

CANADIAN THESES ON MICROFICHE

I.S.B.N.

THESES CANADIENNES SUR MICROFICHE



National Library of Canada
Collections Development Branch

Canadian Theses on
Microfiche Service

Ottawa, Canada
K1A 0N4

Bibliothèque nationale du Canada
Direction du développement des collections

Service des thèses canadiennes
sur microfiche

NOTICE

The quality of this microfiche 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 a poor photocopy.

Previously copyrighted materials (journal articles, published tests, etc.) are not filmed.

Reproduction in full or in part of this film is governed by the Canadian Copyright Act, R.S.C. 1970, c. C-30. Please read the authorization forms which accompany this thesis.

THIS DISSERTATION
HAS BEEN MICROFILMED
EXACTLY AS RECEIVED

AVIS

La qualité de cette microfiche 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 mauvaise qualité.

Les documents qui font déjà l'objet d'un droit d'auteur (articles de revue, examens publiés, etc.) ne sont pas microfilmés.

La reproduction, même partielle, de ce microfilm est soumise à la Loi canadienne sur le droit d'auteur, SRC 1970, c. C-30. Veuillez prendre connaissance des formules d'autorisation qui accompagnent cette thèse.

LA THÈSE A ÉTÉ
MICROFILMÉE TELLE QUE
NOUS L'AVONS REÇUE

Localisation et caractérisation fonctionnelle des éléments
nerveux mésencéphaliques et protubérantiels responsables du
comportement d'autostimulation intracérébrale chez le rat

Thèse présentée à l'Ecole des Etudes Supérieures et de la recherche en
vue de l'obtention d'un Doctorat en Psychologie.

par

Pierre Paul Rompré

Ottawa, 1983

Pierre Paul Rompré, OTTAWA, Canada, 1984.

Je dédie cette thèse à mon père et ma mère Aristide et Aline.

Remerciements

Je voudrais exprimer mes remerciements les plus sincères au Dr E. Miliareassis qui a supervisé cette thèse. Sa grande disponibilité, son expertise, son esprit critique, sa clareté et sa curiosité intellectuelle ont contribué de façon incommensurable à ce travail. Il a su au cours des années m'enseigner les principes fondamentaux de la démarche scientifique; il m'a également enseigné à communiquer et à faire preuve d'un esprit critique. Pour tout cela, MERCI Thérès.

Je voudrais également remercier Juliette et Mathieu pour avoir fait preuve d'une si grande compréhension et d'une grande patience du début et jusqu'à la fin de mes études.

Enfin, je voudrais remercier Alain Gratton et André Durivage pour m'avoir, au cours de vives discussions, prodigué de précieux conseils.

Curriculum Studiorum

Pierre-Paul Rompré est né le 24 janvier 1955 à Québec. Il a reçu les diplômes de B.A. et B.Ps. de l'Université d'Ottawa, en 1976 et 1977 respectivement. Il a également obtenu de cette même institution un diplôme de Maîtrise ès arts (Psychologie) en 1981.

Table des matières

Chapitre		page
	Remerciements.....	iii
	Résumé.....	xii
	Introduction.....	xviii
1	Récension de la littérature et exposé méthodologique.....	1
	1. Récension de la littérature.....	2
	2. Méthodes de mesures du comportement d'ASI....	9
2	Expérience I.....	40
	Introduction.....	40
	Méthode.....	42
	Résultats et discussion.....	56
3	Expérience II.....	87
	Introduction.....	87
	Méthode.....	90
	Résultats.....	99
	Discussion.....	171
4	Propriétés neuronales et techniques permettant de les identifier.....	189
	1. Cycle d'excitabilité des fibres nerveuses....	189
	2. Techniques permettant d'identifier le cycle d'excitabilité des cellules nerveuses.....	191
5	Expérience III.....	204
	Introduction.....	204
	Méthode.....	204
	Résultats et discussion.....	210
6	Expérience IV.....	228
	Introduction.....	228
	Méthode.....	228
	Résultats et discussion.....	232
	Discussion générale.....	259
	Référence.....	267

Liste des tableaux

Tableau		page
I	Résumé des variations de M50 et Thêta 0 en fonction du niveau d'interférence.....	84
II	Liste des abréviations des structures nerveuses identifiées sur les coupes frontales.....	119
III	Résumé des valeurs de l'intersection de la ligne de régression des courbes F/C sur l'axe négatif du comportement et de la performance maximum aux sites 1 à 9 du sujet 780.....	185
IV	Résumé des valeurs de l'intersection de la ligne de régression des courbes F/C sur l'axe négatif du comportement et de la performance maximum aux sites 4 et 15 à 20 du sujet 764.....	187
V	Ordre des tests des conditions SP et C-T chez les sujets 682, 715, et 725.....	209

Liste des figures

Figure		page
1 à 4	Représentation sur des coupes coronales des sites positifs et des sites négatifs rapportés par les études de topographie des éléments nerveux responsables du comportement d'ASI.....	3
5	Courbes représentant le nombre de renforcements/3 minutes en fonction du nombre de pulsions par salve obtenues à 7 sites cérébraux testés chez le sujet 699.....	11
6	Schéma explicatif représentant le nombre de neurones situés dans le champ d'excitation supraliminaire de trois niveaux d'intensités de courant.....	17
7	Courbe représentant le nombre d'appuis sur le levier en fonction de l'intensité du courant.....	22
8	Courbes F/C obtenues à 11 sites cérébraux testés chez le sujet 713.....	27
9	Sujet 713. Efficacité renforçante de la stimulation aux sites 6 à 11 par rapport aux sites 1 à 5 groupés et pris comme référence.....	30
10	Exemple de courbes F/C obtenues à trois sites hypothétiques où le comportement d'ASI est soit exempt d'interférences motrices soit accompagné de mouvements moteurs limitant la performance.....	33
11	Exemple fictif de l'effet d'une interférence motrice (effet du curare) sur la mesure M50.....	37
12	Photographie d'un rat Sprague-Dawley sous anesthésie générale, fixé sur un appareil stéréotaxique.....	45
13	Illustration sur une courbe F/C des limites des régions de plancher et de plafond telles que déterminées à l'aide du test LSD.....	54
14	Emplacement de la pointe des électrodes du sujet 838.....	57

Figure

page

15	Courbes F/C du sujet 838 à la condition contrôle (SP) et à la condition d'interférences motrices faibles (I200).....	59
16	Courbes F/C du sujet 838 à la condition contrôle (SP) et à la condition d'interférences motrices modérées (I300).....	63
17	Courbes F/C du sujet 838 à la condition contrôle (SP) et à la condition d'interférences motrices élevées (I400).....	66
18	Courbes F/C du sujet 849 à la condition contrôle (SP) et à la condition d'interférences motrices faibles (I150).....	68
19	Courbes F/C du sujet 849 à la condition contrôle (SP) et à la condition d'interférences motrices modérées (I200).....	72
20	Courbes F/C du sujet 849 à la condition contrôle (SP) et à la condition d'interférences motrices élevées (I260).....	75
21	Courbes F/C du sujet 850 à la condition contrôle (SP) et à la condition d'interférences motrices faibles (I300).....	77
22	Courbes F/C du sujet 850 à la condition contrôle (SP) et à la condition d'interférences motrices modérées (I400).....	77
23	Courbes F/C du sujet 850 à la condition contrôle (SP) et à la condition d'interférences motrices élevées (I540).....	77
24	Coupes coronales représentant l'étendue de la région du tronc cérébral étudiée à l'expérience II.....	88
25	Schéma représentant la séquence temporelle d'une salve de pulsions et de l'intervalle fixe utilisée dans l'expérience de topographie.....	94
26 à 39	Courbes F/C obtenues chez les sujets utilisés dans l'expérience de topographie.....	100
40	Evolution de l'impédance des électrodes en fonction des sites cérébraux.....	116

