence du substrat neuronal du renforcement n'a pu être détectée dans les noyaux thalamiques paraventriculaire et gélatineux.

Au niveau des zones latérales du diencéphale dorsal, trois conclusions générales se dégagent:

(1) la présence du substrat nerveux du renforcement, à 1.80 postérieurement au bregma, au niveau de la jonction stria terminalis-habénula médiane et des parties antérieures des noyaux thalamiques médiadorsal, paraténial, centromédian et rhomboïde. En effet, dans toutes ces régions l'efficacité renforçante de la stimulation atteint une valeur proche de 5^e pulsions. Cette région se classe parmi les plus renforçantes du cerveau avec le raphé dorsal, l'aire tegmentale ventrale et l'hypothalamus latérale. Cependant elle semble peu propice à l'étude du

comportement d'autostimulation en raison des manifestations épileptiques très intenses qui accompagnaient l'autostimulation:

(2) l'existence d'une zone neutre localisée sur une distance d'environ 0.50 mm (A.P. - 2.00 à 2.50 mm) et comprenant le noyau paraventriculaire, la partie centrale et latérale du noyau médiodorsal, la partie centrale du centromédian et le noyau gélatineux;

(3) la présence d'une bande de tissu dorsale, longue d'environ 3 millimètres (A.P. - 2.56 à -4.16 mm) avec efficacité moyenne de la stimulation traversant les noyaux habéculaire latéral et médiodorsal postérieur et s'acheminant a) rostralement via la stria médullaris vers les régions septale et préoptique et b) caudalement via les faisceaux mammillothalamique et rétroflexus vers les régions diencephaliques ventrales et mésencéphaliques du tegmentum central et du raphé dorsal.

En ce qui concerne la partie ventro-latérale du diencephale (0.30 à 0.80 mm de la suture sagittale), nos résultats ne nous permettent pas d'élaborer avec autant de précision mais ils confirment la présence du substrat du renforcement dans l'aire hypothalamique dorsale, dans le noyau hypothalamique dorsomédian, dans l'aire hypothalamique postérieure et dans l'aire prérubrale (limitrophe au faisceau rétroflexus). À noter qu'aucun site d'autostimulation n'a pu être décelé au niveau de l'électrode la plus latérale, implantée à 1.80 mm de la ligne interhémisphérique.

Nos résultats suggèrent donc que le substrat du renforcement est localisé dans une zone dorsale ne s'étendant guère au-delà de 1.00 mm de la suture sagittale, à travers des faisceaux bien organisés et déjà identifiés, tels que le faisceau médian télencéphalique, le faisceau mammillothalamique et le faisceau rétroflexus.

DISCUSSION

L'utilisation conjointe d'électrodes mobiles et d'une méthode psychophysique a permis d'effectuer une topographie de haute résolution des éléments nerveux d'autostimulation localisés dans le diencéphale dorsal et les régions avoisinantes. Ainsi, sur les 437 sites sous-corticaux s'étendant du diencéphale rostral (A.P. -0.80 mm) au mésencéphale antérieur (A.P. -5.80 mm), 106 sites se sont avérés positifs, soit 24%. De ceux-ci, 55 ont été retrouvés dans la zone diencéphalique dorsale, soit 13%.

Rappelons toutefois que le comportement d'autostimulation induit au niveau de la majorité des sites diencéphaliques dorsaux était accompagné de nombreuses manifestations épileptiques, motrices ou aversives rendant l'entraînement ardu sans limiter l'habileté des sujets à développer un comportement d'autostimulation stable. Dans leur étude sur les comportements d'approche et de retrait, Olds et Olds (1963) ont rapporté que, exception faite de la stria médullaris, les sites diencéphaliques dorsaux étaient plus susceptibles d'engendrer des comportements de fuite que des comportements d'approche. Les faibles taux asymptotiques mesurés dans cette étude dans les sites dorsaux suggèrent qu'au moins quelques-unes de ces réactions ont interféré avec la capacité physique de l'animal ou sa volonté de retourner au levier. Toutefois, aucune corrélation n'a été trouvée entre les taux asymptotiques et les seuils de la fréquence (voir Figure 3 A). Cette observation semble indiquer que les estimés n'ont été soit que très faiblement, soit nullement distordus par la présence de ces réactions. Deux évidences militent en faveur de cette affirmation. Premièrement, l'absence d'une telle corrélation a aussi été notée dans la région amygdalienne, une région où le taux d'appuis était également accompagné de nombreuses réactions interférentes (Kane et al., 1991). Deuxièmement, Edmonds et Gallistel (1974),

Miliaressis et al. (1986), Miliaressis et Rompré (1987) et Fouriezos, Bielajew et Pagotto (1990) ont estimé les seuils d'autostimulation en fonction de nombreuses variables de performance débilantes (difficulté de la tâche, maladie, mouvements moteurs asservis, agents paralysants, etc...) et n'ont trouvé aucun effet appréciable sur les seuils.

Anatomie des éléments nerveux impliqués dans le renforcement intracérébral

i) Le télencéphale postérieur

Dans le télencéphale postérieur (A.P. -0.80 mm), le comportement d'autostimulation a été mis en évidence par la stimulation d'une colonne latérale située à la jonction du fornix et de la stria médullaris avec une efficacité renforçante de la stimulation moyenne de 33^e pulsions. Selon les travaux de Fouriezos (1984), des pulsions cathodales, rectangulaires, d'une durée de 0.1 msec et d'une intensité de 200 μ A peuvent exciter des fibres hypothalamiques de renforcement située à moins de 0.30 mm de l'électrode. Si nous assumons un niveau similaire d'excitabilité, il est possible de penser que l'effet renforçant de la stimulation provienne, en partie, de la proximité du fornix avec la stria médullaris. Par contre, il est également plausible que le fornix participe au faisceau du renforcement intracérébral en raison de ses liens étroits avec l'hippocampe, l'aire pré-optique médiane, l'aire hypothalamique dorsale, l'hypothalamus antérieur, la substance grise centrale ventrale et le noyau mammillaire médian (MacLean, 1985). Toutes ces structures supportent le comportement d'autostimulation selon nos résultats ou les résultats des recherches antérieures (Liebman, & Cooper, 1989). D'ailleurs l'autostimulation obtenue dans le fornix présentait des ressemblances comportementales frappantes avec l'autostimulation observée dans le noyau mammillaire.

Le comportement d'autostimulation n'a pu être décelé dans aucune portion du noyau paraventriculaire, ni dans le triangle du septum, ni dans la fimbria. Les recherches autoradiographiques de Swanson et Cowan (1979) ont démontré que tous les noyaux du septum, sauf le triangle du septum et le noyau septofimbrial, projetaient extensivement vers l'hypothalamus via le faisceau médian télencéphalique. Cela pourrait expliquer l'absence du comportement d'autostimulation dans cette portion du triangle du septum et aussi dans la fimbria (voir les sujets S38, S100 et S106, A.P. -1.30 mm). Pour sa part, le noyau paraventriculaire n'a jamais été cité comme un noyau supportant le comportement d'autostimulation (Clavier, & Gerfen, 1982; Cooper, & Taylor, 1967; Olds, & Olds, 1963). Faull et Mehler (1985) rapportent que ce noyau fait partie du faisceau dorsal périventriculaire qui provient de la partie ventrale de la substance grise centrale et qui contient une forte quantité de catécholamines originant du noyau A11. Le noyau paraventriculaire innoverait, entre autres, l'amygdale, l'hippocampe et le cortex entorhinal. Les résultats du sujet S104 corroborent ceux du sujet S100 et portent à conclure qu'il n'y a pas de neurones de renforcement dans ce noyau.

ii) Le diencéphale dorsal rostral

Dans la portion rostrale du diencéphale antérieur, la présence du substrat du renforcement est bien démontrée: les résultats du sujet S86 (A.P. -1.80 mm) sont particulièrement éloquentes en raison de la valeur élevée de l'efficacité renforçante de la stimulation estimée au niveau de la jonction de la stria médullaris avec l'habénula médiane et le noyau paraténial. En effet, cette efficacité renforçante de la stimulation est comparable à celle retrouvée au niveau des sites les plus renforçants du cerveau de rat. Comparativement aux sites testés chez les autres sujets, la l'efficacité de la stimulation atteint des valeurs passablement élevées dans les noyaux

dorsomédian et interantéromédian (efficacité renforçante de 14¹ pulsions) tandis qu'elle se maintient à une valeur moyenne (20¹ pulsions) dans le centromédian. Par contre, le comportement d'autostimulation n'a pu être induit dans la partie antérieure des noyaux rhomboïde et réunis. Les données neuroanatomiques montrent que ces noyaux, comme la plupart des noyaux thalamiques, sont organisés de manière rigoureusement topographique (voir le Chapitre I pour plus de détails). Il se peut donc que la partie antérieure de ces noyaux ne participe pas au substrat du renforcement. Somme toute, nos résultats concordent avec ceux des recherches antérieures en ce qui concerne les autres structures épithalamiques et thalamiques (Bielajew, & Fouriezos, 1985; Clavier, & Gerfen, 1982; Cooper, & Taylor, 1967; Olds, & Olds, 1963; Sutherland, 1981). Toutefois, il existe peu d'information anatomo-fonctionnelles sur la majorité des noyaux diencephaliques dorsaux. Nous savons cependant que la stria médullaris est, parmi les 6 faisceaux transversaux¹, celui qui transporte les afférences et les efférences septales et diencephaliques vers les noyaux habénulaires (voir Chapitre I). Ainsi des liens bidirectionnels unissent le noyau habénulaire latéral avec l'aire pré-optique latérale et avec l'hypothalamus latérale via la stria médullaris. L'aire préoptique et l'hypothalamus latéral, comme on le sait depuis longtemps, supportent le comportement d'autostimulation. Par contre, on sait peu de choses sur le noyau paraténial, hormis qu'il échange des fibres afférentes-efférentes avec le noyau accumbens en plus d'innover le cortex entorhinal et la région hippocampique. Étant donné que le paraténial est un très petit noyau, encavé entre le médiadorsal et le centromédian, il est possible que l'autostimulation soit en partie

¹ Les six faisceaux transversaux comprennent le fornix, la stria médullaris, la stria terminalis, le pédoncule thalamique inférieur, le faisceau mammillothalamique et le fascicule rétroflexus.

attribuable à la diffusion du courant dans les noyaux médiodorsal et/ou centromédian. En contre-partie, on sait que le cortex entorhinal, le noyau accumbens et la région hippocampique (CA et CA1) supportent le comportement d'autostimulation (Phillips, & Fibiger, 1989). Il se pourrait donc que le paraténial participe effectivement au faisceau du renforcement. Le noyau interantéromédian, comme le paraténial, fait partie des noyaux thalamiques du groupe médian. Il projette vers le cortex frontal dorsomédian et vers le noyau basolatéral de l'amygdale où Kane et al. (1991) ont rapporté récemment la présence du comportement d'autostimulation. Il se peut aussi que l'autostimulation du noyau interantéromédian soit attribuable à sa proximité avec le faisceau mammillothalamique où circulent probablement des fibres d'autostimulation. Soulignons enfin que le noyau centromédian est le seul noyau du groupe intralaminaire à recevoir des afférences en provenance de l'amygdale où, selon Kane, tous les noyaux, sauf le noyau amygdalien latéral, supportent le comportement d'autostimulation. Ces informations nous amènent à penser que les noyaux thalamiques médiodorsal et centromédian participent fort probablement au substrat d'autostimulation. En ce qui concerne les noyaux paraténial et interantéromédian, leur contribution au renforcement, quoique plus problématique, est supportée par les liens anatomiques qu'ils maintiennent avec d'autres zones cérébrales impliquées dans le comportement d'autostimulation.

iii) Le diencéphale dorsal central

Dans la région diencéphalique dorsale comprise entre 2.00 et 2.50 mm postérieurement au bregma, aucun comportement d'autostimulation n'a pu être induit et ce, chez au moins trois sujets S60, S80 et S88 testés à plusieurs mois d'intervalle au cours de cette recherche. Bien qu'intrigant, ce résultat peut néanmoins s'expliquer si l'on postule l'existence de plusieurs

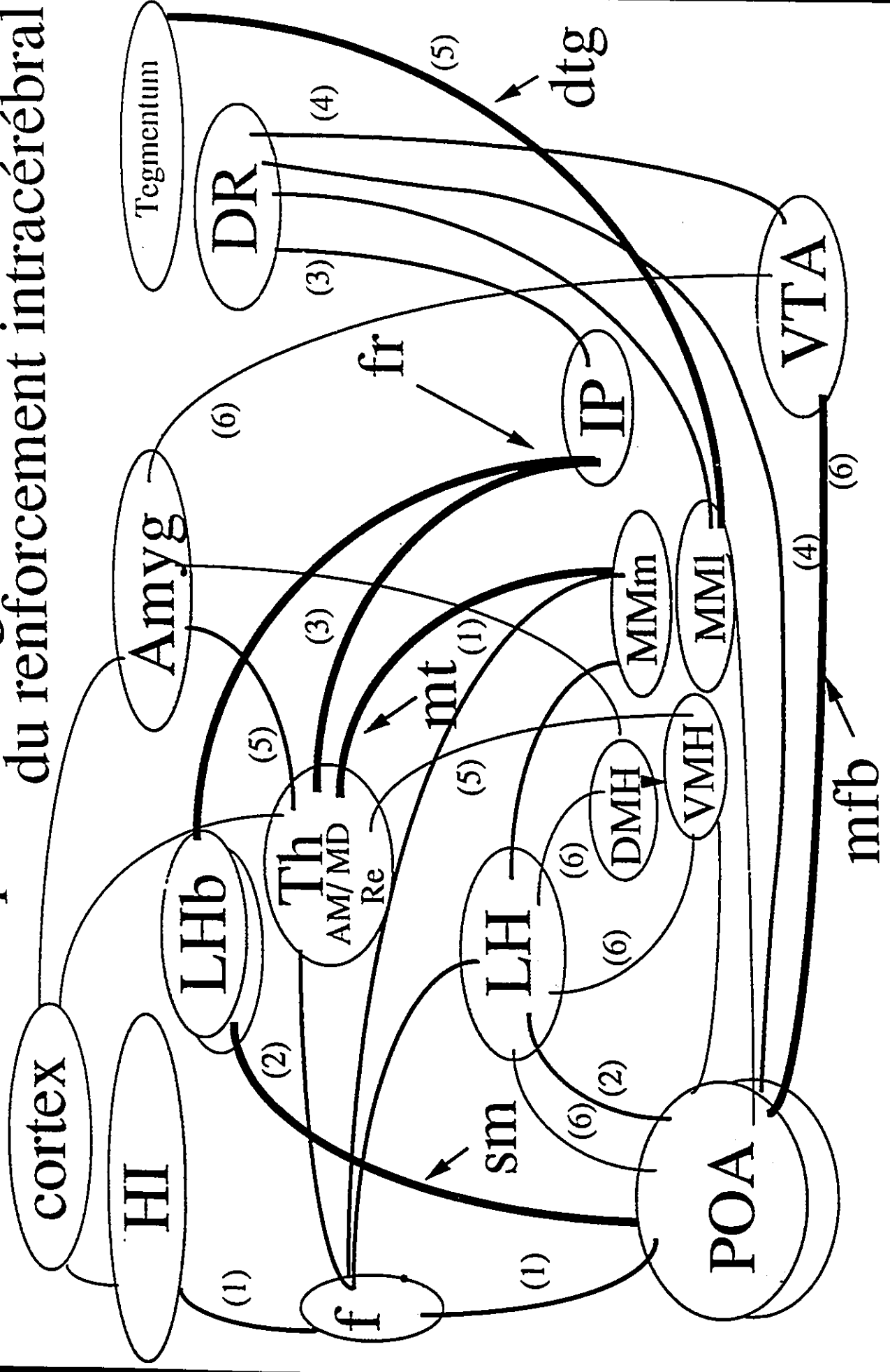
faisceaux de renforcement transversaux transportant des fibres ascendantes et/ou descendantes vers les noyaux thalamiques. Ainsi le substrat du renforcement des noyaux habénulaires antérieurs pourrait originer de l'aire pré-optique latérale et monter via la stria médullaris. De leur côté, les parties antérieures des noyaux dorsomédian et centromédian recevraient principalement des afférences de noyaux amygdaliens, via le pédoncule thalamique inférieur. Par ailleurs, sur une distance de 0.50 mm environ, la présence des fibres d'autostimulation serait, dans ces mêmes structures, en dessous du seuil de détectabilité. Par contre, quelques millimètres plus loin, à 2.80 mm du bregma, la présence d'une population de neurones de renforcement serait décelable dans les régions postérieures des noyaux habénulaire latéral, médiodorsal et centromédian et, pour la première fois, dans la partie postérieure des noyaux rhomboïde et réunis. Les parties postérieures de tous ces noyaux seraient, pour leur part, innervées par des structures diencéphaliques ventrales et/ou mésencéphaliques via les faisceaux rétroflexus et/ou mammillothalamique. Nous avons longuement décrit au Chapitre I les liens anatomiques existant entre les structures habénulaires et les noyaux mésencéphaliques du raphé. On sait également que plusieurs noyaux thalamiques dont le médiodorsal et le centromédian échangent des fibres avec les structures mésencéphaliques. D'autres études ont également démontré que le noyau réunis recevait des afférences du fornix, de l'aire pré-optique, du noyau hypothalamique ventromédian et de la substance grise centrale.

À la Figure 35, nous proposons un modèle impliquant de multiples faisceaux du renforcement intracérébral. Selon ce modèle, les fibres du renforcement seraient regroupées en plusieurs faisceaux interreliés par au moins deux ou plusieurs points de jonctions, de sorte qu'il

Figure 35: Modèle proposé pour les multiples faisceaux du renforcement intracérébral: 1) le *faisceau antérieur* : du subiculum hippocampique aux noyaux mammillaires (via le fornix) et des noyaux mammillaires au noyau antéromédian (via le faisceau mammillothalamique); 2) le *faisceau transversal antérieur* : de l'aire pré-optique et de l'hypothalamus latéral à l'habénula latérale (via la stria médullaris); 3) le *faisceau postérieur* : de l'habénula latérale et du noyau médiodorsal au raphé dorsal (via le faisceau rétroflexus); 4) le *faisceau ventral latéral* : de l'aire pré-optique aux noyaux mammillaires et à l'aire tegmentale ventrale (via faisceau médian télencéphalique), des noyaux mammillaires au raphé dorsal (via le pédoncule mammillaire) ; 5) le *faisceau latéral* : du noyau réunis à l'amygdale et aux noyaux hypothalamiques ventromédians puis des noyaux hypothalamiques ventromédians vers la substance grise centrale (via faisceau tegmental dorsal); 6) le *faisceau médian ventral* : de l'aire pré-optique et de l'hypothalamus latéral aux noyaux hypothalamiques dorsomédians et ventromédians (via le faisceau médian télencéphalique) de l'amygdale vers ces mêmes noyaux puis de ces noyaux vers l'aire tegmentale ventrale.

N.B. Les lignes peuvent représenter des liens unidirectionnels, bidirectionnels, ascendants ou descendants entre les structures et sont basés sur des liens anatomiques démontrés à partir de nombreuses techniques (autoradiographie, retraceur neuronal rétrograde et antérograde, dégénération, immunofluorescence). À noter également que la majorité des systèmes postulés de renforcement regroupent des structures dites "limbiques" et n'incluent que des structures où le comportement d'autostimulation a été observé selon les résultats de cette recherche ou de recherches antérieures.

Modèle théorique de l'organisation des faisceaux du renforcement intracérébral



PAGINATION ERROR.

TEXT COMPLETE.

NATIONAL LIBRARY OF CANADA.

CANADIAN THESES SERVICE.

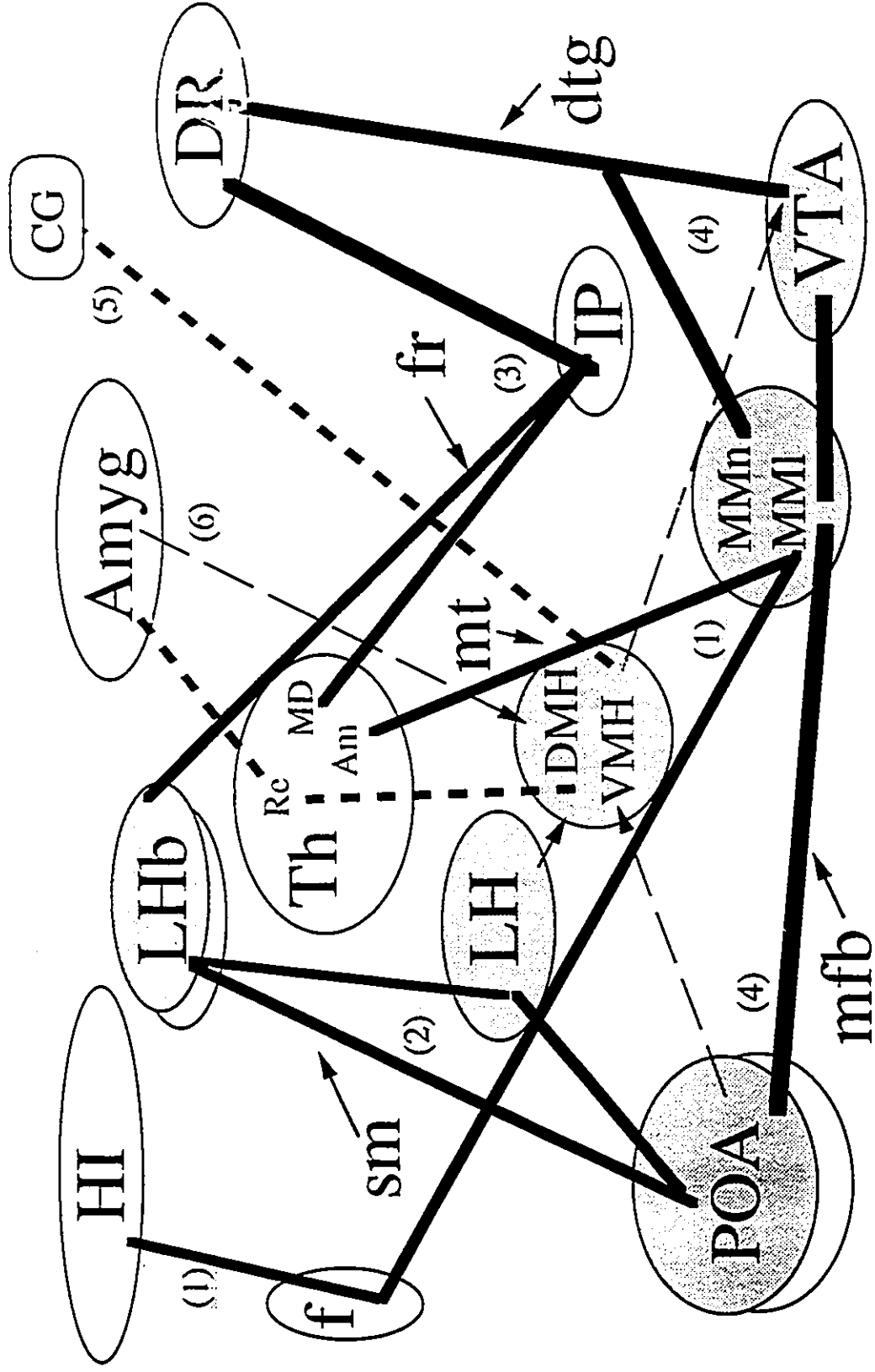
ERREUR DE PAGINATION.

LE TEXTE EST COMPLET.

BIBLIOTHEQUE NATIONALE DU CANADA.

SERVICE DES THESES CANADIENNES.

Modèle théorique de l'organisation des faisceaux du renforcement intracérébral



serait difficile de circonscrire "les neurones d'origine" des fibres du renforcement. Cela pourrait expliquer que, jusqu'à ce jour, aucune procédure expérimentale (lésion électrolytique, chimique, incision au couteau) n'a pu conduire à une extinction complète du comportement d'autostimulation dans l'hypothalamus latéral ou dans l'aire tegmentale ventrale, par exemple (Liebman et Cooper, 1989). Si on admet que le renforcement est à la base de la survie de l'organisme, de l'apprentissage et de la mémoire, les structures qui le supportent doivent être à la fois facilement accessibles et redondantes. Une organisation nerveuse multi-modulaire composée de systèmes interreliés par des centres d'intercommunication (ou intégrateurs nerveux) correspond bien à ces exigences fondamentales. De plus, chaque système devrait comprendre au moins deux intégrateurs pour garantir son efficacité maximale. Les données recueillies chez les sujets S64, S72 et S126 mettent en évidence la présence d'une population de neurones du renforcement dans le noyau hypothalamique dorsomédian ainsi que dans l'aire hypothalamique dorsale. Dans sa thèse doctorale Glimcher (1989) avait conclu que le noyau dorsomédian devait jouer un rôle important au niveau du faisceau du renforcement dans la mesure où il semblait contenir des corps cellulaires d'autostimulation. Nos résultats confirment la présence d'un comportement d'autostimulation dans ce noyau. Rappelons que l'asymptote du comportement d'autostimulation dans ce noyau était limité et que la stimulation comportait de nombreux effets aversifs tels que mouvements de recul et cris, se soldant généralement une fuite du levier. Toutefois, malgré ces effets adverses, l'animal revenait promptement pour s'autostimuler suggérant l'existence d'un niveau élevé d'appétence. Le modèle d'organisation des faisceaux du renforcement que nous proposons met également en évidence la participation des noyaux hypothalamiques dorsomédians comme centres nerveux d'intégration dans le système

d'autostimulation, mais il présuppose (1) qu'il existerait plusieurs autres centres d'intégration tout aussi importants (noyaux habénulaires et thalamiques médiodorsal et réunis, aire pré-optique, noyaux mammillaires, hypothalamus latéral, aire tegmentale ventrale et raphé dorsal); (2) que chacun de ces centres d'intégration participerait à au moins deux sous-systèmes, ce qui garantirait en grande partie leur efficacité et leur intégrité.

Les résultats obtenus chez le sujet S128 (A.P. -3.30 mm) indiquent que les noyaux latérodorsal ventrolatéral ainsi que ceux du groupe postérieur et ventropostérieur médian, ne supportent pas le comportement d'autostimulation. De même, les données des sujets S10, S11 et S30 confirment ceux des sujets de la coupe coronale précédente (A.P. -2.80). Ainsi, on note que l'efficacité de la stimulation est passablement élevée à la jonction stria médullaris-habénula latérale (efficacité renforçante de la stimulation de 6^e pulsions) et qu'elle passe de moyenne à très faible dans le noyau réunis, l'aire hypothalamique dorsale et le noyau hypothalamique dorsomédian, suggérant que c'est possiblement dans une zone antéro-postérieure relativement restreinte d'environ 0.50 mm (entre 2.80 et 3.30 mm postérieurement au bregma) qu'un éventuel faisceau du renforcement relierait les régions ventrales aux régions dorsales postérieures. Cette hypothèse est appuyée par les résultats des sujets S23, S39, S40, S46 et S71 (A.P. -3.80 mm) qui montrent que toute la zone hypothalamique dorsale surplombant le noyau hypothalamique dorsomédian jusqu'au noyau thalamique médiodorsal est exempte de neurones du renforcement. Selon ces données, seuls les noyaux dorsaux du diencéphale, incluant le médiodorsal, le parafasciculaire et l'habénula latérale, posséderaient une population neuronale de densité faible à moyenne (efficacité renforçante de la stimulation de 26^e à 50^e pulsions). Finalement, au niveau ventral, on note la présence de neurones du renforcement dans le noyau hypothalamique dorsomédian, ce qui est en accord avec les données des coupes précédentes.

Selon les études anatomiques utilisant des techniques variées, ce noyau du groupe pré-mammillaire serait relié à l'amygdale, au noyau arqué, au noyau hypothalamique ventromédian, à l'aire hypothalamique antérieur, à l'hypothalamus latéral (Bleier, & Byne, 1985) et à la plupart des noyaux hypothalamiques, toutes des zones reconnues pour supporter le comportement d'autostimulation.

iv) Le diencéphale dorsal caudal

Les résultats des sujets S14, S24, S48 et S51 (A.P. -4.16 mm) et S79 (A.P. -4.52 mm) vont dans le même sens que ceux des sujets précédents. Aucune fibre de renforcement ne semble circuler dans la partie médiane dorso-ventrale du diencéphale sur une étendue d'environ 0.50 mm (soit de 3.80 à 4.56 postérieurement au bregma). Il faut mentionner néanmoins que, dans le diencéphale caudal, le troisième ventricule occupe une place prédominante au niveau de la ligne médiane. Dorsolatéralement, c'est toujours au niveau de l'habénula latérale qu'est décelée une population neuronale, mais cette population est de moins en moins dense (efficacité renforçante de la stimulation moyenne d'environ 50^e pulsions), étant concentrée davantage au niveau de l'habénula latérale médiane et de la jonction du parafasciculaire-faisceau rétroflexus-habénula latérale (efficacité renforçante de la stimulation de près de 25^e pulsions). On sait que le faisceau rétroflexus, nommé également faisceau habénulo-pédonculaire, transporte des fibres en provenance du raphé dorsal et du raphé médian vers les noyaux habénulaires. Il est difficile de conclure catégoriquement que le noyau parafasciculaire véhicule des fibres du renforcement étant donné sa proximité avec le faisceau rétroflexus qu'il enveloppe. Ce qu'il faut noter, c'est que la valeur de l'efficacité renforçante de la stimulation diminue subitement à 25^e pulsions à la proximité du faisceau rétroflexus chez le sujet S23 (A.P. -3.8 mm) et chez les sujets S24 et

S48 (A.P. -4.14) pour remonter autour de 50' pulsions dans le parafasciculaire lui-même. Ventralement, le faisceau du renforcement ne réapparaît que dans la zone de l'aire hypothalamique postérieure, ce qui était prévisible compte-tenu des recherches antérieures. Par contre, l'efficacité renforçante de la stimulation demeure faible, se situant autour de 25' pulsions. De plus, le comportement d'autostimulation était accompagné de violents mouvements de recul incitant le rat à vouloir fuir de la cage. C'est pourquoi le taux d'appuis ne dépasse jamais plus de 20/min. Malgré ces effets aversifs, l'animal revenait au levier promptement démontrant ainsi un effet renforçant véridique. En ce qui concerne le sujet S79, implanté médialement à 4.56 mm du bregma, nous avons déjà mentionné qu'aucune fibre de renforcement n'avait été décelée dorso-ventralement du troisième ventricule jusqu'au noyau supramammillaire. Par contre, dès que l'électrode pénètre dans le noyau mammillaire médian, la présence d'une population neuronale moyennement dense peut être décelée. Ici, le comportement d'autostimulation est beaucoup plus pur, quoiqu'il soit accompagné d'un certain tremblement généralisé donnant une allure parkinsonienne à l'animal. Ceci ne semble pas affecter outre mesure la performance au levier qui atteindra près de 60 appuis/min. Comme nous l'avons mentionné précédemment, les noyaux mammillaires sont reliés au fornix, où nous avons observé un comportement d'autostimulation, et au noyau antéromédian via le faisceau mamillothalamique. Ils projettent des fibres à l'aire tegmentale ventrale et au tegmentum dorsal et ventral. Leurs principales afférences proviennent du subiculum hippocampique via le fornix et des pédoncules mammillaires qui transportent des fibres originant du tegmentum ventral et dorsal (Bleier, & Byne, 1985; Cruce, 1975; Hayakawa, & Zyo, 1989; Shibata, 1989). Comme nous le verrons par l'analyse des résultats qui vont suivre, les noyaux mammillaires

médians semblent constituer un point de jonction important entre les régions mésencéphaliques et télencéphaliques. Nos résultats ne nous permettent malheureusement pas d'affirmer que le noyau thalamique antéromédian fait lui aussi partie de ce circuit mais rappelons que Olds et Olds (1963) ont déclaré y avoir décelé un comportement d'autostimulation, ce qui, somme toute, serait en accord avec le modèle que nous proposons concernant les circuits du renforcement.

A la limite caudale du diencéphale (A.P. -4.80 mm), les résultats des sujets S26 et S104 démontrent que le faisceau du renforcement implique de nombreuses structures incluant la pointe latérale de la commissure postérieure, le faisceau tegmental central, la jonction de l'aire prérubral-faisceau réflexus, la décussation supramammillaire et les noyaux mammillaires. Par contre, une fois de plus, nos résultats indiquent que le noyau supramammillaire, comme tel, contiendrait peu ou pas de neurones du renforcement. On sait également que l'aire tegmentale ventrale, situé juste en dessous de l'aire prérubrale, est l'une des régions où l'efficacité renforçante de la stimulation est très forte. Ces résultats font voir qu'à la jonction mésencéphalo-diencéphalique, les fibres du renforcement occupent une vaste région s'élevant dorso-caudalement jusqu'à la partie latérale du faisceau tegmental central. Rappelons que les régions ventrale et dorsale du tegmentum projettent des fibres jusqu'au noyau mammillaire. Les résultats du sujet S104 indiquent que les commissure postérieure centrale et habénulaire tout comme la région périventriculaire du faisceau longitudinal dorsal ne semblent pas supporter le comportement d'autostimulation. Il appert donc que c'est entre 4.16 et 4.80 mm postérieurement au bregma que s'effectue l'ascension du faisceau mésencéphalique des noyaux ventraux du diencéphale (tels que l'aire tegmentale ventrale, l'aire hypothalamique postérieure, les noyaux mammillaires, les noyaux hypothalamiques dorsomédians et l'aire hypothalamique

dorsale) vers les noyaux du raphé ou du tegmentum dorsal. De plus, c'est également entre 4.16 et 4.80 mm du bregma, dans la zone hypothalamique dorsomédiane, que viennent se brancher le fornix et le faisceau mammillothalamique.

v) Le mésencéphale dorsal antérieur

Les résultats des sujets S77 et S131 (A.P. -5.80 mm), implantés dans le mésencéphale rostral, complètent la topographie amorcée dans cette recherche et confirment les résultats obtenus par Rompré et Miliareisis (1985) au même niveau coronal, avec les mêmes paramètres. Ainsi, chez le sujet S77, le comportement d'autostimulation a pu être induit dans la région juste en dessous de la substance grise dorsale, jusqu'au noyau rouge, en passant par le faisceau tegmental dorsal. En accord avec l'étude de Rompré et Miliareisis (1985), l'efficacité de la stimulation était relativement faible et le comportement d'autostimulation était accompagné de manifestations motrices d'écrasement et de recul, limitant l'asymptote à 15 appuis/min. Pour sa part, la région latérale du mésencéphale rostral apparaît dépourvue de fibres du renforcement, puisque toute la zone testée chez le sujet S131 s'est avérée négative. En résumé, la région rostrale de la substance grise s'avère pauvre en neurones du renforcement (efficacité renforçante de la stimulation s'échelonnant entre 46⁻¹ pulsions dans le noyau rouge, 22⁻¹ pulsions dans le faisceau tegmental dorsal et nulle dans la partie latérale).

DISCUSSION GÉNÉRALE

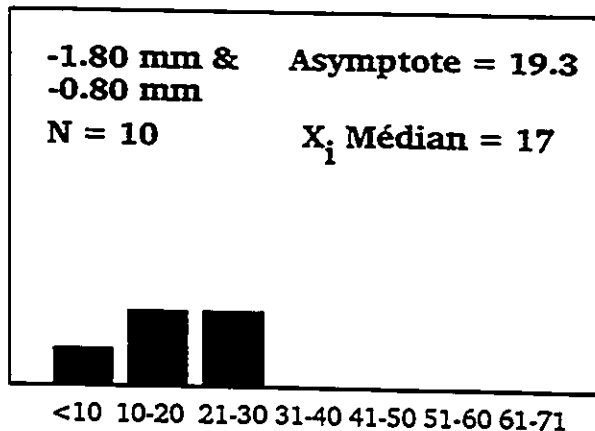
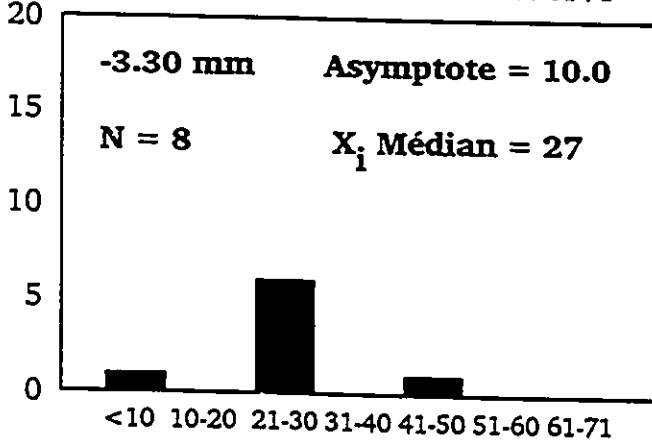
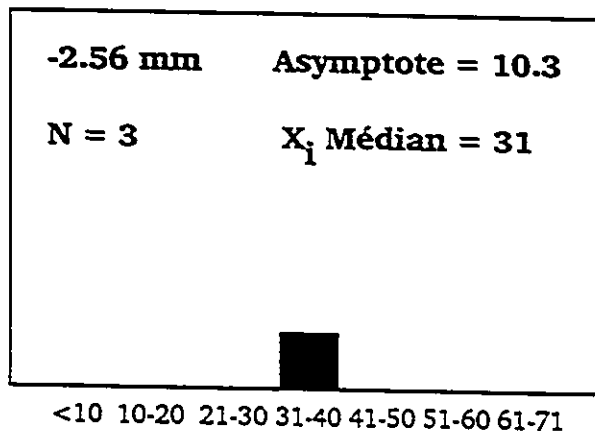
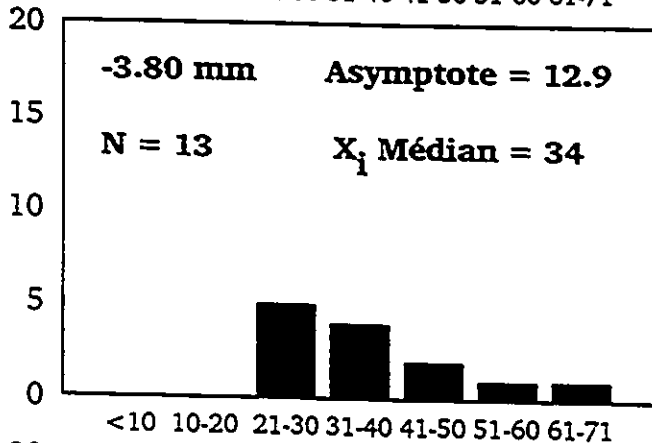
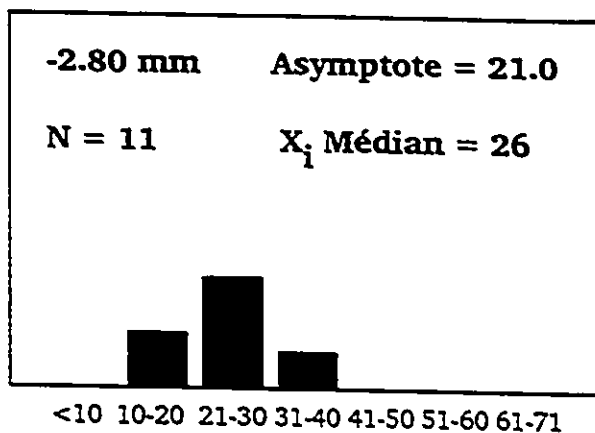
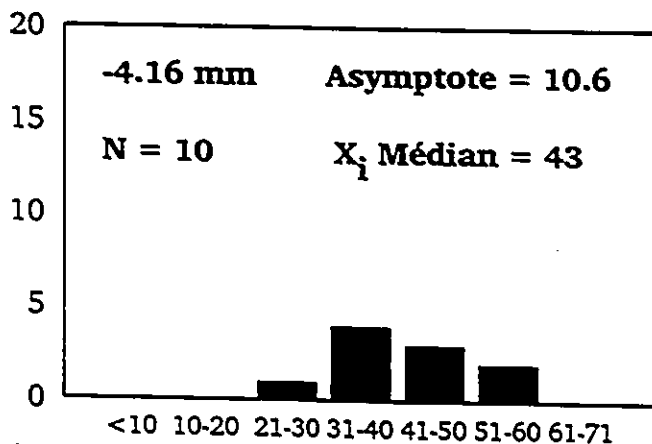
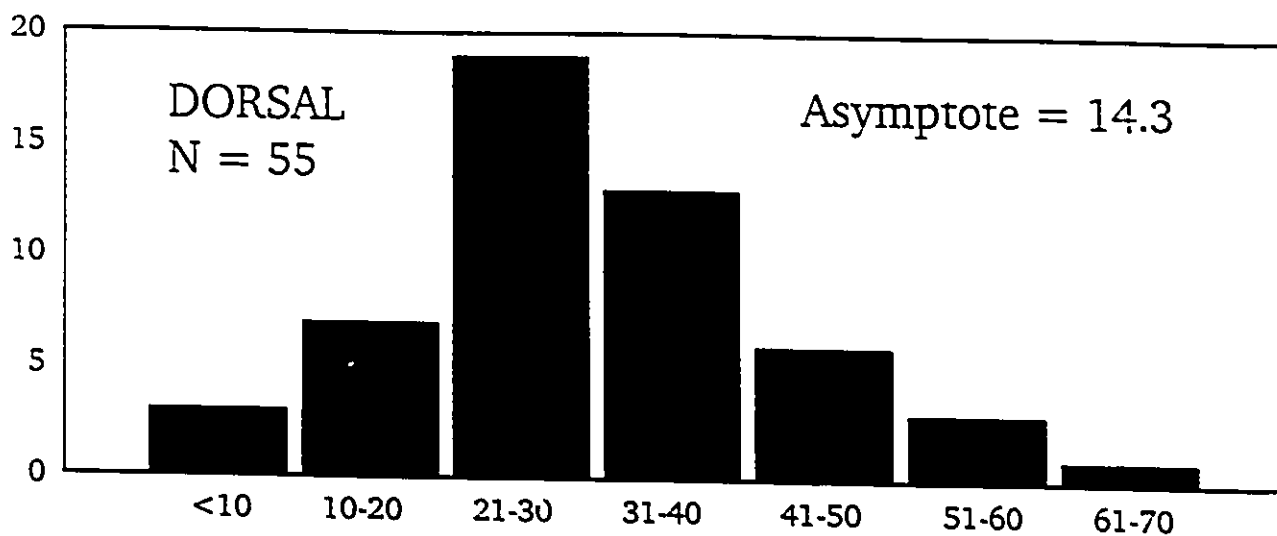
Selon nos résultats, les structures les plus richement innervées (efficacité renforçante de la stimulation > 0.050, soit 20⁻¹ pulsions ou moins) comprennent rostro-caudalement la stria médullaris, les noyaux thalamiques médiodorsal et intermédiodorsal, la jonction du faisceau

mammillothalamique et du noyau interantéromédian ainsi que les noyaux hypothalamiques dorsomédiens et mammillaires médians. Les régions de moyenne efficacité renforçante de la stimulation $0.050 < 0.030$, soit $20^1 < 33^1$ pulsions incluent, dans le même ordre, le fornix, le noyau épithalamique habénulaire latéral, la partie postérieure des noyaux thalamiques rhomboïde, réuniens et centromédian, la jonction du faisceau rétroflexus et du noyau thalamique parafasciculaire, l'aire hypothalamique dorsale, l'aire hypothalamique postérieure ainsi que la substance grise, le faisceau tegmental dorsal et le faisceau tegmental central. Finalement certaines régions des noyaux pré-cités vont présenter une efficacité renforçante inférieure à 0.030, soit 33^1 pulsions, lorsqu'on s'éloigne de leur centre. Tel est le cas des noyaux habénulaire latéral, médiodorsal, dorsomédian et rouge.