Figure		page
41	Efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral testé chez le sujet 835.....	120
42	Efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral testé chez le sujet 816.....	124
43	Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral testé chez les sujets 816 et 835.....	127
44	Efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral testé chez le sujet 815.....	129
45	Efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral testé chez le sujet 821.....	132
46	Efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral testé chez le sujet 764.....	135
47	Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral testé chez les sujets 764 et 821.....	138
48	Efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral testé chez le sujet 822.....	140
49	Efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral testé chez le sujet 778.....	143
50	Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral testé chez les sujets 778 et 822.....	146
51	Efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral testé chez le sujet 780.....	149
52	Efficacité renforçante de la stimulation aux sites médians et latéraux chez le sujet 825.....	152
53	Efficacité renforçante de la stimulation aux sites médians et latéraux chez le sujet 826.....	156
54	Efficacité renforçante de la stimulation aux sites médians et latéraux chez le sujet 824.....	160
55	Représentation schématique sur un plan antéro-postérieur des données topographiques obtenues par l'ensemble des 11 électrodes médianes utilisées dans l'expérience II.....	164

Figure

page

56	Représentation schématique sur un plan antéro-postérieur des données topographiques obtenues à l'aide des électrodes mobiles doubles.....	169
57	Courbe type d'efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles C-T.....	196
58	Efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles C-T aux conditions C=T et C>T obtenues chez le sujet 730.....	200
59	Emplacement de la pointe des électrodes des sujets 682, 715 et 725.....	211
60	Intensité du courant en fonction de l'inverse du nombre de pulsions/salve aux conditions SP, C-T 0.8, 1.2 et 5.0 msec, obtenues chez le sujet 682...	213
61	Intensité du courant en fonction de l'inverse du nombre de pulsions/salve aux conditions SP, C-T 0.6 et 1.2 msec, obtenues chez le sujet 715.....	215
62	Intensité du courant en fonction de l'inverse du nombre de pulsions/salve aux conditions SP, C-T 0.6 et 1.2 msec, obtenues chez le sujet 725.....	217
63	Variations de l'efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction de la période des pulsions C à la condition SP, obtenues chez le sujet 682 aux intervalles C-T 0.8, 1.2 et 5.0 msec.....	220
64	Variations de l'efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction de la période des pulsions C à la condition SP, obtenues chez le sujet 715 aux intervalles C-T 0.6 et 1.2 msec.....	222
65	Variations de l'efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction de la période des pulsions C à la condition SP, obtenues chez le sujet 725 aux intervalles C-T 0.6 et 1.2 msec.....	224
66	Efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles C-T. Données obtenues aux sites 0, 1, 2, et 3 chez le sujet 682.....	233
67	Efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles C-T. Données obtenues aux sites 4, 6, et 9 au sujet 682.....	237

Figure		page
68	Efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles C-T. Données obtenues aux sites 2, 6, 14, et 16 du sujet 778.....	240
69	Efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles C-T. Données obtenues aux sites 8, 12, et 15 du sujet 764 et aux sites 0 et 4 du sujet 821.....	244
70	Moyenne de l'efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles C-T à chacun des niveaux frontaux testés.....	248
71	Efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles C-T correspondant à deux sites cérébraux (A et B) hypothétiques.....	252
72	Variations du facteur de progression (FP) de E% en fonction des intervalles C-T calculées à partir de la moyenne de E% aux sites 0, 1, 4, et 6 du sujet 682 (planche 26) et de la moyenne de E% à tous les sites testés au niveau du plan frontal de la planche 30.....	255

Résumé

Localisation et caractérisation fonctionnelle des éléments nerveux mésencéphaliques et protubérantiels responsables du comportement d'autostimulation intracérébrale chez le rat

par

Pierre-Paul Rompré

L'objectif du présent travail était d'étudier l'anatomie et la physiologie des éléments nerveux mésencéphalo-protubérantiels responsables du renforcement intracérébral. Le but ultime des travaux de topographie comportementale est l'identification des neurones dont l'activation électrique induit le comportement étudié. Or, le succès de la tâche dépend manifestement de la finesse des instruments conceptuels et des techniques utilisées. Nous avons donc dans une première expérience vérifié la fidélité des mesures proposées pour évaluer l'efficacité renforçante de la stimulation. L'expérience consistait à étudier chez des rats mâles, adultes, les effets de mouvements moteurs contingents induits par stimulation intracérébrale, sur la mesure du renforcement. Les résultats ont permis de formuler les conclusions suivantes:

- A) Les taux de réponses sur le levier ne constituent pas un indice fiable de l'efficacité renforçante de la stimulation intracérébrale.

B) L'utilisation du taux maximum de réponses, obtenu en variant un des paramètres (par ex. la fréquence) ne constitue par une alternative valable dans la mesure où les maxima des taux de réponses sont largement conditionnés par la contingence des interférences motrices.

C) L'utilisation comme indice de renforcement du nombre de pulsions requis à l'obtention d'une réponse critère prédéterminée ne constitue également pas une solution adéquate. Cette mesure peut dans certains cas être conditionnée par le choix arbitraire du critère de comportement.

D) Les composantes motrices forcées font dévier les fonctions fréquence/comportement (F/C) de leur position théorique en les faisant pivoter autour de leur intersection avec l'axe des pulsions (Point $\Theta 0$). Il existe donc un point ($\Theta 0$) sur les fonctions F/C qui est réfractaire aux effets de distorsion.

E) La méthode de critère mi-maximal (M50) semble constituer une alternative satisfaisante dans la mesure où elle a permis d'obtenir des mesures presque aussi fiables que celles obtenues par $\Theta 0$.

La deuxième expérience visait à déterminer la topographie des éléments nerveux mésencéphalo-protubérentiels supportant le comportement d'autostimulation intracérébrale (ASI). L'application de la procédure $\Theta 0$ conjointement à l'emploi d'électrodes mobiles a permis de révéler les faits suivants:

A) Au niveau mésencéphalique et protubérentiel, le substrat du renforcement occupe une région étonnamment étendue: Il est particulièrement intéressant de noter que l'ASI a été mise en évidence

aussi postérieurement que nous avons pu tester. Par exemple, ce comportement a pu être observé sur tout l'axe verticale passant à travers les noyaux raphé mésencéphaliques et protubérantiels. De plus, sur la plupart des planches, l'ASI a pu être mise en évidence sur une étendue dorso-ventrale de plus de 3 mm.

B) Le sommet d'efficacité renforçante de la stimulation est rencontré au niveau des décussations des pédoncules cérébelleux supérieurs alors que la plus grande concentration de cet indice se trouve un peu plus antérieurement (+ 0.5 mm).

C) Le sommet d'efficacité semble se diriger ventralement quand on passe de la protubérance au mésencéphale: En effet, au niveau du plan frontal passant par la région caudale du raphé médian, le sommet d'efficacité se situe immédiatement en-dessous de l'aqueduc alors qu'au niveau mésencéphalique il est rencontré juste au-dessus du noyau interpédonculaire, approximativement 2 mm plus bas.

D) Le sommet d'efficacité diminue de part et d'autre du plan frontal passant par les décussations des pédoncules cérébelleux supérieurs. Dans le sens caudo-rostral, cette diminution pourrait s'expliquer par un éparpillement et une bifurcation latéral des fibres. Par exemple, on note qu'en passant du mésencéphale caudal au mésencéphale rostral, le sommet d'efficacité se déplace de l'électrode médiane à l'électrode latérale. Cette hypothèse est par ailleurs créditée par les nombreux travaux montrant que la région de l'ATV est riche en neurones du renforcement sur toute son étendue. Par contre, la

diminution du sommet postérieurement vers la métencéphale caudal ne peut être expliquée par les données disponibles.

La troisième expérience avait comme objectif de vérifier si les mesures utilisées pour inférer les périodes réfractaires sont affectées par le choix arbitraire de certaines conditions expérimentales par exemple la période des pulsions. L'expérience consista donc à déterminer la valeurs de certaines de ces mesures à plusieurs niveaux de périodes. Les résultats ont permis de conclure que les mesures n'étaient pas conditionnées par le choix arbitraire de la période des pulsions.

La quatrième expérience a consisté à déterminer au moyen d'électrodes mobiles, le cycle d'excitabilité des fibres mésencéphaliques et protubérantielles supportant le comportement d'ASI. Le cycle d'excitabilité a été déterminée au niveau de plusieurs plans frontaux et à différents sites dorso-ventraux. Les résultats de cette expérience ont permis de mettre en évidence les faits suivants:

A) Le premier point de recouvrement après la fin de la période réfractaire absolue des neurones les plus excitable est généralement obscurci par la présence d'addition latente résiduelle. Nous avons démontré que cet inconvénient pouvait être combattu par l'emploi des pulsions d'intensité inégale ($C > T$).

B) Quelque soit le site testé, le cycle d'excitabilité des neurones de l'ASI comprend une phase supernormale, généralement observée à des intervalles C-T supérieurs à 2.4 msec.

C) Le premier point de recouvrement, tel que révélé grâce à l'emploi de la condition $C > T$, se situe à 0.32 msec ou à 0.6 msec dépendant de l'emplacement de l'électrode. Il est intéressant de noter que les sites montrant un recouvrement précoce se trouvent exclusivement à l'intérieur du mésencéphale.

D) La représentation du facteur de progression de $E\%$ montre qu'au niveau mésencéphalique, le recouvrement précoce semble correspondre à l'existence d'une sous-population de neurones absente dans la protubérance. Ce phénomène peut s'expliquer par un problème d'échantillonnage ou par l'existence réelle d'une population de neurones possiblement distincte en termes de sa nature physiologique. Toutefois, la localisation strictement mésencéphalique de cette population semble accorder plus de crédit à la deuxième hypothèse.

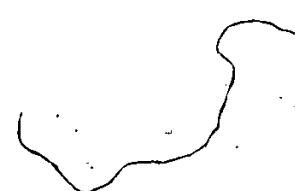
L'ensemble des données topographiques et fonctionnelles pose le problème de l'identification du substrat de l'ASI mésencéphalo-protubérentiel. A cet égard, on a pu noter que la grande étendue occupée par les sites positifs ainsi que la durée des périodes réfractaires absolues des neurones les plus excitables permettent difficilement d'attribuer ce comportement à l'activation unique d'un des trois systèmes monoaminergiques connus. L'implication du système de fibres nerveuses constituant les radiations catécholaminergiques du tegmentum et l'implication du faisceau sérotonergique transtegmental ont été discutés.

En guise de conclusion les observations suivantes ont été formulées:

A) L'utilisation d'électrodes fixes et de mesures du comportement direct n'est pas en mesure de procurer des données topographiques fiables.

B) L'emploi d'électrodes mobiles et des mesures psychophysiques offre des données topographiques de haute résolution et procure une mesure fiable de l'efficacité renforçante de la stimulation même quand le comportement est entaché de manifestations motrices indésirables.

C) L'utilisation de cette technologie plus avancée a montré que le substrat mésencéphalo-protubérentiel de l'autostimulation est extrêmement diffus. Il est toutefois impossible d'affirmer si un ou plusieurs des faisceaux monoaminergiques connus est responsable du comportement d'ASI dans cette région.



INTRODUCTION

Au cours d'une expérience visant à déterminer les effets comportementaux d'une stimulation électrique intracérébrale, "James Olds et Peter Milner" (1954) firent la découverte du phénomène d'autostimulation intracérébrale (ASI). Soupçonnant que la stimulation provoquait un effet appétitif, ils placèrent le rat dans une cage munie d'un levier; l'animal apprit rapidement à s'autoadministrer la stimulation en appuyant sur le levier.

La découverte du phénomène d'ASI et les nombreuses recherches qui en suivirent, constituèrent un pas important dans l'étude des substrats nerveux intéressants les phénomènes motivationnels. Il est actuellement bien connu que ce comportement ne peut être induit que par stimulation de régions spécifiques du système nerveux central.

Dans ce travail, nous étudierons l'anatomie et la physiologie des neurones mésencéphalo-protubérantiels responsables du renforcement intracérébral. L'étude neuroanatomique fut motivée par la rareté des données topographiques concernant cette région et par la controverse que certains résultats ont suscitée quant à la présence d'un comportement d'ASI induit au niveau de certaines structures, notamment le raphé médian et la partie rostrale de la substance grise centrale. L'objectif de cette étude est donc d'établir une topographie des neurones du mésencéphale et du métencéphale médians dont la stimulation électrique induit un comportement d'ASI. L'étude sera effectuée à l'aide d'électrodes mobiles capables de tester plusieurs sites

dorso-ventraux, alors que les mesures comportementales seront obtenues par l'emploi d'une méthode psychophysique. Comme nous l'avons déjà démontré (Miliaressis, Rompré, & Durivage, 1982) cette méthode permet une approximation satisfaisante de la densité relative des fibres du comportement étudié par site nerveux stimulé. Les avantages de l'utilisation de la méthode psychophysique par rapport à des méthodes traditionnelles seront discutés au premier chapitre.

L'objectif de l'étude neurophysiologique consiste en l'identification de certaines caractéristiques d'excitabilité (périodes réfractaires) des fibres mésencéphalo-protubérentielles dont l'activation directe induit un comportement d'ASI. Ces caractéristiques seront déterminées à partir de variations requises de certains paramètres de stimulation afin de maintenir un niveau constant de comportement. L'avantage d'une méthode comportementale pour l'étude des propriétés neuronales par rapport à la technique classique d'enregistrement intracérébral unitaire sera discuté.

Ce travail comporte donc un double objectif: Localiser dans la région mésencéphalique et protubérentielle les fibres nerveuses responsables du renforcement intracérébral et identifier certaines de leurs propriétés d'excitabilité.

Une recension des données topographiques existantes sera introduite au premier chapitre du même qu'une étude critique des différentes méthodes de mesure utilisées. Les avantages de la méthode psychophysique y seront également exposés.

La première expérience présentée au second chapitre aura comme objectif de vérifier la fidélité des mesures proposées pour évaluer l'efficacité renforçante de la stimulation dans l'étude de topographie. Cette expérience fut motivée par l'observation lors d'une étude préliminaire, d'une diminution de la performance comportementale, aux sites cérébraux où l'ASI est accompagnée de mouvements moteurs forcés. Enfin, l'étude topographique sera présentée au troisième chapitre.

Au chapitre 4, nous exposerons les propriétés d'excitabilité des éléments nerveux ainsi que les techniques permettant de les identifier. Les avantages de ces techniques seront discutés. Le chapitre 5 comprend une expérience de vérification méthodologique dont l'objectif est le suivant: Vérifier si les mesures utilisées pour inférer les périodes réfractaires sont affectées par le choix arbitraire de certaines conditions expérimentales (par exemple, la période des pulsions).

Le chapitre 6 rapporte une étude systématique effectuée au moyen d'électrodes mobiles, du cycle d'excitabilité des fibres mésencéphaliques et protubérantielles supportant l'ASI. Le cycle d'excitabilité de ces fibres sera déterminé au niveau de plusieurs plans frontaux et à différents sites dorso-ventraux.

Les chapitres 2, 3, 5, et 6 renfermeront une section méthodologique, une présentation des résultats et une discussion. Enfin, cet exposé se terminera par une discussion générale et une conclusion.