La Figure 36 présente la distribution des 55 sites diencéphaliques dorsaux d'autostimulation (panneau du haut) en fonction du seuil de la fréquence (X_i) pour chaque site cérébral. Les six autres panneaux (-4.16 à -0.80 mm) montrent le nombre de sites d'autostimulation en fonction du seuil de fréquence et en fonction du niveau coronal. Chaque panneau indique également le taux asymptotique moyen des sites testés ainsi que la médiane de l'efficacité renforçante. L'analyse de cette figure montre que la majorité des sites dorsaux ont un seuil de fréquence variant entre 21 et 40 pulsions par salve. L'analyse permet surtout de déceler qu'il existe une certaine corrélation entre la position rostrale des sites d'autostimulation et l'augmentation du seuil de la fréquence. Cette corrélation est démontrée par la dérive latérale vers la gauche des seuils de la fréquence (représenté aussi par la valeur décroissante du X_i médian) à mesure que les sites d'autostimulation se rapprochent du bregma. En fait les seuils de fréquence les plus faibles correspondent à la jonction de la stria médullaris

Figure 36: Nombre de sites diencéphaliques dorsaux d'autostimulation (panneau du haut) en fonction du seuil de la fréquence (X). Les six autres panneaux (-4.16 à -0.80 mm) montrent le nombre de sites d'autostimulation en fonction du seuil de la fréquence et en fonction du niveau coronal. La distance postérieure au bregma est indiquée dans le coin gauche supérieur de chaque panneau. Chaque panneau indique également le taux asymptotique moyen ainsi que la médiane de l'efficacité renforçante (voir le texte pour plus de détails).

NOMBRE DE SITES CÉRÉBRAUX



SEUIL DE LA FRÉQUENCE (X_i)

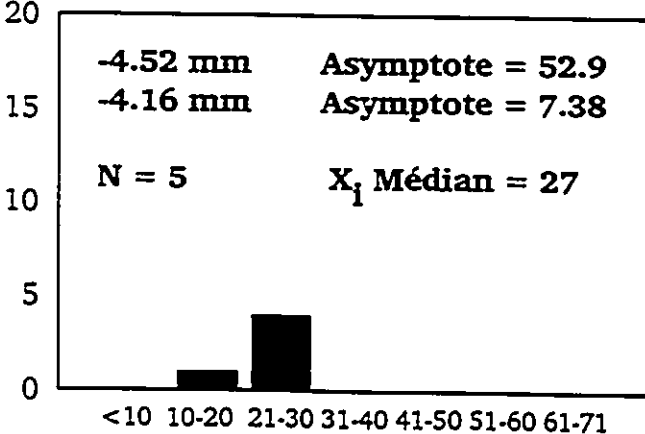
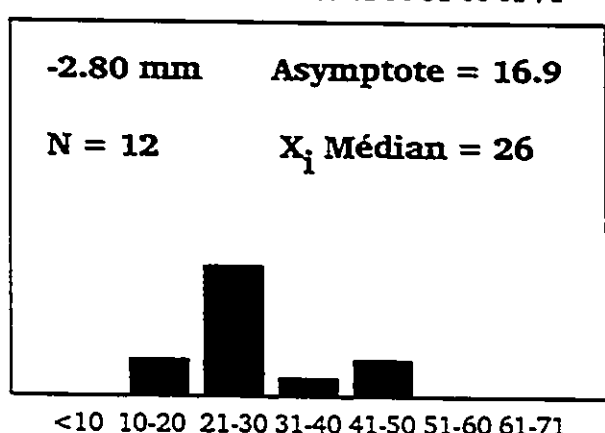
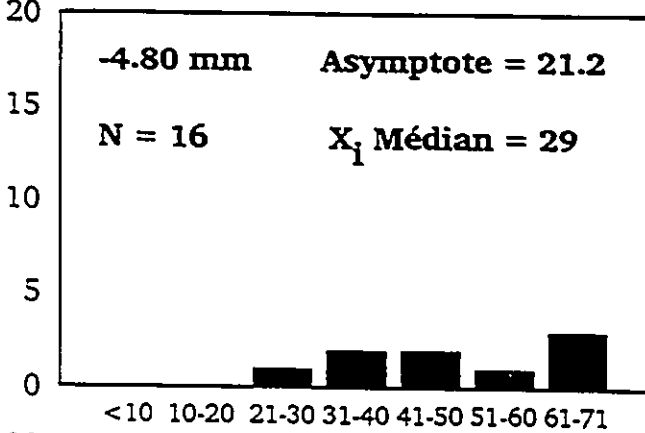
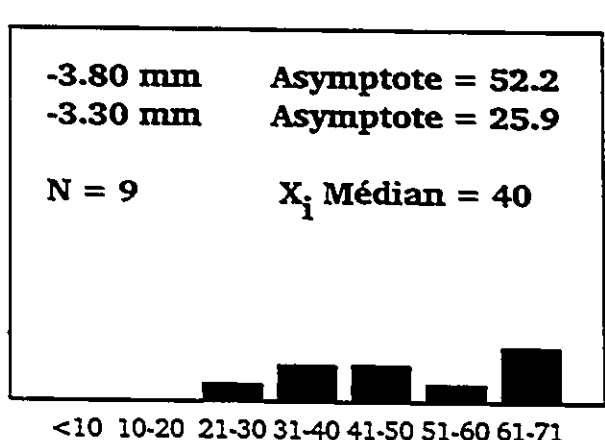
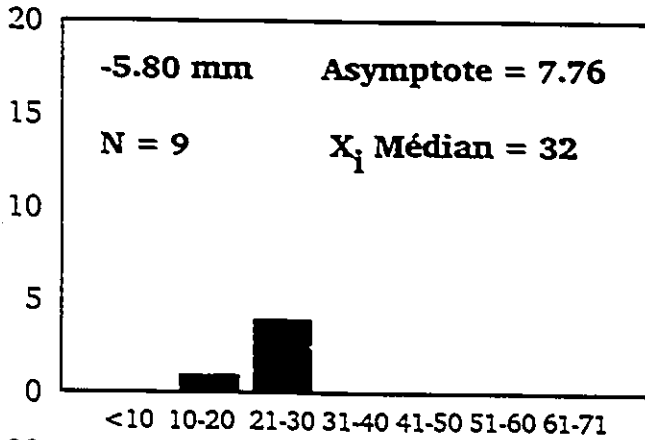
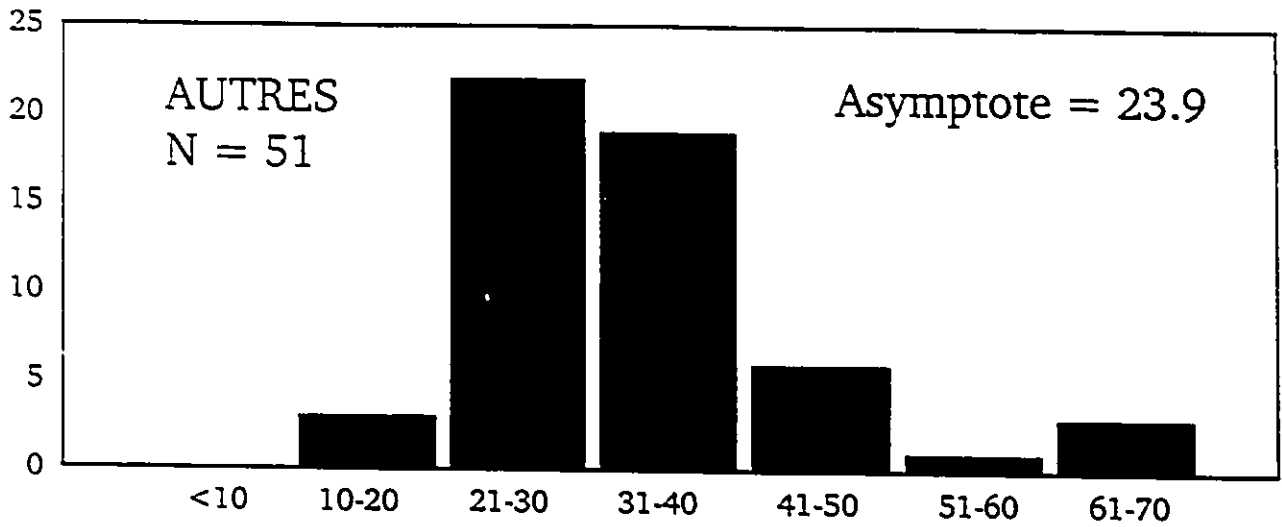
avec les noyaux habénulaires. Ceci met en évidence l'importance du complexe épithalamique dans le renforcement intracérébral.

La Figure 37 présente la même information pour les 51 sites d'autostimulation diencéphaliques ventraux et mésencéphaliques cartographiés dans cette étude. Le panneau du haut présente la distribution générale de l'ensemble de ces sites en fonctions du seuil de leur fréquence. Les six autres panneaux montrent les nombre de sites retrouvés par coupe coronale entre -5.80 et -2.80 mm du bregma. Même si la majorité des sites cérébraux ont également des seuil de fréquence se situant entre 21 et 40 pulsions/salve, l'analyse de la figure montre une distribution beaucoup plus hétérogène des seuils de fréquence en fonction de la distance antéro-postérieure du bregma. Ceci contraste avec la distribution relativement homogène des sites dorsaux. Notons également que les X_i médian se situent généralement entre 26 et 32 pulsions. Ces observations laissent supposer plusieurs centres d'intégration dans les régions non-diencephaliques dorsales.

La Figure 38 résume l'information des figures 36 et 37 en montrant le seuil médian de fréquence en fonction de la distance du bregma. Cette figure met également en évidence l'importance des sites antérieurs dans le faisceau du renforcement dorsal, observation qui avait d'ailleurs été faite par d'autres chercheurs. Rappelons, par exemple, que Olds et Olds (1963) avaient constaté que la seule région diencéphalique dorsale suscitant un comportement d'approche était la stria médullaris tandis que Nakajima et Sutherland (1981) ont rapporté que les taux d'appuis au levier avaient tendance à augmenter à mesure que les sites d'implantation épithalamiques se rapprochaient du bregma.

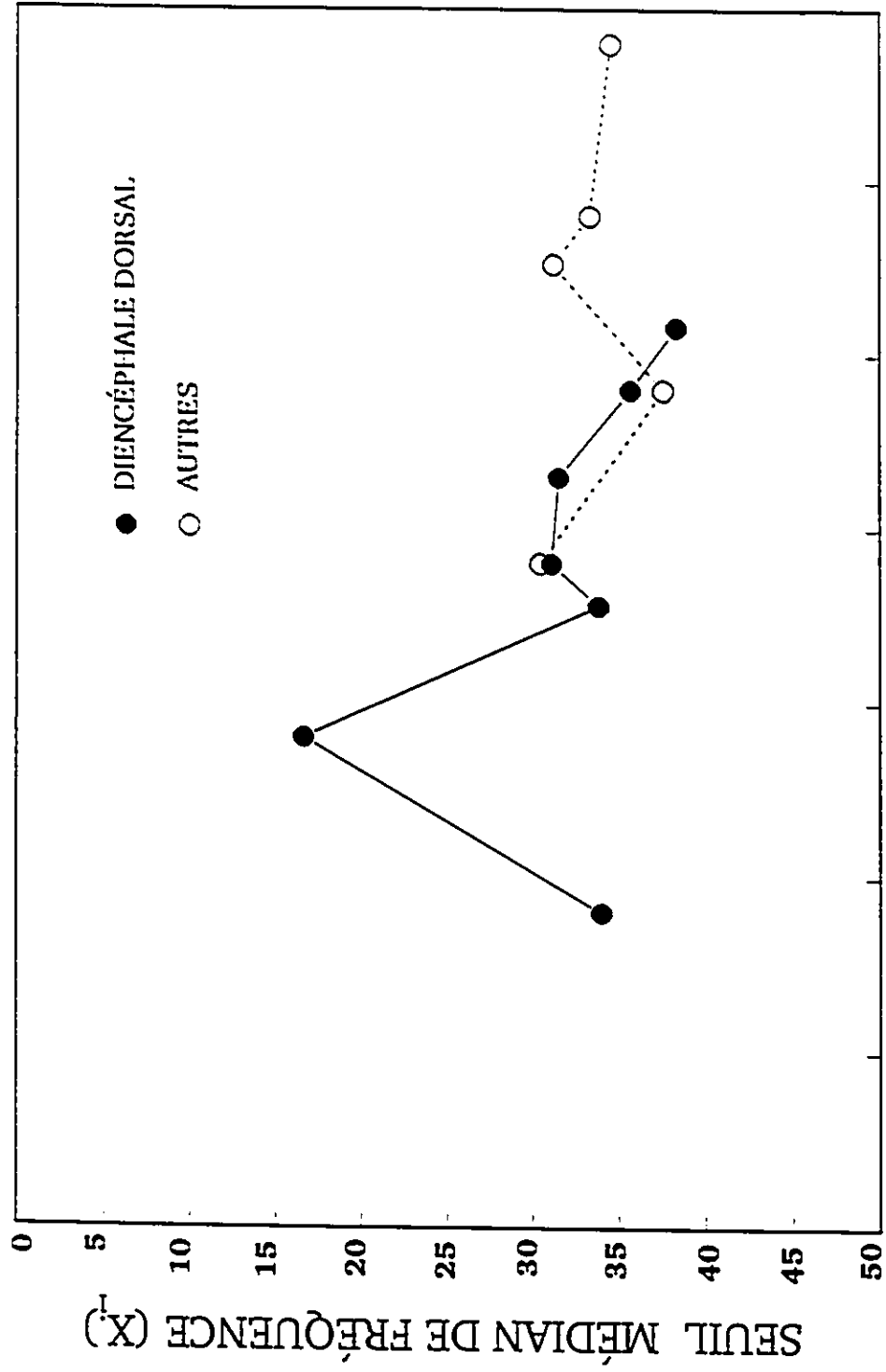
Figure 37: Nombre de sites diencéphaliques ventraux et tegmentaux d'autostimulation (panneau du haut) en fonction du seuil de la fréquence (X_i) pour chaque site cérébral. Les cinq autres panneaux (-5.80 à -2.80 mm) montrent le nombre de sites d'autostimulation en fonction du seuil de la fréquence et en fonction du niveau coronal. La distance postérieure au bregma est indiquée dans le coin gauche supérieur de chaque panneau. Chaque panneau indique également le taux asymptotique moyen des sites ainsi que la médiane de l'efficacité renforçante (voir le texte pour plus de détails).

NOMBRE DE SITES CÉRÉBRAUX



SEUIL DE LA FRÉQUENCE (X_i)

Figure 38: Seuil médian de fréquence (X_0) en fonction de la distance en millimètres du bregma pour les 55 sites diencéphaliques dorsaux et pour les 51 sites diencéphaliques ventraux et tegmentaux cartographiés dans l'étude de topographie.



Millimètres derrière Bregma

CONCLUSION

Comme nous avons pu le constater, il est depuis longtemps admis que les structures épithalamiques constituent un centre de relais entre les structures limbiques et mésencéphaliques (Sutherland, 1982; Kalén, 1986; et voir chapitre 1 pour plus de détails). Kalén et Wunklund (1989) ont également démontré par injection du traceur rétrograde Fluoro Gold que le noyau septal médian et le raphé dorsal étaient reliés par des projections bidirectionnelles. En plus de confirmer ces résultats, notre retracement par injection de Fluoro Gold dans le raphé dorsal (Vachon et al., 1990), a également démontré que cette région recevait de nombreuses afférences en provenance de l'habénula latérale, des noyaux mammillaires, de l'aire tegmentale ventrale, des noyaux de la bande diagonale et de l'aire pré-optique.

L'importance du rôle du faisceau diencéphalique dorsal et de ses liens avec le mésencéphale ne serait être minimisée lorsque l'on considère que la région du raphé dorsale est l'une des plus renforçante (Rompré et Miliareisis, 1985) et que c'est aussi dans la région épithalamique que l'efficacité renforçante de la stimulation s'est avérée la plus élevée par rapport à toutes les autres structures diencéphaliques dorsales. Par contre, le comportement d'autostimulation observé dans ces deux structures est diamétralement opposé en terme d'appétence, de taux d'appuis au levier et d'apprentissage de la tâche: parfois moins de 5 minutes suffisent pour l'apprentissage de l'autostimulation dans le raphé dorsal, comparativement à 5 jours ou plus dans l'habénula latérale. De même, la suppression de l'activité métabolique dans la région habénulaire, telle que mesurée par les expériences de 2-DG, lors de la stimulation électrique du faisceau médian télencéphalique, laisse présumer une *fonction de régulation inhibitrice* pour l'épithalamus dans le renforcement intracérébral. D'autres recherches (collision

habénulo-raphé. utilisation combinée de chémitrodes dans le raphé dorsal et dans l'habénula latérale) s'avèreront néanmoins nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

CHAPITRE III
CYCLE D'EXCITABILITÉ DES NEURONES DU RENFORCEMENT
DU DIENCÉPHALE DORSAL ET D'AUTRES STRUCTURES SOUS-CORTICALES

EXPÉRIENCE II

Dans cette deuxième expérience, nous avons mesuré le cycle d'excitabilité au niveau de quelques sites topographiés dans le chapitre précédent.

Bref historique

Plusieurs recherches ont déjà étudié le cycle d'excitabilité des neurones du renforcement de régions cérébrales telles que le cortex pré-frontal (Schenk, & Shizgal, 1982), le noyau thalamique médiodorsal (Bielajew, & Fouriezos, 1985), l'aire pré-optique, la bande diagonale de Broca, le noyau accumbens (Bielajew, Thrasher, & Fouriezos, 1987; Fouriezos, Walker, Rick, & Bielajew, 1987), l'hypothalamus latéral et le faisceau médian télencéphalique (Bielajew, Jordan, Ferme-Enright, & Shizgal, 1980; Bielajew, & Shizgal, 1982; Gratton, & Wise, 1988), la substantia nigra (Macmillan, Simantirakis, & Shizgal, 1985), l'aire tegmentale ventrale (Bielajew, Lapointe, Kiss, & Shizgal, 1982), les régions périaqueductales, mésencéphalique et métencéphalique (Bielajew et al., 1981; Rompré, & Miliaressis, 1987).

Les recherches antérieures sur les cycles d'excitabilité ont permis d'estimer que les périodes réfractaires absolues des neurones les plus excitables du *faisceau médian télencéphalique* variaient entre 0.4 et 1.5 msec, avec une étendue de recouvrement s'étalant généralement de 0.6 à 1.5 msec (Bielajew et al., 1981; Bielajew et al., 1982; Macmillan et al., 1985; Yeomans, 1975). Par ailleurs, on a estimé que les périodes réfractaires absolues des neurones d'autostimulation les plus excitables du *cortex pré-frontal médian* étaient rarement inférieures à 1.0 et pouvaient durer jusqu'à 2.6 msec avec une étendue de recouvrement pouvant s'étaler de 1.5 à 6.0 msec (Schenk, & Shizgal, 1982).

Dans la région du tronc cérébral, Rompré et Miliarissis (1985) ont démontré que les neurones d'autostimulation du *métencéphale* formaient une population homogène et avaient des périodes réfractaires absolues se situant entre 0.6 et 0.8 msec, avec une étendue de recouvrement rarement plus longue que 2.4 msec. Ils ont aussi démontré que les neurones d'autostimulation du *mésencéphale* formaient une population hétérogène probablement composée de deux populations distinctes de neurones, la première, très rapide, avec des périodes réfractaires absolues les plus courtes inférieures à 0.4 msec et la seconde, légèrement plus lente, avec des périodes réfractaires absolues les plus courtes se situant entre 0.6 et 0.8 msec. Dans les deux cas, l'étendue du recouvrement était terminée à environ 2.4 msec. Ces deux populations de neurones du renforcement ont été postulées par la présence, dans les courbes d'excitabilité des neurones mésencéphaliques, d'un recouvrement initial abrupte situé entre 0.3 et 0.4 msec suivi d'un plateau de recouvrement puis d'un second recouvrement débutant entre 0.6 et 0.8 msec. La présence de deux sous-populations de neurones possédant des périodes réfractaires différentes a également été postulée par Gratton et Wise (1985) dans le faisceau médian télencéphalique.

Pour leur part, Bielajew et Fouriezos (1985) ont estimé que les périodes réfractaires absolues des neurones du *noyau thalamique médiodorsal* étaient rarement inférieures à 1.0 msec et que le recouvrement pouvait se poursuivre jusqu'à 10.0 msec. Ces résultats contrastent avec les estimés recueillis dans le faisceau médian télencéphalique ou le tronc cérébral mais sont similaires aux résultats obtenus dans le cortex préfrontal médian. Sachant que des liens anatomiques étroits existent entre ces deux régions, les auteurs ont conclu qu'il était plausible de postuler que le noyau médiodorsal et le cortex préfrontal partageaient un même substrat neuronal de fibres d'autostimulation. À l'appui de cette hypothèse, ils ont signalé les similitudes

comportementales inhérentes à l'autostimulation de ces deux régions: acquisition lente, faible taux d'appuis au levier, nécessité d'un courant élevé et crises d'épilepsie. Finalement, pour expliquer le recouvrement graduel des neurones (1.0 à 10.0 msec) observé dans la zone thalamique, Bielajew et Fouriezos ont utilisé la procédure des pulsions d'intensité inégale ($C > T$ et $C < T$) afin d'estimer la contribution de la période supernormale et relative. Les résultats obtenus ont permis de postuler la présence d'une population hétérogène de neurones d'autostimulation ayant des périodes réfractaires relatives différentes et composée de petits neurones possiblement non myélinisés. Notons en terminant que cette expérience ne portait que sur trois sujets, dont 1 seul avec pulsions paires d'intensité inégale, et que l'intensité utilisée variait entre 800 et 1500 μA .

Les résultats de ces recherches serviront d'éléments de comparaison pour déterminer si le cycle d'excitabilité des neurones du renforcement du diencéphale dorsal présente des similitudes avec celui des autres régions cérébrales (voir l'excellente revue de Shizgal, & Murray, 1989 pour plus de détails historiques).

Origine et utilisation de la technique de la double pulsion

Le déclenchement d'un potentiel d'action par un électrode de stimulation est causé par la dépolarisation de la membrane cellulaire du neurone. Quand le potentiel d'action orthodromique atteint le bouton terminal, il provoque l'entrée massive des ions de Ca^{++} , première étape du processus responsable du relâchement du neurotransmetteur. Immédiatement après le déclenchement d'un potentiel d'action, le neurone demeure, pendant quelques millièmes de secondes, absolument réfractaire à toute autre stimulation. Il entre en *période réfractaire absolue*. Quelques millièmes de secondes plus tard, avant même d'être revenu à son état initial

de repos, le neurone peut à nouveau émettre un autre potentiel d'action, si l'intensité de la stimulation augmente suffisamment. Cette phase correspond à la *période réfractaire relative* du neurone. Une fois la période réfractaire relative terminée, le neurone passe par un état d'hyperexcitabilité, nommé *période supernormale*, puis finalement par un état d'hypoexcitabilité, ou *période sousnormale*, avant de revenir à son état de repos (Yeomans, 1975; 1979). La durée de la période réfractaire d'un neurone et la vitesse de propagation de l'influx nerveux varient en fonction de certains éléments morphologiques du neurone, à savoir la grosseur de son axone et son état de myélinisation. Ainsi, les études sur les propriétés de diffusion passive de l'influx nerveux à travers la membrane ont démontré que la vitesse de propagation d'un potentiel d'action était en relation directe avec le diamètre de son axone et que les axones myélinisés possédaient un seuil d'excitabilité inférieur à celui des fibres non-myélinisées (Hodgkin, 1964; Koester, 1985; Llinas, 1984). Elles ont aussi démontré que la durée de la période réfractaire absolue était en relation inverse avec le seuil d'excitabilité et le diamètre de l'axone et qu'elle était plus courte lorsque l'axone était myélinisé.

Deutsch (1964) a été le premier à utiliser la technique de la double pulsion pour estimer la période réfractaire des neurones de l'autostimulation. D'abord utilisée sur les nerfs périphériques, cette technique avait permis de distinguer plusieurs classes d'axones. Des fibres nerveuses étaient stimulées par une pulsion courte, d'intensité suffisante pour entraîner le déclenchement d'un potentiel d'action. Quand cette pulsion (nommée pulsion conditionnante ou pulsion C) était suivie, dans un intervalle de temps très court, d'une deuxième pulsion (nommée pulsion test ou pulsion T) de même intensité, la pulsion T était trouvée incapable de déclencher un autre potentiel d'action, car la fibre était en période réfractaire absolue. Quand

l'intervalle CT était progressivement allongé, un nombre grandissant de fibres (commençant par les fibres les plus excitables) se trouvaient en phase réfractaire relative, permettant ainsi à la pulsion T d'y évoquer un deuxième potentiel d'action. L'amplitude du potentiel évoqué enregistré à un autre endroit du nerf, en fonction de l'intervalle CT, permettait, ainsi d'inférer l'existence de fibres fonctionnellement différentes à l'intérieur du même nerf.

Croyant que le faisceau d'autostimulation pouvait être composé de différentes classes de fibres nerveuses, Deutsch adapta la procédure de la double pulsion au comportement d'autostimulation. Brièvement, chaque appui au levier délivrait des trains de pulsions pairées dont l'intervalle CT était varié. L'efficacité de la pulsion T était inférée à partir du taux d'appuis au levier en fonction de l'intervalle CT.

Plusieurs mesures obtenues par Deutsch étaient basées sur le changement des taux d'appuis induit par des variations de l'intervalle CT. Cette méthode est présentement abandonnée car on sait qu'il n'existe pas de relation linéaire entre le taux de réponses d'autostimulation et l'activité nerveuse sous-jacente. Yeomans (1975) a proposé d'inférer l'efficacité de la pulsion T par la fréquence des paires de pulsions requise pour induire, à chaque intervalle CT, un taux de réponses d'autostimulation pré-déterminé (par exemple 50% du maximum de réponses). Au fur et à mesure que l'intervalle CT est allongé, le nombre de fibres activées par T augmente. Ce phénomène se reflète par une réduction de la fréquence requise pour maintenir le taux de réponses pré-déterminé. Dans la formule proposée par Yeomans (1975), l'efficacité de T à induire des potentiels d'action est exprimée en fonction de sa capacité à compenser une diminution du nombre de pulsions C.

L'objectif de la présente expérience consistera dans l'identification du cycle d'excitabilité

des éléments nerveux, en majorité diencéphaliques, responsables du renforcement intracérébral. Le cycle d'excitabilité sera déterminé en utilisant la méthode comportementale de Deutsch (1964) modifiée par Yeomans (1975).

MÉTHODE

Sujets et technique opératoire

Deux rats mâles et 8 rats femelles pesant entre 280 et 300 grammes ont participé à cette expérience après avoir participé à l'expérience de topographie. Les techniques d'implantation ont été décrites dans la première expérience.

Coordonnées stéréotaxiques

Les coordonnées d'implantation ont variées entre 0.80 et 5.80 mm postérieurement au bregma, 0.00 à 1.00 de la suture sagittale et 4.00 à 5.00 sous la surface crânienne.

Appareils et paramètres de stimulation

Les appareils de stimulation et ceux d'enregistrement des données étaient les même que ceux utilisés dans l'expérience précédente. Les caractéristiques de la stimulation étaient identiques à celles exposées pour l'expérience de topographie, avec l'exception que dans certaines conditions les salves de pulsions étaient constituées de pulsions pairées, à intervalles intra-paires variables. Sauf spécification contraire à cet effet, l'intensité de la pulsion conditionnante et de la pulsion test était de 200 μ A.

Examen post-mortem des sites stimulés

La détermination de l'emplacement des électrodes a été effectuée en appliquant la procédure décrite dans la section méthodologique de la première expérience.

Détermination de la courbe d'excitabilité

Les sites cérébraux étudiés ont été sélectionnés en tenant compte d'abord et avant tout de la capacité du sujet à maintenir un comportement de base stable relativement exempt de manifestations débilitantes. Comme nous l'avons spécifié précédemment, peu de sites étudiés se sont avérés exempts de telles manifestations.

L'étude du cycle d'excitabilité était effectuée une fois que les fonctions taux/fréquence du site en question avaient été recueillies dans l'expérience de topographie. Rappelons que la fonction taux/fréquence relie le taux d'appuis au levier en fonction du nombre de pulsions/salve. Elle permet de déterminer la fréquence nécessaire pour induire un taux pré-déterminé d'appuis. Dans notre expérience, ce taux-critère a été fixé à 50% ou 75% de l'asymptote (M50 ou M75 respectivement). Le M75 était utilisé lorsque l'asymptote était inférieure à 15 appuis par minute.

On déterminait le nombre de pulsions/salve requis pour maintenir le critère comportemental aux conditions suivantes: pulsion simple (PS) et pulsions pairées aux intervalles CT suivants: 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.5, 1.8, 2.5, 3.0, 5.0 et 10.0 msec. Au cours d'une même séance quotidienne, une évaluation du nombre de pulsions requis à la condition PS était effectuée au début et à la fin de chaque séance et après chaque bloc de quatre intervalles CT consécutifs, pour un total de quatre mesures PS par séance (Exemple: PS, CT, CT, CT, CT, PS, CT, etc...).

La procédure générale était la suivante: l'animal était soumis à 5 séances (1 par jour) comportant des essais d'une minute d'auto-stimulation suivis d'une minute de repos; avant le début de chaque essai, l'expérimentatrice administrait un maximum de trois stimulations

d'amorçage pour indiquer au sujet le début de l'essai: le chronométrage débutait après le premier appui de l'animal sur le levier ou après 30 secondes et deux autres amorçages de l'expérimentatrice; on déterminait ainsi, pour chaque condition expérimentale, le nombre de pulsions requis pour obtenir une performance juste en-dessous et juste au-dessus du taux-critère d'autostimulation équivalent à 50% ou à 75% du taux maximal.

Lors de la première séance, la présentation des intervalles CT était effectuée dans un ordre ascendant, soit de 0.2 à 10.0 msec alors qu'à la deuxième séance, l'ordre de présentation des intervalles CT était inversé. Au cours des trois sessions subséquentes, l'ordre de présentation des intervalles CT était déterminé au hasard. La moyenne des cinq répliques de la courbe d'excitabilité était utilisée pour tracer la courbe finale.

Calcul du pourcentage de l'efficacité

Le calcul de l'efficacité (E) de la pulsion T à chaque intervalle CT a été effectué au moyen de la formule proposée par Yeomans (1975) pour la condition de pulsions C=T:

$$E = \left[\frac{N_{PS}}{N_{CT}} - 1 \right]$$

Dans cette équation, N_{PS} indique le nombre requis de pulsions simples et N_{CT} indique le nombre requis de pulsions pairées à la condition CT concernée. Dans la présente étude cette efficacité a été multipliée par 100 pour être exprimée en pourcentage (E%).

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Au total 29 sites ont été testés chez 10 sujets différents dans les régions suivantes: (1) à la jonction antérieure du diencéphale rostral et du télencéphale, (2) dans le diencéphale central dorso-ventral proprement dit et (3) à la jonction postérieure du diencéphale et du mésencéphale.

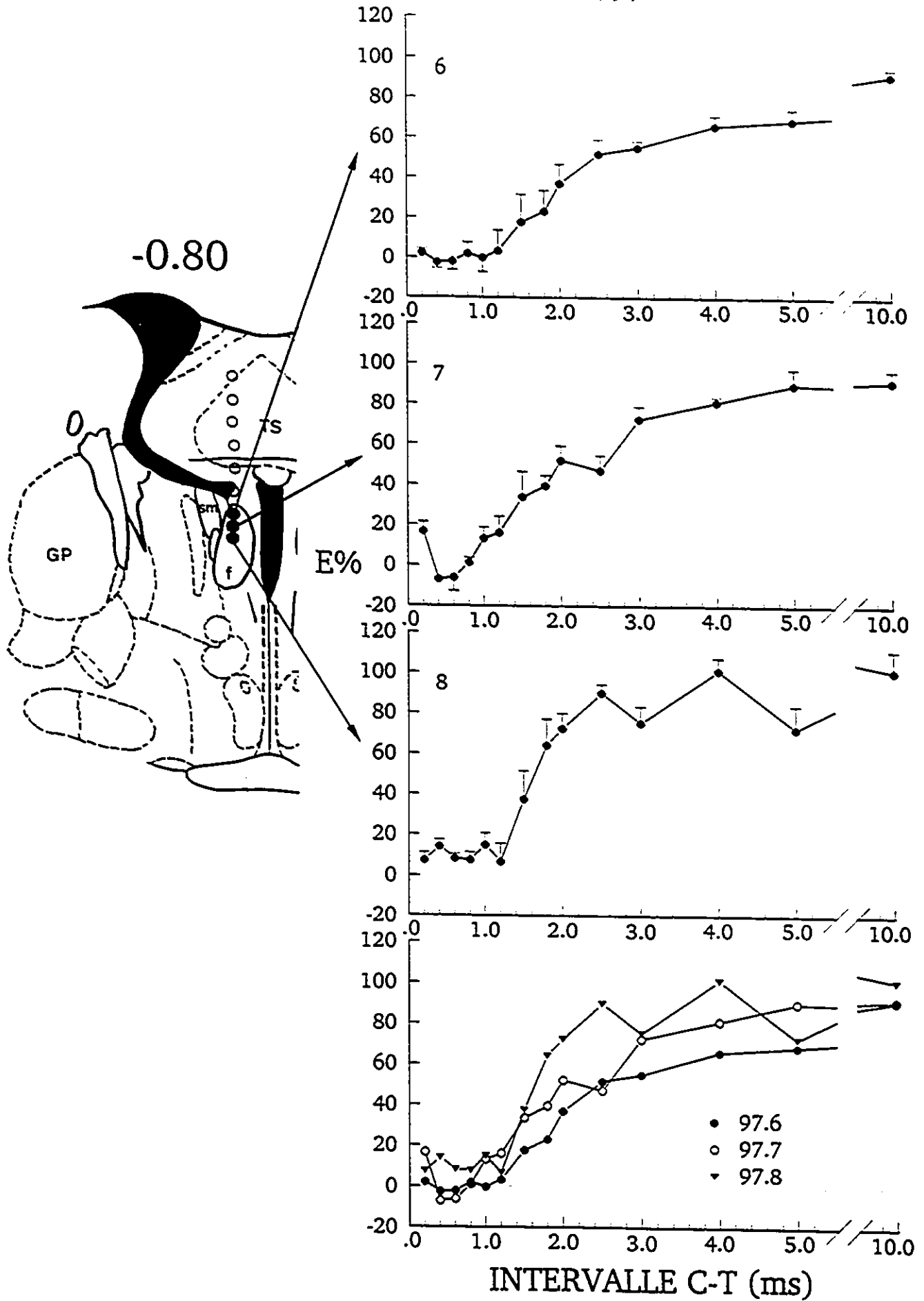
Le diencéphale rostral

La localisation des sites cérébraux testés chez le sujet S97 est présentée à la Figure 39. L'électrode était implantée à 0.80 mm postérieurement au bregma. Le pourcentage de l'efficacité de la pulsion T (E%) en fonction de l'intervalle CT a été déterminé à trois sites situés dans le fornix. Les données sont représentées à la droite de la figure. Le numéro de chaque site testé est indiqué à la partie supérieure gauche de chaque graphique. L'intensité des pulsions C et T était de 200 μ A. Sur certains graphiques, la valeur CC posée au-dessus de la courbe représente l'intervalle qui sépare les deux pulsions C dans la condition C-T maximale tandis que la valeur du PS correspond à la condition de pulsion simple C exprimée en millisecondes.

De manière générale, on remarque une efficacité quasi nulle aux intervalles CT très courts, indiquant un état réfractaire absolu. Le phénomène d'addition latente, normalement observable aux intervalles les plus courts, n'est décelable qu'au site 7, situé au milieu, indiquant que le substrat nerveux du renforcement est relativement restreint. La remontée progressive de l'efficacité indique que le substrat neuronal est probablement formé d'une population d'éléments hétérogènes. Au site 6, la pulsion T n'atteint sa pleine efficacité qu'entre 6 et 10 msec. Ces résultats rappellent ceux de Schenck et Shizgal (1982) qui ont montré que, dans la région du cortex pré-frontal, l'étendue du recouvrement des neurones d'autostimulation se situe entre 1.5 et 6 msec. Bielajew et Fouriezos (1985) ont également trouvé des valeurs similaires de recouvrement (1.0 à 10.0 msec) pour les neurones du renforcement du noyau thalamique médiodorsal.

Figure 39: Pourcentage d'efficacité (E%) des pulsions T en fonction des intervalles CT. Résultats obtenus aux sites 6, 7 et 8 chez le sujet S97. La localisation des sites est représentée sur la coupe coronale apparaissant à gauche des graphiques. Les trois courbes d'excitabilité sont comparées dans le graphique en bas de page.

S97



Le premier site testé chez le sujet S97 (site 6) était situé à la limite dorsale du fornix. On observe un très modeste effet d'addition latente à 0.2 msec suivi d'une efficacité nulle jusqu'à 1.2 msec. L'efficacité augmente relativement vite de 1.2 à 2.4 msec et ensuite plus lentement jusqu'au CT de 10 msec. Le point d'inflexion de la courbe (1.2 msec) ainsi que l'intervalle de remontée indiquent que dans cette région limbique les neurones du renforcement sont plus lents que dans la région du faisceau median télencéphalique où les périodes réfractaires présentent des intervalles de remontée entre 0.4 et 1.5 msec (Bielajew et al., 1981; Bielajew, & Shizgal, 1982; Milaressis, & Rompré, 1980; Rompré, & Milaressis, 1980; Schenk, & Shizgal, 1982; Skelton, & Shizgal, 1980; Yeomans, 1975).

Au site 7, 0.16 mm en dessous du site 6, la courbe d'excitabilité montre un effet d'addition latente plus substantiel explicable peut-être par la proximité de la stria médullaris ou par l'implication d'une couche subliminaire appartenant aux sites 6 et 8. De plus, le point d'inflexion, indiquant la sortie de la période réfractaire absolue des neurones les plus excitables s'effectue dès 0.8 msec. L'efficacité atteint un plafond court à 2.0 msec ($E =$ approximativement 50%), avant de poursuivre une lente remontée jusqu'à 10.0 msec ($E =$ 91%). La remontée par escalier laisse entrevoir, sans le démontrer, la présence de deux sous-populations neuronales distinctes: une population à recouvrement rapide (entre 1.0 et 2.0) msec et une deuxième plus lente (entre 2.5 et 5 msec). La présence possible de sous-populations neuronales a aussi été signalée par Rompré et Milaressis (1987) au niveau mésencéphalique.

Au site 8, situé 0.16 mm plus ventralement, aucun effet d'addition latente n'est observé. Cette courbe présente essentiellement les mêmes caractéristiques que celle obtenue au site 6, sauf

que l'efficacité de la pulsion T augmente plus rapidement ce qui s'exprime par la pente plus abrupte (entre 1.2 msec et 2.4 msec, $E = 90\%$). Au CT 4.0 msec, le recouvrement est complété ($E = 101\%$), indiquant que la totalité des neurones sont sortis de leur phase réfractaire.

En somme, les résultats obtenus dans le fornix, démontrent, qu'à l'intérieur de ce noyau, la population neuronale peut varier légèrement d'un site à l'autre. Néanmoins certaines constantes apparaissent à travers les trois sites: addition latente modeste ou inexistante, recouvrement plus tardif que dans le faisceau médian télencéphalique, hétérogénéité possible de la population neuronale.

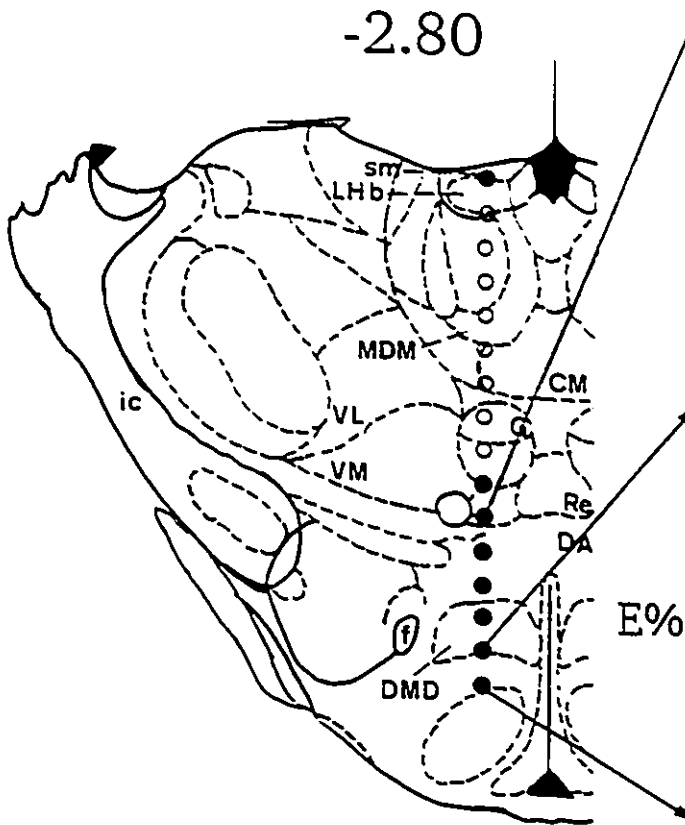
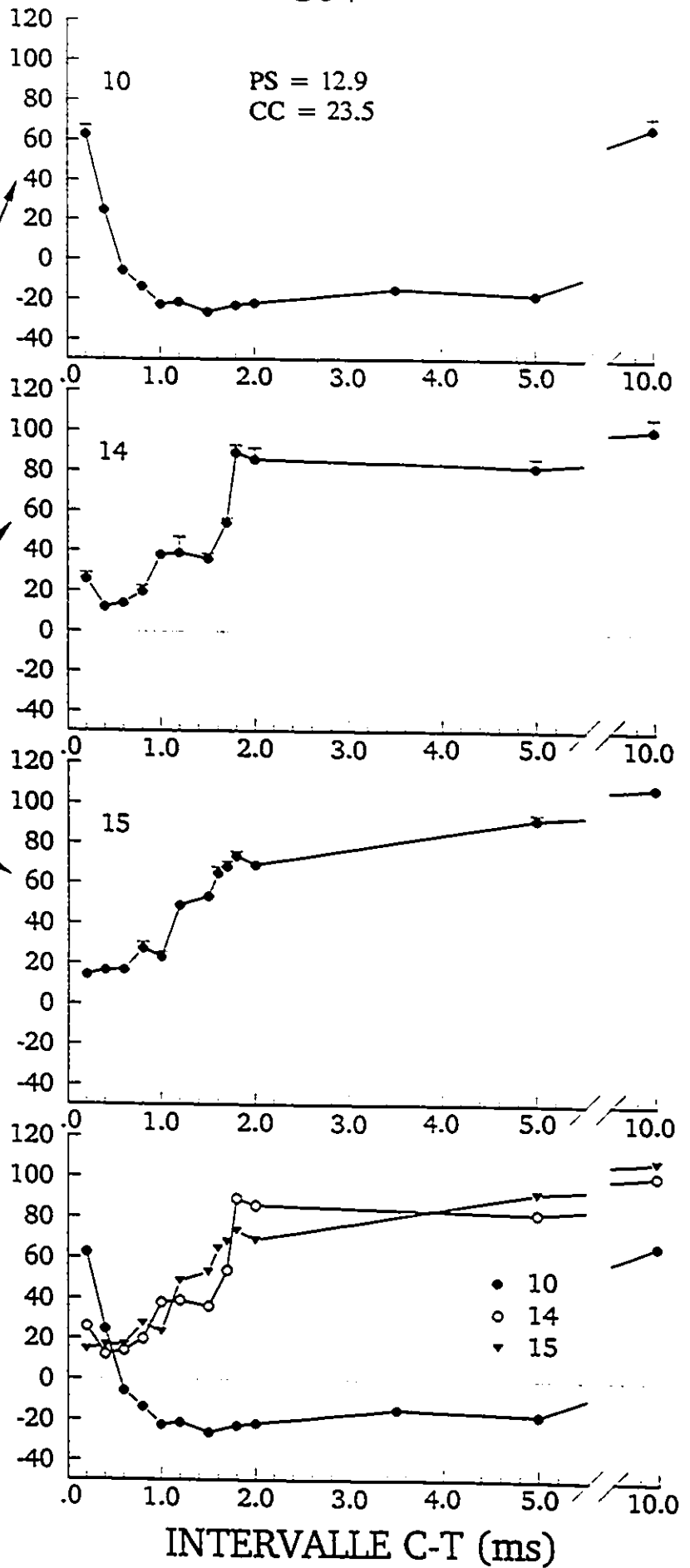
Le diencephale central

La localisation des sites ainsi que les courbes d'excitabilité respectives du sujet S64 sont présentées à la Figure 40. L'électrode était implantée dans le diencephale central, 2.80 mm postérieurement au bregma. Trois sites nerveux ont été testés: le premier situé dans le noyau réunis, un autre à la limite ventrale du noyau hypothalamique dorsomédian et le dernier à la limite supérieure du noyau hypothalamique ventromédian. Les courbes d'excitabilité sont illustrées sur les graphiques de droite. L'intensité des pulsions C et T était de 200 μA .