Chapitre I

RECENSION DE LA LITTÉRATURE ET EXPOSE METHODOLOGIQUE

Les premiers travaux de topographie des neurones d'ASI dans les régions du tronc cérébral furent effectués dans l'aire latérale du tegmentum mésencéphalique. Olds (1956) et Glickman (1960) furent les premiers à rapporter des effets appétitifs conséquemment à la stimulation de cette région mésencéphalique. Toutefois la présence à cet endroit d'une concentration élevée de sites aversifs suggéra que cette région ne constituait pas une zone critique pour le renforcement intracérébral. Ce n'est qu'à la suite de l'émergence de la théorie catécholaminergique de l'ASI (voir German & Bowden, 1974, pour une revue) que l'intérêt pour cette région sous-corticale s'est renouvelé. Ainsi, on examina la possibilité d'une corrélation entre les sites d'ASI et le passage des fibres catécholaminergiques émergeant de régions caudales du tronc cérébral. Les structures riches en cellules indoleaminergiques, le raphé dorsal et le raphé médian, firent également l'objet d'investigation. Nous présenterons dans les lignes qui vont suivre les résultats topographiques disponibles concernant les éléments nerveux de la région du tronc cérébral impliqués dans le renforcement intracérébral.

1. Recension de la littérature.

Dans le but d'abrégier l'exposé, les résultats ont été regroupés. La région étudiée a été subdivisée en quatre sections dans l'axe rostro-caudal. Les structures médianes de chaque coupe coronale ont été subdivisées en régions dorsale et ventrale (voir figures 1 à 4). Le numéro apparaissant au centre supérieur de chaque coupe coronale correspond à la planche de l'Atlas stéréotaxique de Paxinos et Watson (1982) d'où les dessins sont tirés. Il est à noter que les divisions sont tout à fait arbitraires et correspondent de près aux limites de la région explorée dans le présent travail.

Les études ayant rapporté des sites positifs en ASI pour chacune des régions apparaissent à droite sur chaque figure: les études rapportant des sites négatifs apparaissent à gauche. Par exemple, pour la région ventrale du plan 26, des sites positifs ont été rapportés par Cooper et Taylor (1967); Corbett et Wise (1980); Crow (1972); Liebman, Mayer, et Liebskind (1973) et Schmitt, Eclancher, et Karli (1974). Par contre, Huang et Routtenberg (1971) ne rapportèrent que des sites négatifs. L'ensemble de ces résultats recensés nous indique qu'il est possible d'obtenir un comportement d'ASI par stimulation des structures suivantes: la région ventrale de la substance grise centrale (CG), région mésencéphalique et métencéphalique incluant le raphé dorsal (RD); les décussations des pédoncules cérébelleux supérieures (XSCP); les régions de l'aire tegmentale ventrale (VTA), du raphé linéaris rostralis et caudalis, et du raphé médian (MnR). Pour chacune de ces

Figures 1 à 4: Représentation sur des coupes coronales des sites positifs (à droite) et des sites négatifs (à gauche) rapportés par les études de topographie des éléments nerveux responsables du comportement d'ASI. Le numéro en haut de chaque coupe indique la planche de l'atlas de Paxinos et Watson (1982) d'où les dessins sont tirés.

Sites
(-)

Sites
(+)

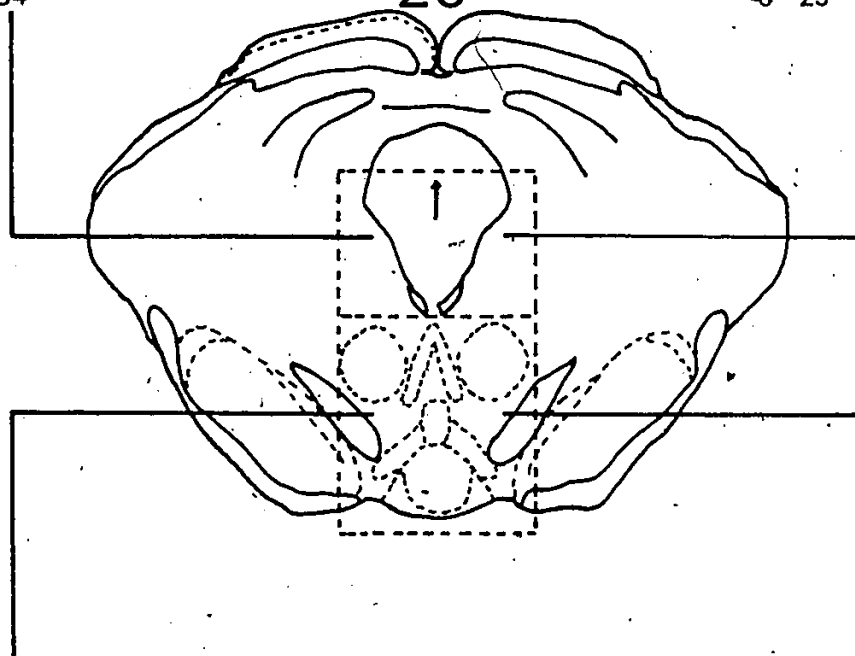
34

26

9-25-55

31-34

6-9-10-53-55



Sites
(-)

Sites
(+)

1-4-5-15-21

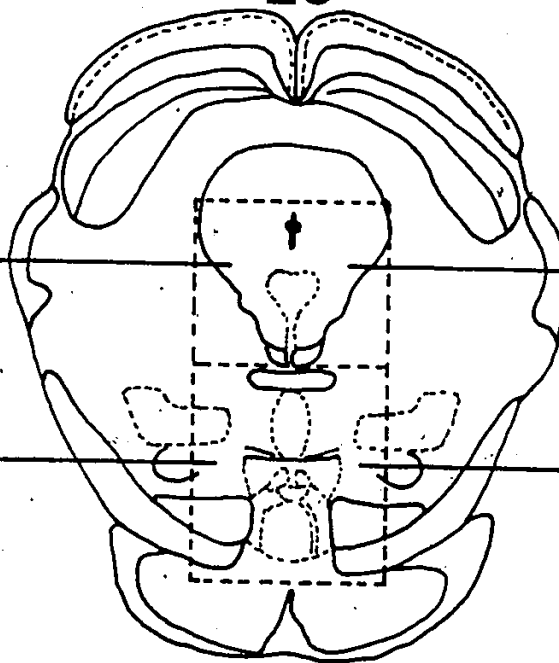
35-36-38-55

28

34-48

9-34

27-41-55-57



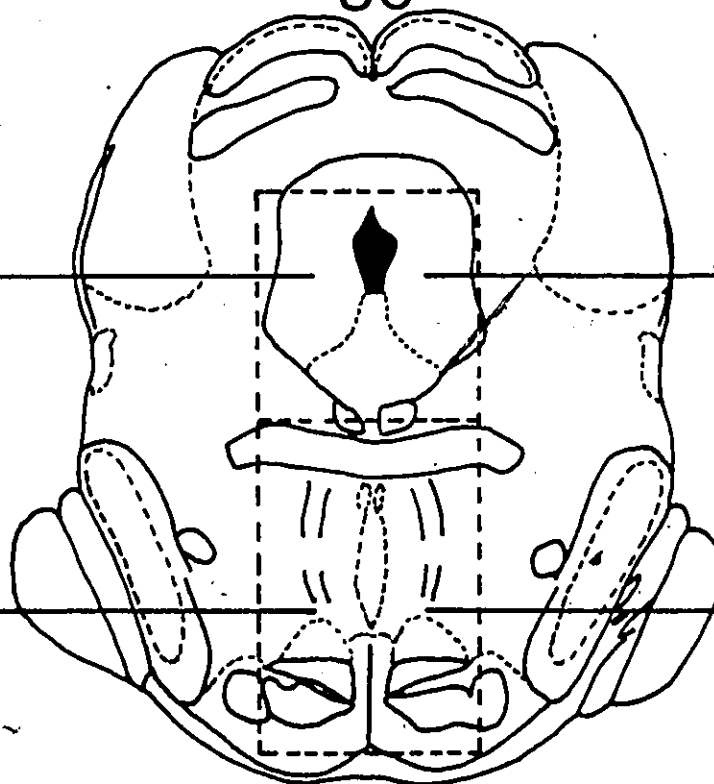
Sites
(-)

Sites
(+)

1-2-4-15-17
21-34-35-36-38
46-55-58-59-61

34

30



26-53-67

11-27-33-34
39-40-41-55
57-58-61-63-67

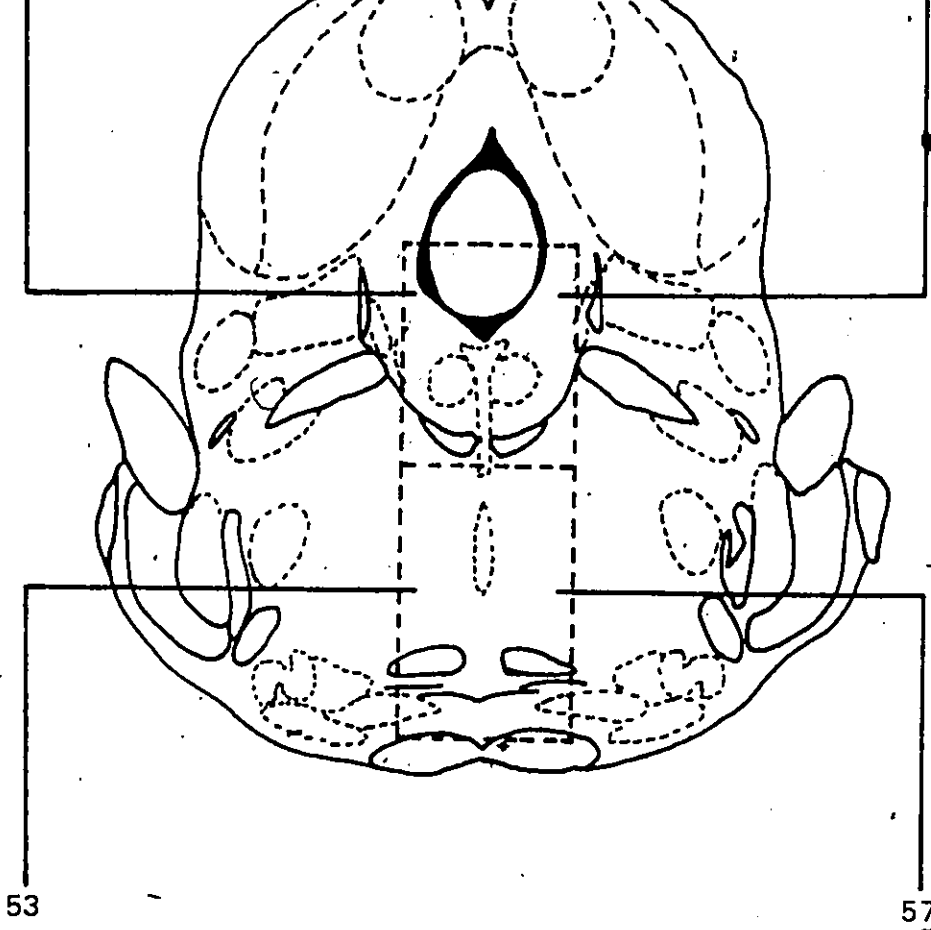
Sites
(-)

34

32

Sites
(+)

34-58-59



structures à l'exception du VTA, des sites négatifs ont été également rapportés.

En plus de considérations méthodologiques qui seront exposées plus loin, la présentation des données disponibles rend leur comparaison difficile. En effet, la plupart des atlas d'ASI présentes constituaient en fait des reconstructions consistant en la présentation sur une ou plusieurs planches frontales de sites étudiés chez des animaux différents. Cette présentation, due à l'emploi d'une électrode unique fixe par animal ne permet pas un examen fiable des limites des régions positives ou de la densité des neurones d'ASI à l'intérieur de ces régions. De plus, plusieurs résultats contradictoires viennent s'ajouter et compliquer l'intégration des données disponibles. Par exemple, Routtenberg et Malsbury (1969) ainsi que Graeff et, Silveira-Filho (1978) n'ont pu mettre en évidence la présence d'un comportement d'ASI par stimulation du MnR alors que certains travaux ont montré que c'est au niveau de cette structure que l'on obtient les plus hautes performances en ASI (Miliaressis, 1977). De même, Lieberman et al. (1973) n'ont pu induire un comportement d'ASI au niveau de la CG mésencéphalique (au niveau de la région située entre la planche 28 et 30, voir figure 2) alors que d'autres études ont montré qu'il existe plusieurs sites positifs dans cette région. Nous pensons que ces contradictions sont dues à l'utilisation des méthodes de mesure différentes dont la fiabilité peut être remise en question. Un examen critique de ces méthodes s'avère donc nécessaire et sera présentée dans les pages qui vont suivre.

2. Méthodes de mesure du comportement d'ASI.

A) Paramètres fixes de stimulation..

Lors de récents travaux Miliarassis, Rompré, et Durivage (1982) ont démontré pour le comportement d'ASI, que les conclusions topographiques obtenues pouvaient être conditionnées par le choix arbitraire des paramètres de la stimulation. Avant d'examiner plus à fond les critiques formulées par ces auteurs, il serait préférable de faire une brève revue des effets de la stimulation électrique sur les fibres nerveuses situées autour de l'électrode.

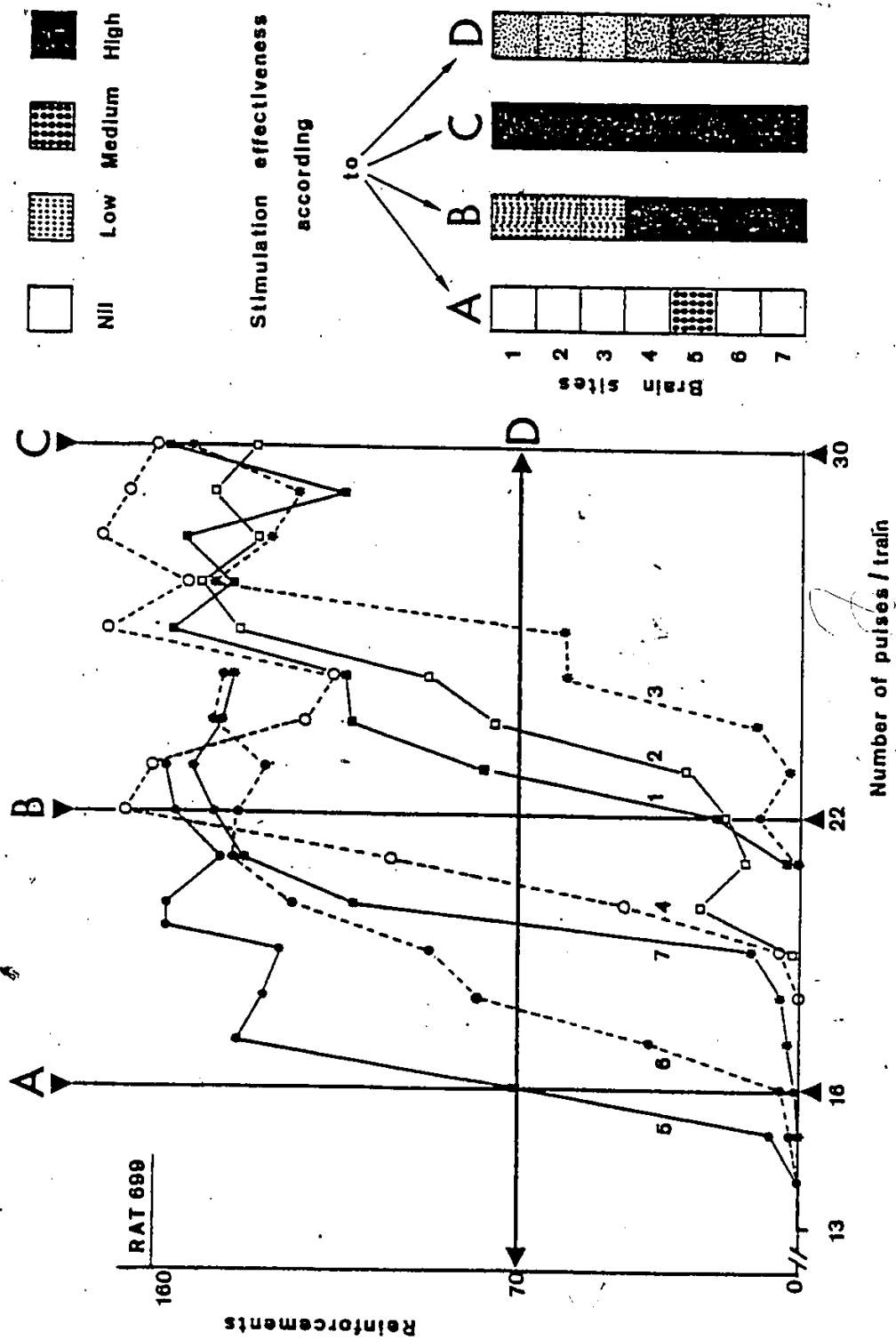
Dans les conditions d'études de l'ASI, l'animal est porteur d'une électrode chronique de stimulation, complètement isolée électriquement à l'exception de la pointe. Un fil métallique non isolé fixé sur la boîte crânienne par des visses miniatures sert d'électrode indifférente (l'anode). Le courant passant entre ces deux pôles a pour effet d'exciter (déclencher un potentiel d'action) les neurones autour de l'électrode de stimulation. Les deux paramètres les plus critiques sont la fréquence et l'intensité du courant. L'intensité du courant détermine la grandeur du champs d'excitation autour de l'électrode de stimulation. Plus l'intensité de la stimulation est forte plus le nombre de fibres nerveuses activées sera grand. La fréquence du courant détermine le nombre de fois par seconde qu'un neurone sera excité. On