A la différence du sujet S97, une des trois courbes d'excitabilité recueillie n'est pas conforme aux variations théoriques du cycle d'excitabilité d'un faisceau de fibres nerveuses ou, si elle l'est, les périodes réfractaires doivent être exceptionnellement longues. La courbe du site 10 semble indiquer la présence d'un phénomène d'addition latente prononcé (à 0.2 et à 0.4 msec, $E\%$ de 67 & 25% respectivement). La grande efficacité de la pulsion T à l'intervalle CT

Figure 40: Pourcentage d'efficacité (E%) des pulsions T en fonction des intervalles CT. Résultats obtenus aux sites 10, 14 et 15 du sujet S64. La localisation des sites est représentée sur la coupe coronale apparaissant à gauche des graphiques. Les trois courbes d'excitabilité sont comparées dans le graphique en bas de page.

S64



le plus court pourrait s'expliquer par la présence d'une forte population neuronale dans la zone d'efficacité subliminaire de la pulsion C, à savoir le faisceau mammillothalamique limitrophe. Cependant, la courbe d'excitabilité ne montre pas de recouvrement au moins jusqu'à 5.0 msec. Enfin, un recouvrement partiel est noté à 10 msec (66%). Si cette courbe reflète vraiment un cycle d'excitabilité neuronal, on devra conclure que ce cycle est très différent de celui déjà mesuré pour les neurones d'autostimulation. Faull et Mehler (1985) rapportent que les cellules de la partie dorsolatérale de la moitié rostrale du noyau réunis (proche du site étudié) sont constituées de très petites cellules, probablement d'origine hypothalamique. Il est également plausible d'avancer que l'électrode active simultanément une deuxième population neuronale dont l'influx a un effet inhibiteur sur les neurones post-synaptiques du renforcement. Nous reviendrons plus loin sur cette hypothèse.

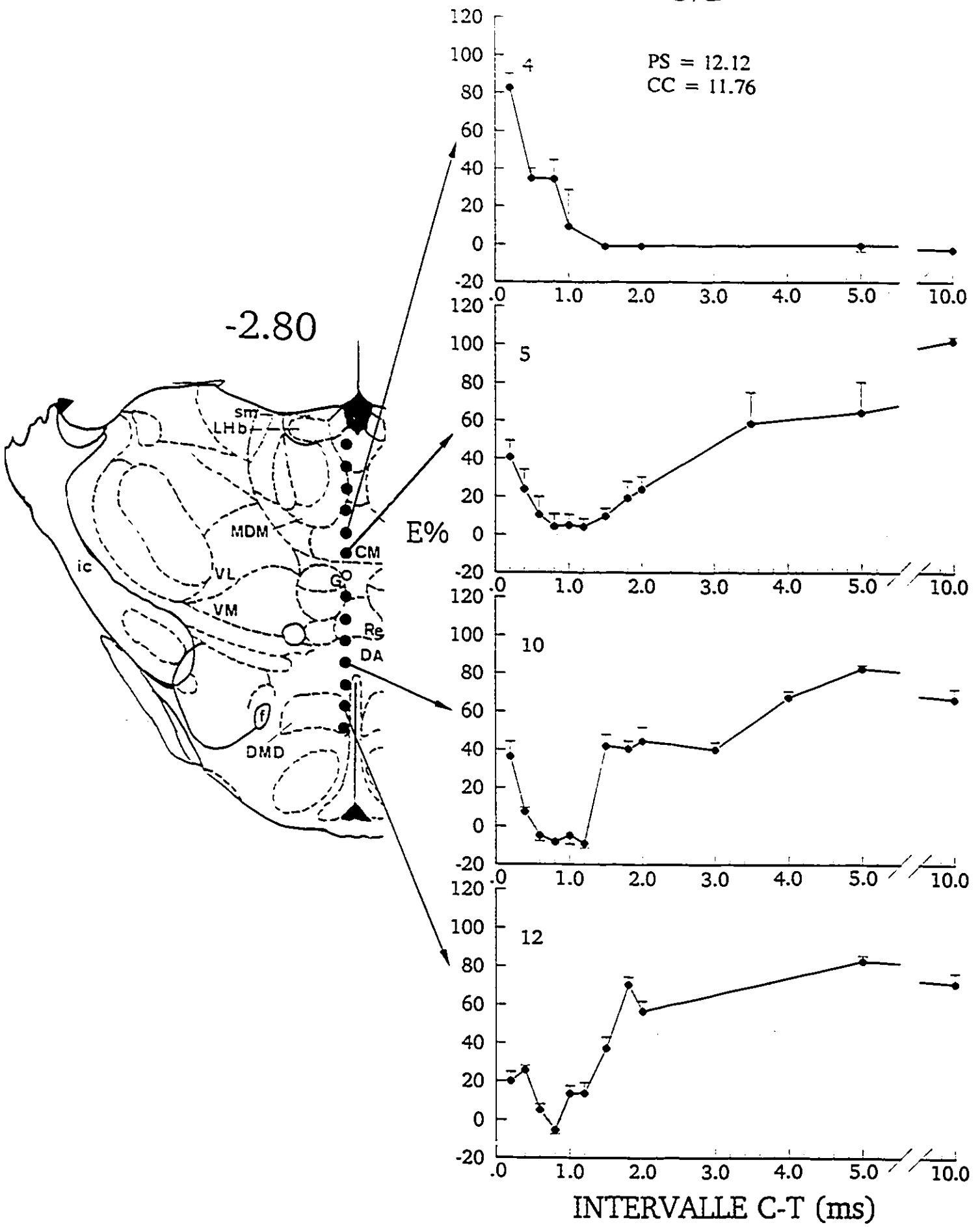
Le second site testé (site 14) était localisé à la limite inférieure du noyau hypothalamique dorsomédian, à 1.28 mm plus bas que le site 10. Un effet modeste de sommation latente est observé à l'intervalle CT le plus court. Une première remontée s'amorce à partir de 0.6 msec, suivie d'un court plateau aux CT compris entre 1.0 et 1.6 msec. Ce plateau est suivi par une remontée rapide sur un intervalle de 0.2 msec.

Le site 15 était situé ventralement, à la limite dorsale du noyau hypothalamique ventromédian. On observe peu d'addition latente. Un faible recouvrement par étapes est noté à partir de 0.8 msec suivi d'un recouvrement plus lent entre 1.8 et 10 msec.

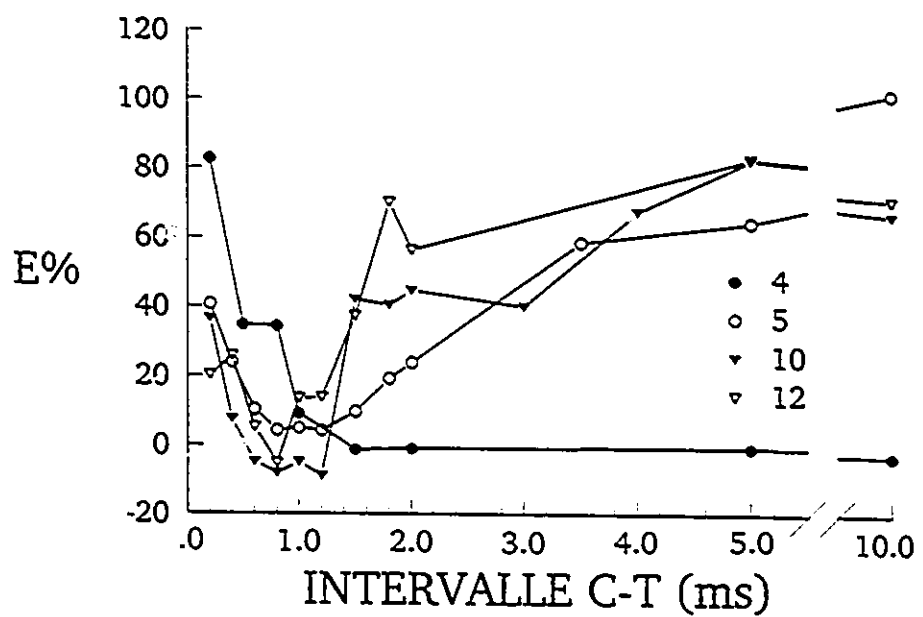
La localisation des quatre sites testés chez le sujet S72 est présentée à la Figure 41 A & 41 B. Les courbes d'excitabilité obtenues à chacun des sites sont illustrées sur les graphiques de droite. L'électrode était implantée au même niveau antéro-postérieur que celle du sujet S64

Figure 41: A) Pourcentage d'efficacité (E%) des pulsions T en fonction des intervalles CT. Résultats obtenus aux sites 4, 5, 10 et 12 du sujet S72.

B) Comparaison entre les courbes d'excitabilité des sites 4, 5, 10 et 12 du sujet S72. La localisation des sites est représentée sur la coupe coronale apparaissant à gauche des graphiques.



S72



mais plus médialement, près de la ligne inter-hémisphérique.

Le premier site testé (site 4) était situé dans le noyau thalamique centromédian. La courbe d'excitabilité présente les caractéristiques inusitées observées au site 10 chez le sujet S64, à savoir un effet d'addition latente très élevé, suivi d'une phase réfractaire présumée s'étalant sur au moins 10.0 msec. La présence de cette forte sommation latente pourrait s'expliquer par la proximité d'une forte population de neurones du renforcement près du point testé. Selon une de nos hypothèses, c'est à ce niveau antéro-postérieur qu'une grande partie des neurones du renforcement effectueraient une remontée des régions hypothalamiques ventrales vers les régions thalamiques dorsales. La valeur d'efficacité à la condition CT = 10.0 msec s'explique manifestement par une erreur de procédure. La période seuil de pulsion aux conditions CT de 2.0 et 5.0 msec avait été estimée approximativement 12.0 msec; compte-tenu de la période seuil de la condition PS (12.12 msec), l'efficacité de T, telle qu'illustrée sur le graphique, était proche de zéro. L'erreur a consisté à avoir, par la suite, testé un intervalle de 10.0 msec (en gardant la période CC à 12.0 msec), ce qui revenait en fait à retester une condition très similaire à celle de CT 2.0 msec.

La courbe d'excitabilité du site 5 a été recueillie, elle aussi, dans le noyau centromédian mais à 0.32 mm plus ventralement. Aux intervalles CT courts (0.2 à 0.6 msec), on observe une phase d'addition latente relativement importante, suivie d'une remontée tardive et sans étape, à partir de 1.5 msec. À 10 msec, l'efficacité de T atteint 100%.

Le troisième site testé (site 10) est situé ventralement au centre de l'aire hypothalamique dorsale. On observe une phase de sommation latente relativement importante suivie d'un premier recouvrement soudain à 1.5 msec qui plafonne pendant 1.5 msec avant de reprendre une remontée jusqu'à 5.0 msec. A noter également l'absence d'un recouvrement total et une légère baisse d'efficacité à 10.0 msec.

Le dernier site testé (site 12) était situé ventralement dans la partie dorso-médiane du noyau hypothalamique ventromédian. L'allure de cette courbe rappelle celle du sujet S64 (site 14) recueillie dans le même noyau. Elle débute par une sommation latente de faible intensité suivie d'une légère remontée à 1.0 msec et d'un bref plateau entre 1.0 et 1.2 msec. À 1.8 msec

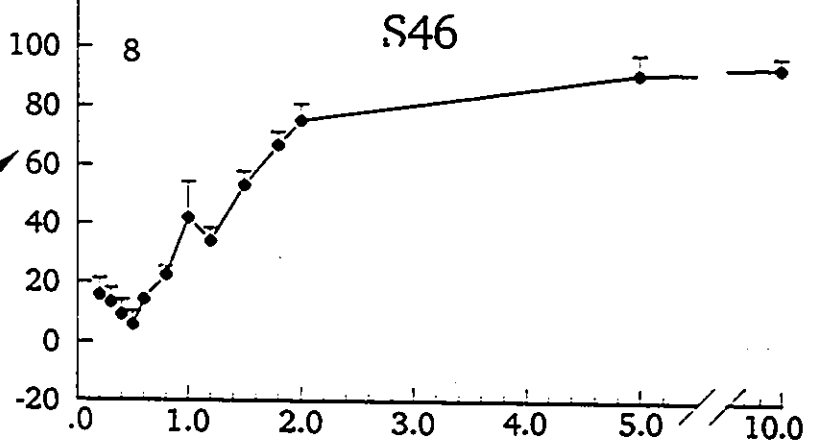
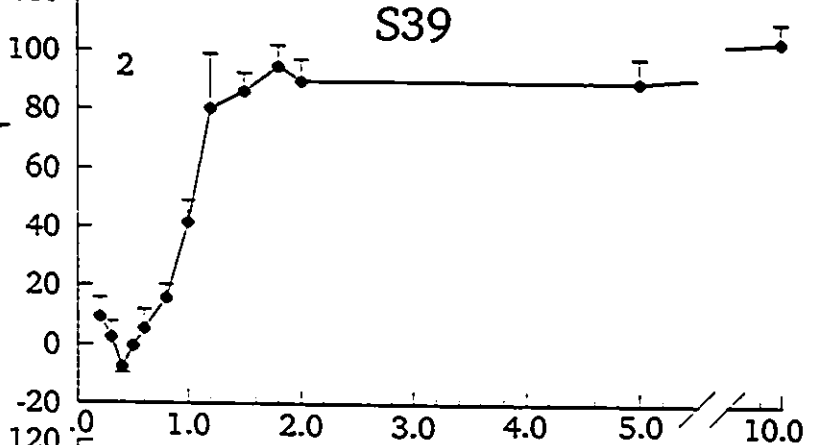
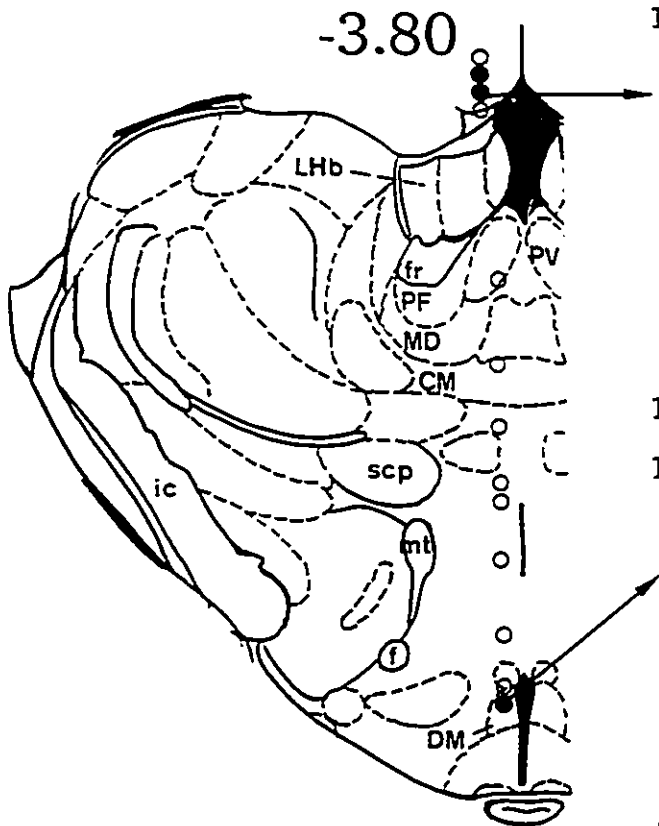
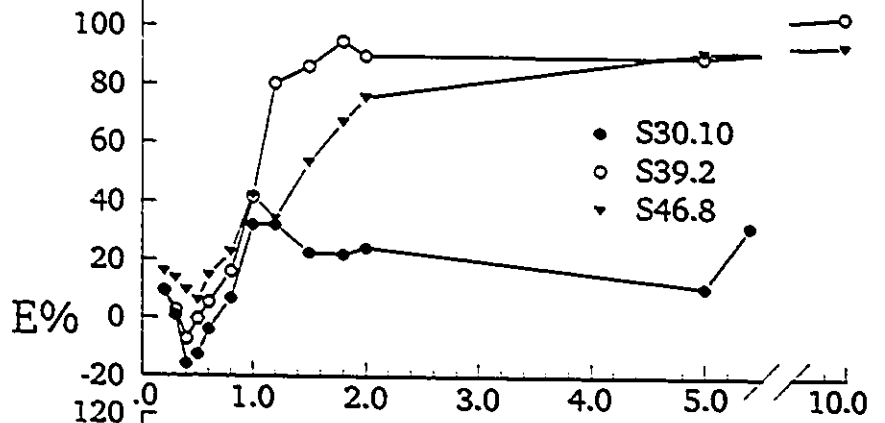
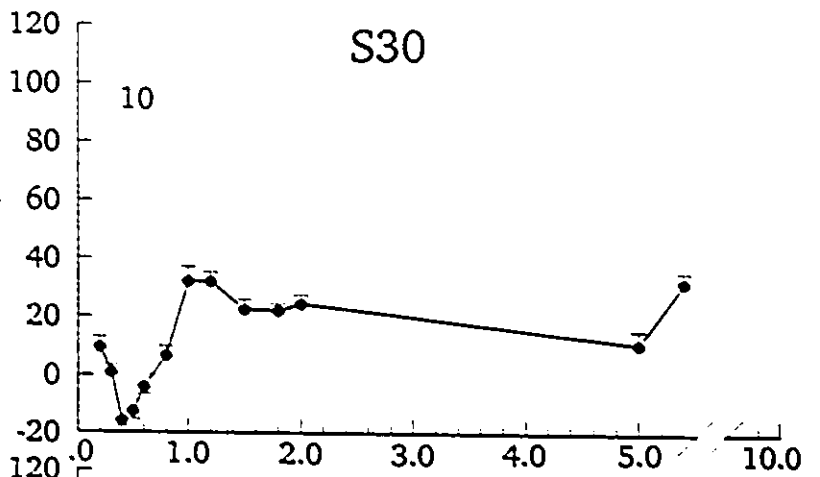
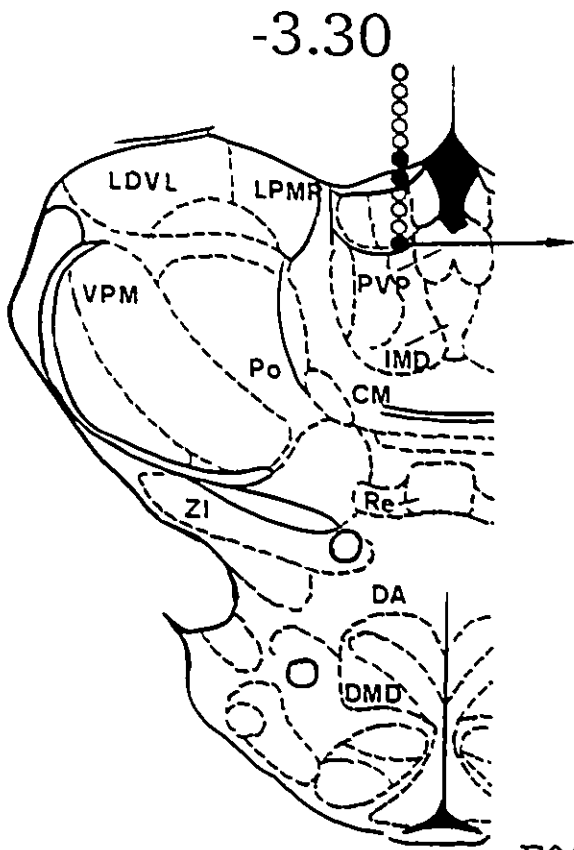
L'électrode du sujet S30 était implantée à 3.30 mm postérieurement au bregma tandis que celles des sujets 39 et 46 étaient implantées 0.5 mm plus en arrière. Les trois électrodes étaient situées latéralement par rapport à la suture sagittale entre 0.3 et 0.6 mm. Un des trois sites testés était situé dans l'hippocampe (sujet S39), un deuxième dans le noyau épithalamique de l'habénula latérale (sujet S30) alors que le troisième était placé dans la partie caudale du noyau hypothalamique dorsomédian (sujet S46).

La courbe d'excitabilité du sujet S30 (site 10) présente une faible addition latente à 0.2 msec, suivie d'une efficacité négative entre 0.3 et 0.6 msec. Un recouvrement rapide s'effectue entre 0.8 et 1.2 msec sans que, toutefois, l'efficacité de la pulsion T n'atteigne plus de 32%, même à 10 msec. L'efficacité négative peut suggérer une erreur dans l'estimation de la condition PS. Il est toutefois difficile d'expliquer le faible taux de recouvrement aux CT longs, uniquement par cette erreur.

La courbe d'excitabilité du sujet S39 (site 2) présente également une faible addition latente, suivie d'une phase réfractaire très brève (0.3 à 0.5 msec). Un recouvrement rapide s'effectue à partir de 0.6 msec et se poursuit jusqu'à 1.8 msec où la pulsion T atteint déjà son efficacité maximale.

La courbe du sujet S46 (site 8) a été recueillie dans la partie caudale du noyau hypothalamique dorsomédian. Après une légère sommation latente de courte durée (0.4 msec), le recouvrement débute à 0.6 msec et se poursuit lentement jusqu'à 2.0 msec où elle atteint une valeur presque maximale. Entre 5.0 et 10.0 msec l'efficacité de la pulsion T varie peu. La

Figure 42: Pourcentage d'efficacité (E%) des pulsions T en fonction des intervalles CT. Résultats obtenus aux sites 10, 2 et 8 chez les sujets 30, 39 et 46 respectivement. La localisation des sites est représentée sur la coupe coronale apparaissant à gauche des graphiques. Les trois courbes d'excitabilité sont comparées dans le deuxième graphique en haut de la page.



INTERVALLE C-T (ms)

courbe du sujet S46 présente plusieurs similarités avec celles des sujets 64 (site 14) et 72 (site 12), toutes recueillies dans le noyau hypothalamique dorsomédian. La Figure 43 présente les courbes comparatives de ces trois sujets. On note une similarité marquée concernant le point de recouvrement initial ainsi que la vitesse de recouvrement subséquente.

Le diencephale caudal

Deux courbes d'excitabilité ont été recueillies dans le diencephale postérieur ventral chez le sujet S79, à -4.52 du bregma. Elles sont présentées à la Figure 44. Les sites testés étaient situés sur la ligne médiane. Le site le plus dorsal (site 16) correspond à la partie médio-dorsale du noyau mammillothalamique médian tandis que le site 17, est situé 0.32 mm plus bas, au centre du noyau mammillothalamique médian. Les deux courbes présentent des caractéristiques très similaires notamment une addition latente relativement modeste, un début de recouvrement entre 0.6 et 0.8 msec, un plateau court entre 1.2 et 1.5 msec suivi enfin d'un deuxième recouvrement de 1.5 à 2.0 msec.

Les données du sujet S26 sont présentées à la Figures 45. L'électrode était implantée à la limite postérieure du diencephale, 4.80 en arrière du bregma. Le premier site testé (site 15) était situé à la frontière du noyau magnocellulaire de la commissure postérieure et du faisceau tegmental central dorsal. La courbe d'excitabilité a été obtenue avec des pulsions C et T égales (200 μ A) et inégales (C=200 μ A, T= 143 μ A). C'est la formule de Bielajew et Shizgal (1982), équivalente à la formule de Yeomans pour les pulsions d'amplitude inégale, qui a été utilisée pour calculer l'efficacité de la pulsion T dans la condition C > T. Dans cette formule:

$$E = \left[\frac{N_{SP_i}}{N_{CT}} - 1 \right] + \left[\frac{N_{SP_i}}{N_{PS_i}} \right]$$

E, qui a été multiplié par 100 pour être exprimé en pourcentage (E%), représente l'efficacité de la stimulation des pulsions pairées; N_{rsr} indique le nombre requis de pulsions simples le plus faible, N_{rs} le nombre requis de pulsions simples le plus élevé et N_{CT} le nombre requis de pulsions pairées à la condition CT concernée.

Tel que démontré par plusieurs chercheurs (Rompré, & Miliaressis, 1987; Yeomans, 1975, 1979), la condition $C > T$ réduit l'addition latente et permet de révéler, avec une plus grande résolution, le premier point de recouvrement. En effet, dans la condition $C = T$, un recouvrement est trouvé à 0.6 msec alors que ce point apparaît 0.1 msec plus tôt dans la condition $C > T$. Cependant, dans aucune des conditions testées, le recouvrement neuronal n'est

Figure 43: Comparaison entre les courbes d'excitabilité des sujets 46 (site 8), 64 (site 14) et 72 (site 12), toutes recueillies dans le noyau hypothalamique dorsomédian.

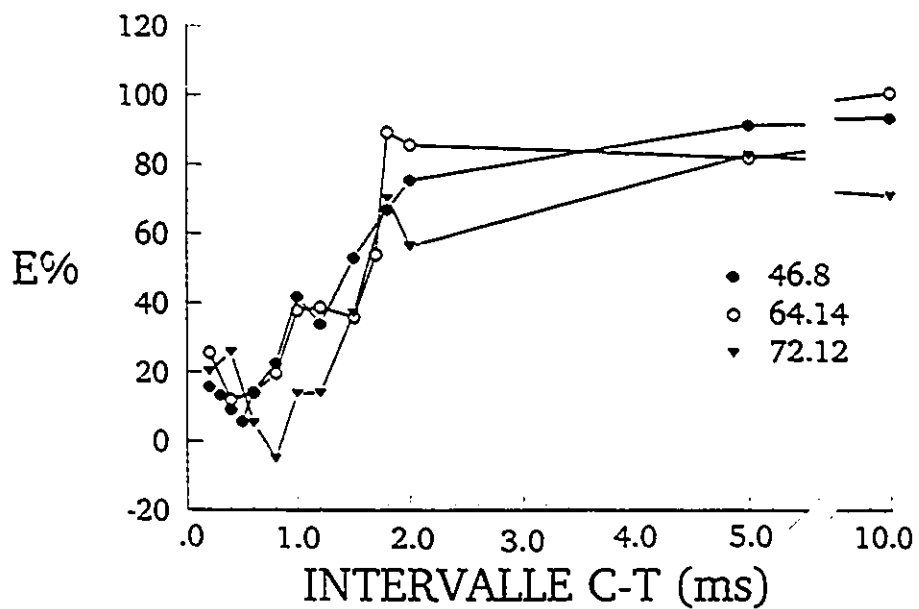
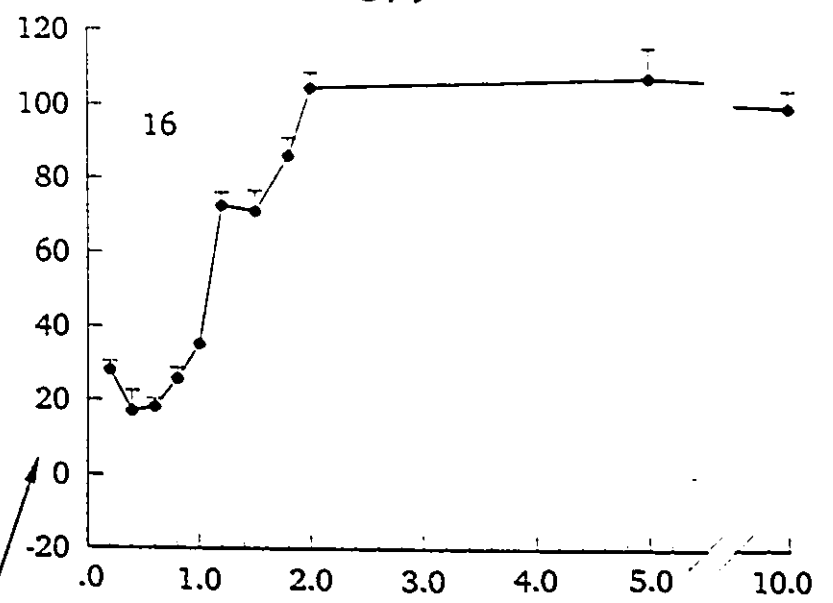
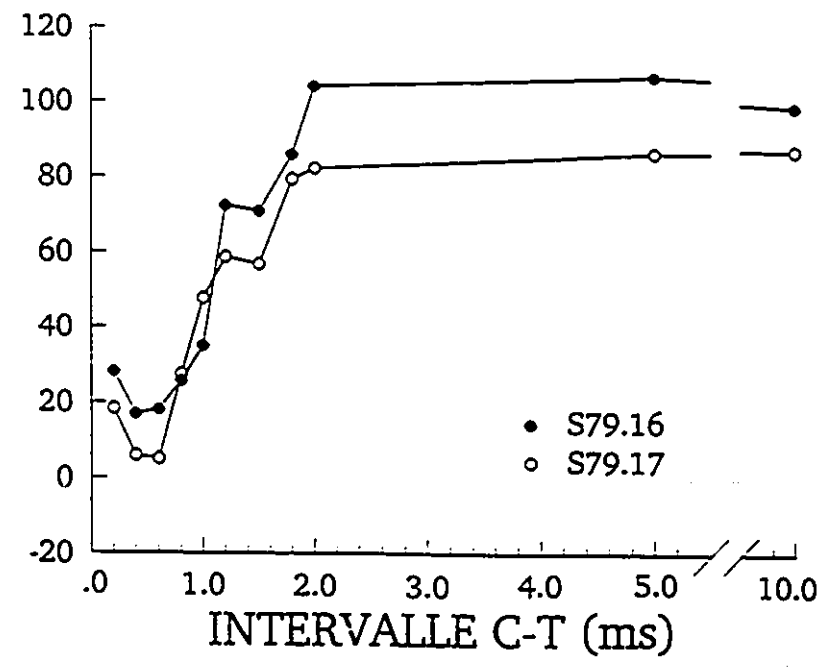
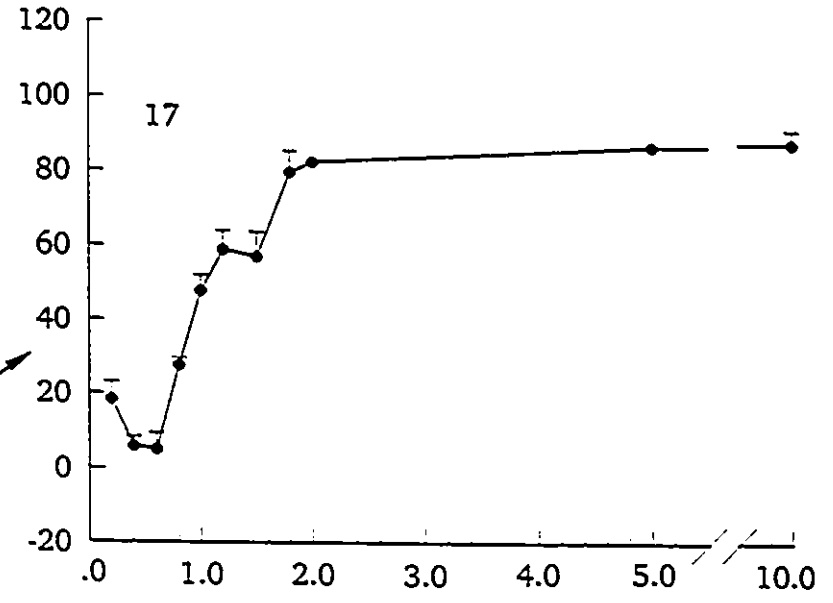
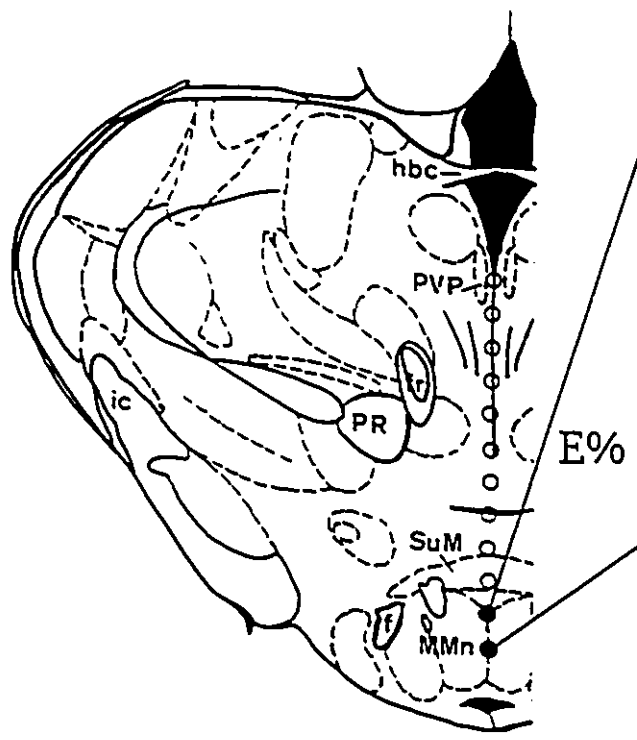


Figure 44: Pourcentage d'efficacité (E%) des pulsions T en fonction des intervalles CT. Résultats obtenus aux sites 16 et 17 chez le sujet S79. La localisation des sites est représentée sur la coupe coronale apparaissant à gauche des graphiques. Les deux courbes d'excitabilité sont comparées dans le graphique en bas de page.

S79



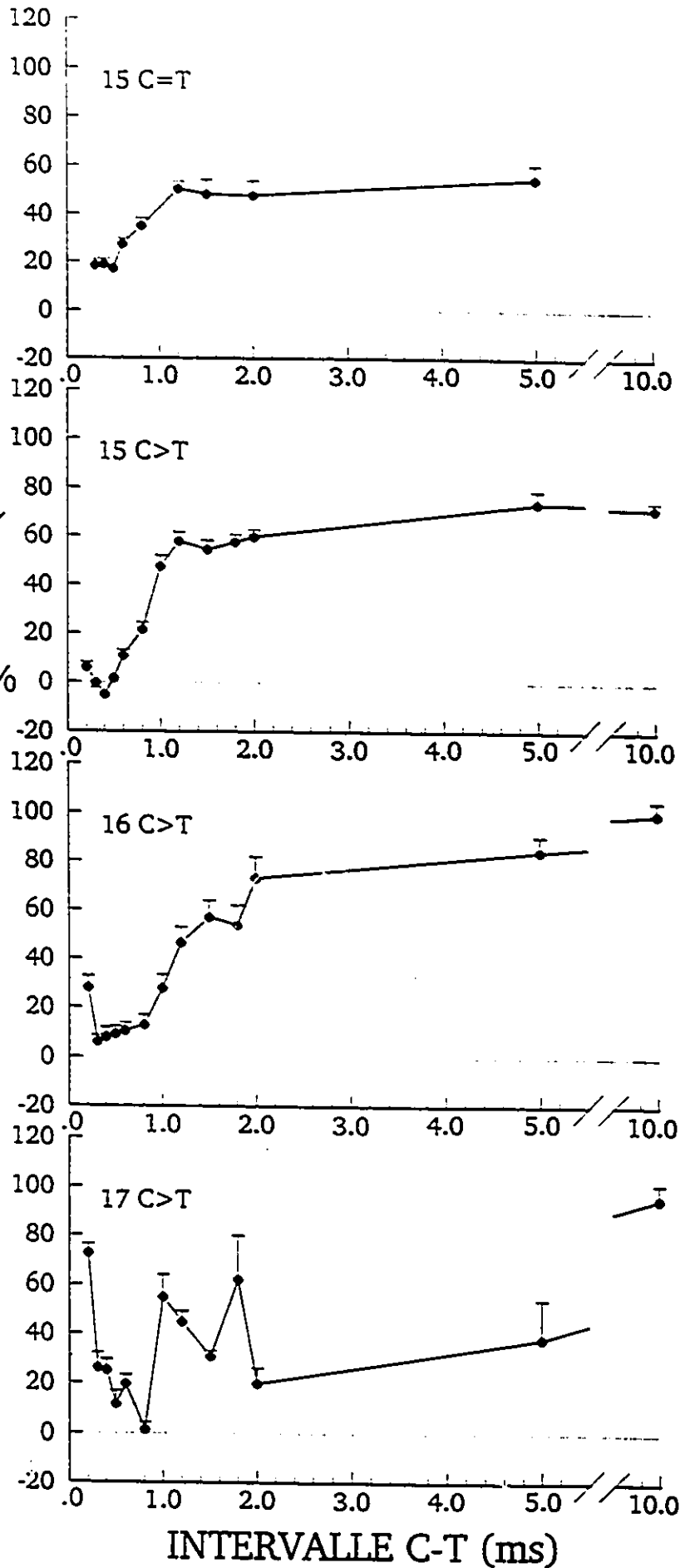
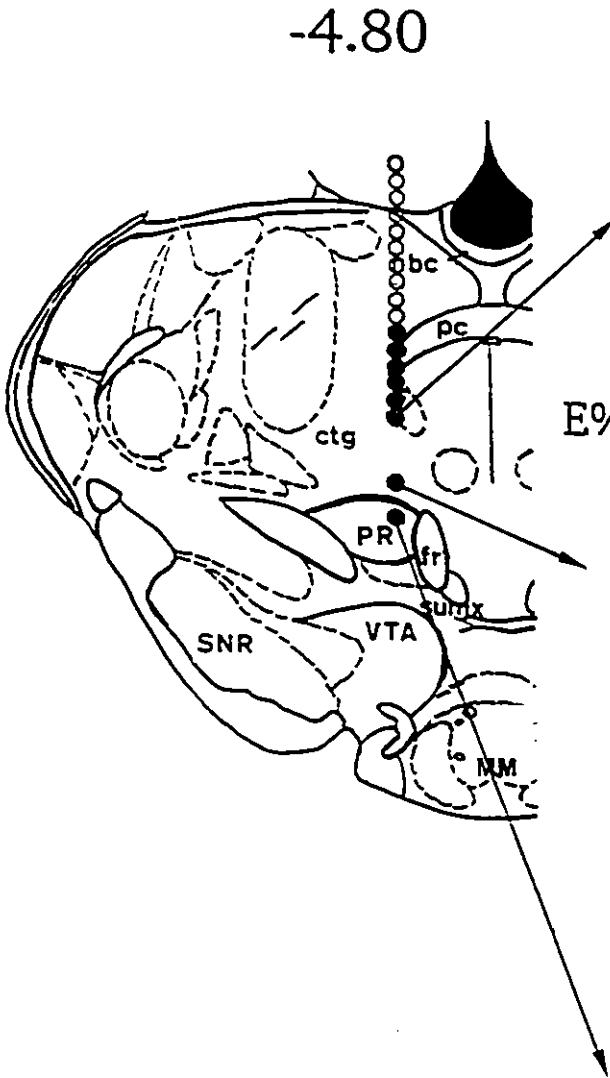
-4.52



● S79.16
○ S79.17

INTERVALLE C-T (ms)

Figure 45: Pourcentage d'efficacité (E%) des pulsions T en fonction des intervalles CT. Résultats obtenus au site 15 chez le sujet S26 dans deux conditions différentes soit a) $C=T=200 \mu A$ et b) $C>T$, où $C=200 \mu A$ et $T=143 \mu A$ et aux sites 16 et 17 à $C>T$. La localisation des sites est représentée sur la coupe coronale apparaissant à gauche des graphiques.



total sauf que la pulsion T atteint une plus grande efficacité dans la condition $C > T$.

Les courbes d'excitabilité des sites 16 et 17 ont été effectuées avec des pulsions C 1.43 fois supérieures aux pulsions T. Le site 16 était situé dans le faisceau tegmental central ventral à environ 0.32 mm au-dessus de l'aire prérubrale. Une addition latente relativement importante est présente au CT le plus court. Suit la phase de recouvrement lent jusqu'à 0.8 msec. A partir de 1.0 msec le recouvrement s'effectue rapidement pour atteindre un palier entre 1.5 et 1.8 msec. C'est seulement à 10.0 msec que la pulsion T atteint sa pleine efficacité ($E = 100\%$).

Le site 17 était situé dans le noyau de l'aire prérubrale, limitrophe au faisceau rétroflexus. La courbe correspondante présente un ensemble marqué d'irrégularités. Ces irrégularités pourraient être explicables par le fait que la stimulation était accompagnée de nombreuses manifestations aversives telles que cris, mastication, grincement de dents, frayeur et catatonie. La courbe débute par une addition latente remarquablement élevée et prolongée qui pourrait s'expliquer par la proximité du faisceau rétroflexus qui transporte vraisemblablement les fibres du renforcement reliant la région habénulaire au raphé dorsal. A signaler aussi que la région entourant l'aire prérubrale comprend l'aire tegmentale ventrale et la décussation supramammillaire, deux régions denses en neurones du renforcement.

Les courbes d'excitabilité obtenues aux sites 10, 11, 12 et 13 chez le sujet S104 sont présentées à la Figure 46 A & 46 B. L'électrode du sujet S104 était implantée sur la ligne inter-hémisphérique. La courbe du site 10 a été obtenue dans le faisceau tegmental central ventral, au même niveau que le faisceau rétroflexus, à mi-chemin entre la ligne du troisième ventricule et la décussation supramammillaire. Cette courbe, effectuée avec des pulsions C et T d'égale intensité ($200 \mu A$), n'est pas sans rappeler celle du sujet S26 (site 16) (voir Figure 46 C). Une

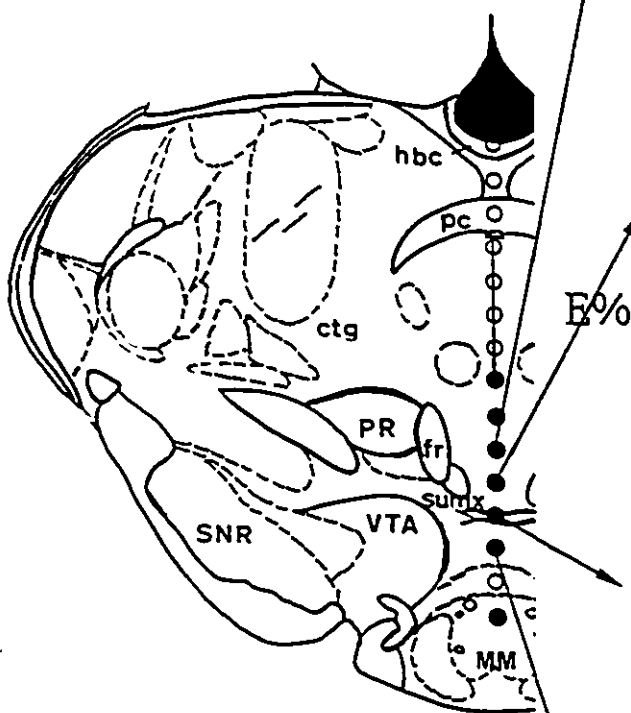
Figure 46: A) Pourcentage d'efficacité (E%) des pulsions T en fonction des intervalles CT. Résultats obtenus aux sites 10, 11, 12 et 13 chez le sujet S104. La localisation des sites est représentée sur la coupe coronale apparaissant à gauche des graphiques.

B) Comparaison entre les courbes d'excitabilité obtenus aux sites 10, 11, 12 et 13 du sujet S104.