peut donc augmenter la force totale de la stimulation en augmentant soit l'intensité du courant, soit sa fréquence ou les deux.

Pour bien comprendre comment les paramètres de la stimulation peuvent influencer les conclusions topographiques, nous allons reprendre le cas du sujet 699, présenté par Miliaressis et coll. (figure 5). La force de la stimulation est représentée sur les abscisses par le nombre de pulsions que l'animal reçoit pour chaque appui sur le levier; sur les ordonnées, on retrouve le nombre de renforcements par période de trois minutes. L'intensité du courant était constante à 400 μ A. Si on examine la courbe no. 3, on constate que le nombre de renforcements augmente avec la force de la stimulation; toutefois ceci n'est vrai que pour la portion de la courbe comprise entre 23 et 27 pulsions. En effet, on observe sur la partie inférieure de la courbe qu'une augmentation du nombre de pulsions ne se traduit pas par une augmentation du nombre d'appuis sur le levier; ce phénomène constitue "l'effet de plancher". On observe également entre 27 et 30 pulsions que le nombre d'appuis n'augmente plus en fonction de la force de la stimulation; ce phénomène constitue "l'effet de plafond". En règle générale, ces phénomènes se retrouvent sur toutes les courbes représentant une fonction "force de la stimulation/comportement" (F/C). Les phénomènes de plancher et de plafond sont en effet visibles sur toutes les courbes de ce graphique.

Afin d'illustrer les résultats erronés obtenus lorsqu'on utilise des paramètres fixes, nous allons supposer que la même expérience est faite par trois chercheurs différents respectivement identifiés "A",

Figure 5: Courbes représentant le nombre de renforcements/3 minutes en fonction du nombre de pulsions par salve obtenues à 7 sites cérébraux testés chez le sujet 699. Ces résultats ont été rapportés dans l'étude de Miliaressis et coll. (1982). Voir le texte pour plus d'explications.



"B" et "C". L'expérience consiste à étudier au moyen d'une électrode mobile, la topographie cérébrale des neurones responsables du comportement d'ASI. Chaque chercheur a choisi "arbitrairement", une fréquence de stimulation qu'il garde constante à tous les sites cérébraux testés. Cette fréquence est de 16 pulsions par appui pour le chercheur "A", 22 pour le chercheur "B" et 30 pour le chercheur "C". Toutes les autres conditions expérimentales sont les mêmes pour les trois chercheurs. En tout, sept sites, distants de 0.16 mm furent testés sur le sujet 699. Le numéro accompagnant chaque courbe identifie la site cérébral testé.

Ainsi, le niveau de comportement par site observé, par le chercheur "A", peut être déduit à partir du point d'intersection des différentes courbes avec la ligne verticale identifiée "A" (16 pulsions). Ce chercheur aurait ainsi trouvé qu'au site 5 le comportement est modéré (près de 70 appuis/3 minutes), et qu'il est nul pour tous les autres sites. Le chercheur "B" utilisant une fréquence de 22 pulsions, aurait observé un comportement très fort aux sites 4, 5, 6, et 7, très faible aux sites 1 et 2 et presque nul dans le cas du site 3 (voir la ligne verticale B). Le chercheur "C" utilisant une fréquence de 30 pulsions aurait quant à lui observé un comportement très élevé pour tous les sites testés (voir la ligne verticale C). Afin de résumer et de comparer les résultats obtenus par les différents chercheurs, les résultats ont été représentés sous la forme d'un spectre de densité à l'extrême droite de la figure 5. Chaque colonne correspond à un chercheur et chaque carré à un site cérébral. Plus le

comportement est élevé plus la densité des points est grande. Lorsque le comportement est inexistant, le carré est vide. Il apparaît très clairement que les résultats sont différents d'un chercheur à l'autre et pourtant il s'agit de la même région cérébrale. Par conséquent, ces résultats topographiques sont inacceptables. Il est donc évident que les résultats obtenus avec une telle procédure dépendent en majeure partie de la fréquence de stimulation arbitrairement choisie par l'expérimentateur.

L'utilisation d'une fréquence élevée pourrait résoudre un aspect du problème dans la mesure où elle serait capable de mettre en évidence un comportement d'ASI sur tous les sites positifs. Toutefois, dans un tel cas, les résultats apparaîtraient identiques pour chacun des sites. Les résultats du chercheur "C" à l'extrême droite de la figure 5 le démontrent clairement; la discrimination entre les différents sites testés est aussi inexistante.

En conclusion, il apparaît évident que l'utilisation de paramètres fixes et l'observation du nombre d'appuis sur le levier ne permettent pas d'obtenir une topographie cérébrale à la fois fidèle et précise.

La méthode de paramètres fixes a été utilisée dans les études de Routtenberg et Malsburg (1969) et Huang et Routtenberg (1971). Le fait que les conclusions de Routtenberg et Malsburg entrent en contradiction avec d'autres travaux concernant la présence d'un comportement d'ASI par stimulation de la région du MnR peut être imputable au genre d'insuffisances méthodologiques que nous venons d'exposer. Il est

intéressant de noter que les expériences rapportant des sites positifs dans le MnR furent effectuées avec une méthode de paramètres variables. Nous verrons dans les lignes qui vont suivre les avantages de cette méthode par rapport à celle précédemment discutée.

Les résultats des études de topographie ayant été obtenus par utilisation de paramètres fixes doivent donc être sérieusement mis à caution.

B) Paramètres variables de stimulation.

i) Intensité variable et mesure du nombre d'appuis. Cette méthode a été utilisée dans plusieurs études apparaissant aux figures 1 à 4. Dans la plupart des cas, la fréquence était fixe, autour de 60 Hz, et l'intensité du courant variable. La procédure consistait à entraîner l'animal à appuyer sur le levier en commençant avec une intensité faible. Si celui-ci n'appuyait pas de façon soutenue, l'intensité du courant était augmentée et la procédure de façonnement réappliquée. Dans le cas où l'animal ne présentait pas de comportement d'ASI même à l'intensité la plus élevée (cette intensité maximum était différente selon les études), on concluait qu'il n'y avait pas de fibres de renforcement sous l'électrode de stimulation. Pour les sites positifs, on mesurait après entraînement, le nombre d'appuis en fonction de l'intensité du courant. Ainsi, l'efficacité de la stimulation était, pour chacun des sites, déduite à partir du nombre maximum d'appuis sur le levier.