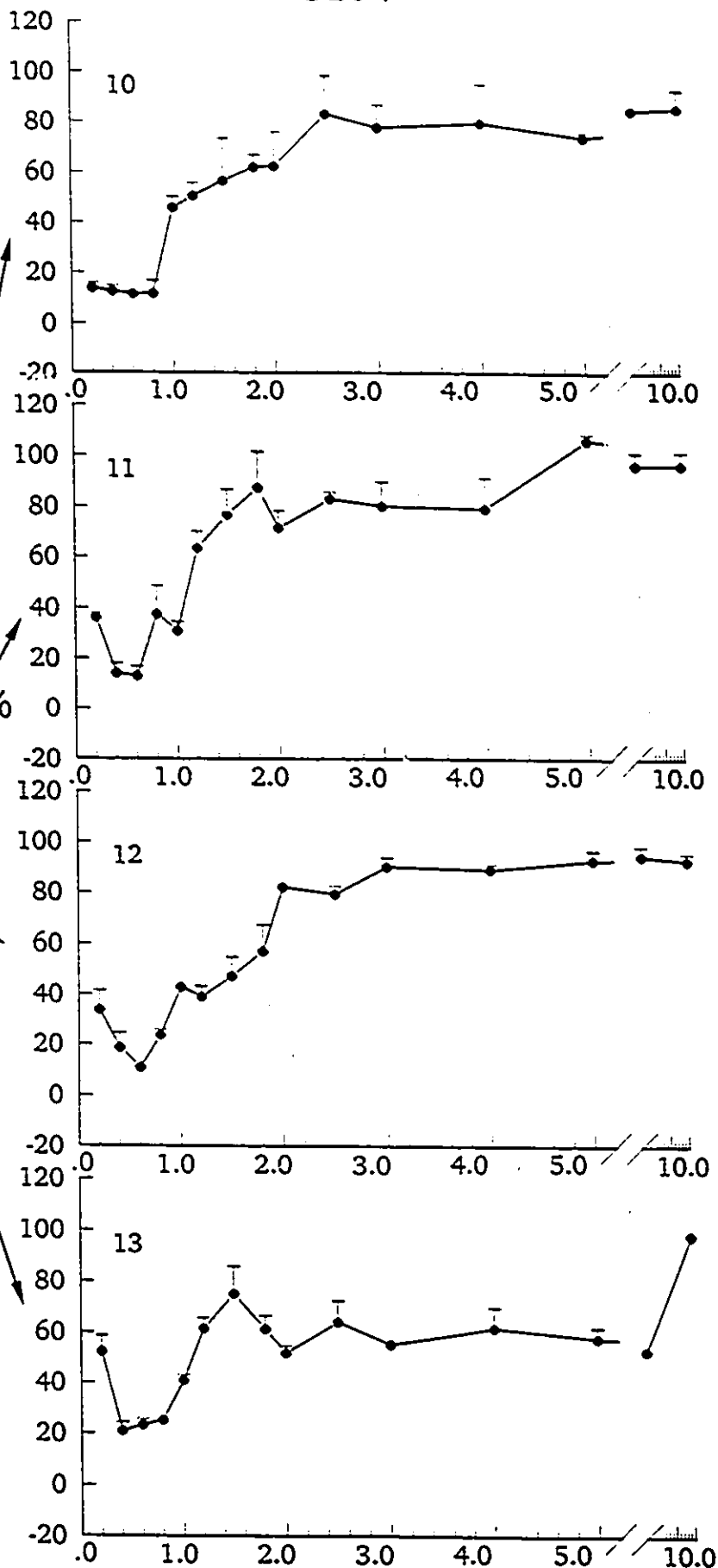
C) Comparaison entre les courbes du sujet S26 (site 16) et 104 (site 10), toutes deux recueillies dans le faisceau tegmental central.

S104

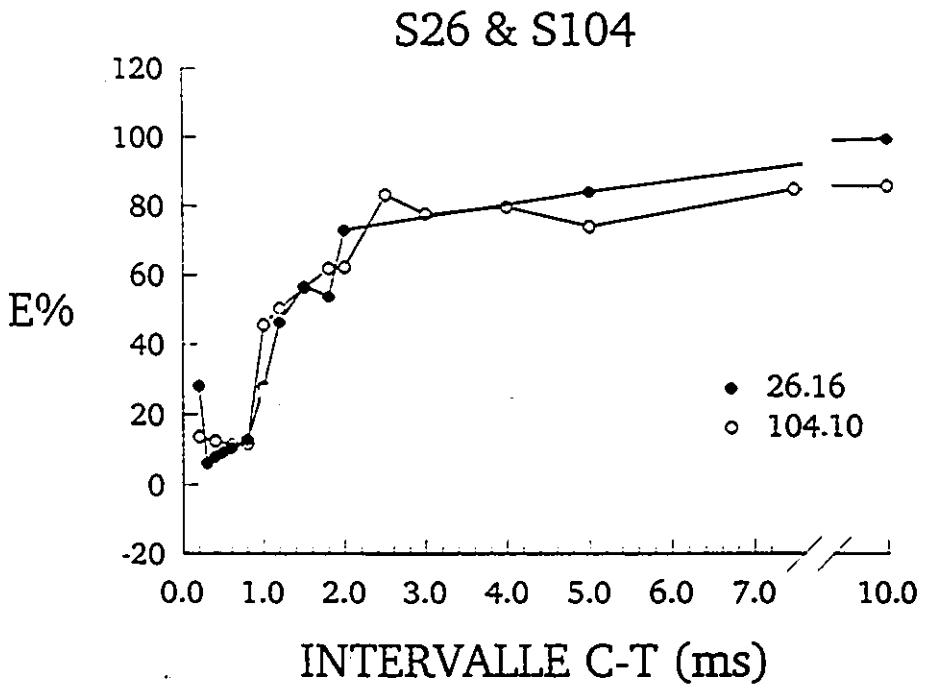
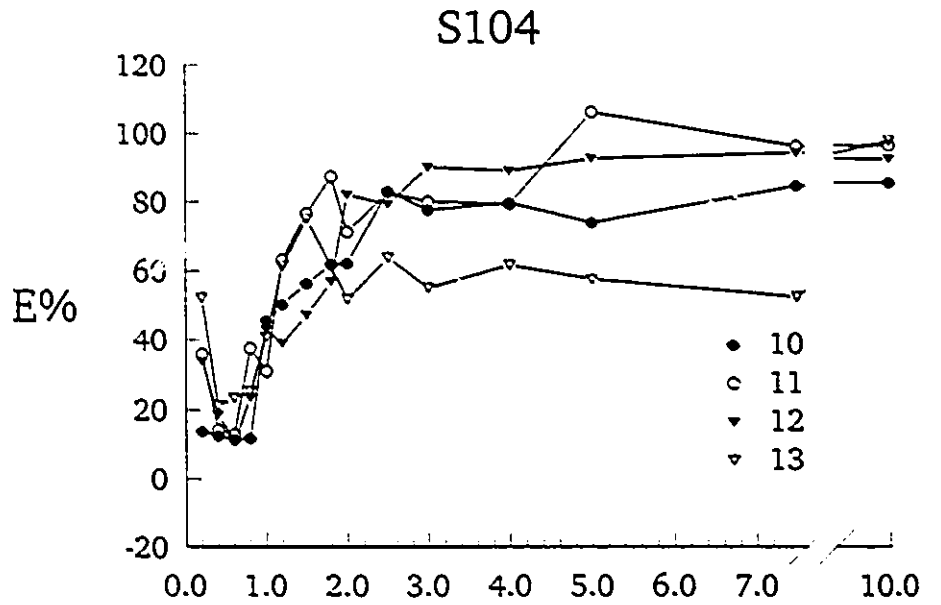
-4.80



E%



INTERVALLE (C-T)



légère addition latente est visible aux intervalles CT les plus courts (0.2 à 0.8 msec). On note en premier une remontée rapide entre 0.8 et 1.0 msec suivie par une remontée plus lente jusqu'à 2.5 msec. On n'observe pas de recouvrement total, car à 10.0 msec seulement 86% de l'efficacité de T est atteinte.

La courbe du site 11, obtenue à 0.32 mm plus bas, juste au-dessus de la décussation supramammillaire, met en évidence une addition latente relativement importante à 0.2 msec. La proximité du faisceau rétroflexus, de l'aire tegmentale ventrale et de la décussation supramammillaire pourrait expliquer le niveau relativement important de cette addition latente. Le recouvrement s'amorce à 0.8 msec et se poursuit jusqu'à 1.8 msec. À 5.0 msec, l'efficacité de la pulsion T dépasse légèrement le niveau de 100%.

La courbe d'excitabilité du site 12, recueillie au coeur même de la décussation supramammillaire, est, en gros, similaire à celle du site précédent. On observe ainsi une importante sommation latente de 0.2 à 0.4 msec et une phase réfractaire où l'efficacité de la pulsion T se maintient à plus de 10% jusqu'au CT 0.6 msec. De plus, on note un premier palier court à 1.0 msec, suivi d'un palier plus long entre 2.0 et 3.0 msec. Par la suite, l'efficacité demeure passablement constante jusqu'à 10.0 msec.

Le dernier site testé (site 13) était situé à 0.32 mm en-dessous de la décussation supramammillaire, entre les deux faisceaux gauche et droite de l'aire tegmentale ventrale, quelques millimètres au-dessus du noyau mammillaire. La forte addition latente décelée à 0.2 msec s'explique sans doute par la proximité des zones d'autostimulation entourant le site testé. Une première remontée très lente est notée à partir de 0.6 msec suivie d'une remontée beaucoup plus rapide entre 1.0 msec et 1.5 msec. Ce recouvrement est néanmoins suivi d'une chute

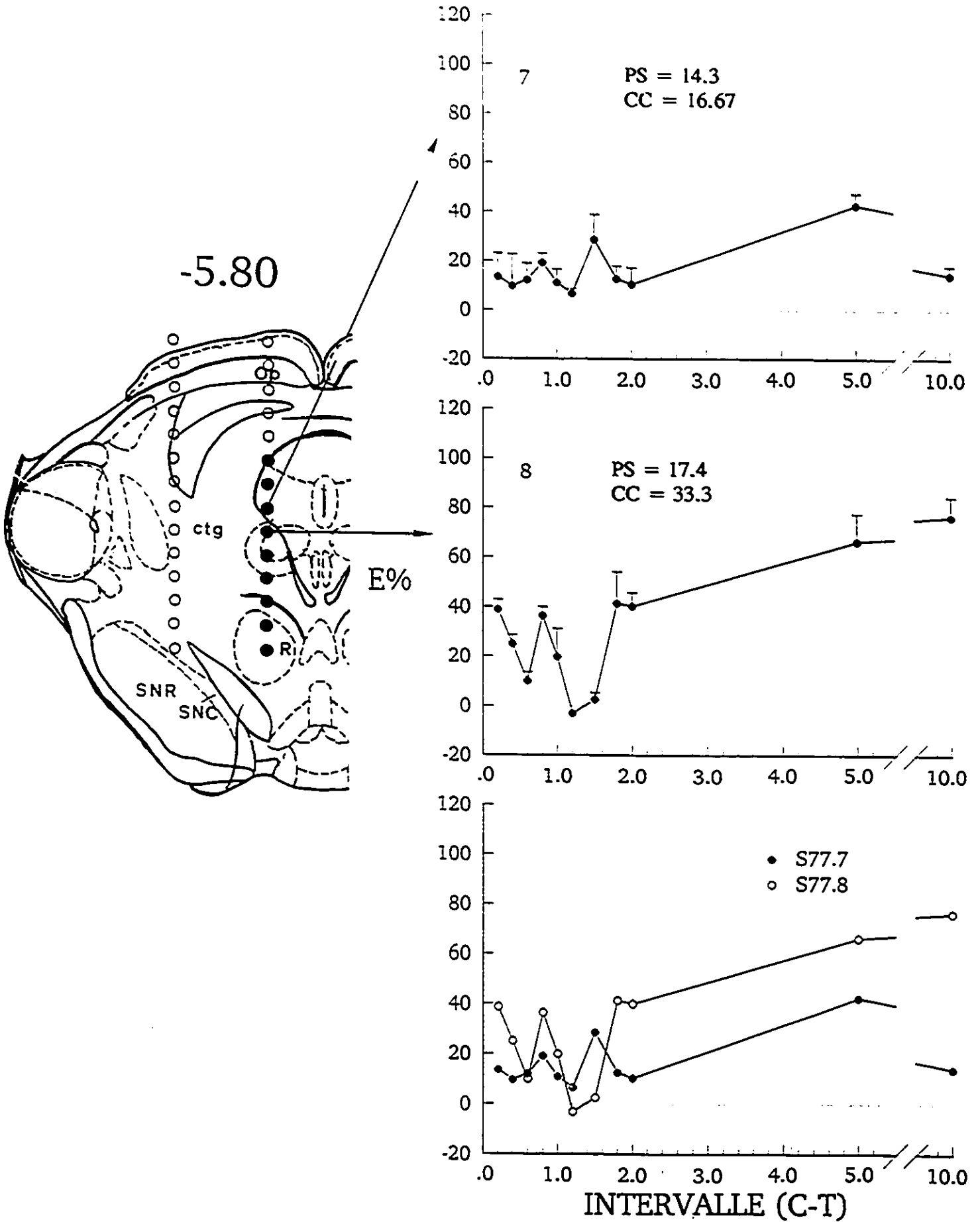
prononcée de l'efficacité qui se maintient entre 50 et 60% entre 2.0 msec et 5.0 msec. Enfin, le recouvrement semble complété à l'intervalle de 10 msec. Les Figures 46 B et 46 C présentent un résumé graphique des quatre sites que nous venons de décrire (sujet S104, sites 10, 11, 12 et 13) ainsi qu'un graphique comparatif entre les courbes d'excitabilité des sujets 26 (site 16) et 104 (site 10), toutes deux recueillies dans le faisceau tegmental central.

Les courbes d'excitabilité des sites 7 et 8 du sujet S77 sont présentées à la Figure 47. Le site 7 étaient situés dans le mésencéphale rostral, au niveau de la substance grise périaqueducatale ventrale, 1.0 mm latéralement à la ligne inter-hémisphérique et 5.80 postérieurement au bregma. Dans l'ensemble, la courbe 7 s'écarte beaucoup du modèle théorique d'une courbe d'excitabilité. Ce qui frappe le plus est son allure dépressive. En effet, même à l'intervalle de 5.0 msec, la pulsion T n'atteint jamais une efficacité supérieure à 42%, alors qu'elle rechute à moins de 15% à l'intervalle CT de 10.0 msec. L'efficacité exceptionnellement basse à la condition CT de 10 msec s'explique par une erreur de procédure similaire à celle exposée à l'égard du sujet S72. Par ailleurs, les remontées observées à 0.8, 1.2 et 5.0 msec sont suivies d'une chute marquée laissant soupçonner de fortes composantes inhibitrices.

Le site 8, situé à la jonction de la substance grise périaqueducatale et du faisceau tegmental dorsal, présente lui aussi des caractéristiques spéciales. Dans l'ensemble, cependant, la courbe d'excitabilité présente une allure plus normale qui s'exprime d'abord par une forte sommation latente (à 0.2 et à .4 msec) suivie d'une remontée rapide à 0.8 msec. Toutefois, on note une chute marquée couvrant au moins 0.5 msec. Une remontée lente est enfin notée entre 1.8 et 10.0 msec. Toutefois, la pulsion T n'atteint jamais une efficacité supérieure à 75%. Le graphique du bas compare les deux courbes que nous venons de décrire.

Figure 47: Pourcentage d'efficacité (E%) des pulsions T en fonction des intervalles CT. Résultats obtenus aux sites 7 et 8 chez le sujet S77. La localisation des sites est représentée sur la coupe coronale apparaissant à gauche des graphiques. Les deux courbes d'excitabilité sont comparées dans le graphique en bas de page.

S77



DISCUSSION

Les données des périodes réfractaires semblent suggérer que le substrat d'autostimulation du diencéphale dorsal implique un ensemble de neurones fonctionnellement hétérogènes. Cette conclusion est basée sur les trois arguments suivants: 1) le point de recouvrement précoce, 2) la pente de recouvrement et 3) la présence de plateaux dans le processus de recouvrement.

L'intervalle de recouvrement précoce, qui reflète la période réfractaire absolue des neurones qui réagissent le plus rapidement, varie, selon les sites cérébraux, entre 0.5 et 1.5 msec. Aucune corrélation anatomique n'a été observée, quoique les régions caudales et ventrales tendaient à montrer une plus grande proportion de cas de recouvrements précoces.

La pente de recouvrement, qui reflète le spectre des périodes absolues et relatives, varie entre les sites, sans aucune systématisation anatomique apparente.

Les valeurs de recouvrement les plus courtes recueillies dans cette étude sont presque identiques aux valeurs obtenues dans les sites d'autostimulation les plus renforçants et les plus étudiés jusqu'à ce jour, tels que le faisceau médian télencéphalique (Shizgal and Murray, 1989) et le raphé dorsal (Rompré et Miliaressis, 1987). Dans ces régions, un début de recouvrement se produit aussi tôt que 0.4 msec, alors qu'un recouvrement complet est généralement obtenu avant 2.0 msec. Dans une grande proportion des sites diencéphaliques, le recouvrement débute à environ 1.5 msec et il n'est pas complété avant 5.0 msec. On peut présumer que ces sites incluent une forte proportion de neurones différents de ceux du faisceau médian télencéphalique et du raphé dorsal.

Des pauses plus ou moins longues du recouvrement ont été observés au niveau de plusieurs sites cérébraux. L'effet le plus évident est noté chez le sujet S72 (site 10, Figure 41

A), où le recouvrement plafonne pendant 1.5 msec. D'autres cas évidents sont illustrés par les sujets S64 (site 14, Figure 40) et S79 (sites 16 et 17, Figure 44). Le sujet S79 est particulièrement intéressant parce qu'il montre un phénomène presque identique dans deux sites avoisinants. On assume généralement que les plateaux de recouvrement indiquent la présence de populations neuronales possédant des périodes réfractaires qui ne se chevauchent pas (Gratton and Wise, 1988; Rompré and Miliareisis, 1987).

Les données obtenues chez les sujets S64 (site 10, Figure 40) et S72 (site 4, Figure 41 A) méritent d'être discutées plus longuement. Dans ces deux cas, l'efficacité de la pulsion T n'a pas subi d'augmentation jusqu'à un intervalle CT d'au moins 5.0 msec. Sauf pour l'addition latente, le profil de l'efficacité ressemble à une image inversée de données normales. Une façon plausible d'expliquer ce phénomène est d'émettre l'hypothèse que l'électrode active une seconde population neuronale qui inhibe les éléments post-synaptiques du renforcement: aux intervalles CT les plus courts, l'influx inhibiteur envahit la synapse peu de temps après l'arrivée de chaque pulsion de renforcement T (en raison d'une conduction plus lente ou d'une plus longue trajectoire). Néanmoins, aux intervalles CT les plus longs, la pulsion de l'influx renforçant trouve la synapse bloquée par l'input inhibiteur. Toutefois, le modèle explicatif qui précède ne peut expliquer certaines valeurs négatives qui pourraient être dues à une surestimation de la condition PS ou à d'autres phénomènes artificiels.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Mentionnons à nouveau que toutes les courbes recueillies ont été effectuées avec des pulsions C et T d'égale intensité ($200 \mu A$), sauf pour le sujet S26. Ceci démontre que, même dans le cas des structures diencéphaliques dorsales, un courant de faible intensité peut induire un comportement d'autostimulation stable.

Nous constatons tout d'abord que les courbes d'excitabilités recueillies chez les sujets S97 (sites 6, 7 et 8, Figure 39), S64 (site 10, Figure 40) et S72 (sites 4 et 5, Figure 41 A) présentent des caractéristiques similaires aux fibres corticales: recouvrement initial variant entre 0.4 et 1.2 msec, recouvrement complet variant entre 1.2 à 10.0 msec, suggérant la présence de plusieurs populations neuronales. Nos courbes ont été recueillies dans le fornix (S97), le noyau réunien (S64) et le noyau centromédian (S72), toutes des structures avec des liens anatomiques hippocampiques ou corticaux. Signalons que la courbe du sujet S97 (site 7) présente, exceptionnellement, une période réfractaire un peu plus brève que prévue (0.4 à 0.8 msec), explicable peut-être par le fait que le fornix véhicule des fibres en directions des noyaux mammillaires. Notons enfin que les courbes inusitées des sujets S64 (site 10) et S72 (site 4) indiquent également la présence d'un phénomène d'inhibition que nous avons tenté d'expliquer précédemment. Toutefois, cette explication n'est valable que si l'on assume que l'influx des neurones renforçants atteint les éléments post-synaptiques un peu avant l'arrivée de l'influx inhibiteur et que la population neuronale inhibitrice entre en période réfractaire plus tardivement que les neurones du renforcement.

Les courbes d'excitabilité des sujets S30 (site 10, Figure 42) et S39 (site 2, Figure 42), recueillies dans le noyau habéculaire latéral et dans le gyrus denté de l'hippocampe

respectivement, partagent certaines caractéristiques avec les fibres du faisceau médian télencéphalique: premier point de recouvrement entre 0.4 à 0.6 msec et recouvrement complété à environ 1.5 msec. Néanmoins la courbe habénulaire semble indiquer, en plus, la présence d'un phénomène d'inhibition puisque la pulsion T n'atteint jamais son efficacité maximale. Par contre, en se basant sur les données anatomiques qui, jusqu'à ce jour, n'ont signalé qu'un lien ténu entre les noyaux habénulaires et les zones corticales et qui postulent plutôt que les noyaux épithalamiques sont un centre de relais diencéphalique dorsal entre le télencéphale et le mésencéphale, il n'est pas surprenant de constater que la courbe d'excitabilité du noyau habénulaire latéral ne présente aucune caractéristique corticale. Il est sans doute plus surprenant de constater que les fibres hippocampiques se démarquent, elles aussi, des fibres corticales ou des fibres fornicales (sujet S97). Mais le gyrus denté ne reçoit pas directement de fibres en provenance du fornix, premièrement innervé par la région subiculaire.

La majorité des courbes d'excitabilité que nous avons recueillies présentent néanmoins des caractéristiques mixtes: premier point de recouvrement entre 0.4 à 0.8 msec, premier recouvrement avec plateau entre 0.8 à 1.8 msec et recouvrement complet entre 5 et 10 msec. Ces courbes se retrouvent chez les sujets S64 (site 15, Figure 40, noyau hypothalamique ventromédian), S72 (site 10, Figure 41 A, aire hypothalamique dorsale), S26 (site 16, Figure 45, faisceau tegmental central) et S104 (site 10 à 13, Figure 46 A, faisceau tegmental central et décussation supramammillaire). Les caractéristiques de ces courbes suggèrent la présence de plusieurs populations neuronales dont certaines proviennent probablement du faisceau médian télencéphalique.

Les courbes d'excitabilité recueillies dans le noyau hypothalamique dorsomédian et dans la décussation supramammillaire chez les sujets S46 (site 8), S64 (site 14) et S72 (site 12) [Figure 43] et S104 (site 11 et 12, Figure 46 A) respectivement présentent des caractéristiques similaires aux fibres du faisceau médian télencéphalique avec un premier point de recouvrement entre 0.6 et 0.8 msec et un recouvrement complété à 1.8 msec.

Finalement, nous remarquons que les courbes d'excitabilité du sujet S79 (site 16 et 17) présentent de nombreuses similarités avec les courbes d'excitabilité mésencéphaliques estimées par Rompré et Miliareisis (1987). On note d'abord un premier point de recouvrement entre 0.4 à 0.6 msec. Après un bref plateau, entre 1.2 à 1.5 msec, le recouvrement est achevé à 2.0 msec. Le plateau que nous avons observé n'a pu être signalé par Rompré et Miliareisis puisqu'ils n'ont pas testé de points entre 1.2 et 2.4 msec. Il est particulièrement intéressant de noter la similarité des courbes d'excitabilité des fibres d'autostimulation des noyaux du raphé avec celles des noyaux mammillaires en raison des liens qui unissent ces deux structures. Signalons enfin que les caractéristiques d'excitabilité des fibres d'autostimulation des noyaux mammillaires (de même que celles du raphé) s'apparentent globalement à celles du faisceau médian télencéphalique, mais que leur recouvrement est légèrement plus lent.

Somme toute, les résultats que nous avons obtenus, exception faite de cinq courbes atypiques soit inclassifiables sujet S26 (site 17, aire présubstantielle) et sujet S77 (site 7 et 8, substance grise périaqueducatale et noyau tegmental dorsal), soit inusitées sujet S64 (site 10, noyau thalamique réuniens) et sujet S72 (site 4, noyau thalamique centromédian), présentent des caractéristiques similaires aux fibres corticales, diencephaliques ventrales ou mésencéphaliques déjà répertoriées. Elles mettent en lumière la grande hétérogénéité des fibres d'autostimulation à l'intérieur d'une même structure nerveuse ou entre les diverses structures nerveuses.

CHAPITRE IV
UTILISATION DE CHÉMITRODES POUR MESURER
L'EFFET DE LÉSIONS CHIMIQUES SUR L'AUTOSTIMULATION
DU RAPHE DORSAL MÉSENCÉPHALIQUE

EXPÉRIENCE III

Cette expérience-pilote entre dans le cadre d'une tentative d'identification des neurones d'autostimulation du raphé dorsal. Elle se justifie par les nombreux liens anatomiques de cette structure avec les régions diencéphaliques dorsales et par l'interaction supposée (voir Chapitre I) entre le raphé dorsal et l'habénula au niveau de l'autostimulation (Sutherland, & Nakajima, 1981).

Dans une première étape, nous avons tenté de savoir si l'autostimulation du raphé dorsal était due à la présence, sous l'électrode, de corps cellulaires ou de fibres de passage du renforcement. Compte tenu des données obtenues, nous avons, dans une deuxième étape, voulu savoir si l'autostimulation du raphé dorsal était due à l'activation des neurones sérotonergiques locaux. En pratique, l'expérience consiste en l'étude de l'autostimulation du raphé dorsal avant et après une manipulation spécifique a) des corps cellulaires et 2) des neurones 5-HT à l'endroit-même de la stimulation.

L'application d'agents chimiques à l'endroit même de la stimulation a été rendue possible par l'utilisation de "chémitrodes" mobiles, c'est-à-dire d'électrodes dont le fil de stimulation (0.25 mm de diamètre) était remplacé par une canule d'injection (0.3 mm de diamètre). Les agents chimiques injectés à travers cette canule étaient l'acide iboténique et la 5,7-dihydroxytryptamine (5,7-DHT). L'acide iboténique est une neurotoxine qui a la propriété de détruire les corps cellulaires tout en épargnant les fibres de passage (Jarrard, 1991). Elle était donc tout désigné pour effectuer une lésion spécifique dans le raphé dorsal dans le but de

détruire les somatas situés directement dans cette zone.

Les neurotoxines

i) L'acide iboténique, un isoxazole isolé du champignon *Amanita muscaria*, possède des propriétés neurotoxiques semblables à celles de l'acide L-glutamique. Le muscimol, un analogue du neurotransmetteur inhibiteur acide γ -butyrique, est son produit de décarboxylation (Schwarcz, Köhler, Fuxe, Hökfelt, & Goldstein, 1979). Cet excitotoxine aurait la propriété de détruire les périkaryas neuronaux principalement par son action excitatrice au niveau des récepteurs post-synaptiques N-méthyle-D-aspartate (NMDA). Son action serait métabotropique (Coyle, & Schwarcz, 1983; Cunningham, Sullivan, Edwards, Farinpour, Beltz, & Johnson, 1991; Stone, Connick, Winn, Hastings, & English, 1987; Winn, 1991). Les évidences à cet effet proviennent de recherches qui ont comparé l'effet neurotoxique des acides iboténique, kaïnique et quisqualatique et du NMDA. Les résultats de ces études ont démontré que les lésions iboténiques et N-méthyle-D-aspartatiques produisaient des effets similaires, ce qui appuie l'hypothèse voulant que l'acide iboténique agisse principalement au niveau des récepteurs NMDA (Jarrard, 1991). Par ailleurs, les études électrophysiologiques et autoradiographiques ont démontré que l'acide iboténique n'agirait pas exclusivement à travers les récepteurs NMDA (Greenamyre, Olson, Penney, & Young, 1985; Greenamyre, Young, & Penney, 1984) puisque cette neurotoxine aurait une affinité modérée pour les récepteurs quisqualatiques (Watkins, & Evans, 1981).

De plus, il semble que l'acide iboténique ne produirait aucune dégénération neuronale, en dehors du site de l'injection, ou de nécrose hémorragique, comme c'est le cas avec l'acide kaïnique par exemple (Coyle, & Schwarcz, 1983; Hastings, Winn, & Dunnett, 1985; Köhler,

& Schwarcz, 1983). Par contre, on signale que l'acide iboténique aurait tendance à se diffuser davantage aux structures adjacentes, comparativement à d'autres neurotoxines. Ce phénomène a été démontré par des études comparant la diffusion des injections de quisqualate et d'acide iboténique dans l'hypothalamus latéral (Hasting et al., 1985). D'autres études ont aussi rapporté la présence de gliose et de perte neuronale à la suite d'injections au niveau du noyau basal de Meynert (Dunnett, Wishaw, Jones, & Bunch, 1987; Robbins, Everitt, Ryan, Marston, Jones, & Page, 1989)

Concernant la destruction des fibres de passage, plusieurs études histologiques suggèrent que l'acide iboténique détruirait spécifiquement les corps cellulaires, dans la région de l'injection, sans affecter (du moins de façon importante) les fibres de passage (Coyle, & Schwarcz, 1983; Hastings et al., 1985; Herman, & Wiegand, 1986). Les études fonctionnelles ont rapporté des résultats similaires. Par exemple, chez le rat, des injections d'acide iboténique dans l'hypothalamus latéral ne semblent pas affecter significativement les niveaux de sérotonine et de noradrénaline, alors que des lésions électrolytiques dans la même région diminuent significativement les niveaux de ces deux monoamines (Markowska, Bakke, Walther, & Ursin, 1985; Winn, Tarbuck, & Dunnett, 1984). De même, à la suite d'injections iboténiques dans le caudé-putamen, Köhler et Schwarcz (1983) n'ont signalé aucun dommage aux axones de passage suite à la destruction des corps cellulaires. Par contre, Coffey et al. (1988) ont observé la présence de gliose accompagnée d'une démyélinisation dramatique des fibres de passage suite à des injections d'acide iboténique au niveau du noyau genouillé latéral dorsal et du septum médian. Peu de gliose et aucune démyélinisation n'ont toutefois été observées suite au même traitement dans le caudé-putamen et dans la région de la fimbria/fornix (intervalle de survivance

post injection de 3, 7, 14 et 40 jours). Selon ces chercheurs, les dommages observés aux fibres de passage se produiraient dans des zones nerveuses où les fibres sont peu myélinisées et relativement diffuses et seraient causés par un effet inflammatoire non-spécifique.

Finalement, signalons que la vérification histologique de l'étendue et de la nature de la perte neuronale s'effectue généralement dans les 3 à 4 jours suivant la lésion chimique (Jarrard, 1991). À ce moment, la neurotoxine a déjà détruit les somata, la gliose est à son maximum et la dégénération pré-terminale et des systèmes axonaux est déjà bien apparente. Toutefois, la teinture des tissus au crésyle de violet, selon la technique traditionnelle, ne permet pas véritablement d'évaluer s'il y a ou non démyélinisation primaire (i.e. démyélinisation avec préservation de l'axone) ou démyélinisation secondaire (i.e. démyélinisation subséquente à la destruction de l'axone, suite à la mort du soma) car les axones démyélinisés sont très faiblement teints par cette technique (Nguyen and Pender, 1989). Pour être en mesure de se prononcer sur l'existence d'une perte axonale, il faut utiliser des techniques de teinture combinant le crésyle de violet au tétroxide d'osmium. De plus, il n'est pas possible d'évaluer la dégénération d'axones non-myélinisés en utilisant le crésyle de violet ou toute autre teinture. Pour ce faire, on doit procéder, par exemple, soit à des réactions démontrant la présence d'acétylcholinestérase, soit à l'incubation du tissu au peroxydase du raifort, soit à l'imprégnation du tissu à l'argent, soit à un retracement rétrograde au True Blue.

Somme toute, à l'heure actuelle, les évidences relatives aux dommages causés aux fibres de passage, suite à une injection iboténique, apparaissent corrélées aux structures nerveuses elles-mêmes. Les phénomènes de démyélinisation rapportés se produiraient dans des régions comprenant des systèmes de fibres nerveuses diffuses et faiblement myélinisées. À l'opposé,

lorsque la région contiendrait un faisceau de fibres compactes, les injections d'acide iboténique ne sembleraient pas affecter les fibres de passage de manière significative.

ii) Pour sa part, la *5,7-dihydroxytryptamine* est une neurotoxine aminique qui produit son effet neurotoxique par auto-oxydation des métabolites indolequinones et des radicaux libres et par alkylation des protéines essentielles des neurones sérotonergiques (Sawynok, 1991). La 5,7-DHT s'attaque également aux neurotransmetteurs qui co-habitent avec le 5-HT, tels que le neuropeptide Y ou GABA. Dans le raphé dorsal, on a démontré que l'acide γ -aminobutyrique co-habitait avec la sérotonine (Belin, Weisman-Nanopoulos and Steinbusch et al., 1981; Belin, Nanopoulos, Didier, et al., 1983). Notons finalement que la 5,7-DHT n'est pas strictement spécifique aux neurones 5-HT et qu'elle peut aussi détruire les neurones noradrénergiques. Pour protéger les terminaux noradrénergiques et augmenter la spécificité de la 5,7-DHT, l'animal doit donc être pré-traité à la désipramine, quelque temps avant l'injection (Björklund, Baumgarten, & Nobin, 1975; Sawynok, 1991).

La 5,7-DHT affecterait principalement les récepteurs sérotonergiques du type 5-HT_{1A}. Les résultats des études de lésions ont démontré que dans les régions où l'on retrouve des terminaux sérotonergiques (soit principalement dans l'hippocampe, le cortex et l'hypothalamus latéral), les récepteurs 5-HT_{1A} seraient situés post-synaptiquement (Hensler, Kovachich, & Frazer, 1991). À l'opposé, dans la région d'origine des corps cellulaires 5-HT, particulièrement dans le noyau raphé dorsal et du raphé médian, les récepteurs 5-HT_{1A} seraient associés aux corps cellulaires 5-HT et fonctionneraient comme des autorécepteurs somatodendritiques ayant des propriétés de régulation par rétroaction (Lucki, 1992; Verge, Daval, Marcinkiewicz, Patey, El Mestikaway, Gozlan, & Hamon, 1986; Weissman-Nanopoulos, Mach, Magre, Demassey, &

Pujol, 1985). Une microinjection de 5,7-DHT ($6 \mu\text{g}/2 \mu\text{l}$) dans le raphé dorsal ou le raphé médian peut ainsi provoquer une diminution sélective de sérotonine dans les régions télencéphaliques (Julius, 1991; Sawynok, 1991). De même, l'activation des autorécepteurs 5-HT_{1A} par des agonistes (tels que buspirone ou ipsapirone) produit une diminution dans le taux de décharge (firing rate) des neurones 5-HT (Sprouse, & Aghajanian, 1987) ce qui a pour effet d'inhiber le relâchement de 5-HT dans les terminaux synaptiques distaux situés principalement dans les régions limbiques et télencéphaliques (hippocampe et cortex frontal). La diminution du relâchement de 5-HT provoquerait une diminution de l'anxiété généralement associée à une désinhibition comportementale. Ces effets seraient probablement dues au développement d'une supersensibilité de dénervation au niveau des récepteurs post-synaptiques (Higgins, Jones, & Oakley, 1992; Lucki, 1992; Trulson, Eubanks, Jacobs, 1976).

MÉTHODE

Sujets et coordonnées stéréotaxiques

Treize rats mâles Sprague-Dawley pesant entre 280 et 300 grammes ont participé à cette expérience. Ils ont été implantés stéréotaxiquement dans le raphé dorsal avec une chémitrode mobile monopolaire selon les coordonnées suivantes: 7.80 mm postérieurement au bregma, 0.0 mm latéralement à la suture sagittale et 6.5 à 7.00 mm sous la surface crânienne. Pendant la phase expérimentale, les sujets étaient maintenus sous un régime alimentaire légèrement restreint et étaient soumis à un cycle jour/nuit de 12 heures (jour de 06:00 à 18:00 heures). Les sujets ont été divisés en 4 groupes destinés à recevoir, au moment approprié, une micro-injection de:

Groupe A : la neurotoxine acide iboténique (6 rats)

Groupe B : la solution véhicule de l'acide iboténique (2 rats)

Groupe C : la neurotoxine 5,7-dihydroxytryptamine, précédée 45 minutes avant l'injection, d'un pré-traitement à la désipramine pour prévenir la récupération par les fibres noradrénergiques (3 rats).

Groupe D : (1) la désipramine seule (2) Une semaine plus tard, la désipramine suivie, 45 minutes plus tard, de la solution véhicule de la 5,7-DHT (2 rats).

Appareillage et injection

Les chémitrodes

Les chémitrodes étaient identiques à une électrode mobile (Miliaressis, 1981a) à la différence que le fil habituel de stimulation (0.25 mm de diamètre externe) était remplacé par une canule en acier inoxydable de 0.3 mm de diamètre externe (0.15 mm de diamètre interne), isolée extérieurement sauf à sa pointe. La canule était bloquée en permanence par un fil en acier inoxydable (125 μ m de diamètre). Ce fil était retiré uniquement lors de l'injection. Chaque chémitrode était implantée sous anesthésie générale (pentobarbital de sodium, 60 mg/kg), le crâne étant maintenu horizontal entre bregma et lambda. L'électrode indifférente (retour du courant) était constituée d'un fil d'acier inoxydable enroulé autour de 4 vis miniatures prévues aux fins de fixation chronique de l'ensemble à l'aide de ciment dentaire.

Lors d'une injection, le fil bloqueur était retiré et remplacé par une canule en acier inoxydable (diamètre externe de 0.15 mm), reliée par un tube capillaire à une microseringue de 10 μ l. La canule d'injection était descendue à mi-chemin de la canule-électrode, afin de déposer le liquide dans cette dernière, sans l'injecter sous pression dans le tissu nerveux. Cette

procédure permettait d'éviter une lésion mécanique du tissu nerveux. La seringue elle-même était fixée à un appareil stéréotaxique pour assurer une descente et une remontée constantes et précises de la canule d'injection dans la canule-électrode pendant la procédure expérimentale.

Les injections

i) L'acide iboténique

Un volume de 0.4 μ l d'acide iboténique (10 μ g/ μ l) dilué dans une solution saline physiologique (équilibrée au pH 7.4) a été injecté, via la chémitrode, à six des sujets (*Groupe A*) tandis que la même quantité de solution véhicule a été injectée à deux sujets contrôles (*Groupe B*).

ii) La 5,7-Dihydroxytryptamine

Un volume de 0.4 μ l de 5,7-dihydroxytryptamine (8 μ g/0.25 μ l) dilué dans une solution Ringer contenant 0.02% d'acide ascorbique (pH 4.8) a été injecté à trois sujets (*Groupe C*) ayant été prétraités à la désipramine (25 mg/kg i.p.), 45 minutes avant l'injection de la neurotoxine, pour protéger les terminaux noradrénergiques. Une quantité identique de solution véhicule a été injectée à deux sujets contrôles (*Groupe D*) également prétraités à la désipramine 45 minutes avant l'injection.

La procédure d'injection intra-raphé

Pendant toute la durée de l'injection des neurotoxines ou de leur véhicule, l'animal était maintenu sous anesthésie générale par inhalation d'un mélange gazeux composé de 1.5% d'halothane et de 2.5% d'oxygène. La canule contenant la solution était descendue lentement jusqu'à mi-chemin de la chémitrode où elle était maintenue en place pendant 5 minutes avant d'injecter le produit. Une première quantité de solution (0.1 μ l) était alors injectée

manuellement pendant une période de 5 minutes suivie d'une quantité égale de solution à trois autres reprises pendant les 15 minutes subséquentes. Une fois l'injection terminée, la canule d'injection était maintenue en place pour un autre 20 minutes, avant d'être remontée lentement (10 minutes). L'injection était suivie d'une période post-lésion de 4 jours avant d'entreprendre l'évaluation comportementale.

Traitement du tissu cérébral

A la fin de la procédure expérimentale (38 à 86 jours post-lésion), l'animal recevait une dose létale de pentobarbital de sodium avant d'être perfusé intracardiaquement avec une solution saline à 0.9% suivie d'une solution de 4% paraformaldéhyde-1% glutaraldéhyde dans une solution tampon 0.1M de phosphate (pH 7.4). Le cerveau était alors recueilli rapidement et placé dans la même solution de 4% paraformaldéhyde pendant trois heures. A la suite de cette post-fixation, le cerveau était transféré dans une solution de sucrose à 10% pour une heure, puis dans une nouvelle solution de sucrose à 10% diluée dans une solution tampon de phosphate pour au moins une semaine. Pendant toute la période de post-fixation le cerveau était maintenu dans le noir, à une température de -4 degrés centigrade. Une fois ces étapes complétées, le cerveau était congelé rapidement, puis coupé en deux ensembles de tranches consécutives de 20 μm , dans un cryostat maintenu à -20 degrés centigrades. Le premier ensemble de coupes était subséquemment teint au violet de crésyle et l'autre à l'hématoxyline pour l'analyse cytologique.

Appareils et paramètres de stimulation

Les appareils et les paramètres de la stimulation étaient identiques à ceux utilisés pour les deux expériences précédentes, sauf pour l'intensité des pulsions cathodales qui a été maintenue entre 500 et 650 μA tout au long de l'entraînement des sujets et de leur évaluation

comportementale post-injection.

Procédure expérimentale

Détermination du comportement d'autostimulation de base

Une semaine après l'implantation des chémitrodes, les sujets étaient entraînés à s'autostimuler de la manière décrite dans les expériences précédentes. Une fois le comportement d'autostimulation stabilisé, cinq fonctions Taux/Fréquence (une par jour pendant cinq jours) étaient recueillies et servaient de mesure de contrôle. Rappelons que les fonctions permettent d'inférer le seuil de fréquence au point d'inflexion (X_i) et d'évaluer ainsi l'efficacité renforçante de la stimulation.

Détermination du comportement d'autostimulation post-injection

L'évaluation du comportement d'autostimulation débutait 4 jours après une injection. Une fonction T/F était recueillie à chacun des jours post-injection suivants ou jusqu'à l'arrêt complet du comportement d'autostimulation: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 31, 38, 45, 52, 71 et 86. La décision d'arrêter de tester a été influencée également par l'état de santé général des sujets. En effet, 38 jours après la lésion, l'un des sujets avait commencé à perdre du poids et manifestait un comportement nerveux et agressif, rendant sa manipulation difficile. L'analyse des coupes de cerveau démontre que, chez ce sujet (S156), l'étendue de la lésion était particulièrement grande (voir les coupes histologiques).

Contrôles histologiques

La détermination de l'emplacement des chémitrodes et de l'étendue des lésions a été effectuée par une analyse, sous microscope, des coupes teintées au violet de crésyle ou à l'hématoxyline. La représentation schématique de la localisation de la pointe de la chémitrode,

de l'étendue des lésions et de la démyélinisation apparaît aux Figure 48 à 58 (B, coupes coronales; C, coupes sagittales).

Traitement statistique

Comme pour les expériences précédentes, les fonctions taux/fréquence recueillies ont été soumises à une régression non-linéaire à partir de la formule modifiée de Gompertz (voir l'explication détaillée au Chapitre II). Dans les rares occasions où les fonctions n'ont pu être régressées de façon satisfaisante, le point d'inflexion (0.367 du taux asymptotique) de la fonction aberrante était inféré par extrapolation.