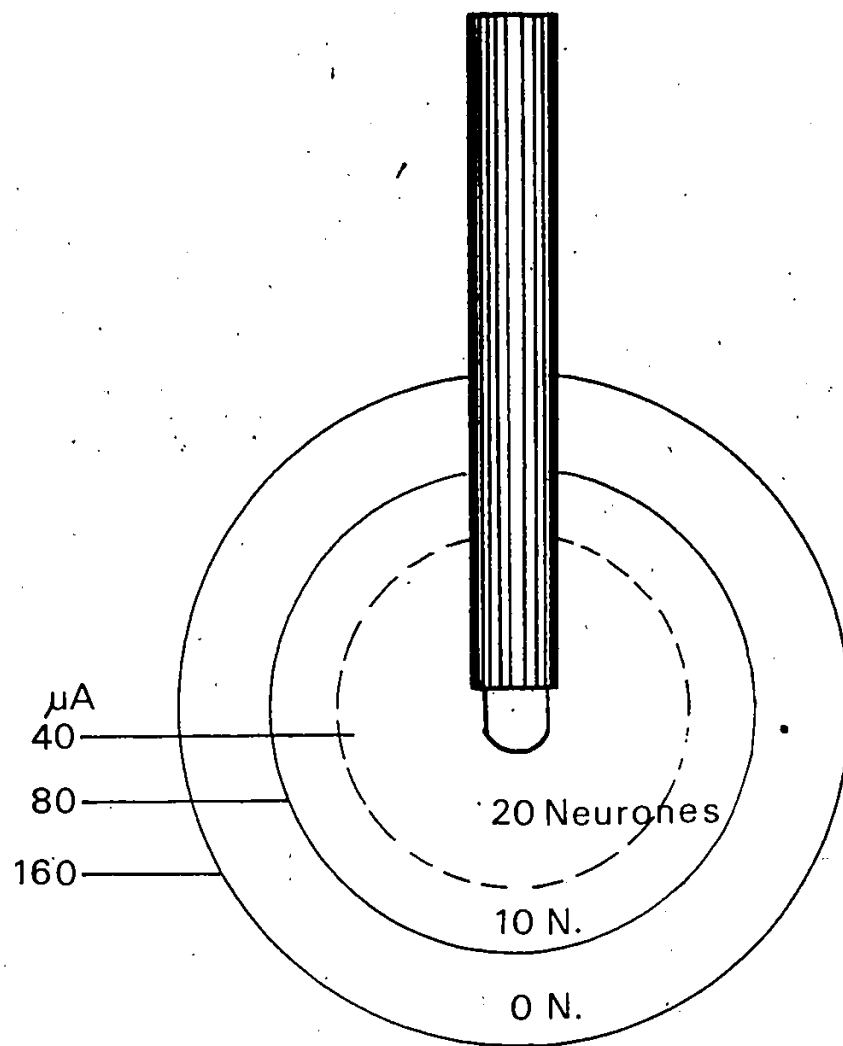
Le fait de varier systématiquement l'intensité du courant peut dans la majorité des cas permettre d'éviter le problème de plancher. En effet, si l'animal refuse d'appuyer sur le levier, c'est peut-être parce que la stimulation n'active pas suffisamment de neurones du renforcement (effet de plancher). Dans de telles conditions, il sera possible d'obtenir un comportement d'ASI en augmentant l'intensité du courant. Toutefois dans le cas où même une intensité de courant très élevée ne suscite pas de comportement d'ASI, peut-on conclure qu'il n'y a aucune fibre de renforcement à la périphérie de l'électrode? La réponse à cette question est non. En effet, si le nombre de neurones de renforcement sous l'électrode est faible, on peut ne pas être capable d'induire un comportement d'ASI même avec de fortes intensités car le nombre de potentiels d'action peut demeurer inférieur à celui requis pour atteindre le seuil comportemental.

Pour en illustrer la preuve, supposons que pour induire l'apparition du comportement d'ASI, il faille induire 2000 potentiels d'action. Nous postulons qu'une fréquence de 1 hertz induit un potentiel d'action chez un neurone et que le nombre total de potentiels d'action est égal:

Nombre de neurones activés X la fréquence en Hz.

La figure 6 illustre en exemple fictif du nombre de neurones activés en fonction de l'intensité du courant. Supposons qu'à une intensité de 40 μ A, 20 neurones sont excités. Dans cette condition, si l'on applique une fréquence de 60 Hz, le nombre total de potentiels d'action ne dépassera pas le seuil nécessaire à l'apparition du

Figure 6: Schéma explicatif représentant le nombre de neurones situés dans le champs d'excitation supraliminaire de trois niveaux d'intensités de courant (40, 80, et 160 μ A). Voir le texte pour plus d'explications.



comportement d'ASI. Nous augmentons le courant à 80 μ A; même à cette intensité, le nombre de potentiels d'action induits est insuffisant pour déclencher le comportement d'ASI. Le courant est alors augmenté à 160 μ A (intensité maximum). On remarque toutefois que le nombre de neurones activés n'a pas augmenté pour autant. On n'observera donc pas de comportement d'ASI même à l'intensité la plus élevée. Ainsi, malgré l'absence de comportement d'ASI, on commettrait une erreur en concluant qu'il n'y a aucune fibre de renforcement à la périphérie de l'électrode car cet échec est dû à la faiblesse de la fréquence de stimulation (60 Hz) utilisée. En effet si nous avions utilisé une fréquence de 100 Hz, nous aurions obtenu un comportement dès 40 μ A. Donc, lorsqu'on utilise cette méthode, la conclusion de la présence ou non d'un comportement d'ASI dépend du choix arbitraire de la fréquence de la stimulation. La probabilité d'erreur dans de telles conditions dépendra de la fréquence choisie et du nombre de neurones présents.

Il a déjà été mentionné que la méthode de fréquence fixe avec intensité variable a été utilisée dans la majorité des études présentées aux figures 1 à 4. La fréquence était généralement de 60 ou 100 Hz selon le cas. Il est intéressant de noter que Liebman et al. (1973) qui utilisaient une fréquence de 50 Hz, n'ont rapporté que des sites négatifs dans la région rostrale de la CG mésencéphalique. Par contre Schmitt et al. (1974) qui utilisaient une fréquence de 100 Hz, ont rapporté dans la même région, une majorité de sites positifs. Le même phénomène se présente dans le cas de la région ventrale du métencéphale (planche 28 figure 2). Schmitt et al. (1974) ainsi que

Simon et al. (1973) (utilisant une fréquence de 100 Hz) ont rapporté des sites positifs tandis que Liebman et al. (1973) et Corbett et Wise (1980) (utilisant une fréquence de 60 Hz) ont rapporté des sites négatifs. Il est donc plausible que l'utilisation d'une fréquence différente fut à l'origine des divergences topographiques notées.

Un second problème méthodologique est la mesure du nombre absolu d'appuis sur le levier. On se rappellera qu'à cause des effets de plancher et de plafond, il a été conclu que le nombre d'appuis ne reflète pas la densité des neurones excités par la stimulation. Or le but ultime des études topographiques est d'obtenir une approximation de la densité sous l'électrode des éléments nerveux impliqués dans le comportement étudié.