RÉSULTATS

Les résultats sont présentés selon le format suivant: chaque sujet est identifié par un numéro en haut à gauche sous lequel figure l'intensité à laquelle il a été testé; le graphique général pose la fréquence logarithmique en fonction du taux d'appuis/minute (fonction taux/fréquence), pour le jour pré-injection (PRÉ), pour chacun des jours post-injection identifiés par la lettre J suivie d'un chiffre correspondant au nombre de jours post-injection et pour les tests avec désipramine seule (DÉSIP), le cas échéant. C'est le point d'inflexion (X_i) de chacune de ces fonctions qui a servi à calculer l'efficacité de la stimulation. L'encadré en haut à droite, pose le nombre de jours (pré- et post-injection) en fonction de la dérive logarithmique (exprimée en unités logarithmiques) par rapport à la condition pré-injection. Une valeur positive de la dérive correspond à une perte d'efficacité de la stimulation par rapport au niveau de base pré-injection tandis qu'une valeur négative correspond à un gain d'efficacité.

Les résultats graphiques sont suivis des figures histologiques. Chaque coupe coronale

et sagittale montre la pointe de la chémitrode et l'étendue de la lésion (gliose) et de la démyélinisation (blanchiment entourant la lésion) évaluées à partir de l'examen cytologique des coupes teintées au crésyle de violet et à l'hématoxyline.

Résultats des Groupes A et B (injections à l'acide iboténique et véhicule)

Les résultats du sujet S142 sont présentés à la Figure 48 A. Le traitement à l'acide iboténique a produit une dérive latérale biphasique de la fonction taux/fréquence. Les dérives ont atteint leur maximum aux jours post-injection 4 (+0.75 unités logarithmiques de fréquence) et 16 (-0.37 unités logarithmiques de fréquence), ce qui correspond à une diminution et à une augmentation de l'efficacité de la stimulation de 562% et de 234% respectivement. Les taux asymptotiques ont diminué aux jours 4, 8 et 86.

L'examen microscopique des coupes histologiques pertinentes (Figures 48 B et 48 C) montre que la pointe de la chémitrode était située dans la partie caudale supérieure du raphé dorsal, près de l'aqueduc. La masse foncée, mise en évidence par la teinture au crésyle de violet, correspond au noircissement du tissu causé principalement à la prolifération gliale qui suit la destruction des somata et les débris de tissus nécrosés. La ligne dense qui entoure la pointe de la chémitrode et la région nécrosée délimite l'étendue de la démyélinisation évaluée par le blanchiment périphérique du tissu dans les coupes teintées à l'hématoxyline. L'analyse des figures montre que la lésion était passablement restreinte latéralement mais s'étendait caudalement sur environ 1 mm.

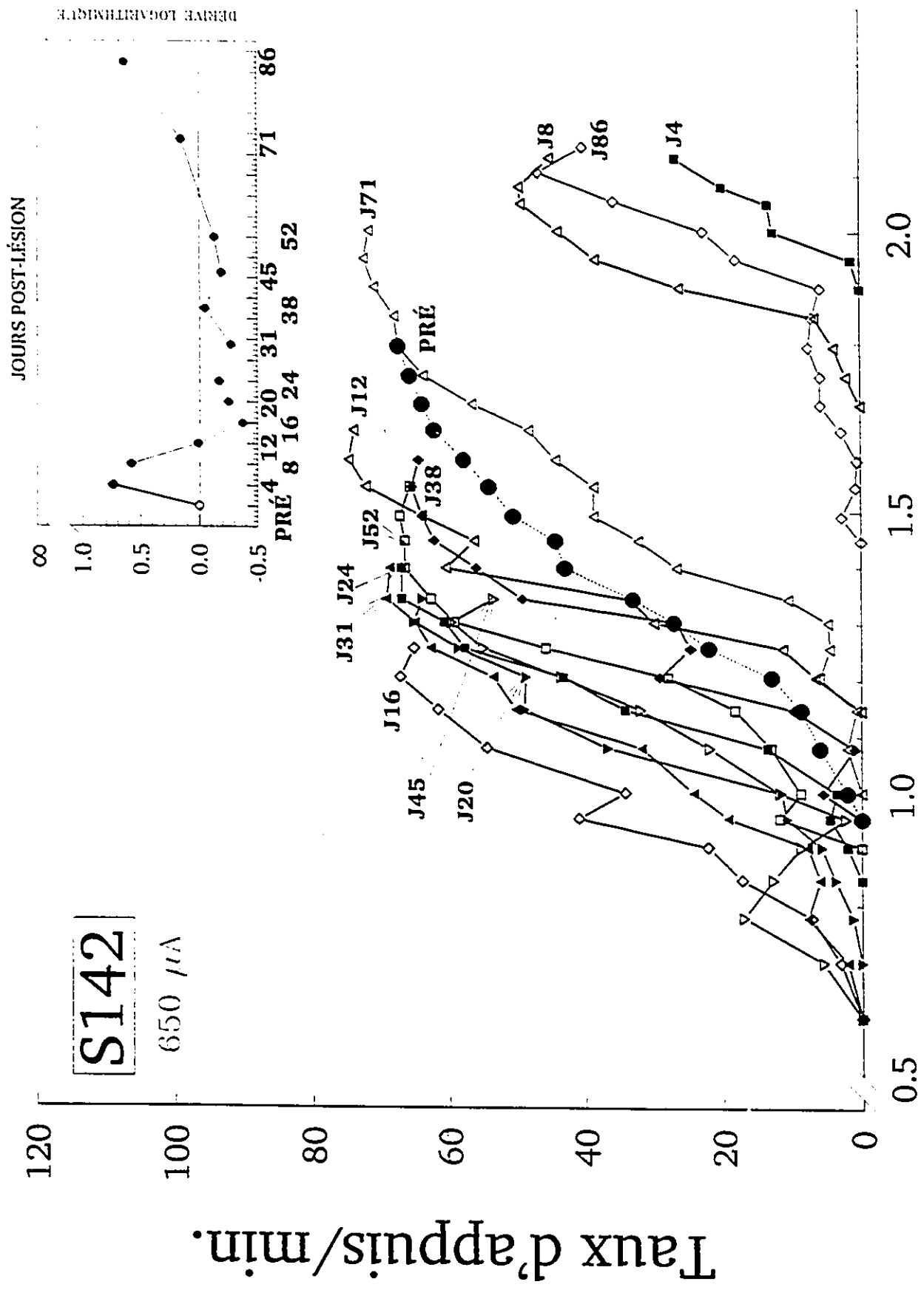
Les résultats du sujet S154 sont présentés à la Figure 49 A. Le comportement pré-injection était accompagné de forts mouvements moteurs de la tête et des épaules: ceci explique partiellement mais de manière plausible le faible taux asymptotique observé avant

Figure 48: A) Fonctions taux/fréquence recueillies chez le sujet S142 (injecté à l'acide iboténique), avant l'injection (PRÉ) et à chacun des jours post-injection identifié par la lettre J suivie d'un chiffre indiquant le nombre de jours post-injection. C'est le point d'inflexion (X) de chacune de ces fonctions qui a servi à calculer l'efficacité de la stimulation. L'encadré en haut à droite, pose le nombre de jours (pré- et post-injection) en fonction de la dérive logarithmique, exprimée en unités logarithmiques. Une valeur positive de la dérive correspond à une perte d'efficacité de la stimulation par rapport au niveau de base pré-injection tandis qu'une valeur négative correspond à un gain d'efficacité. L'intensité utilisée pour tester ce sujet était de 650 μ A.

B) Coupe histologique coronale représentant la localisation de la chémitrode par rapport au bregma et l'étendue de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S142.

C) Coupe histologique sagittale représentant la localisation de la chémitrode et l'étendue rostro-caudale de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S142.

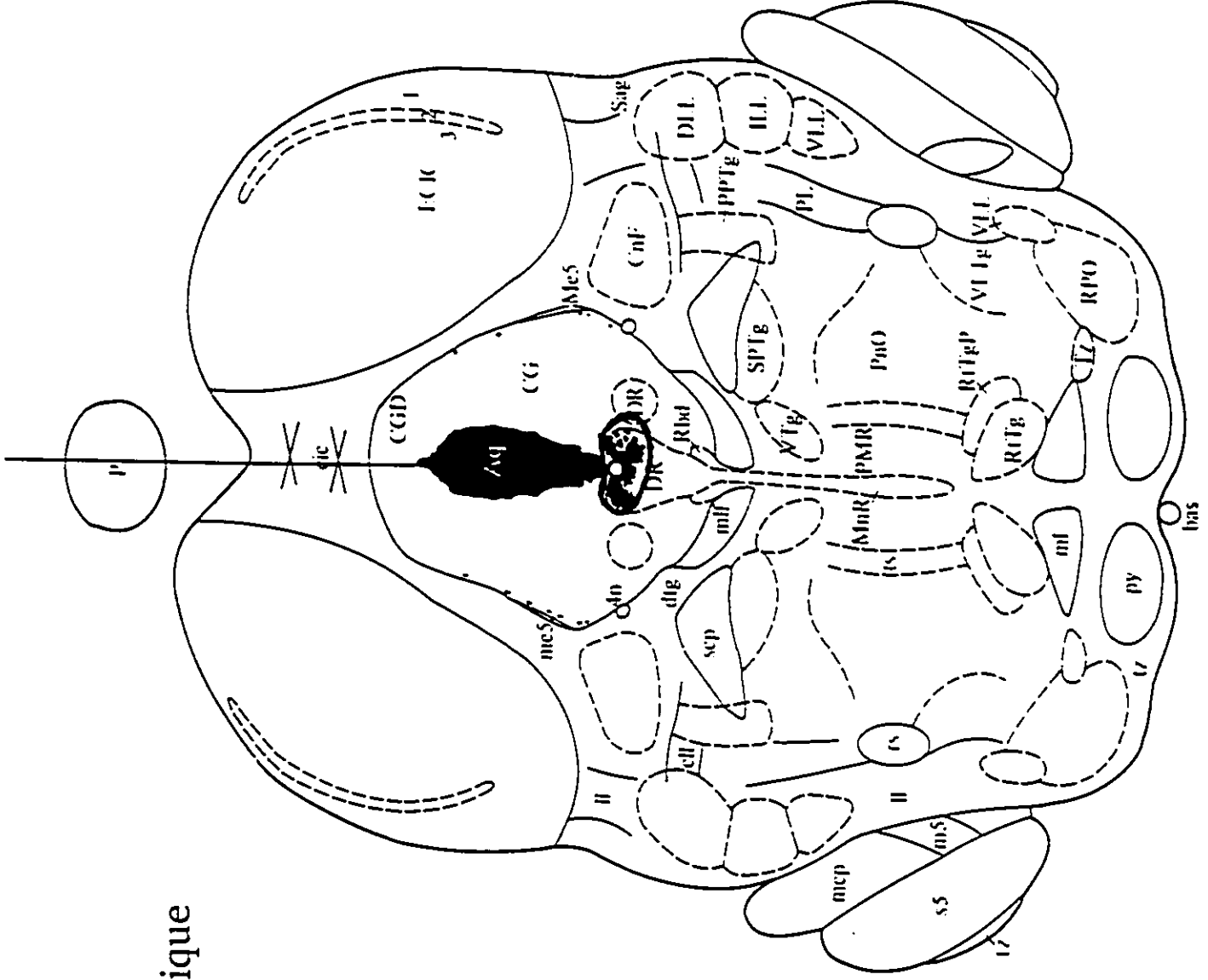
N.B. L'étendue de la lésion et de la démyélinisation a été déterminée par l'analyse cytologique des coupes teintées au crésyle de violet ou à l'hématoxyline respectivement.



Log Nombre de pulsions

S142

Lésion iboténique
Étendue A.P.:
-8.00 à -9.00



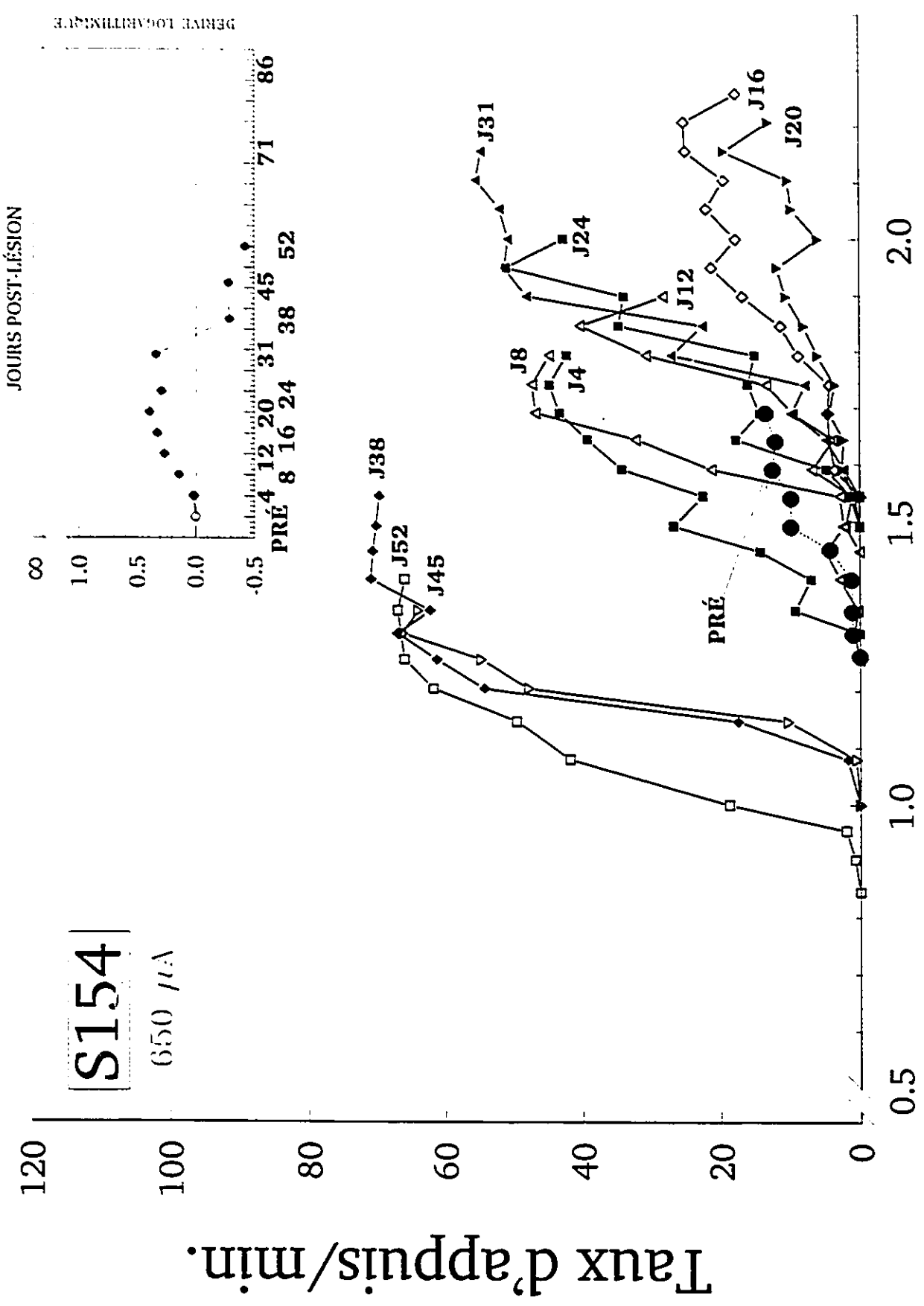
-8.30

Figure 49: A) Fonctions taux/fréquence recueillies chez le sujet S154 (injecté à l'acide iboténique), avant l'injection (PRÉ) et à chacun des jours post-injection identifié par la lettre J suivie d'un chiffre indiquant le nombre de jours post-injection. C'est le point d'inflexion (X_i) de chacune de ces fonctions qui a servi à calculer l'efficacité de la stimulation. L'encadré en haut à droite, pose le nombre de jours (pré- et post-injection) en fonction de la dérive logarithmique, exprimée en unités logarithmiques. Une valeur positive de la dérive correspond à une perte d'efficacité de la stimulation par rapport au niveau de base pré-injection tandis qu'une valeur négative correspond à un gain d'efficacité. L'intensité utilisée pour tester ce sujet était de $650 \mu\text{A}$.

B) Coupe histologique coronale représentant la localisation de la chémitrode par rapport au bregma et l'étendue de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S154.

C) Coupe histologique sagittale représentant la localisation de la chémitrode et l'étendue rostro-caudale de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S154.

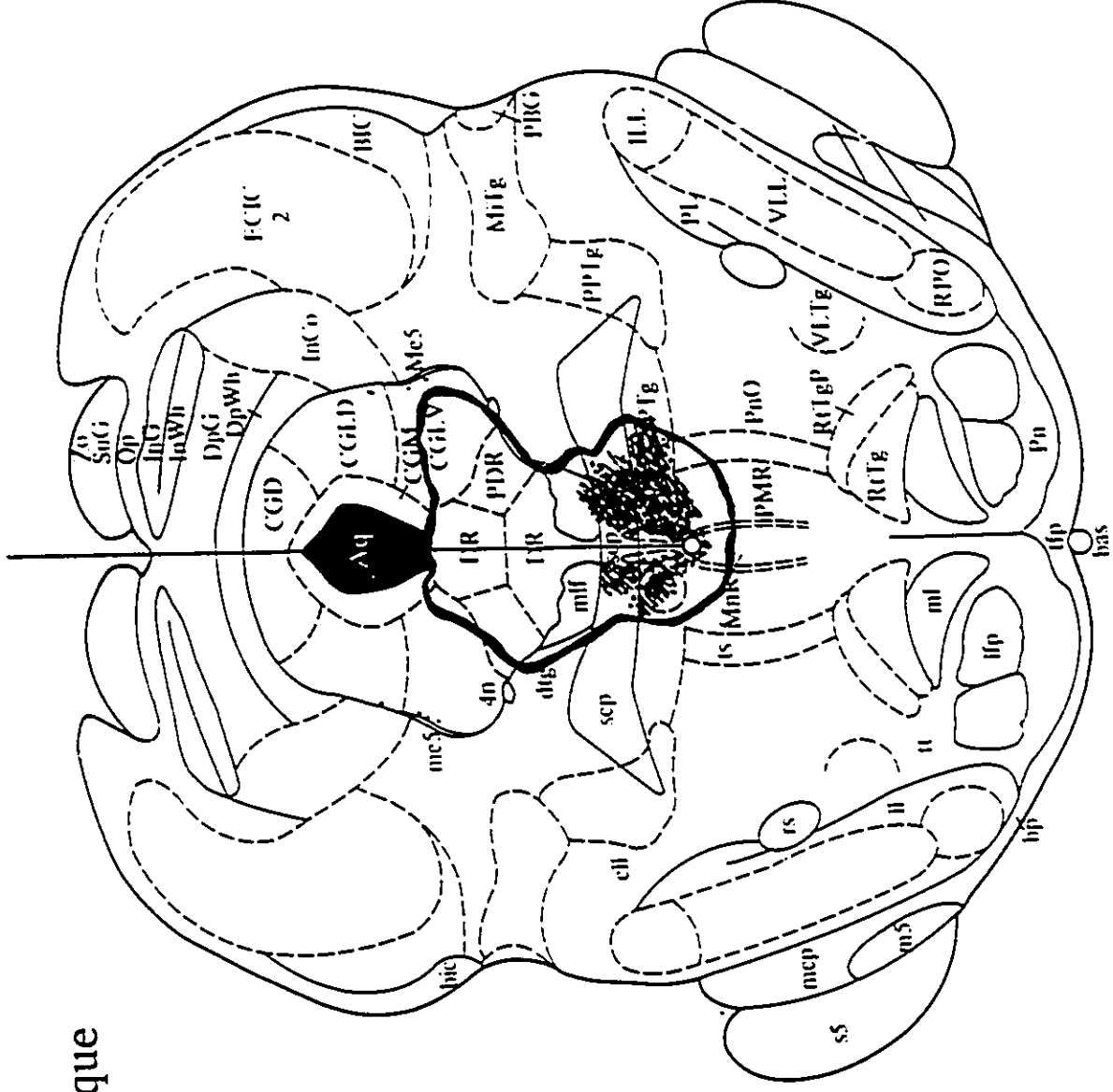
N. B. L'étendue de la lésion et de la démyélinisation a été déterminée par l'analyse cytologique des coupes teintées au crésyle de violet ou à l'hématoxyline respectivement.



Log Nombre de pulsions

S154

Lésion iboténique
Étendue A.P.:
-8.00 à -10.30



-8.00

l'injection. Le traitement à l'acide iboténique a produit une dérive latérale biphasique de la fonction taux/fréquence. Les dérives ont atteint leur maximum aux jours post-injection 20 (+0.39 unités logarithmiques de fréquence) et 52 (-0.42 unités logarithmiques de fréquence), ce qui correspond à une diminution et à une augmentation de l'efficacité de la stimulation de 245% et de 263% respectivement. Une augmentation modérée à élevée du taux asymptotique a également été observée, selon le jour post-traitement. Il importe de signaler que les mouvements moteurs concomitants à la stimulation n'ont toutefois jamais diminué après l'injection. Il s'ensuit que l'augmentation du taux asymptotique ne peut être attribuée à l'inhibition, par la neurotoxine, des mouvements moteurs asservis. Par ailleurs, il se peut que le traitement ait fait disparaître d'autres facteurs voilés, interagissant avec la capacité du sujet à appuyer au levier. Finalement, le taux asymptotique présente une variation en deux volets entre les jours 12 à 31, sans dérive dans la position latérale de la fonction. Cette observation (voir aussi le sujet S157) supporte les recherches antérieures suggérant l'existence d'une indépendance entre les facteurs nerveux qui déterminent les seuils d'autostimulation et ceux qui sous-tendent les taux d'appuis au levier (Edmonds and Gallistel, 1974; Hodos and Valenstein, 1962; Miliaressis et al., 1982, 1986).

Les Figures 49 B et 49 C montrent que la pointe de la chémitrode était située près de la limite supérieure du raphé médian. Sur le plan coronal, le noircissement du tissu, restreint autour de la pointe de la chémitrode, s'étale surtout en éventail au-dessus de la pointe. La démyélinisation, passablement étendue, va de la région juste en dessous de la pointe de la chémitrode jusqu'au plancher de l'aqueduc. Rostro-caudalement, la région démyélinisée s'étend approximativement sur 1.2 mm de chaque côté de la pointe de la chémitrode.

Les résultats du sujet S155 sont présentés à la Figure 50 A. La fonction taux/fréquence commence à se déplacer en direction d'une fréquence plus élevée. 16 jours suivant le traitement à la neurotoxine. La plus forte dérive (+0.8 unités logarithmiques de fréquence), indiquant une diminution de 631% de l'efficacité de la stimulation, s'est produite 52 jours après l'injection de la neurotoxine. À 71 jours post-injection, l'animal a refusé de s'autostimuler. Une élévation modérée à élevée des taux asymptotiques a été observée à tous les jours de test, sauf à l'avant-dernier (J52).

Les Figures 50 B et 50 C montrent que la pointe de la chémitrode était située près de la partie caudale inférieure du noyau raphé dorsal, limitrophe à la décussation du pédoncule cérébelleux supérieur. Au plan coronal, le noircissement du tissu était concentré surtout autour et au-dessus de la pointe de la chémitrode. Comme pour les sujets précédents, le rayon de démyélinisation était plus grand que le rayon à l'intérieur duquel les somata ont présument été détruits. Sur le plan sagittal, la surface démyélinisée s'étendait approximativement à 1 mm de chaque côté de la pointe de la chémitrode.

Les résultats du sujet S156 sont présentés à la Figure 51 A. La fonction taux/fréquence exhibe une dérive soudaine importante vers la droite au jour 12 post-injection, suivie par une dérive plus progressive des jours 16 à 38. La dérive maximale (+1.05 unités logarithmiques de fréquence), correspondant à une diminution de l'efficacité de la stimulation de 1120%, s'est produite 38 jours après le traitement. Au jour 45, l'animal a refusé de s'autostimuler. Finalement, le taux asymptotique décroît à mesure que la fonction se déplace vers des fréquences plus élevées.

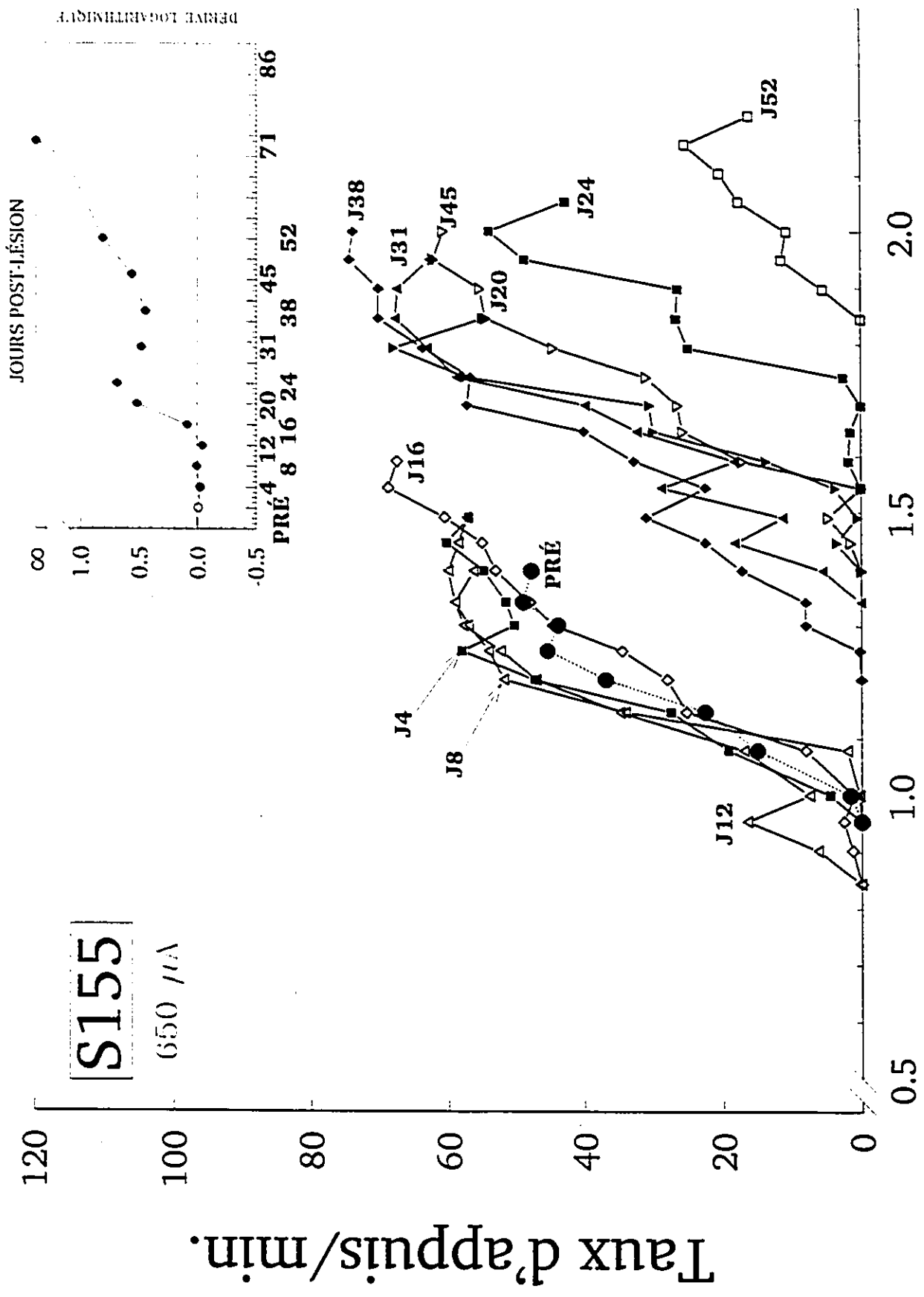
Les Figures 51 B et 51 C montrent que la pointe de la chémitrode était localisée dans le

Figure 50: A) Fonctions taux/fréquence recueillies chez le sujet S155 (injecté à l'acide iboténique), avant l'injection (PRÉ) et à chacun des jours post-injection identifié par la lettre J suivie d'un chiffre indiquant le nombre de jours post-injection. C'est le point d'inflexion (X) de chacune de ces fonctions qui a servi à calculer l'efficacité de la stimulation. L'encadré en haut à droite, pose le nombre de jours (pré- et post-injection) en fonction de la dérive logarithmique, exprimée en unités logarithmiques. Une valeur positive de la dérive correspond à une perte d'efficacité de la stimulation par rapport au niveau de base pré-injection tandis qu'une valeur négative correspond à un gain d'efficacité. L'intensité utilisée pour tester ce sujet était de 650 μ A.

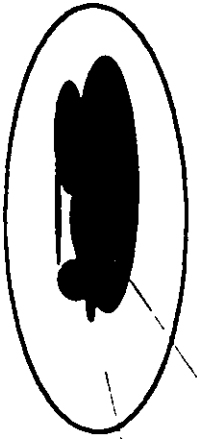
B) Coupe histologique coronale représentant la localisation de la chémitrode par rapport au bregma et l'étendue de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S155.

C) Coupe histologique sagittale représentant la localisation de la chémitrode et l'étendue rostro-caudale de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S155.

N. B. L'étendue de la lésion et de la démyélinisation a été déterminée par l'analyse cytologique des coupes teintes au crésyle de violet ou à l'hématoxyline respectivement.



Log Nombre de pulsions



Démyélinisation

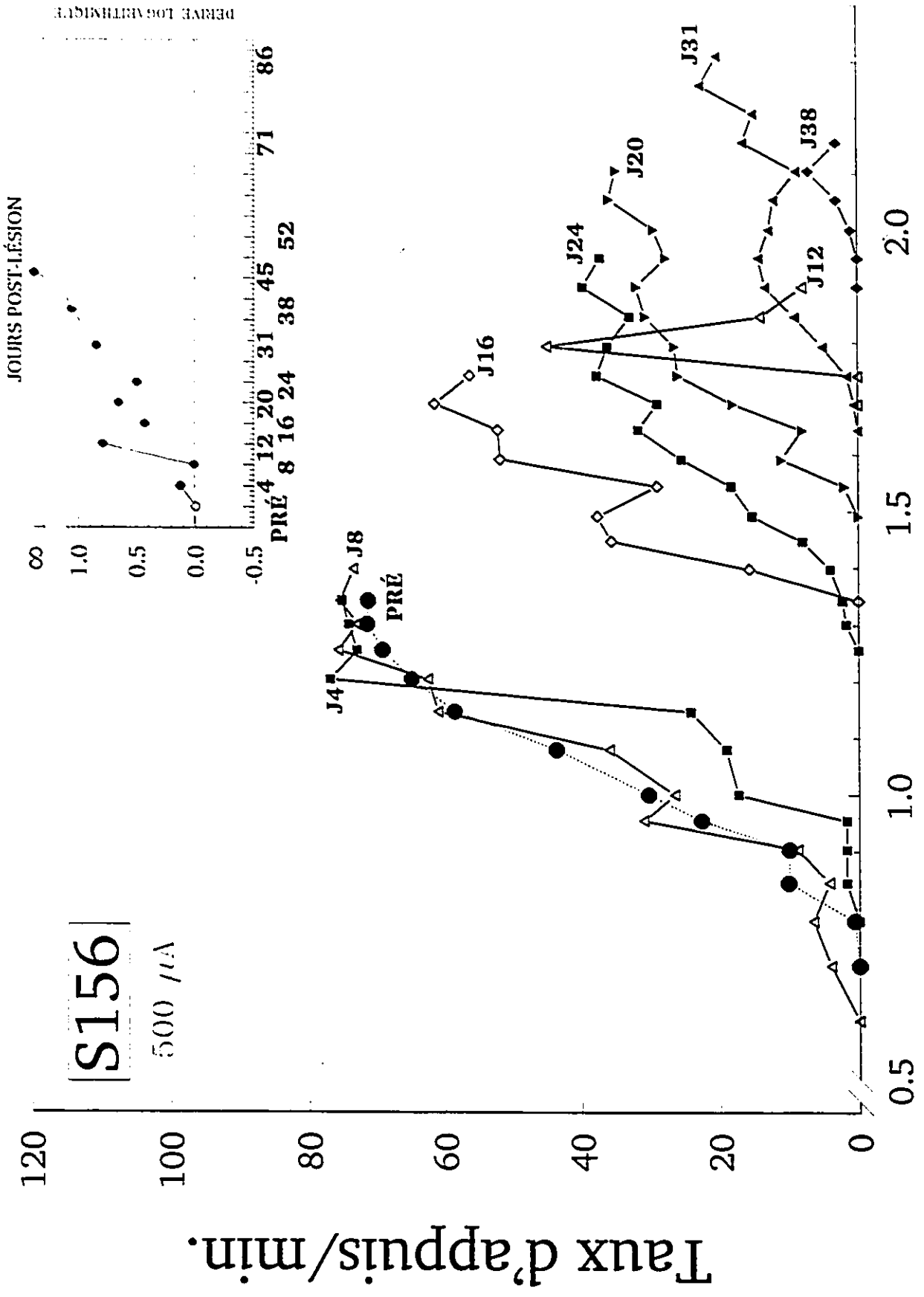
Gliose

Figure 51: A) Fonctions taux/fréquence recueillies chez le sujet S156 (injecté à l'acide iboténique), avant l'injection (PRÉ) et à chacun des jours post-injection identifié par la lettre J suivie d'un chiffre indiquant le nombre de jours post-injection. C'est le point d'inflexion (X_i) de chacune de ces fonctions T/F qui a servi à calculer l'efficacité de la stimulation. L'encadré en haut à droite, pose le nombre de jours (pré- et post-injection) en fonction de la dérive logarithmique, exprimée en unités logarithmiques. Une valeur positive de la dérive correspond à une perte d'efficacité de la stimulation par rapport au niveau de base pré-injection tandis qu'une valeur négative correspond à un gain d'efficacité. L'intensité utilisée pour tester ce sujet était de 500 μ A.

B) Coupe histologique coronale représentant la localisation de la chémitrode par rapport au bregma et l'étendue de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S156.

C) Coupe histologique sagittale représentant la localisation de la chémitrode et l'étendue rostro-caudale de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S156.

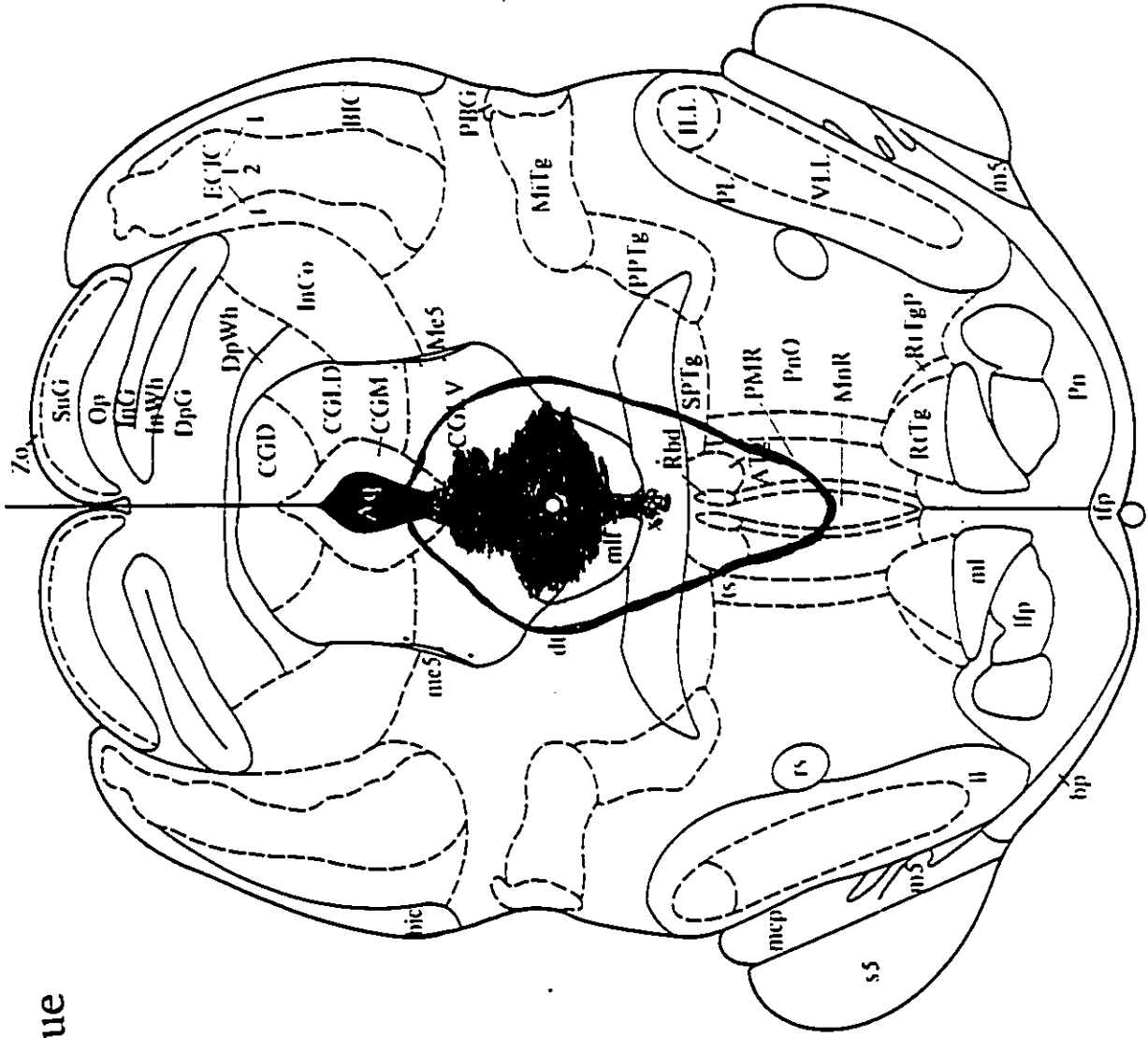
N. B. L'étendue de la lésion et de la démyélinisation a été déterminée par l'analyse cytologique des coupes teintées au crésyle de violet ou à l'hématoxyline respectivement.



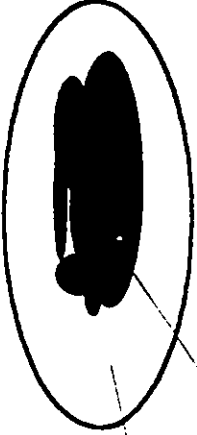
Log Nombre de pulsions

S156

Lésion iboténique
Étendue A.P.
-7.04 à 9.16



-7.80



Démyélinisation

Gliose

raphé dorsal. Au plan coronal, le noircissement du tissu a été observé, comme pour les sujets précédents, autour et surtout au-dessus de la pointe de la chémitrode. À noter que, chez ce sujet, la surface de démyélinisation s'étend considérablement en dessous du site d'injection. Au niveau sagittal, la démyélinisation a été observée sur une distance rostro-caudale équivalant approximativement à 2 mm. Ceci explique possiblement la disparition rapide du comportement d'autostimulation de même que la perte de poids et le comportement agressif de l'animal dans les derniers jours de l'expérience.

Les résultats du sujet S157 sont présentés à la Figure 52 A. Les fonctions taux/fréquence exhibent plusieurs dérives latérales de directions opposées et de grandeurs variables, selon l'intervalle post-injection écoulé. Les dérives maximales se sont produites aux jours 20 (-0.3 unités logarithmiques de fréquence) et 31 (+0.5 unités logarithmiques de fréquence), ce qui correspond à une augmentation et à une diminution de l'efficacité renforçante de 200% et de 316% respectivement. La magnitude du taux asymptotique est corrélé avec l'emplacement de la fonction sur l'axe des fréquences.

Les Figures 52 B et 52 C montrent que la pointe de la chémitrode était située dans la partie caudale supérieure du raphé dorsal. Comme pour les sujets précédents, la surface de démyélinisation était significativement plus grande que la surface de la gliose. Au plan sagittal, la démyélinisation s'étend à 1 mm de chaque côté de la pointe de la chémitrode.

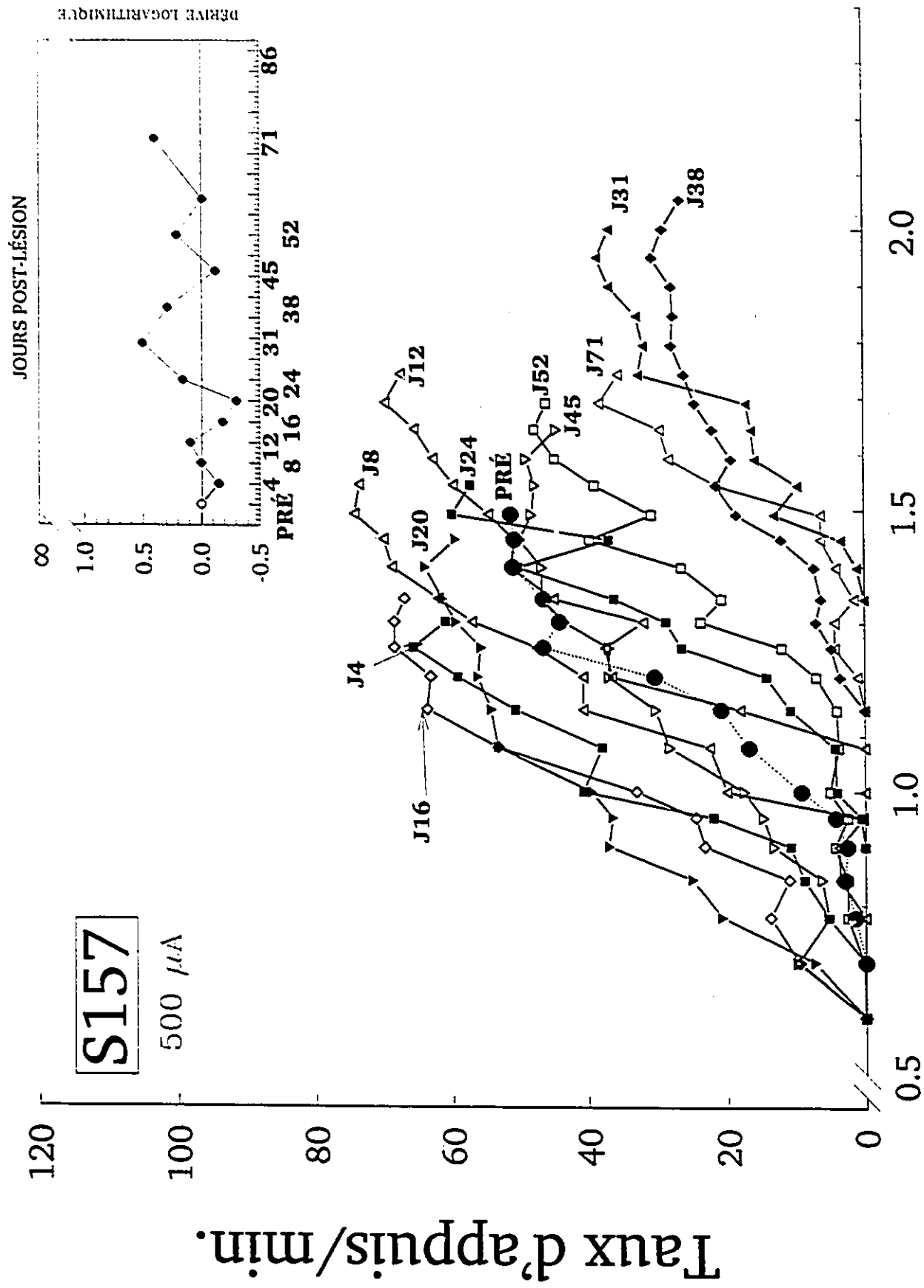
Les résultats du sujet S178 sont présentés à la Figure 53 A. La dérive monophasique des fonctions taux/fréquence vers la droite, corrélée à la diminution des taux asymptotiques rappelle celle du sujet S156. La dérive maximale s'est produite au jour 16 (+0.3 unités logarithmiques) ce qui correspond à une diminution de l'efficacité renforçante de 200%. Aux jours 20 et 24 et

Figure 52: A) Fonctions taux/fréquence recueillies chez le sujet S157 (injecté à l'acide iboténique), avant l'injection (PRÉ) et à chacun des jours post-injection identifié par la lettre J suivie d'un chiffre indiquant le nombre de jours post-injection. C'est le point d'inflexion (X_i) de chacune de ces fonctions qui a servi à calculer l'efficacité de la stimulation. L'encadré en haut à droite, pose le nombre de jours (pré- et post-injection) en fonction de la dérive logarithmique, exprimée en unités logarithmiques. Une valeur positive de la dérive correspond à une perte d'efficacité de la stimulation par rapport au niveau de base pré-injection tandis qu'une valeur négative correspond à un gain d'efficacité. L'intensité utilisée pour tester ce sujet était de $500 \mu A$.

B) Coupe histologique coronale représentant la localisation de la chémitrode par rapport au bregma et l'étendue de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S157.

C) Coupe histologique sagittale représentant la localisation de la chémitrode et l'étendue rostro-caudale de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S157.

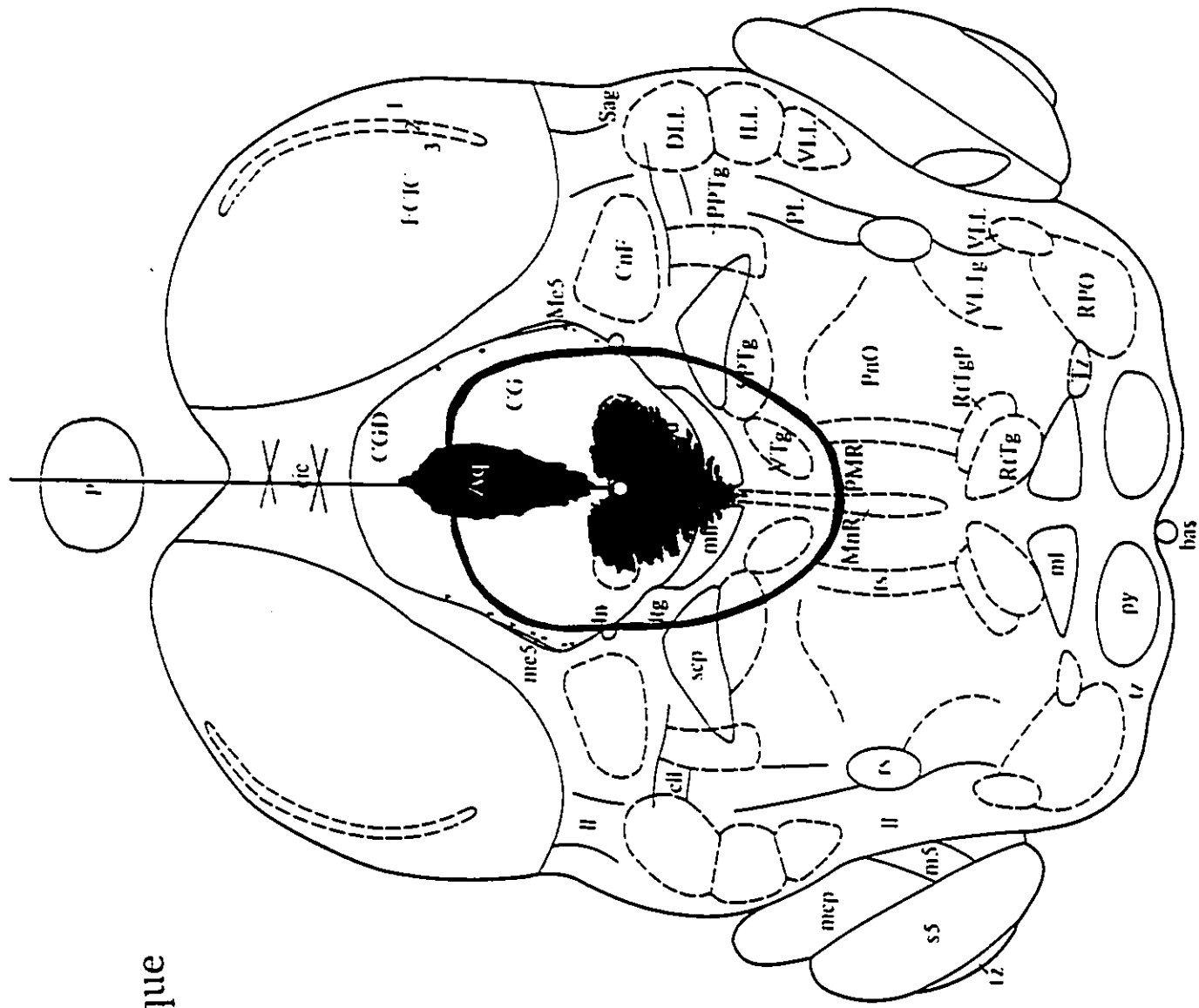
N. B. L'étendue de la lésion et de la démyélinisation a été déterminée par l'analyse cytologique des coupes teintées au crésyle de violet ou à l'hématoxyline respectivement.



Log Nombre de pulsions

S157

Lésion iboténique
Étendue A.P.:
-6.80 à -8.80



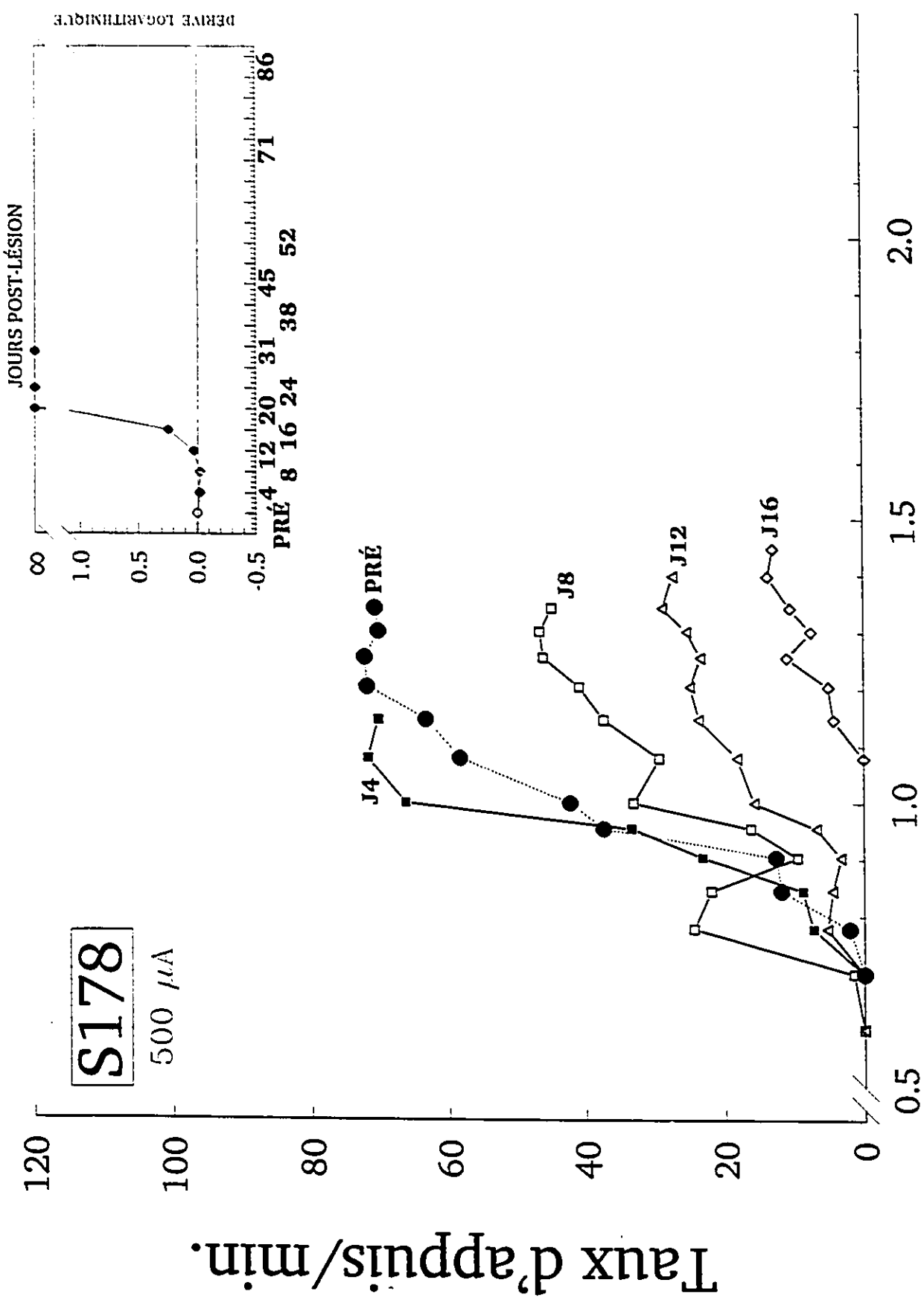
-8.30

Figure 53: A) Fonctions taux/fréquence recueillies chez le sujet S178 (injecté à l'acide iboténique), avant l'injection (PRÉ) et à chacun des jours post-injection identifié par la lettre J suivie d'un chiffre indiquant le nombre de jours post-injection. C'est le point d'inflexion (X) de chacune de ces fonctions qui a servi à calculer l'efficacité de la stimulation. L'encadré en haut à droite, pose le nombre de jours (pré- et post-injection) en fonction de la dérive logarithmique, exprimée en unités logarithmiques. Une valeur positive de la dérive correspond à une perte d'efficacité de la stimulation par rapport au niveau de base pré-injection tandis qu'une valeur négative correspond à un gain d'efficacité. L'intensité utilisée pour tester ce sujet était de 500 μ A.

B) Coupe histologique coronale représentant la localisation de la chémitrode par rapport au bregma et l'étendue de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S178.

C) Coupe histologique sagittale représentant la localisation de la chémitrode et l'étendue rostro-caudale de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S178.

N. B. L'étendue de la lésion et de la démyélinisation a été déterminée par l'analyse cytologique des coupes teintées au crésyle de violet ou à l'hématoxyline respectivement.



31, le sujet a refusé de s'autostimuler.

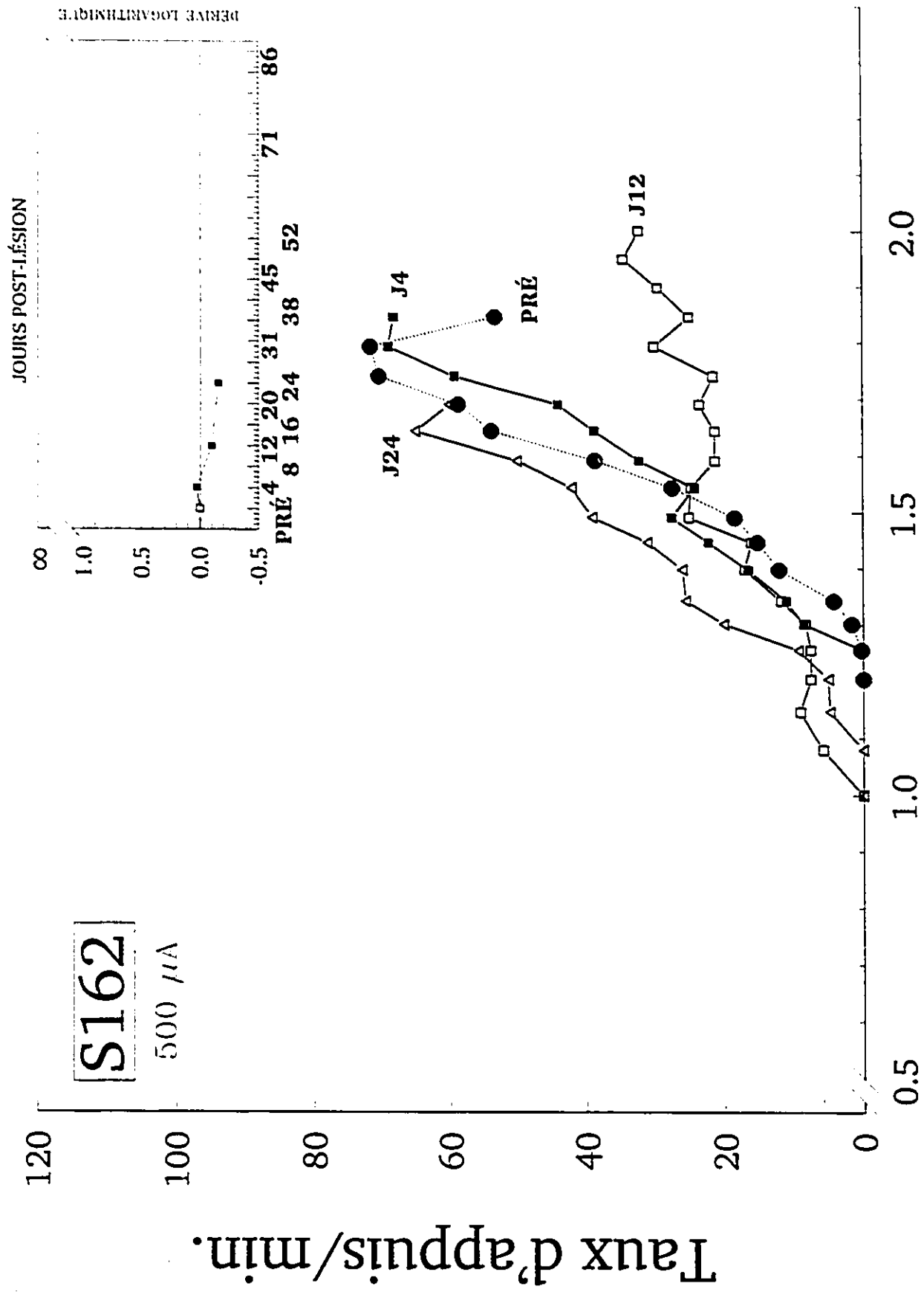
Les Figures 53 B et 53 C montrent que la pointe de la chémitrode était située dans la partie supérieure du raphé dorsal, juste en dessous de l'aqueduc. La région de la gliose est concentrée surtout autour de la pointe de la chémitrode tandis que la démyélinisation s'étend principalement vers le bas, en direction de la décussation du pédoncule cérébelleux supérieur. Sur le plan sagittal, l'examen du tissu suggère que la région lésionnée était approximativement sphérique. La disparition précoce du comportement d'autostimulation ne semble pas corrélée avec l'étendue de la lésion ou de la démyélinisation mais il est important de signaler que, suite à l'injection et à la différence des autres sujets, des réactions aversives concomitantes à la stimulation sont apparues telles que des tremblements, des cris engendrant une fuite du levier voire un comportement évident à vouloir fuir de la cage. Il est donc possible que la lésion ait engendré la désinhibition de facteurs nociceptifs voilés.

Les Figures 54 et 55 montrent les fonctions T/F des sujets S162 et S163 obtenues avant et après l'injection intra-raphé de la solution saline tamponnée au phosphate (pH 7.4). Chez l'un des sujets (S162), le taux asymptotique décroît 12 jours après l'injection. Toutefois, aucune dérive de grandeur appréciable n'a été observée chez aucun des sujets, indiquant que l'injection du véhicule n'a pas perturbé le tissu entourant la pointe de la chémitrode.

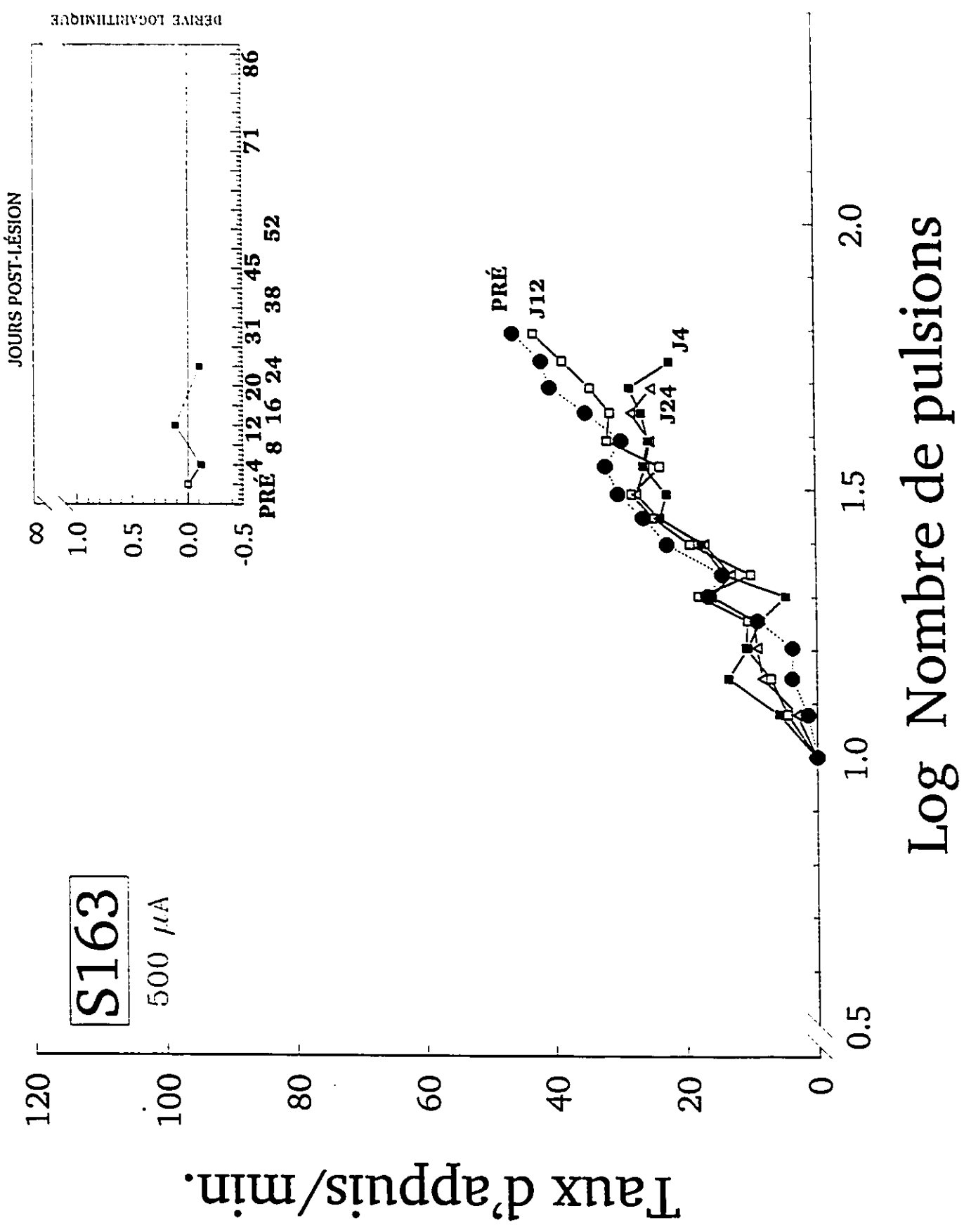
Résultats des groupes C et D (injections à la 5,7-dihydroxytryptamine et véhicule)

Les Figures 56 à 60 présentent les fonctions taux/fréquence et les données histologiques des sujets qui ont reçu une injection intra-raphé de 5,7-dihydroxytryptamine ou de son véhicule, ou une injection i.p. de désipramine seule.

Figures 54 et 55: Fonctions taux/fréquence recueillies chez les sujets S162 et S163 (injecté avec la solution véhicule de l'acide iboténique), avant l'injection (PRÉ) et à chacun des jours post-injection identifié par la lettre J suivie d'un chiffre indiquant le nombre de jours post-injection. C'est le point d'inflexion (X_i) de chacune de ces fonctions qui a servi à calculer l'efficacité de la stimulation. L'encadré en haut à droite, pose le nombre de jours (pré- et post-injection) en fonction de la dérive logarithmique, exprimée en unités logarithmiques. Une valeur positive de la dérive correspond à une perte d'efficacité de la stimulation par rapport au niveau de base pré-injection tandis qu'une valeur négative correspond à un gain d'efficacité. L'intensité utilisée pour tester ces sujets était de $500 \mu A$.



Log Nombre de pulsions



Les résultats du sujet S170 (Figure 56 A) montrent que, avec l'exception des jours 12 et 24, les fonctions taux/fréquence ont dérivé vers des fréquences plus élevées. La dérive maximale mesurée (+0.6 unités logarithmiques de fréquence) indique qu'au jour 52 l'efficacité de la stimulation était réduite de quatre fois. Au jour 71, l'animal a refusé de s'autostimuler. De manière générale, les taux asymptotiques sont corrélés avec la position latérale des fonctions T/F sur l'axe des fréquences.

Les Figures 56 B et 56 C montrent que la pointe de la chémitrode était située dans la partie caudale inférieure du raphé dorsal. Le noircissement du tissu a été observé surtout postérieurement à la pointe de chémitrode. À noter qu'à la différence des lésions iboténiques, la démyélinisation subséquente à l'injection de 5,7-DHT est restreinte à la région de la gliose.

Les résultats du sujet S174 (Figure 57 A) montrent que les fonctions taux/fréquence ont commencé à dériver 4 jours post-injection. La dérive maximale mesurée au jour 12 (+0.75 unités logarithmiques de fréquence) indique une diminution de 562% dans l'efficacité de la stimulation. Aux jours 31, 38 et 45, l'animal a refusé de s'autostimuler. Le taux asymptotique a chuté dramatiquement à mesure que les fonctions taux/fréquence ont dérivé vers des fréquences plus élevées.

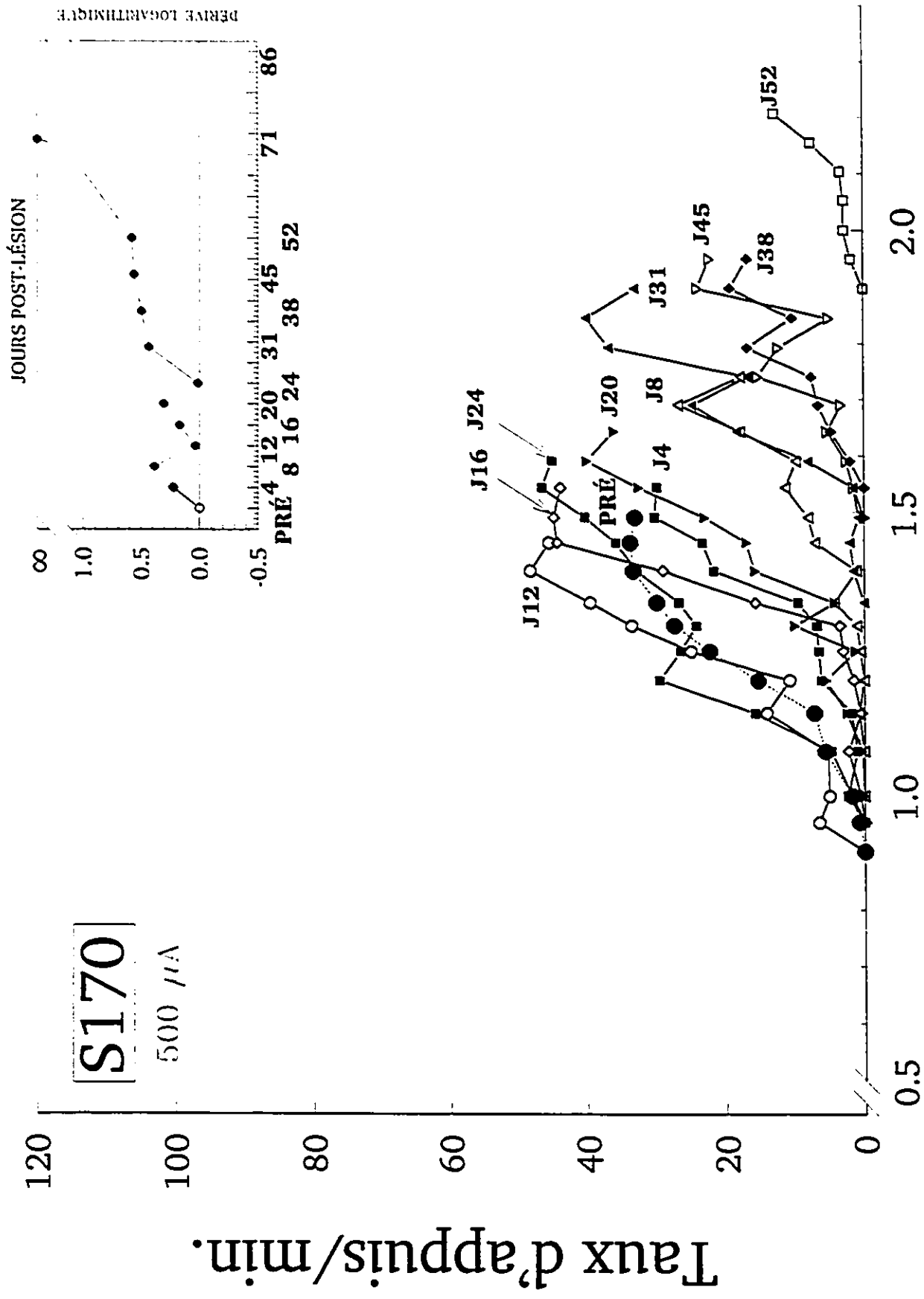
Les Figures 57 B et 57 C montrent que la pointe de la chémitrode était située dans la partie supérieure, à la limite caudale du raphé dorsal, juste en dessous de l'aqueduc. Le noircissement du tissu a été observé autour de la pointe de la chémitrode et le long des bords de l'aqueduc, suggérant une remontée de la drogue. Comme pour le sujet précédent, la surface de démyélinisation ne s'étend guère au-delà de la région de la gliose. Sur le plan sagittale, la lésion s'étend principalement par en arrière sur une distance d'au moins 2 mm.

Figure 56: A) Fonctions taux/fréquence recueillies chez le sujet S170 (injecté à la 5,7-dihydroxytryptamine), avant l'injection (PRÉ) et à chacun des jours post-injection identifié par la lettre J suivie d'un chiffre indiquant le nombre de jours post-injection. C'est le point d'inflexion (X) de chacune de ces fonctions qui a servi à calculer l'efficacité de la stimulation. L'encadré en haut à droite, pose le nombre de jours (pré- et post-injection) en fonction de la dérive logarithmique, exprimée en unités logarithmiques. Une valeur positive de la dérive correspond à une perte d'efficacité de la stimulation par rapport au niveau de base pré-injection tandis qu'une valeur négative correspond à un gain d'efficacité. L'intensité utilisée pour tester ce sujet était de 500 μ A.

B) Coupe histologique coronale représentant la localisation de la chémitrode par rapport au bregma et l'étendue de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S170.

C) Coupe histologique sagittale représentant la localisation de la chémitrode et l'étendue rostro-caudale de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S170.

N. B. L'étendue de la lésion et de la démyélinisation a été déterminée par l'analyse cytologique des coupes teintées au crésyle de violet ou à l'hématoxyline respectivement.



Log Nombre de pulsions

S170

Lésion 5, 7-DHT
 Étendue A.P.:
 -7.60 à -9.30

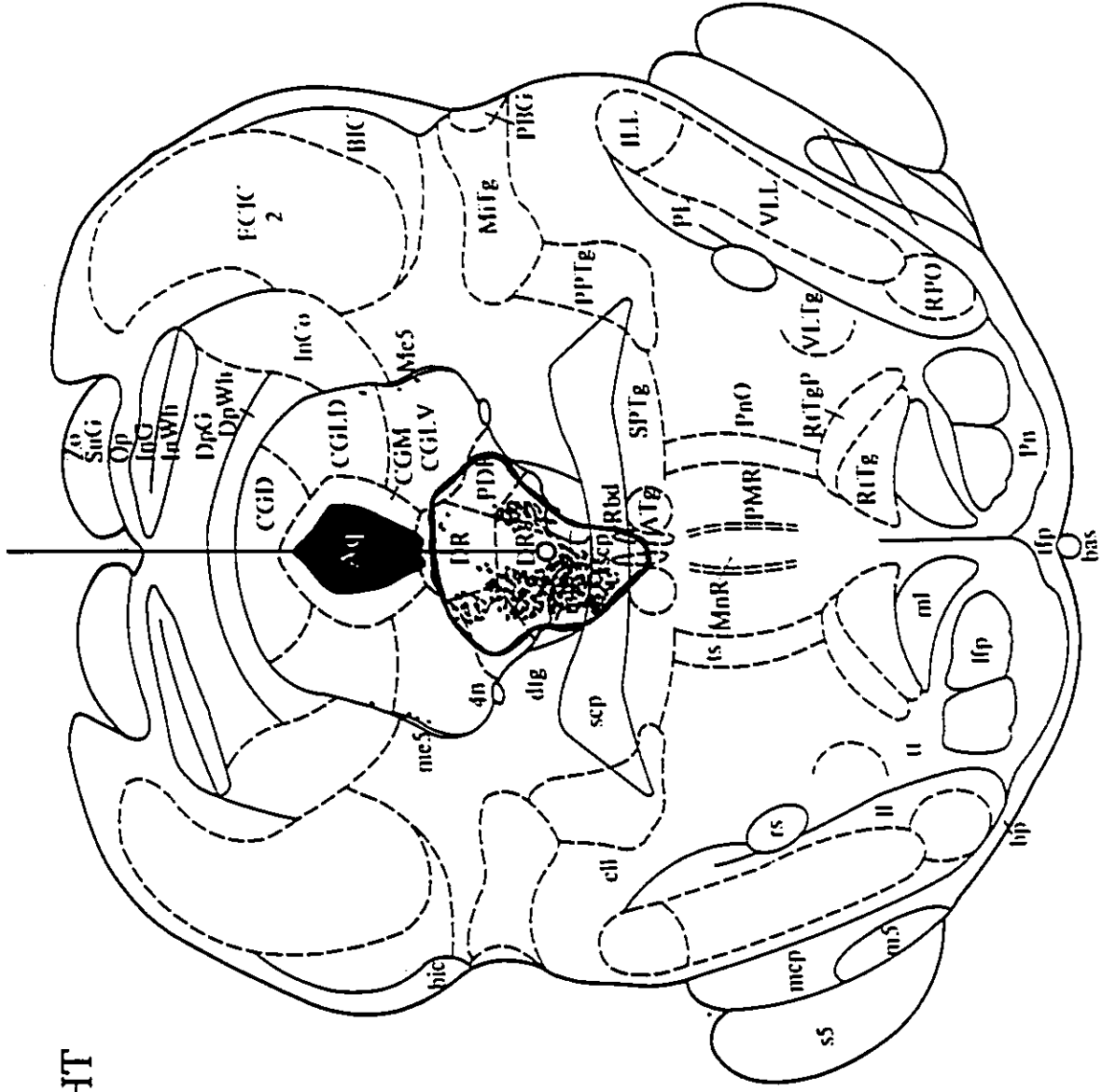
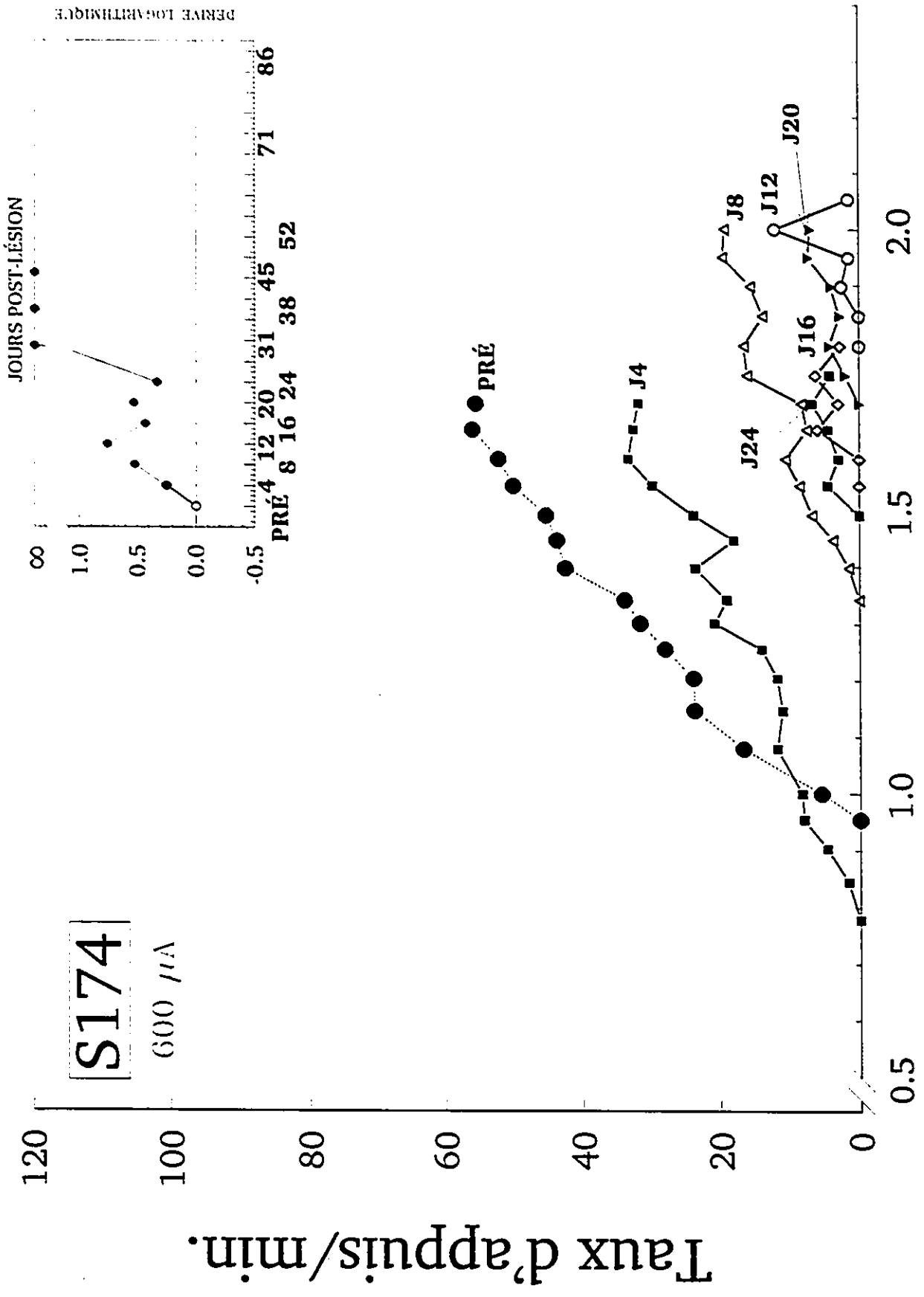


Figure 57: A) Fonctions taux/fréquence recueillies chez le sujet S174 (injecté à la 5,7-dihydroxytryptamine), avant l'injection (PRÉ) et à chacun des jours post-injection identifié par la lettre J suivie d'un chiffre indiquant le nombre de jours post-injection. C'est le point d'inflexion (X_i) de chacune de ces fonctions qui a servi à calculer l'efficacité de la stimulation. L'encadré en haut à droite, pose le nombre de jours (pré- et post-injection) en fonction de la dérive logarithmique, exprimée en unités logarithmiques. Une valeur positive de la dérive correspond à une perte d'efficacité de la stimulation par rapport au niveau de base pré-injection tandis qu'une valeur négative correspond à un gain d'efficacité. L'intensité utilisée pour tester ce sujet était de 600 μ A.

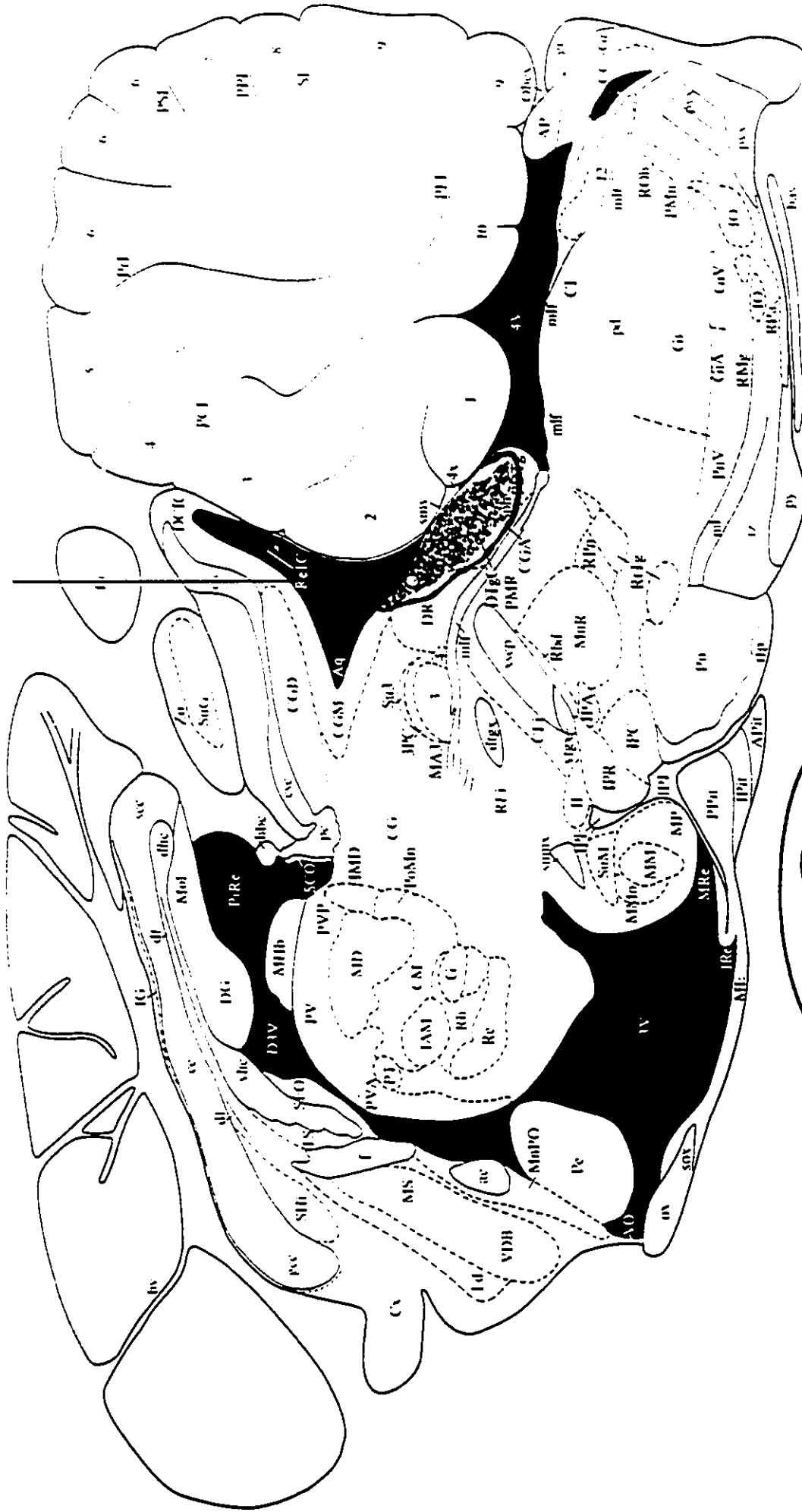
B) Coupe histologique coronale représentant la localisation de la chémitrode par rapport au bregma et l'étendue de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S174.

C) Coupe histologique sagittale représentant la localisation de la chémitrode et l'étendue rostro-caudale de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S174.

N. B. L'étendue de la lésion et de la démyélinisation a été déterminée par l'analyse cytologique des coupes teintées au crésyle de violet ou à l'hématoxyline respectivement.



Log Nombre de pulsions



Démýélinisation

Glose

La Figure 58 A montre les fonctions taux/fréquence du sujet S188. La fonction avec une ligne brisée, obtenue 4 jours après une injection i.p. de désipramine, avait comme but de tester l'effet de cette drogue seule. La désipramine a produit une légère augmentation dans le taux asymptotique sans induire de dérive latérale appréciable. Par ailleurs, l'injection intra-raphé de 5,7-DHT a fait dériver la fonction vers des fréquences de pulsions plus élevées sans altérer le taux asymptotique. La dérive maximale (+0.45 unités logarithmiques de fréquence), observée au jour 31, indique une diminution de 282% dans l'efficacité de la stimulation.

Les Figures 58 B et 58 C montrent que la pointe de la chémitrode était située dans la partie supérieure du raphé dorsal, juste en dessous du plancher de l'aqueduc. Ceci peut suggérer que la drogue s'est diffusée dans le liquide céphalo-rachidien. Néanmoins, comme pour les sujets précédents traités à la 5,7-DHT, la démyélinisation ne s'est pas étendue de manière appréciable en dehors de la zone de la gliose. Sur le plan sagittal, la lésion s'étend principalement postérieurement à la pointe de la chémitrode comme pour les sujets S170 et S174.

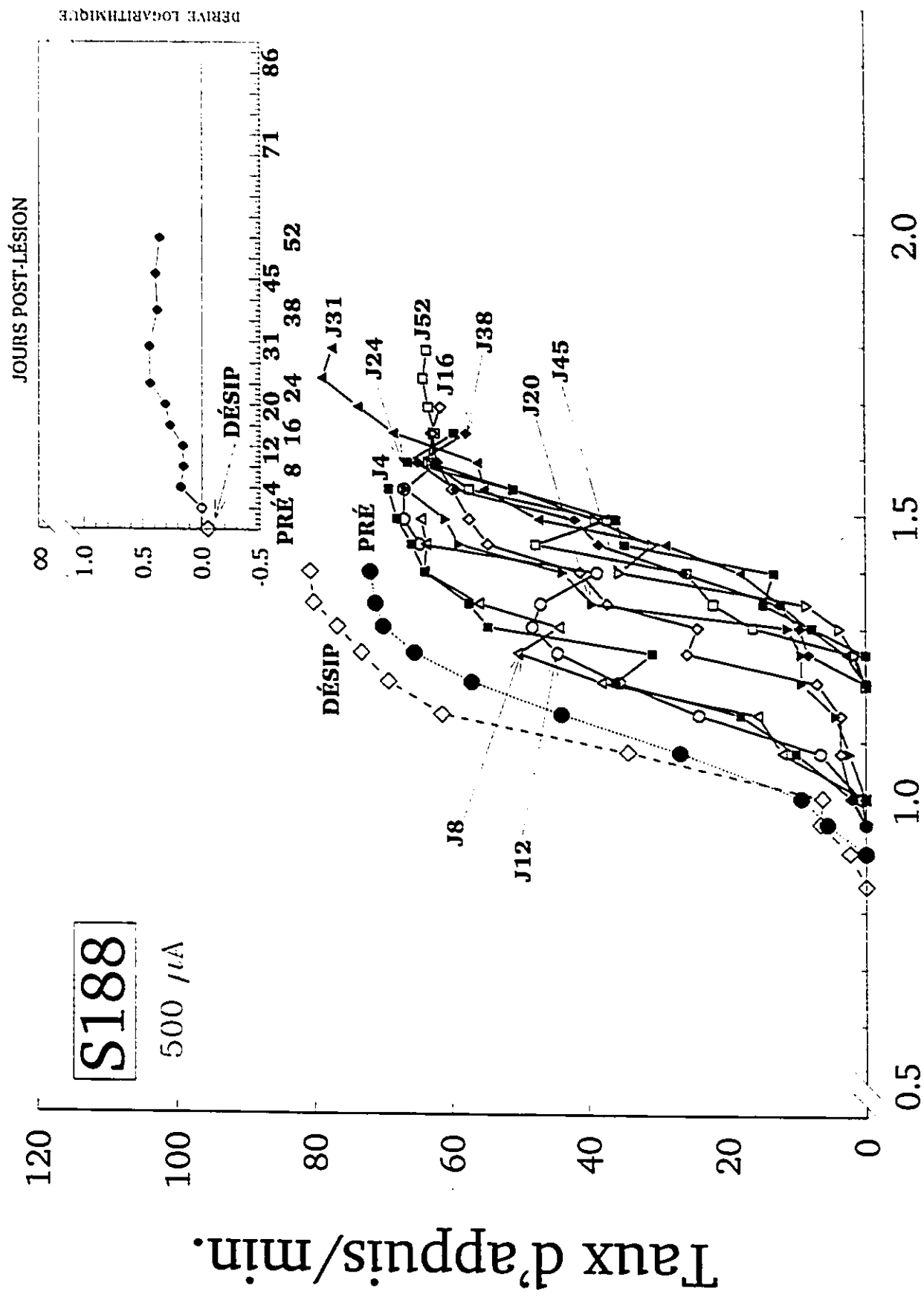
Les Figures 59 et 60 montrent les fonctions taux/fréquence des sujets S179 et S187, qui ont reçu le traitement contrôle, à savoir une injection i.p. de désipramine suivie par une injection intra-raphé du véhicule de la 5,7-DHT. À noter cependant, qu'avant de recevoir l'injection du véhicule, le sujet S187 avait d'abord reçu une injection i.p. de désipramine seule, puis avait été testé quatre jours plus tard pour évaluer l'effet aigu de ce neuroleptique sur son comportement d'autostimulation. Chez un sujet, le traitement (désipramine seule et désipramine + véhicule) n'a eu aucun effet sur la fonction taux/fréquence, tandis que chez le second sujet, il a produit une diminution du seuil, qui a duré 12 jours. Une injection subséquente de désipramine seule n'a eu aucun effet, suggérant que le changement observé avant était dû à un quelconque aspect

Figure 58: A) Fonctions taux/fréquence recueillies chez le sujet S188 (injecté à la 5,7-dihydroxytryptamine), avant l'injection (PRÉ) et à chacun des jours post-injection identifié par la lettre J suivie d'un chiffre indiquant le nombre de jours post-injection. C'est le point d'inflexion (X_i) de chacune de ces fonctions qui a servi à calculer l'efficacité de la stimulation. L'encadré en haut à droite, pose le nombre de jours (pré- et post-injection) en fonction de la dérive logarithmique, exprimée en unités logarithmiques. Une valeur positive de la dérive correspond à une perte d'efficacité de la stimulation par rapport au niveau de base pré-injection tandis qu'une valeur négative correspond à un gain d'efficacité. L'intensité utilisée pour tester ce sujet était de 500 μ A.

B) Coupe histologique coronale représentant la localisation de la chémitrode par rapport au bregma et l'étendue de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S188.

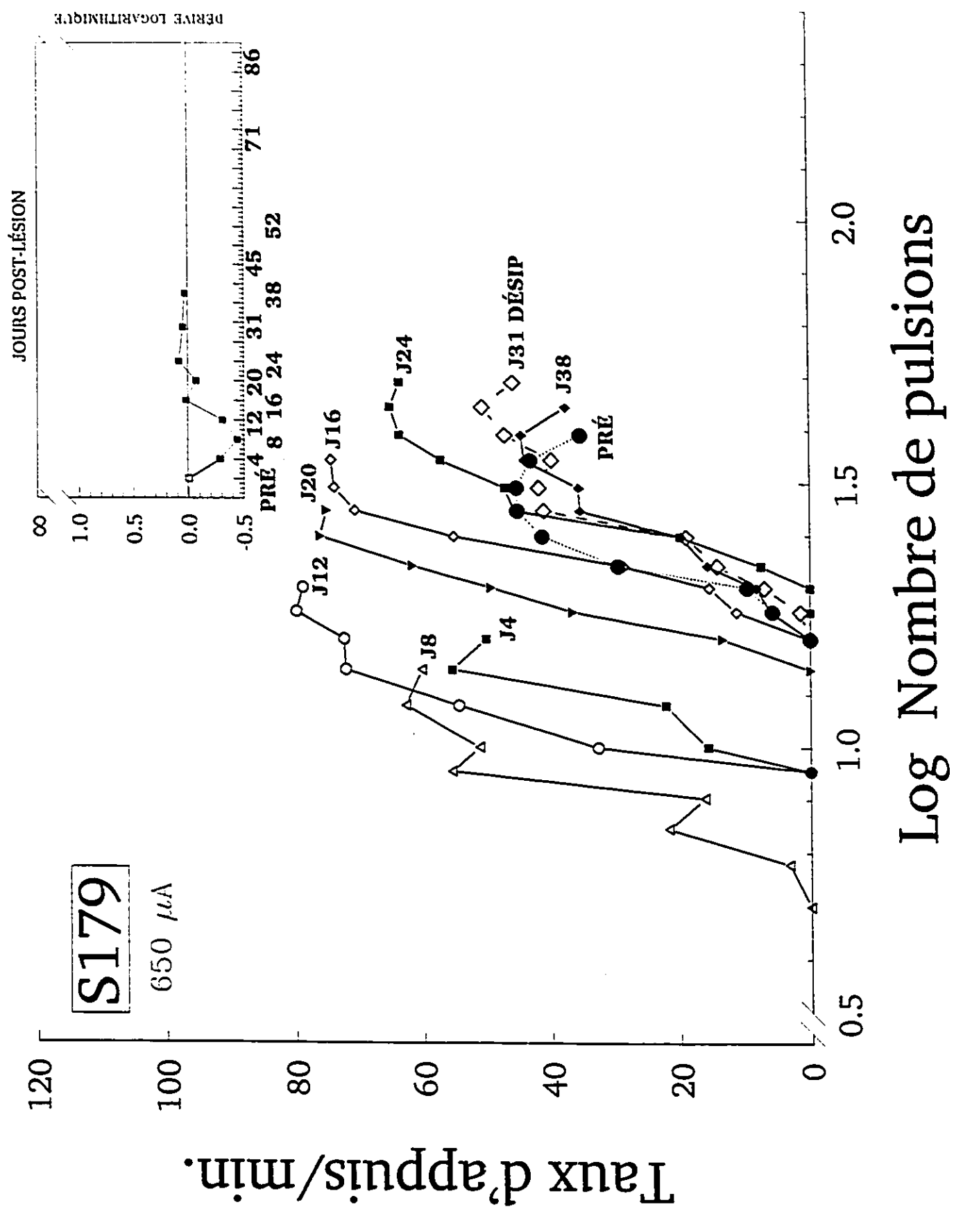
C) Coupe histologique sagittale représentant la localisation de la chémitrode et l'étendue rostro-caudale de la lésion et de la démyélinisation chez le sujet S188.

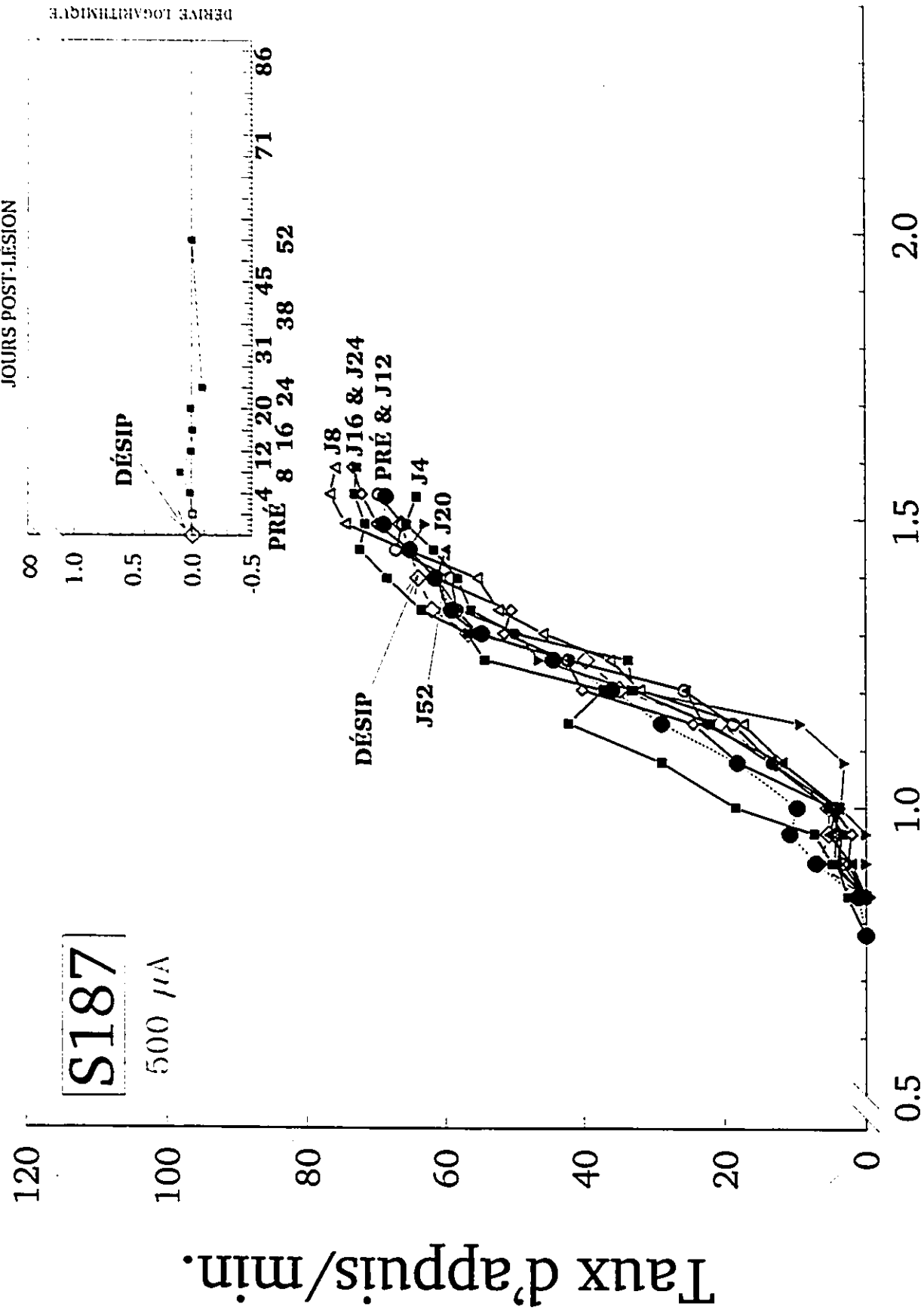
N. B. L'étendue de la lésion et de la démyélinisation a été déterminée par l'analyse cytologique des coupes teintées au crésyle de violet ou à l'hématoxyline respectivement.



Log Nombre de pulsions

Figures 59 et 60: Fonctions taux/fréquence recueillies chez les sujet S179 et S187 (injectés avec le véhicule de la 5,7-DHT), avant l'injection (**PRÉ**) et à chacun des jours post-injection identifié par la lettre J suivie d'un chiffre indiquant le nombre de jours post-injection. C'est le point d'inflexion (X_i) de chacune de ces fonctions T/F qui a servi à calculer l'efficacité de la stimulation. L'encadré en haut à droite, pose le nombre de jours (pré- et post-injection) en fonction de la dérive logarithmique, exprimée en unités logarithmiques. Une valeur positive de la dérive correspond à une perte d'efficacité de la stimulation par rapport au niveau de base pré-injection tandis qu'une valeur négative correspond à un gain d'efficacité. L'intensité utilisée pour tester les sujets 179 et S187 était de 650 et 500 μ A respectivement.





Log Nombre de pulsions

de la procédure intracrânienne. À noter également que le taux asymptotique a augmenté dans plusieurs des tests suivant le traitement, indépendamment de la position latérale de la fonction taux/fréquence.

Les Figures 61 et 62 présentent un résumé synoptique de tous les graphiques de dérive logarithmique en fonction des jours post-injection pour tous les sujets iboténiques et 5-DHT respectivement.

DISCUSSION

Les effets de l'acide iboténique

Le traitement à l'acide iboténique s'est soldé par une dérive majeure des fonctions taux/fréquence, indiquant des changements importants dans le seuil d'autostimulation. Dans la moitié des sujets, la neurotoxine a induit une augmentation du seuil, suivie d'une abolition de l'autostimulation. Dans les 3 autres sujets, la neurotoxine a induit un effet biphasique. La moyenne de la plus forte augmentation des seuils pour l'ensemble des sujets se chiffre à +0.62 unités logarithmiques de fréquence, ce qui suggère une diminution de 4 fois dans l'efficacité renforçante de la stimulation. Chez les sujets 155 et 156, l'efficacité de la stimulation a été réduite par un facteur de 8 et de 11 respectivement. A notre connaissance, aucun effet d'une telle magnitude n'a été signalé jusqu'ici à la suite d'une manipulation du substrat d'autostimulation. La moyenne de la diminution la plus importante du seuil pour les 3 sujets se chiffre à -0.21 unités logarithmiques de fréquence, signifiant que l'efficacité de la stimulation a augmenté d'un facteur de 1.6.

L'augmentation du seuil, exceptionnellement large, observée dans cette étude peut être

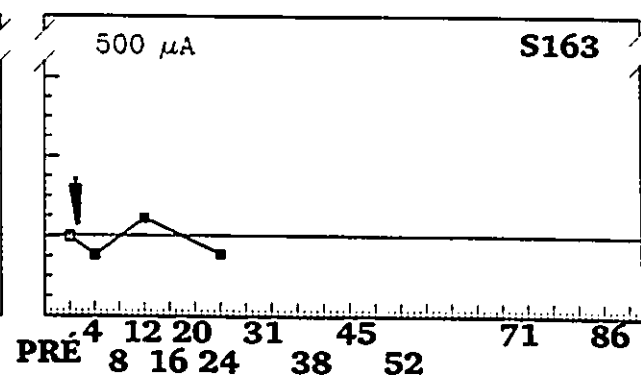
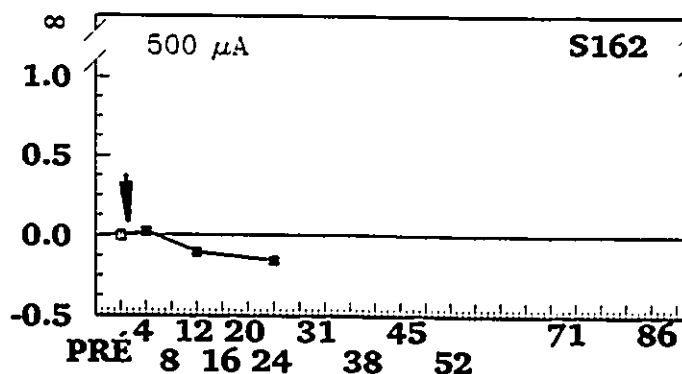
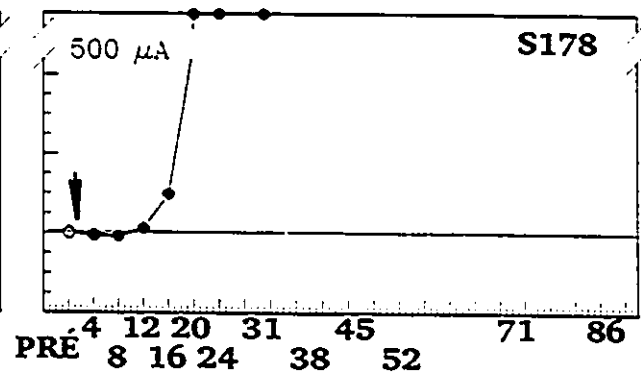
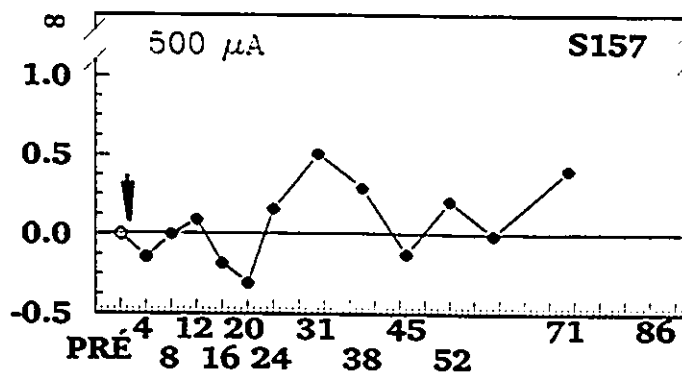
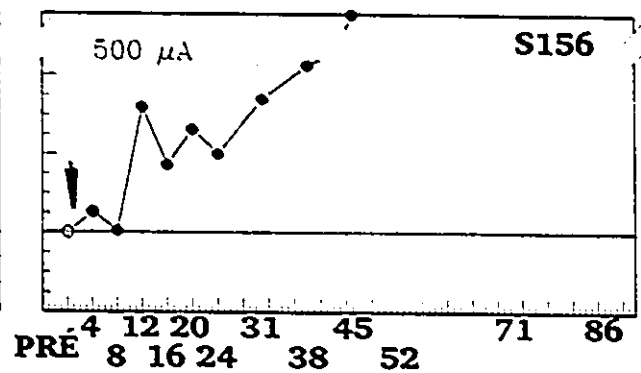
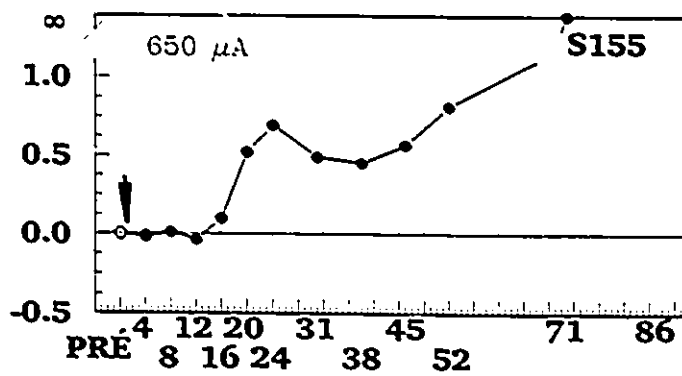
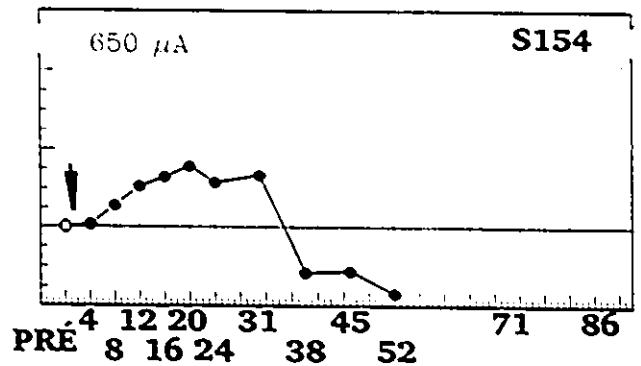
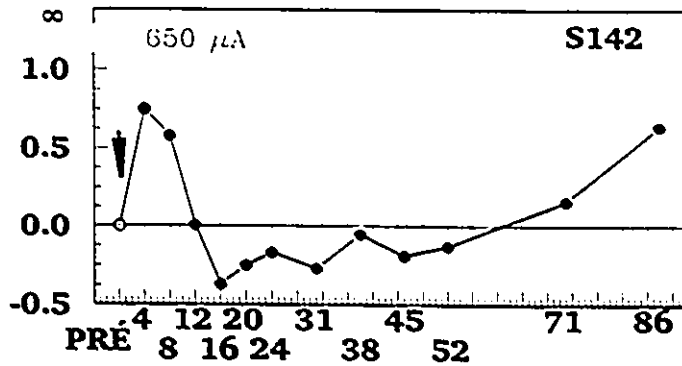
Figures 61 et 62: Résumé synoptique des graphiques de dérive logarithmique en fonction des jours post-injection pour tous les sujets iboténiques et 5-DHT respectivement. Chaque graphique porte le numéro du sujet dans le coin supérieur droit et l'intensité à laquelle le sujet a été testé dans le coin supérieur gauche. La flèche indique le moment de l'injection. Le symbole DÉSIP correspond au test de la désipramine seule, avant l'injection de la neurotoxine 5,7-DHT ou de son véhicule.

↓ = Injection

○ PRÉ-INJECTION
● POST-INJECTION IBOTÉNIQUE

○ PRÉ-INJECTION
■ POST-INJECTION DU VÉHICULE

DÉRIVE LOGARITHMIQUE



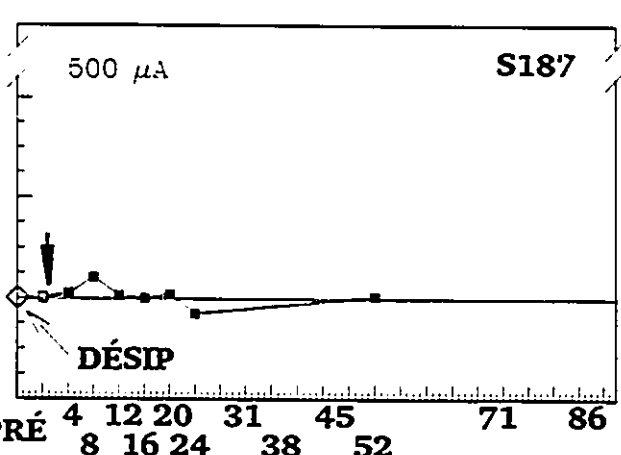
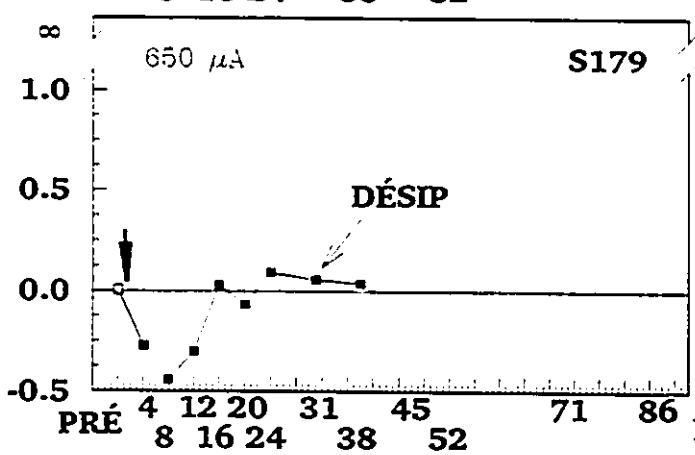
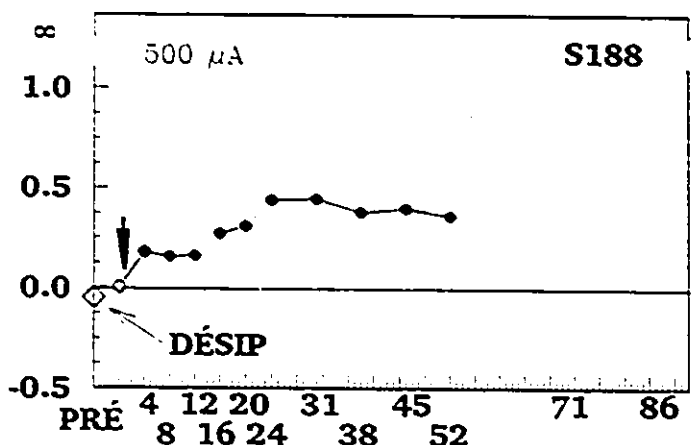
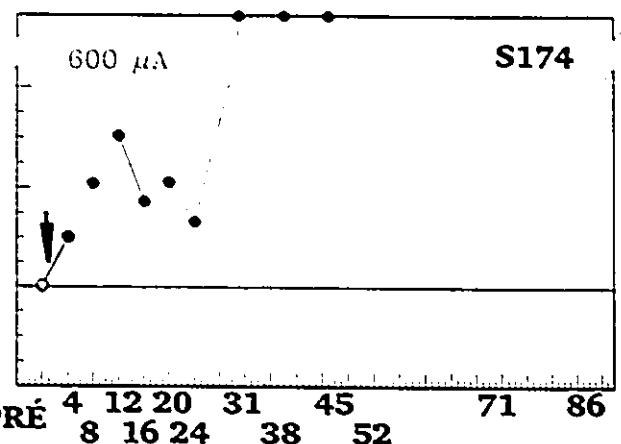
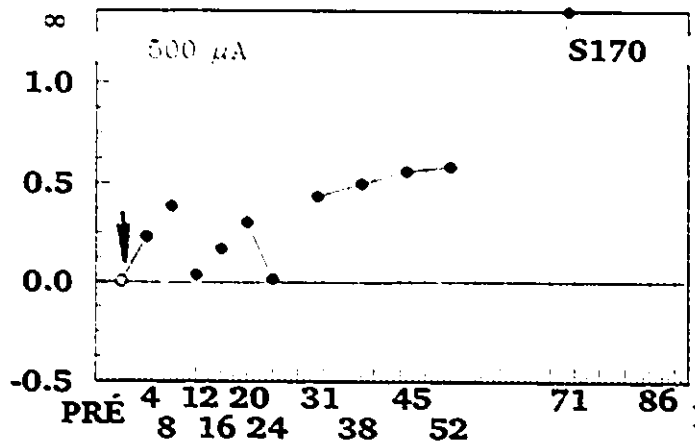
JOURS POST-INJECTION

DÉRIVE LOGARITHMIQUE

↓ = Injection

- PRÉ-INJECTION
- POST-INJECTION DE 5,7-DHT (+ Désipramine i.p.)

- PRÉ-INJECTION
- POST-INJECTION DU VÉHICULE (+ Désipramine i.p.)



JOURS POST-INJECTION

attribuée à l'action focalisée du traitement, puisque la neurotoxine a été injectée dans l'emplacement exact du site de la stimulation électrique.

Aucune corrélation n'a été retrouvée entre l'étendue de la lésion (due à la perte des cellules ou à la démyélinisation) et le changement dans le seuil de la fréquence. Par exemple, chez les sujets ayant les lésions les plus restreintes (sujets S142 et S178), soit que le seuil de la fréquence présente l'une des augmentations les plus grandes (500%), soit que la stimulation ait été abolie. Les cycles d'excitabilité des neurones du renforcement du raphé dorsal (Rompré, & Miliareisis, 1987) sont similaires à ceux du faisceau médian télencéphaliques, pour lesquels le rayon de la diffusion du courant a été mesuré (Fouriezos, 1984). En présupposant une diffusion similaire du courant pour les deux substrats, l'intensité de la pulsion utilisée dans la présente expérience devrait en principe activer des neurones du renforcement dans un rayon approximatif de 0.5 à 0.6 mm. Ainsi, l'absence de corrélation mentionnée plus haut n'est pas surprenante parce que l'augmentation de la lésion au-delà de ce petit rayon de stimulation effective ne devrait ajouter, en principe, aucun effet substantiel au seuil de la fréquence.

Chez plusieurs animaux, la pointe de la chémitrode était située juste en dessous du plancher de l'aqueduc rendant possible la diffusion d'une partie de la neurotoxine dans le liquide céphalo-rachidien. Toutefois, aucune perte neuronale n'a pas été observée le long des murs de l'aqueduc. De plus, une diminution aussi dramatique dans la concentration de la neurotoxine rendrait difficile d'attribuer l'effet de la neurotoxine seulement par son action sur une cible distante.

Un phénomène intéressant observé après le traitement à l'iboténique est le changement dans le taux d'autostimulation. Toutefois, la diminution dans le taux maximal observé à certains

jours post-traitement ne peut être attribué sans ambiguïté au traitement pharmacologique. Par exemple, chez certains sujets, le taux asymptotique a diminué à mesure que la fonction taux/fréquence dérivait vers une fréquence plus élevée. Le même effet a été observé dans d'autres expériences où la dérive de la fonction était provoquée délibérément par une diminution de l'intensité de la pulsion (Malette, & Miliaressis, 1990). Par contre, dans plusieurs cas l'augmentation asymptotique peut assurément être attribuée à l'effet de la neurotoxine. Par exemple, à 8 et à 12 jours post-traitement, le taux maximal du sujet 157 augmente alors que l'emplacement de la fonction taux/fréquence demeure fixe. Chez les sujets 154 et 155, les taux asymptotiques augmentent à tous les jours post-traitement sauf au dernier, indépendamment de la position latérale de la fonction taux/fréquence sur l'abscisse. Finalement, le taux asymptotique du sujet 154 a changé dramatiquement, dans la période comprise entre les jours 12 et 31 post-traitement, sans aucun changement dans la fonction taux/fréquence. Ces observations indiquent que des facteurs indépendants sont responsables des changements latéraux et verticaux de la fonction d'autostimulation. On croit généralement que les dérives latérales reflètent des changements dans l'efficacité renforçante de la stimulation tandis que des variations asymptotiques seraient attribuables à des modifications dans la capacité de l'animal à appuyer au levier. Cette dernière peut être affectée par des facteurs tels que l'état de santé et la difficulté de la tâche, ou par une variété d'effets reliés à la stimulation (Miliaressis et al., 1986; Miliaressis, & Rompré, 1987; Edmonds, & Gallistel, 1974).

Une explication plausible pour l'augmentation des taux asymptotiques observée certains jours de test est que la neurotoxine réduirait l'effet limitatif sur les taux d'appuis d'une sous-population neuronale sise près de la chémitrode. Il importe de noter que l'augmentation la plus

consistante des taux asymptotiques a été observée chez un sujet (S154) dont le comportement d'appui au levier était accompagné par de nombreux mouvements moteurs de la tête et des épaules. Toutefois, le traitement à la neurotoxine n'a pas fait disparaître ces mouvements, indiquant qu'ils ne constituaient pas la cause principale du faible taux d'appuis pré-injection. Dans cette expérience comme dans des expériences antérieures, nous avons observé que l'autostimulation du raphé médian était généralement caractérisée par un taux d'appuis lent et régulier, suggérant la présence d'une inhibition tonique. Ce résultat est conforme à l'hypothèse stipulant que certains neurones de ce noyau jouent un rôle inhibiteur dans une variété de fonctions comportementales (Asin, & Fibiger, 1983; Cudennec, Duverger, Nishikawa, McRae-Degueurce, MacKenzie, & Scatton, 1988; Cudennec, Duverger, Serrano, Scatton, & MacKenzie, 1988; Hole, Fuxe, & Jonsson, 1976; Glennon, Lucki, 1988; Heybach, Coover, & Lints, 1978; Lucki, 1989). Il semble donc raisonnable d'affirmer que l'élévation observée dans les taux dans l'expérience présente était due principalement à la suppression, par la neurotoxine, de neurones inhibiteurs, plutôt que par la destruction des neurones responsables des mouvements moteurs.

L'acide iboténique détruit les somata tout en épargnant présumément les axones de passage (voir plus haut). Toutefois, des études récentes ont démontré que les fibres exposées à cette neurotoxine pourraient subir une démyélinisation (Coffey, Perry, Allen, Sinden, & Rawlins, 1988; Stellar, Hall, & Waraczynski, 1991). La démyélinisation serait causée, croit-on, par l'inflammation de cellules d'origine hématopoïétique (Coffey et al., 1988). Dans notre étude, la démyélinisation a été observée de manière constante, quoique nous soyons incapables d'évaluer quelle proportion soit secondaire à la dégénération des fibres subséquente à la

destruction des perikarya.

Quoiqu'une démyélinisation primaire ne soit habituellement pas suivie d'une dégénération axonale (Nguyen, & Pender, 1989), le seuil d'excitabilité des axones démyélinisés devrait présument augmenter (Sears, & Bostock, 1981). Un tel changement pourrait rendre compte, en partie, de l'augmentation des seuils observé dans cette étude. Toutefois, pour que le processus de démyélinisation primaire puisse rendre compte de l'effet total observé chez les sujets 155 et 156, il faudrait qu'au moins 80 à 90% des neurones potentiellement impliqués dans le renforcement soient devenus réfractaires à la stimulation. En d'autres mots, il faudrait que le rayon de la stimulation effective ait rétréci approximativement de 5 à 10 fois à la suite du traitement à la neurotoxine. Ce scénario est peu probable sans assumer parallèlement que la perte de la myéline induit une formidable élévation du seuil des potentiels d'action. Les résultats du sujet 154 sont pertinents à cette discussion. Chez ce sujet, l'autostimulation du raphé médian était accompagnée d'une rotation de la tête et du corps, une réaction due à l'activation d'un faisceau de fibres qui voyagent le long du noyau raphé médian (Miliaressis, & Philippe, 1983, 1984). Toutefois, la neurotoxine n'a pu faire diminuer cette réaction, en utilisant une étendue de fréquences similaire à celle utilisée avant le traitement. Ce résultat suggère que la neurotoxine n'a pas changé de manière appréciable le seuil d'excitabilité des fibres en dépit de la présence de démyélinisation autour de la pointe de la chémitrode.

Une hypothèse alternative, plus plausible, est que la forte augmentation des seuils observée dans la présente étude serait due à la destruction d'une portion substantielle des perikarya impliqués dans le renforcement. Cette hypothèse est compatible avec le fait que l'autostimulation est facilement obtenue lorsque la pointe d'une chémitrode est près des murs de

l'aqueduc (voir les sujets 142, 157, 174 et 178), une région presque dépourvue de fibres myélinisées. Par contre, nous n'avons pas d'explication pour l'effet biphasique observé chez 3 de nos sujets, quoique ce phénomène puisse théoriquement s'expliquer par le développement d'une supersensibilité de dénervation au niveau des récepteurs post-synaptiques (Lucki, 1992; Trulson, Eubanks, & Jacobs, 1976).

Somme toute, les arguments présentés plus haut semblent favoriser l'implication de corps cellulaires dans l'autostimulation des régions de la substance grise centrale, quoique la présence d'une démyélinisation massive puisse certainement affaiblir le mérite de cette explication.

Les effets de la 5,7-dihydroxytryptamine

L'injection intra-raphé de 5,7-dihydroxytryptamine a augmenté le seuil de fréquence de 0.45 à 0.75 unités logarithmiques. L'effet le plus petit a été observé chez le sujet dont la lésion est la plus restreinte (S188). Chez deux sujets, le stimulation a été abolie 31 et 71 jours post-traitement. L'injection du véhicule et de la désipramine n'ont eu aucun effet, ou a induit une augmentation précoce dans le seuil. Tel que noté avec le traitement iboténique, le taux asymptotique a varié avec l'emplacement latéral de la fonction taux/fréquence. Pour les raisons expliquées précédemment, ce changement dans le taux asymptotique ne peut être attribué au traitement pharmacologique.

L'injection de 5,7-DHT a induit une gliose moins dense que l'injection à l'acide iboténique. De plus, la démyélinisation était restreinte principalement dans la région de la gliose. Chez les 3 sujets, la lésion s'est étendue principalement en direction caudale. Ce phénomène était plus prononcé avec le 5,7-DHT qu'avec l'acide iboténique. Nous n'avons pas

d'explication pour ce phénomène. Jarrard (1991) mentionne que l'étendue de la région couverte par une injection dépend d'une variété de facteurs incluant la fraction du volume (l'espace extracellulaire) et la présence de faisceaux de fibres qui empêchent la diffusion d'être symétrique.

Dans deux des sujets, la pointe de la chémitrode était située près du plancher de l'aqueduc, rendant possible la diffusion d'une certaine quantité de neurotoxine dans le liquide céphalo-rachidien. Toutefois, il a été démontré que les doses d'injections i.c.v. requises pour provoquer une diminution significative de 5-HT devait être considérablement plus importantes que celles que nous avons injecté (Reader, & Gauthier, 1984; Sawynok, & Reid, 1988).

La neurotoxine 5,7-dihydroxytryptamine produit son effet toxique par auto-oxydation des métabolites indolequinone et des radicaux libres, ce qui résulte en une alkylation des protéines essentielles des neurones 5-HT par les quinones (Baumgarten, & Björklund, 1976). Ces agents sont récupérés de préférence par les mécanismes de transfert des neurones 5-HT (Baumgarten, Evetts, Holmström, Iversen, Vogt, & Wilson, 1972; Baumgarten, Klemm, Lachenmayer, Björklund, Lovenberg, & Schlossberger, 1978).

Dans cette étude, nous n'avons pas évalué l'étendue de la déplétion suite au traitement à la 5,7-DHT. Toutefois, d'autres études ont démontré que des injections de 6 µg de DHT dans le raphé dorsal ou le raphé médian produit une déplétion sélective et consistante de sérotonine dans les régions télencéphaliques (Deakin, & Dostrovsky, 1978; Romandini, Pich, Esposito, Kruszewska, & Samanin, 1986; Sawynok, & Reid, 1988).

La possibilité que le DHT ait eu un effet néfaste sur des éléments non-sérotonergiques ne peut pas être exclue. Les neurones noradrénergiques, mais non les neurones

dopaminergiques, ont été présumément protégés par l'utilisation de la désipramine, quoique la population dopaminergique du raphé semble être trop parsemée pour rendre compte de la magnitude de l'effet de la drogue.

CONCLUSION

Dans une première expérience, nous avons utilisé la neurotoxine acide iboténique pour évaluer la contribution des cellules du raphé dans l'autostimulation. Dans une seconde expérience, nous avons utilisé la neurotoxine 5,7-dihydroxytryptamine pour évaluer la contribution d'une sous-population spécifique de ces cellules. La principale différence entre les effets de ces neurotoxines fut que la dernière a induit une augmentation du seuil d'autostimulation, tandis que la première a induit un effet biphasique. Cette différence peut indiquer que l'acide iboténique agit sur deux populations nerveuses antagonistes, quoique la supersensibilité de dénervation puisse constituer une explication alternative plausible. En raison de la présence d'une démyélinisation massive, l'inhibition du renforcement, suite au traitement iboténique, ne peut être attribuée sans équivoque à la destruction exclusive des somata neuronaux. D'un autre côté, les résultats obtenus avec la 5,7-dihydroxytryptamine semblent impliquer les cellules sérotonergiques dans l'autostimulation du raphé dorsal. Toutefois, la contribution d'effets non-spécifiques des injections de 5,7-DHT ne peut être exclue. Une recherche en ce sens est essentielle parce que l'hypothèse sérotonergique du renforcement est difficile à réconcilier avec un ensemble de données déjà existantes. Par exemple, la manipulation pharmacologique des neurones sérotonergiques par rapport à l'autostimulation a résulté dans plusieurs recherches passées (quoique moins sophistiquées) en des données

contradictoires (Crow, 1972; German, & Bowden, 1974; Miliaressis, 1975; Poschel, Ninteman, 1971; Poschel, Ninteman, McLean, & Potoczak, 1974; Simon, LeMoal, & Cardo, 1976; Van Der Kooy, Fibiger, & Phillips, 1977). Qui plus est, les périodes réfractaires des neurones d'autostimulation dans la région du raphé (Rompré, & Miliaressis, 1987; Bielajew et al., 1981) ne correspondent pas bien avec les estimés de vitesse de décharge et de conduction obtenus par l'enregistrement électrophysiologique intra- et extracellulaire des neurones sérotonergiques (Aghajanian, & Wang, 1977a; Aghajanian, & Vandermaelen, 1982; Aghajanian, & Vandermaelen, 1982a; Aghajanian, Wang, & Baraban, 1978; Burlhis, & Aghajanian, 1987; Gallager, & Aghajanian, 1976; Mamounas, & Molliver, 1988; Park, 1987; Park, Imai, & Kitai, 1982; Sawyer, Tepper, Young, & Groves, 1985; Sprouse, 1991; Sprouse, & Aghajanian, 1987; Vandermaelen, & Aghajanian, 1983; Wang, & Aghajanian, 1982; Wang, & Aghajanian, 1977; Williams, Colmers, & Pan, 1988).

Somme toute, l'hypothèse sérotonergique du renforcement mérite d'être ré-examinée en utilisant les outils présentement disponibles.

RÉFÉRENCES

- 1 Aghajanian, G. K., & Vandermaelen, C. P. (1982). Intracellular recording from serotonergic dorsal raphe neurons: pacemaker potentials and the effect of LSD. *Brain Research*, 238, 463-469.
- 2 Aghajanian, G. K., & Vandermaelen, C. P. (1982a). Intracellular identification of central noradrenergic and serotonergic neurons by new double labeling procedure. *The Journal of Neuroscience*, 2(12), 1786-1792.
- 3 Aghajanian, G. K., & Wang, R. Y. (1977). Habenular and other midbrain raphe afferents demonstrated by a modified retrograde tracing technique. *Brain Research*, 122, 229-242.
- 4 Aghajanian, G. K., Wang, R. Y., & Baraban, J. (1978). Serotonergic and non-serotonergic neurons of the dorsal raphe: reciprocal changes in firing induced by peripheral nerve stimulation. *Brain Research*, 153, 169-175.
- 5 Akagi, K., & Powell, E. W. (1968). Differential projections of habenular nuclei. *Journal of Comparative Neurology*, 132, 263-274.
- 6 Artymyshyn, R., Eckenrode, T. C., & Murray, M. (1987). Opiate binding sites in the interpeduncular nucleus of the rat: normal distribution and the effects of fasciculus retroflexus lesions. *Neuroscience*, 23(1), 159-172.
- 7 Arvidsson, A., Cullheim, S., Ulfhake, B., Hökfelt, T., & Terenius L. (1989). Altered levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-like immunoreactivity of cat lumbar motoneurons after chronic spinal cord transection. *Brain Research*, 489, 387-391.
- 8 Asin, K. E., & Fibiger, H. C. (1983). Analysis of neuronal elements within the median nucleus of the raphe that mediate lesion-induced increases in locomotor activity. *Brain Research*, 268, 211-223.
- 9 Azmitia, E., Frankfurt, M., Davila, M., Whitaker-Azmitia, P. M., & Zhou, F. C. (1990). Plasticity of fetal and adult CNS serotonergic neurons: role of growth-regulatory factors. In P. M. Whitaker-Azmitia & S. J. Peroutka (Eds.), *The Neuropharmacology of Serotonin* (pp. 343-365). The New York Academy of Sciences: New York.
- 10 Baumgarten, H. G., & Bjöklund, A. (1976). Neurotoxic indoleamines and monoamine neurons. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 16, 101-111.
- 11 Baumgarten, H. G., Evetts, K. V., Holman, B. B., Iversen, L. L., Vogt, M., & Wilson, G. (1972). Effects of 5,6-dihydroxytryptamine on monoaminergic neurons in the central nervous system of the rat. *Journal of Neurochemistry*, 19, 1587-1597.

- 12 Baumgarten, H. G., Klemm, H. P., Lachenmayer, L., Björklund, A., Lovenberg, W., & Schlossberger, H. C. (1978). Mode and mechanism of action of neurotoxic indoleamines: a review and a progress report. *Annals of the New York Academy of Science*, 305, 3-24.
- 13 Belin, M.F., Weisman-Nanopoulos, D, Steinbusch, H. et al. (1981). Mise en évidence de glutamate décarboxylase et de sérotonine dans un même neurone au niveau du noyau du raphé dorsalis du rat par des méthodes de double marquage immunocytochimique. *Académie des Sciences*, 293, 337-341.
- 14 Belin, M.F., Nanopoulos, D, Didier, M. et al. (1983). Immunohistochemical evidence for the presence of γ -aminobutyric acid and serotonin in one nerve cell. A study on the raphe nuclei of the rat using antibodies to glutamate decarboxylase and serotonin. *Brain Research*, 275, 329-339.
- 15 Bentivoglio, M., Minciacchi, D., Molinari, M., Granato, A., Spreafico, R., & Macchi, G. (1988). The intrinsic and extrinsic organization of the thalamic intralaminar nuclei. In M. Bentivoglio & R. Spreafico (Eds.), *Cellular thalamic mechanisms: proceeding of the Symposium held in Verona, Italy, from 22-25 August 1987*. Excerpta Medica: Amsterdam.
- 16 Beracochea, D. J., Jaffard, R., & Jarrard, L. E. (1989). Effects of anterior or dorsomedial thalamic ibotenic lesions on learning and memory in rats. *Behavioral and Neural Biology*, 51, 364-376.
- 17 Berridge, M. (1986). Second messenger dualism in neuromodulation and memory. *Nature*, 323, 294-295.
- 18 Berridge, M., & Irvine R. F. (1984). Inositol triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature*, 312, 315-321.
- 19 Bielajew, C., & Fouriez, G. (1985). Post-stimulation of mediodorsal thalamic self-stimulation. *Behavioural Brain Research*, 17, 97-101.
- 20 Bielajew, C., Jordan, C., Ferme-Enright, J., & Shizgal, P. (1981). Refractory periods and anatomical linkage substrates for lateral hypothalamic and periaqueductal gray self-stimulation. *Physiology & Behavior*, 27, 95-104.
- 21 Bielajew, C., Lapointe, M., Kiss, I., & Shizgal, P. (1982). Absolute and relative refractory periods of the substrate for lateral hypothalamic & ventral midbrain self-stimulation. *Physiology & Behavior*, 28, 125-132.

- 22 Bielajew, C., & Shizgal, P. (1982). Behaviorally derived measures of conduction velocity in the substrate for rewarding medial forebrain bundle stimulation. *Brain Research*, 237, 107-119.
- 23 Bielajew, C., & Shizgal, P. (1986). Evidence implicating descending fibers in self-stimulation of the medial forebrain bundle. *Journal of Neuroscience*, 6, 919-929.
- 24 Bielajew, C., Thrasher, A., & Fouriez, G. (1987). Self-stimulation sites in the lateral hypothalamic and lateral preoptic areas are functionally connected. *Canadian Psychology*, 28, abstract 36.
- 25 Bishop, M. P., Elder, S. T., & Heath, R. G. (1963). Intracranial self-stimulation in man. *Science*, 140, 394-395.
- 26 Björklund, A., Baumgarten, H. G., & Nobin, A. (1975). 5,7-dihydroxytryptamine: improvement of its selectivity for serotonin neurons in the CNS by pretreatment with desipramine. *Journal of Neurochemistry*, 24, 833-835.
- 27 Bleier, R., & Byne, W. (1985). Septum and hypothalamus. In G. Paxinos (Ed.), *The Rat Nervous System, Volume 1: Forebrain & Midbrain* (pp 87-118). Academic Press: Sydney, Montreal, Tokyo.
- 28 Brice, A., Berrard, S., Raynaud, B., Ansieau, S., Coppola, T., Weber, M. J., & Mallet, J. (1989). Complete sequence of cDNA encoding an active rat choline acetyltransferase: a tool to investigate the plasticity of cholinergic phenotype expression. *Journal of Neuroscience Research*, 23, 266-273.
- 29 Burgoyne, R. D. (1989). A role for membrane-inserted protein kinase C in cellular memory, *TIBS*, 14, 87-88.
- 30 Burlhis, T. M., & Aghajanian, G. K. (1987). Pacemaker potentials of serotonergic dorsal raphe neurons: Contribution of a low-threshold Ca^{2+} conductance. *Synapse*, 1, 582-588.
- 31 Bursten, B., & Delgado, J. M. R. (1958). Positive reinforcement induced by intracranial stimulation in the monkey. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 51, 6-10.
- 32 Christoph, G. R., Leonzio, R. J., & Wilcox, K. S. (1986). Stimulation of the lateral habenula inhibits dopamine-containing neurons in the substantia nigra and ventral tegmental area of the rat. *The Journal of Neuroscience*, 6(3), 613-619.

- 33 Clark, D., & White, F. J. (1987). Review: D1 dopamine receptor - The search for a function: a critical evaluation of the D1/D2 dopamine receptor classification and its functional implication. *Synapse*, 1, 347-388.
- 34 Clavier, R. M., & Gerfen, C. R. (1982). Intracranial self-stimulation in the thalamus of the rat. *Brain Research Bulletin*, 8, 353-358.
- 35 Coffey, P. J., Perry, V. H., Allen, Y., Sinden, J., & Rawlins, J. N. P. (1988). Ibotenic acid induced demyelination in the central nervous system: a consequence of a local inflammatory response. *Neuroscience Letters*, 84, 178-184.
- 36 Constabile, A., Villani, L., Fasolo, A., Franzoni, M. F., Gribaudo, L., Oktedalen, O., & Fonnum, F. (1987). Topography of cholinergic and substance P pathways in the habenulo-interpeduncular system of the rat. An immunocytochemical and microchemical approach. *Neuroscience*, 21(1), 253-270.
- 37 Cooper, R. M., & Taylor, L. H. (1967). Thalamic reticular system and central grey: self-stimulation. *Science*, 156, 102-103.
- 38 Cornwall, J. and Phillipson, O. T. (1988). Afferent projections to the dorsal thalamus of the rat as shown by retrograde lectin transport - I. The mediodorsal nucleus. *Neuroscience*, 24(3), 1035-1049.
- 39 Coulombe, D., & Miliaressis, E. (1987). Fitting intracranial self-stimulation data with growth models. *Behavioral Neuroscience*, 101(2), 209-214.
- 40 Coyle, J. T., & Schwarcz, R. (1983). The use of excitatory amino acids as selective neurotoxins. In A. Bjöklund and T. Hökfelt (Eds.), *Handbook of Chemical Neuroanatomy, Vol 1* (pp. 508-527). Elsevier: Amsterdam.
- 41 Creese, I., Burt, D. R., & Snyder, S. H. (1977). Dopamine receptor binding enhancement accompanies lesion-induced behavioral supersensitivity. *Science*, 197, 596-598.
- 42 Crow, T. J. (1972). Catecholamine containing neurons and electrical self-stimulation. A review of some data. *Psychol. Med.*, 2, 414-421.
- 43 Cruce, J. (1975). An autoradiographic study of the projections of the mammillothalamic tract in the rat. *Brain Research*, 85, 211-219.
- 44 Cudennec, A., Duverger, D., Nishikawa, T., McRae-Degueurce, A., MacKenzie, E. T., & Scatton, B. (1988). Influence of ascending serotonergic pathways on glucose use in the conscious rat brain. I. Effects of electrolytic or neurotoxic lesions of the dorsal and/or median raphe nucleus. *Brain Research*, 444, 227-246.

- 45 Cudennec, A., Duverger, D., Serrano, A., Scatton, B., & MacKenzie, E., (1988). Influence of ascending serotonergic pathways on glucose use in the conscious rat brain. II. Effects of electrical stimulation of the rostral raphé nuclei. *Brain Research*, **444**, 227-246.
- 46 Cunningham, J. T., Sullivan, M. J., Edwards, G. L., Farinpour, R., Beltz, T. G., & Johnson, A. K. (1991). Dissociation of experimentally induced drinking behavior by ibotenate injection into the median preoptic nucleus. *Brain Research*, **554**, 153-158.
- 47 Dafny, N. (1983). Evidence that the rat pineal has neuronal connections via the pineal stalk. *Experimental Neurology*, **79**, 858-861.
- 48 Deakin, J. F. W., & Dostrovsky, J. O. (1978). Involvement of periaqueductal grey matter and spinal 5-hydroxytryptaminergic pathways in morphine analgesia. Effects of lesion and 5-hydroxytryptamine depletion. *Br. Journal of Pharmacology*, **63**, 159-165.
- 49 Deutsch, J. A. (1964). Behavioral measurement of the neural refractory period and its application to intracranial self-stimulation. *Journal of Comparative physiological psychology*, **58**, 1-9.
- 50 Dunnett, S. B., Wishaw, I. Q., Jones, G. H., & Bunch, S. T. (1987). Behavioral, biochemical and histochemical effects of different neurotoxic amino acids injected into nucleus basalis magnocellularis of rats, *Neuroscience*, **20**, 653-669.
- 51 Durivage, A., & Miliareisis, E. (1987). Anatomical dissociation of the substrates of medial forebrain bundle self-stimulation and exploration. *Behavioral Neuroscience*, **101**(1), 57-61.
- 52 Edmonds, D. E., & Gallistel, C. R. (1974). Parametric analysis of brain stimulation rewarding the rat: III Effect of performance variables on the reward summation function. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, **87**, 876-883.
- 53 Edmonds, D. E., Stellar, J. R., & Gallistel, C. R. (1974). Parametric analysis of brain stimulation rewarding the rat: II Temporal summation in the reward system. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, **87**, 860-889.
- 54 Faull, R. L. M., & Mehler, W. R. (1985). Thalamus. In G. Paxinos (Ed.), *The Rat Nervous System, Volume 1: Forebrain & Midbrain* (pp 129-168). Academic Press: Sydney, Montreal, Tokyo.
- 55 Fechner, G. T. (1866, réédition 1966). *Elements of Psychophysics*. Holt, Rinehart, & Winston, Inc.: New York.

- 56 Fibiger, H. C., Nagy, J. I., Staines, W. A., & Vincent, S. R. (1980). Organization and plasticity of gabaergic neurones in some extrapyramidal nuclei of the rat. *Brain Research Bulletin*, 5, 131-135.
- 57 Fouriez, G., Bielajew, C., & Pagotto, W. (1990). Task difficulty increases threshold of rewarding brain stimulation. *Behavioural Brain Research*, 37, 1-7.
- 58 Fouriez, G., Walker, S., Rick, J., & Bielajew, C. (1987). Refractoriness of neurons mediating intracranial self-stimulation in the anterior basal forebrain. *Behavioural Brain Research*, 24, 73-80.
- 59 Fouriez, G., & Wise, R. A. (1984). Current-distance relation for rewarding brain stimulation. *Behavioral Brain Research*, 14, 85-89.
- 60 Galaburda, A., Sherman, G., & Geschwin, N. (1985). Cerebral lateralization: historical note on animal studies. In S. D. Glick (Ed.), *Cerebral Lateralization in Nonhuman Species* (pp 1-10). Academic Press, Inc.: Orlando.
- 61 Gallager, D. W., & Aghajanian, G. K. (1976). Inhibition of firing of raphe neurons by tryptophan and 5-hydroxytryptophan: blockade by inhibiting serotonin synthesis with Ro-4-4602. *Neuropharmacology*, 15, 149-156.
- 62 Gallistel, C. R. (1983). Self-stimulation. In J. A. Deutsch (Ed.), *The physiological Basis of Memory* (2nd ed.) (pp 269-349). Academic Press: New York.
- 63 Gallistel, C. R., Gomita, Y., Yadin, E. and Campbell, K. A. (1985). Forebrain origins and terminations of the medial forebrain bundle metabolically activated by rewarding stimulation or by reward-blocking doses of pimozide. *The Journal of Neuroscience*, 5(5), 1246-1261.
- 64 Gallistel, C. R., Karreman, G. A. and Reivich, M. (1977). [¹⁴C] 2-deoxyglucose uptake marks systems activated by rewarding brain stimulation. *Brain Research Bulletin*, 2, 149-152.
- 65 Gallistel, C. R., Shizgal, P., & Yeomans, J. (1981). A portrait of the substrate for self-stimulation. *Psychological Review*, 88, 228-273.
- 66 Gallistel, C. R., Stellar, J. R., & Bubis, E. (1974). Parametric analysis of brain stimulation rewarding the rat: I The transient process & the memory-containing process. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 87, 848-859.
- 67 German, D. C., & Bowden, D. M. (1974). Catecholamine system as the neural substrate for intracranial self-stimulation: A hypothesis. *Brain Research*, 73, 381-419.

- 68 Getting, P. A. (1989). Emerging principles governing the operation of neural network. *Annual Review of Neuroscience*, 12, 185-204.
- 69 Gilman, A. G., Neher, E., Hökfelt, T., Martin, J. B., Hamburger, V., Cohen, S., Corsi, P., Costa, E., & Montalcini, R. (1988). *Fidia Research Foundation Neuroscience Award Lectures, Volume 2 1986-1987*. Raven Press: New York.
- 70 Glennon, R. A., & Lucki, I. (1988). Behaviors associated with the activation of serotonin receptors. In E. Sander-Bush (ED.), *The serotonin receptors* (pp 253-293). Clifton, NJ: Humana.
- 71 Glimcher, P. W. (1989). *The neuroanatomical identification of a substrate for medial forebrain bundle self-stimulation*. Doctoral thesis, U. of Pennsylvania: Pennsylvania.
- 72 Gomita, Y. and Gallistel, C. R. (1982). Effects of reinforcement-blocking doses of pimozide on neural systems driven by rewarding stimulation of the MFB: a ¹⁴C-2-deoxyglucose analysis. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 17, 841-845.
- 73 Gratton, A., & Wise, R. A. (1988). Comparisons of refractory periods for medial forebrain bundle fibers subserving stimulation-induced feeding and brain stimulation reward: a psychophysical study. *Brain Research*, 438, 256-263.
- 74 Greatrex, R. M., & Phillipson, O. T. (1982). Demonstration of synaptic input from prefrontal cortex to the habenula in the rat. *Brain Research*, 238, 192-197.
- 75 Greenamyre, J. T., Olson, J. M. M., Penney, J. B., & Young, A. B. (1985). Autoradiographic characterization on N-methyl-D-aspartate-, quisqualate- and kainate-sensitive glutamate binding sites. *Journal of Pharmacol. Exp. Ther.*, 233, 254-263.
- 76 Greenamyre, J. T., Young, A. B., & Penney, J. B. (1984). Quantitative autoradiographic distribution of L-[³H]glutamate-binding sites in rat central nervous system. *The Journal of Neuroscience*, 4, 2133-2144.
- 77 Greengard, P. (1987). Protein phosphorylation and neuronal function. In E. Kandel, P. Greengard, M. D. Gershon, & G. D. Fischbach, *Fidia Research Foundation Neuroscience Award Lectures 1986* (pp 52-100). Raven Press: New York.
- 78 Groenewegen, H. J. (1988). Organization of the afferent connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat, related to the mediodorsal-prefrontal topography. *Neuroscience*, 24, 379-431.
- 79 Hastings, H. M., Winn, P., & Dunnett, S. B. (1985). Neurotoxic amino acid lesions of the lateral hypothalamus: a parametric comparison of the effects of ibotenate, N-methyl-D,L-aspartate and quisqualate in the rat. *Brain Research*, 360, 248-256.

- 80 Hayakawa, T., & Zyo, K. (1989). Retrograde double-labeling study of the mammillothalamic and the mammillotegmental projections in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, **284**, 1-11.
- 81 Hensler, J. G., Kovachich, G. B., & Frazer, A. (1991). A quantitative autoradiographic study of serotonin_{1A} receptor regulation. Effect of 5,7-dihydroxytryptamine and antidepressant treatments. *Neuropsychopharmacology*, **4**, 131-144.
- 82 Herkenham, M. (1987). Mismatches Between neurotransmitter and receptor localizations in brain: observations & implications. *Neuroscience*, **23**(1), 1-38.
- 83 Herkenham, M., McLean, S., Moon, S. L., & Pert, C. B. (1988). Autoradiography of receptor distributions in thalamus suggests an endocrine function for neurotransmitters: evidence from comparative anatomy of the opiate system. In M. Bentivoglio & R. Spreafico (Eds.), *Cellular thalamic mechanisms: proceeding of the Symposium held in Verona, Italy, from 22-25 August 1987*. Excerpta Medica: Amsterdam.
- 84 Herkenham, M., & Nauta, W. J. H. (1977). Afferent connections of the habenular nuclei in the rat. A horseradish peroxidase study, with a note on the fiber-of-passage problem. *Journal of Comparative Neurology*, **173**, 123-146.
- 85 Herkenham, M., & Nauta, W. J. H. (1979). Efferent connections of the habenular nuclei of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, **187**, 19-48.
- 86 Herman, J. P., & Wiegand, S. J. (1986). Ibotenate-induced cell death in the hypothalamic paraventricular nucleus: differential susceptibility of magnocellular and parvocellular neurons. *Brain Research*, **383**, 367-372.
- 87 Heybach, J. P., Coover, G. D., & Lints, C. E. (1978). Behavioral effects of neurotoxic lesions of the ascending monoamine pathways in the rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **92**(1), 58-70.
- 88 Higgins, G. A., Bradbury, A. J., Jones, B. J., & Oakley, N. R. (1988). Behavioural and biochemical consequences following activation of 5-HT-like and GABA receptors in the dorsal raphe nucleus of the rat. *Neuropharmacology*, **27**(10), 993-1001.
- 89 Higgins, G. A., Jones, B. J., & Oakley, N. R. (1992). Effect of 5-HT_{1A} receptor agonists in two models of anxiety after dorsal raphe injection. *Psychopharmacology*, **106**, 261-267.
- 90 Hodgkin, A. L. (1964). *The conduction of the Nervous Impulse*. Springfield, III: Thomas, chap 4.

- 91 Hodos, W., & Valenstein, E. S. (1962). An evaluation of response rate as a measure of rewarding intracranial stimulation. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 55, 80-84.
- 92 Hökfelt, T. (1986). The mismatch problem in receptor autoradiography and the coexistence of multiple messengers. *Trends in Neuroscience*, March 1986, 109-110.
- 93 Hökfelt, T., Meister, B., Melander, T., Schalling, M., Staines, W., Millhorn, D., Seroogy, K., Tsuruo, Y., Hölets, V., Ceccatelli, S., Villar, M., Ju, G., Freedman, J., Olson, L., Lindh, B., Bartfai, T., Fisone, G., Le Grevés, P., Terenius, L., Post, C., Mollenholt, P., Dean, J., & Goldstein, M. (1988). Coexistence of multiple neuronal messengers: new aspects on chemical transmission. In A. G. Gilman, E. Neher, T. Hökfelt, J. B. Martin, V. Hamburger, S. Cohen, P. Corsi, E. Costa, & R. Montalcini, *Fidia Research Foundation Neuroscience Award Lectures, Volume 2 1986-1987* (pp 61-113). Raven Press: New York.
- 94 Hole, K., Fuxe, K., & Jonsson, G. (1976). Behavioral effects of 5,7-dihydroxytryptamine lesions of ascending 5-hydroxytryptamine pathways. *Brain Research*, 107, 385-399.
- 95 Houser, C. R., Phelps, P. E., & Vaughn, J. E. (1988). Cholinergic innervation of the rat thalamus as demonstrated by the immunocytochemical localization of choline acetyltransferase. In M. Bentivoglio, & R. Spreafico. (Eds.), *Cellular thalamic mechanisms: proceeding of the Symposium held in Verona, Italy, from 22-25 August 1987*. Excerpta Medica: Amsterdam.
- 96 Jarrard, L. E. (1991). Use of Ibotenic Acid to Selectively Lesion Brain Structures. In P. M. Conn (Ed.), *Methods in Neurosciences, Volume 7: Lesions and Transplantation* (pp. 58-69). Academic Press, Inc.: Toronto.
- 97 Jones, E. G. (1985). *The Thalamus*. Plenum Press: New York.
- 98 Joyce, J. N., Hensler, J. G., & Tejani-Butt, S. M. (1991). Neurochemical lesioning techniques for assessing regulation of monoamine receptors. In P. M. Coon (Ed.), *Methods in Neurosciences, Vol. 7, Lesions and transplantation* (pp. 216-240). Academic Press, Inc.: San Diego.
- 99 Julius, D. (1991). Molecular biology of serotonin receptors. *Annual Review of Neuroscience*, 14, 335-360.
- 100 Kalén, P. (1988). *Regulation of Brain Stem Serotonergic and Noradrenergic System*. Grahns Boktryckeri: Lund.

- 101 Kalén, P., Pritzel, M., Nieoullon, A., & Wiklund, L. (1986). Further evidence for excitatory amino acid transmission in the lateral habenula projection to the rostral raphe nuclei: lesion-induced decrease of high affinity glutamate uptake. *Neuroscience Letters*, 68, 35-40.
- 102 Kandel, E. R., Schacher, S., Castellucci, V. F., & Goelet, P. (1987). The long and short of memory in aplysia: a molecular perspective. In E. R. Kandel, P. Greengard, M. D. Gershon, & G. D. Fischbach. *Fidia Research Foundation Neuroscience Award Lectures 1986* (pp. 7-47). Raven Press: New York.
- 103 Kane, F., Coulombe, D., & Miliaressis, E. (1991). Amygdaloid self-stimulation: a moveable electrode mapping study. *Behavioral Neuroscience*, 105(6), 926-932.
- 104 Keene, J. J., & Casey, K. L. (1973). Opposite medial thalamic unit response to rewarding an aversive brain stimulation. *Experimental Neurology*, 39, 19-35.
- 105 Klatt, D. S., Guinan, M. J., Culhane, E. S., Carstens, E. and Watkins, L. R. (1988). The dorsal raphe nucleus: a re-evaluation of its proposed role in opiate analgesia system. *Brain Research*, 447, 246-252.
- 106 Koester, J. (1985). Functional consequences of passive membrane properties of the neurone. In Kandel, E. R., & Schwartz, J. H. (Eds.). *Principles of Neural Science*, Elsevier: New York, p. 66-74.
- 107 Köhler, C., & Schwarcz, R. (1983). Comparison of ibotenate and kainate neurotoxicity in rat brain: a histological study. *Neuroscience*, 8, 819-835.
- 108 Kuhar, M. J. (1985). The mismatch problem in receptor mapping studies. *Trends in Neuroscience*, May 1985, 190-191.
- 109 Kuhar, M. J. (1987). Imaging receptors for drugs in neural tissue. *Neuropharmacology*, 26(7B), 911-916.
- 110 Kuhar, M. J., DeHaven, R. N., Yamamura, H. I., Rommel-Spacher, H., & Simon, J. R. (1975). Further evidence for cholinergic habenulo-interpeduncular neurons: pharmacologic and functional characteristics. *Brain Research*, 97, 265-275.
- 111 Kuhar, M. J., De Souza, E. B., & Unnerstall, J. R. (1986). Neurotransmitter receptor mapping by autoradiography and other method. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 27-59.
- 112 Lenn, N. J., & Bayer, S. A. (1986). Neurogenesis in subnuclei of the rat interpeduncular nucleus and medial habenula. *Brain Research Bulletin*, 16, 219-224.

- 113 Llinas, R. R. (1984). Comparative electrophysiology of mammalian central neurones. In R. Dingledine (Ed.), *Brain Slices* (pp 7-24). Plenum Press: New York.
- 114 Llinas, R. R., & Geijo-Barrientos (1988). In vitro studies of mammalian thalamic and reticularis thalami neurons. In M. Bentivoglio, & R. Spreafico (Eds.), *Cellular thalamic mechanisms: proceeding of the Symposium held in Verona, Italy, from 22-25 August 1987*. Excerpta Medica: Amsterdam.
- 115 Lucki, I. (1989). Behavioral responses associated with serotonin receptors. In T. Thompson, P. B. Dews, & J. E. Barrett (Eds.), *Advance in Behavioral Pharmacology, Vol. 7* (pp 119-148). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- 116 Lucki, I. (1992). 5-HT_{1A} receptors and behavior, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 16, 89-93.
- 117 Lundberg, J. M., & Hökfelt, T. (1983). Coexistence of peptides and classical neurotransmitters. *Trends in Neuroscience*, August 1983, 325-333.
- 118 MacLean, P. D. (1985). Fiber systems of the forebrain. In G. Paxinos (Ed.), *The Rat Nervous System, Volume 1: Forebrain & Midbrain* (pp 417-440). Academic Press: Sydney.
- 119 Macmillan, C. J., Simantirakis, P., & Shizgal, P. (1985). Self-stimulation of the lateral hypothalamus and ventrolateral tegmentum: excitability characteristics of the directly stimulated substrates. *Physiology & Behavior*, 35, 711-723.
- 120 Macchi, G., Rustioni, A., & Spreafico, R. (Eds.). (1983). *Somatosensory integration in the thalamus: a reevaluation based on the new methodological approaches: proceeding of the Symposium held in Milan, Italy, in March 1982*. Elsevier Science Publishers: Amsterdam.
- 121 Malette, J., & Miliareisis, E. (1990). The notion of response invariance in trade-off studies of self-stimulation. *Behavioral Brain Research*, 40, 45-51.
- 122 Mamounas, L. A., & Molliver, M. E. (1988). Evidence for dual serotonergic projections to neocortex: axons from the dorsal and median raphe nuclei are differentially vulnerable to the neurotoxin p-chloroamphetamine (PCA). *Experimental Neurology*, 102, 23-36.
- 123 Markowska, A., Bakke, H. K., Walther, B., & Ursin, H. (1985). Comparison of electrolytic and ibotenic acid lesions in the lateral hypothalamus. *Brain Research*, 328, 313-323.

- 124 Marquardt, D. W. (1963). An algorithm for least squares estimation of non linear parameters. *Journal of the society for industrial and applied mathematics*, 2, 431-441.
- 125 McGeer, P. L., Eccles, Sir J. C., & McGeer, E. G. (1987). *Molecular Neurobiology of the Mammalian Brain*. Plenum Press: New York.
- 126 Middlemiss, D. N., & Tricklebank, M. D. (1992). Centrally active 5-HT receptor agonists and antagonists. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 16, 75-82.
- 127 Miliareassis, E. (1977). Serotonergic basis of reward in median raphe of the rat. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 7, 177-180.
- 128 Miliareassis, E. (1981a). A miniature, moveable electrode for brain stimulation in small animals. *Brain Research*, 7, 715-718.
- 129 Miliareassis, E. (1981b). Refractoriness of neurons subserving circling following stimulation of the median raphe region in the rat. *Physiology & Behavior*, 26, 709-713.
- 130 Miliareassis, E., & Malette, J. (1987). Summation and saturation properties in the rewarding effect of brain stimulation. *Physiology & Behavior*, 41, 595-604.
- 131 Miliareassis, E., & Philippe, L. (1983). A dual moveable stimulating electrode and its application to the behavioral version of the collision test. *Brain Research Bulletin*, 10(10), 573-577.
- 132 Miliareassis, E., & Philippe, L. (1984). The pontine substrate of circling behavior. *Brain Research*, 293, 143-152.
- 133 Miliareassis, E., & Rompré, P.-P. (1980). Self-stimulation and circling: differentiation of the neural substrata by behavioral measurement with the use of the double pulse technique. *Physiology & Behavior*, 25, 939-943.
- 134 Miliareassis, E., & Rompré, P.-P. (1987). Effects of concomitant motor reactions on the measurement of rewarding efficacy of brain stimulation. *Behavioral neuroscience*, 101, 827-831.
- 135 Miliareassis, E., Rompré, P.-P., & Durivage, A. (1982). Psychophysical method for mapping behavioral substrates using a moveable electrode. *Brain Research Bulletin*, 8, 693-701.
- 136 Miliareassis, E., Rompré, P.-P., Lafolette, P., Philippe, L., & Coulombe, D. (1986). The curve-shift paradigm in self-stimulation. *Physiology & Behavior*, 37, 85-91.

- 137 Motohashi, N., Dubois, A., & Scatton, B. (1987). Lesions of the posterior septum or of the habenula decrease [³H]hemicholinium-3 binding (as measured by autoradiography) in the interpeduncular nucleus of the rat. *Neuroscience Letters*, 76, 339-344.
- 138 Motohashi, N., MacKenzie, E. T., & Scatton, B. (1986). Functional mapping of the effects of lesions of the habenular nuclei and their afferents in the rats. *Brain Research*, 397, 265-278.
- 139 Mundl, W. J. (1980). A constant-current stimulator. *Physiology & Behavior*, 24, 991-993.
- 140 Nakajima, S. (1984). Serotonergic mediation of habenular self-stimulation in the rat. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 20, 859-862.
- 141 Nguyen, K. B., & Pender, M. P. (1989). Assessment of demyelination in glycol methacrylate sections: a new protocol for cresyl fast violet staining. *Stain Technology*, 64(4), 163-167.
- 142 Nieuwenhuys, R. (1985). *Chemoarchitecture of the brain*. Springer-Verlag: Berlin.
- 143 Nishikawa, T., & Scatton, B. (1985). Inhibitory influence of GABA on central serotonergic transmission. Involvement of the habenulo-raphé pathways in the GABAergic inhibition of ascending cerebral serotonergic neurons. *Brain Research*, 33, 81-90.
- 144 Oades R. D., & Halliday, G. M. (1987). Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. *Brain Research Reviews*, 12, 117-165.
- 145 Olds, J. (1956a). A preliminary mapping of electrical reinforcing effects in the rat brain. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 49, 281-285.
- 146 Olds, J. (1956b). Runaway and maze behavior controlled by basal forebrain stimulation in the rat. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 49, 507-512.
- 147 Olds, J. (1958a). Effects of hunger and male sex hormone on self-stimulation of the brain. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 51, 320-324.
- 148 Olds, J. (1958b). Satiation in self-stimulation of the brain. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 51, 675-678.
- 149 Olds, J. (1958c). Self-stimulation of the brain. *Science*, 127, 315-324.

- 150 Olds, J. (1976). Reward and drive neurons. In A. Wauquier, & E. T. Rolls (Eds.), *Brain-Stimulation Reward: proceedings of the First International Conference on Brain-Stimulation Reward held at Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium on April 21-24, 1975* (pp 1-27). American Elsevier Publishing Company, Inc.: New York.
- 151 Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, *47*, 419-427.
- 152 Olds, M. E., & Olds, J. (1963). Approach-avoidance analysis of rat diencephalon. *Journal of Comparative Neurology*, *120*, 259-295.
- 153 Olds, J., Travis, P., & Schwing, C. (1960). Topographic organization of hypothalamic self-stimulation functions. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, *53*, 23-32.
- 154 Park, M. R. (1987). Monosynaptic inhibitory postsynaptic potentials from lateral habenula recorded in dorsal raphe neurons. *Brain Research Bulletin*, *19*, 581-586.
- 155 Park, M. P., Imai, H., & Kitai, S. T. (1982). Morphology and intracellular response of identified dorsal raphe projection neuron. *Brain Research*, *240*, 321-326.
- 156 Patrickson, J. W., & Smith, T. E. (1987a). Innervation of the pineal gland in the rat: an HRP study. *Experimental Neurology*, *97*, 413-417.
- 157 Patrickson, J. W., & Smith, T. E. (1987b). Sympathetic projections to the epithalamus. *Experimental Neurology*, *95*, 207-215.
- 158 Paxinos, G., & Watson, C. (1986). *The Rat Brain in Stereotaxic coordinates*. Academic Press: Sydney.
- 159 Phillips, A. G., & Fibiger, H. C. (1989). Neuroanatomical bases of intracranial self-stimulation untangling the Gordian knot. In J. M. Liebman, & S. J. Cooper (Eds.), *The Neuropharmacological Basis of Reward* (pp. 66-105). Clarendon Press: Oxford.
- 160 Phillipson, O. T., & Griffith, A. C. (1980). The neurons of origin for the mesohabenular dopamine pathway. *Brain Research*, *197*, 213-218.
- 161 Poschel, B. P. H., Ninteman, F. W. (1971). Intracranial reward and the forebrain's serotonergic mechanism: studies employing para-chlorophenylalaline and para-chloroamphetamine. *Physiology & Behavior*, *7*, 39-46.
- 162 Poschel, B. P. H., Ninteman, F. W., McLean, J. R., & Potoczak, D. (1974). Intracranial reward after 5,6-dihydroxytryptamine: further evidence for serotonin's inhibitory role. *Life Science*, *15*, 1515-1522.

- 163 Racine, R. (1978). Kindling: the first decade. *Neurosurgery*, 3(2), 234-250.
- 164 Reader, T. A., & Gauthier, P. (1984). Catecholamines and serotonin in the rat central nervous system after 6-OHDA, 5,7-DHT and P-CPA. *Journal of Neural Transmission*, 59, 207-227.
- 165 Robbins, T. W., Everitt, B. J., Ryan, C. N., Marston, H. M., Jones, G. H., & Page, K. J. (1989). Comparative effects of quisqualic and ibotenic acid-induced lesions of the substantia innominata and globus pallidus on the acquisition of a conditional visual discrimination: differential effects on cholinergic mechanisms. *Neuroscience*, 28, 337-352.
- 166 Roberts, W. W. (1958). Both rewarding and punishing effects from stimulation of posterior hypothalamus of cat with same electrode at same intensity. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 51, 400-407.
- 167 Robertson, A., Laferrière, A., & Milner, P. M. (1986). The role of cortico-cortical projections in self-stimulation of the prelimbic and sulcal prefrontal cortex in rats. *Behavioral Brain Research*, 21(2), 129-142.
- 168 Romandini, S., Pich, E. M., Esposito, E., Kruszewska, A., & Samanin, R. (1986). Effect of different lesions of the median raphe on morphine analgesia. *Brain Research*, 377, 351-354.
- 169 Rompré, P. P. (1983). *Localisation et caractérisation fonctionnelle des éléments nerveux mésencéphaliques et protubérantiels responsables du comportement d'autostimulation intracérébrale chez le rat*. Thèse de doctorat en psychologie. Université d'Ottawa: Ottawa.
- 170 Rompré, P. P., & Miliaressis, E. (1980). A comparison of the excitability cycles of the hypothalamic fibers involved in self-stimulation and exploration. *Physiology & Behavior*, 24, 995-998.
- 171 Rompré, P. P., & Miliaressis, E. (1985). Pontine and mesencephalic substrates of self-stimulation. *Brain Research*, 359, 246-259.
- 172 Rompré, P. P., & Miliaressis, E. (1987). Behavioral determination of refractory periods of the brain stem substrates of self-stimulation. *Behavioural Brain Research*, 23, 205-219.
- 173 Sawyer, S. F., Tepper, J. M., Young, S. J., & Groves, P. (1985). Antidromic activation of dorsal raphe neurons from neostriatum: physiological characterization and effects of terminal autoreceptor activation. *Brain Research*, 322, 15-28.

- 174 Sawynok, J. (1991). Opioid and nonopioid antinociception as revealed by lesion studies. In P. M. Coon (Ed.), *Methods in Neurosciences, Vol. 7, Lesions and transplantation* (pp. 200-216). Academic Press, Inc.: San Diego.
- 175 Sawynok, J., & Reid, A. (1988). Role of ascending and descending serotonergic pathways in the antinociceptive effect of baclofen. *Naunyn-Schmiedeberg's Archive of Pharmacology*, *337*, 359-365.
- 176 Sax, L. D., & Gallistel, C. R. (1984). Temporal integration in self-stimulation: a paradox. *Journal of Behavioral Neuroscience*, *98*, 467-478.
- 177 Schenk, S., & Shizgal, P. (1982). The substrates for lateral hypothalamic and medial pre-frontal cortex self-stimulation have different refractory periods and show poor summation. *Physiology & Behavior*, *28*, 133-138.
- 178 Schuetze, S. M. (1983). The discovery of the action potential. *Trends in neuroscience*, *6*, 164-168.
- 179 Schwarcz, R., Köhler, C., Fuxe, K., Hökfelt, T., & Goldstein, M. (1979). On the mechanism of selective neuronal degeneration in the rat brain: studies with ibotenic acid. In T. N. Chase et al. (Eds.), *Advances in Neurology, Vol. 23*, Raven Press: New York.
- 180 Schwarcz, R., Köhler, C., Fuxe, K., Hökfelt, T., Goldstein, M., & Terenius, L. (1979). Ibotenic acid-induced neuronal degeneration: a morphological and neurochemical study. *Experimental Brain Research*, *37*, 199-216.
- 181 Sears, T. A., & Bostock, H. (1981). Conduction failure in demyelination: is it inevitable? In S. G. Waxman and J. M. Ritchie (Eds.), *Demyelinating Disease: Basic and Clinical Electrophysiology* (pp 357-375). Raven: New York.
- 182 Shibata, H. (1989). Descending projections to the mammillary nuclei in the rat, as studied by retrograde and anterograde transport of wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase. *Journal of Comparative neurology*, *285*, 436-452.
- 183 Shizgal, P., Bielajew, C., Corbett, D., Skelton, R., & Yeomans, J. (1980). Behavioral methods for inferring anatomical linkage between rewarding brain stimulation sites. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, *94*, 227-237.
- 184 Shizgal, P., & Murray, B. (1989). Neuronal basis of intracranial self-stimulation in Lieberman J.M., & Cooper, S.J. (Eds.). (1989). *The Neuropharmacological Basis of Reward*. Clarendon Press: Oxford.

- 185 Silverman, J. A. and Corbett, D. (1989). Prefrontal cortex lesions attenuate substantia nigra self-stimulation: a reward summation analysis. *Behavioural Brain Research*, 32, 43-50.
- 186 Simon, H., LeMoal, M., & Cardo, R. (1976). Intracranial self-stimulation from dorsal raphe nucleus of the rat: effects of the injection of para-chlorophenylalaline and of alpha-methylparatyrosine. *Behavioral Biology*, 16, 353-364.
- 187 Sinton, C. M., & Fallon, S. L. (1988). Electrophysiological evidence for a functional differentiation between subtypes of the 5-HT_{1A} receptor. *European Journal of Pharmacology*, 157, 173-181.
- 188 Skagerberg, G., Lindvall, O., & Bjorklund, A. (1984). Origin, course and termination of the mesohabenular dopamine pathway in the rat. *Brain Research*, 307, 99-108.
- 189 Skelton, R. W., & Shizgal, P. (1980). Parametric analysis of ON- and OFF-responding for hypothalamic stimulation. *Physiology & Behavior*, 25, 699-706.
- 190 Smith, D., & Gallager, D. (1987). GABA, benzodiazepine and serotonergic receptor development in the dorsal raphe nucleus: electrophysiological studies. *Developmental Brain Research*, 35, 191-198.
- 191 Sprouse, J. S. (1991). Inhibition of dorsal raphe cell firing by MDL 73005EF, a novel 5-HT_{1A} receptor ligand. *European Journal of Pharmacology*, 201, 163-169.
- 192 Sprouse, J. S., & Aghajanian, G. K. (1987). Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} agonists. *Synapse*, 1, 3-9.
- 193 Staines, W., Meister, B., Melander T., Nagy, J. I., & Hökfelt, T. (1988). Three-color immunofluorescence histochemistry allowing triple labeling within a single section. *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 36 (2), 145-151.
- 194 Staines, W., Yamamoto, T., Daddona, P.E., & Nagy, J. I. (1986). Neuronal colocalization of adenosine deaminase, monoamine oxidase, galanin & 5-hydroxytryptophan uptake in the tuberomammillary nucleus of the rat. *Brain Research Bulletin*, 17, 351-365.
- 195 Staines, W., Yamamoto, T., Dewar, K. M., Daddona, P. E., Geiger, J. D., & Nagy, J. I. (1988). Distribution, morphology and habenular projections of adenosine deaminase-containing neurons in the septal area of the rat. *Brain Research*, 455, 72-87.
- 196 Stellar, J. R., Hall, F. S., & Waraczynski, M. (1991). The effects of excitotoxin lesions of the lateral hypothalamus on self-stimulation reward. *Brain Research*, 541, 29-40.

- 197 Stone, T. W., Connick, J. H., Winn, P., Hastings, M. H., & English, M. (1987). Endogenous excitotoxic agents. In *Ciba Foundation Symposium, Selective Neuronal Death, Vol. 126* (pp. 204-220).
- 198 Sutherland, R. J. (1982). The dorsal diencephalic conduction system: a review of the anatomy and functions of the habenular complex. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 6, 1-13.
- 199 Sutherland, R. J., & Nakajima, S. (1981). Self-stimulation of the habenular complex in the rat. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 95 (5), 781-791.
- 200 Swanson, L. W. (1987). The hypothalamus. In A. Bjorklund, T. Hökfelt, & L. W. Swanson (Eds.), *Integrated Systems of the CNS, Part I: Hypothalamus, Hippocampus, Amygdala, Retina* (pp. 1-124). Elsevier: Amsterdam.
- 201 Swanson, L. W., & Cowan, W. M. (1979). Connections of the septal region in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 186(4), 621-655.
- 202 Thornton, E. W., Evans, J. A. C., & Wickens, A. (1987). Changes in motoractivities induced by microinjections of the selective dopamine agonists LY 171555, quinpirole hydrochloride, and SK and F 38393 into the habenula nucleus. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 26, 643-646.
- 203 Trulson, M. E., Eubanks, E. E., Jacobs, B. L. (1976). Behavioral evidence for supersensitivity following destruction of central serotonergic nerve terminals by 5,7-dihydroxytryptamine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 198(1), 23-32.
- 204 Vachon, M. P., & Miliaressis, E. (1988). Dorsal diencephalic substrate of brain stimulation reward. *Affiche, 41ième Congrès de l'Association canadienne de Psychologie, Montréal, juin 1988*.
- 205 Vachon, M., Staines, W., & Miliaressis, E. (1990). Fluorogold tracing after chemitrode injection of dorsal raphe: afferents supporting brain stimulation reward. *Abstract, 20th Annual meeting, Society for Neuroscience, St. Louis, Missouri, U.S.A., october 28th-november 2, 1990*.
- 206 Valenstein, E. S. (1964). Problems of measurement and interpretation with reinforcing brain stimulation. *Psychological Review*, 71(6), 415-435.
- 207 Valenstein, E. S., Cox, V. C., & Kakolewski, J. W. (1968). Modification of motivated behavior elicited by electrical stimulation of the hypothalamus. *Science*, 157, 552-554.

- 208 Vandermaelen, C. P., & Aghajanian, G. K. (1983). Electrophysiological and pharmacological characterization of serotonergic dorsal raphe neurons recorded extracellularly and intracellularly in rat brain slices. *Brain Research*, 289, 109-119.
- 209 Vandermaelen, C. P., Matheson, G. K., Wilderman, R. C., & Patterson, L. A. (1986). Inhibition of serotonergic dorsal raphe neurons by systemic and iontophoretic administration of buspirone, a non-benzodiazepine anxiolytic drug. *European Journal of Pharmacology*, 129, 123-130.
- 210 Verge, D., Daval, G., Marcinkiewicz, M., Patey, A., El Mestikaway, M., Gozlan, H., & Hamon, M. (1986). Quantitative autoradiography of multiple 5-HT_{1A} receptor subtypes in the brain of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. *Journal of Neuroscience*, 6, 3474-3482.
- 211 Villani, L., Battistini, S., Bissoli, R., & Constabile, A. (1987). Cholinergic projections in the telencephalo-habenulo-interpeduncular system of the goldfish. *Neuroscience Letters*, 76, 263-268.
- 212 Wang, R. Y., & Aghajanian, G. K. (1977). Physiological evidence for habenula as a major link between forebrain and midbrain raphe. *Science*, 197, 89-91.
- 213 Wang, R. Y., & Aghajanian, G. K. (1977a). Antidromically identified serotonergic neurons in the rat midbrain raphe: evidence for collateral inhibition. *Brain Research*, 132, 186-193.
- 214 Wang, R. Y., & Aghajanian, G. K. (1982). Correlative firing patterns of serotonergic neurons in rat dorsal raphe nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 2(1), 11-16.
- 215 Watkins, J. C., & Evans, R. H. (1981). Excitatory amino acid transmitters. *Annual Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 21, 165-204.
- 216 Weissman-Nanopoulos, D., Mach, E., Magre, J., Demasse, Y., & Pujol, J.-F. (1985). Evidence for the localization of 5-HT_{1A} binding sites on serotonin containing neurones in the raphe dorsalis and raphe centralis nuclei of the rat brain. *Neurochem. Int.*, 7, 1061-1072.
- 217 Whitaker-Azmitia, P. M., & Peroutka, S. J. (Eds.). *The Neuropharmacology of Serotonin*. The New York Academy of Sciences: New York.
- 218 Williams, J. T., Colmers, W. F., & Pan, Z. Z. (1988). Voltage- and ligand-activated inwardly rectifying currents in dorsal raphe neurons in vitro. *The Journal of Neuroscience*, 8(9), 3499-3506.

- 219 Wilson, M. A., & Gallager, D. W. (1988). GABAergic subsensitivity of dorsal raphe neurons in vitro after chronic benzodiazepine treatment in vivo. *Brain Research*, 473, 198-202.
- 220 Winn, P. (1991). Excitotoxins as Tools for producing brain lesions. In P. M. Coon (Ed.), *Methods in Neurosciences, Vol. 7, Lesions and transplantation* (pp. 17-27). Academic Press, Inc.: San Diego.
- 221 Winn, P., Tarbuck, A., & Dunnett, S. B. (1984). Ibotenic acid lesions of the lateral hypothalamus: Comparison with the electrolytic lesion syndrome. *Neuroscience*, 12(1), 225-240.
- 222 Yeomans, J. (1975). Quantitative measurement of neural post-stimulation excitability with behavioral methods. *Physiology & Behavior*, 15, 593-602.
- 223 Yeomans, J. (1979). The absolute refractory periods of self-stimulation neurons. *Physiology & Behavior*, 22, 911-919.
- 224 Yeomans, J., Matthews, G. G., Hawkins, R. D., Bellman, K., & Doppelt, H. (1979). Characterization of self-stimulation neurons by their local potential summation properties. *Physiology & Behavior*, 22, 921-929.