En résumé, l'utilisation d'une fréquence fixe et d'une intensité de courant variable ainsi que l'observation du nombre absolu d'appuis sur le levier ne permettent pas d'éviter dans tous les cas les effets de plancher et de plafond et d'arriver à une topographie fidèle et précise des neurones responsables du comportement étudié.

ii) Intensité variable et mesure psychophysique. Dans cette procédure, au lieu de mesurer le nombre maximum d'appuis, on évalue pour chacun des sites l'intensité du courant requise pour obtenir un niveau constant de comportement. Le niveau comportemental est arbitrairement défini et souvent fixé à un niveau peu élevé, considéré comme le seuil d'apparition du comportement. Cette méthode d'évaluation est directement empruntée à la méthode psychophysique classique. Elle consiste en une étude du nombre d'appuis sur le levier en fonction de

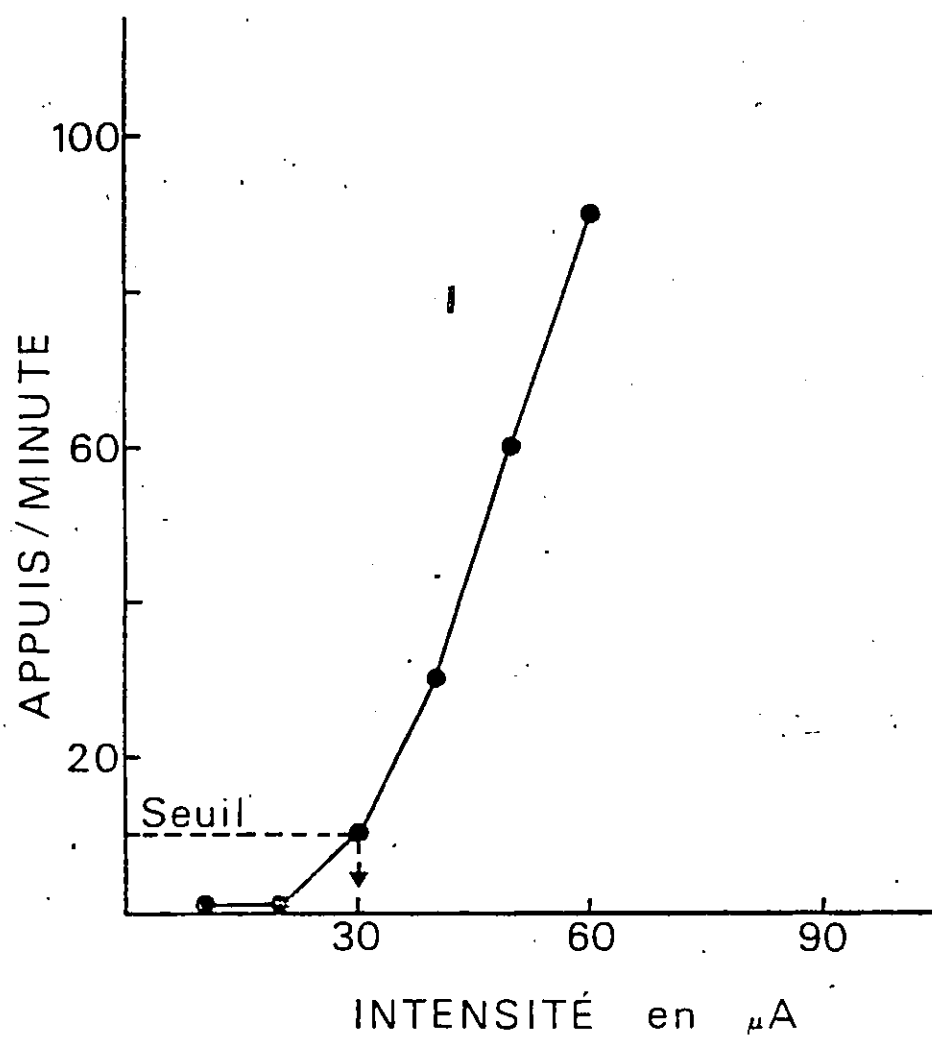
l'intensité du courant; la figure 7 illustre un exemple de la procédure. En supposant que le seuil soit fixe à 10 appuis/minute, on obtient, par interpolation, l'intensité du courant requise; pour cet exemple, ce serait 30 μ A.

L'avantage majeur de cette procédure par rapport à celles que nous avons discutées précédemment, est qu'elle permet d'éviter les effets de plafonnement. Il est ainsi possible d'obtenir une excellente différenciation entre les sites. Le désavantage réside dans le fait que la fréquence du courant est fixe. Dans une telle condition, nous l'avons expliqué précédemment, il n'est pas toujours possible d'éviter les effets de plancher. Comme il a été souligné, l'erreur ne sera commise que dans le cas de sites de faible densité et sera d'autant moins importante que la fréquence sera élevée.

Crow (1972) utilisa cette méthode pour l'étude de la topographie des éléments nerveux responsables du renforcement intracérébral dans la région mésencéphalique. Il rapporta une majorité de sites positifs situés dans la région immédiate du VTA. Corbett et Wise (1979, 1980) ont également appliqué cette procédure. En utilisant conjointement cette méthode avec des électrodes mobiles, ils ont obtenu une topographie bien supérieure à celle rapportée par d'autres auteurs. Leurs résultats indiquent qu'il existe dans le mésencéphale ventro-médian une forte corrélation (négative) entre la densité des cellules dopaminergiques et le seuil d'intensité du courant.

Cette méthode constitue donc une amélioration importante par rapport aux méthodes précédentes; elle permet d'éviter les effets de

Figure 7: Courbe représentant le nombre d'appuis sur le levier en fonction de l'intensité du courant. Voir le texte pour plus d'explications.



plafond et dans la majorité des cas (dépendant du niveau de la fréquence) les effets de plancher. Elle permet également d'obtenir une meilleure résolution dans les résultats.

iii) Fréquence variable et mesure psychophysique. Cette procédure fut proposée par Miliaressis et coll. (1982) dans le but d'éliminer toutes distorsions dues aux effets de plancher et de plafond. Elle consiste en la détermination de la fréquence des pulsions requise à chacun des sites pour obtenir un certain niveau de comportement. La différence entre cette procédure et la précédente, est qu'ici l'intensité du courant est fixe et la fréquence variable. Cette méthode permet dans tous les cas d'éviter les effets de plancher. Pour le prouver, revenons à l'exemple théorique de la figure 6. Nous supposons qu'il fallait induire 2000 potentiels d'action pour atteindre le critère de comportement. Nous postulons également que 1 hertz (1 pulsion) induisait 1 potentiel d'action chez un neurone. Donc si nous fixons le courant à 40 μ A activant ainsi 20 neurones, nous devons régler la fréquence à 100 Hz pour induire le comportement d'ASI. On se souviendra qu'avec la méthode de fréquence fixe (60 Hz) et d'intensité variable, il fut impossible d'atteindre le critère de 2000 potentiels d'action et cela même en augmentant l'intensité du courant. Un autre avantage de cette procédure est que les effets de plafonnement peuvent être facilement évités en fixant le critère comportemental en-dessous du niveau de plafond. Cette méthode permet donc d'éviter à la fois les effets de plancher et de plafond. Elle permet également d'obtenir une excellente discrimination entre les sites testés. Afin d'illustrer le

niveau de discrimination atteint au moyen de cette procédure, on se reportera à la figure 5. On se rappellera que chacun des expérimentateurs A, B, et C utilisait des paramètres fixes différents. L'expérimentateur D lui, utilise la méthode psychophysique avec intensité du courant fixe et fréquence variable. Son critère comportemental est de 70 renforcements/3 minutes (voir la ligne D). La fréquence du courant (exprimée ici en nombre de pulsions par salve) requise à chacun des sites pour atteindre le critère s'obtient par projection sur l'axe des abscisses du point d'intersection de la ligne D avec chacune des courbes. Les résultats sont exprimés sous la forme d'un spectre visuel à droite de la figure 5 (colonne "D"). On constate qu'en utilisant cette méthode psychophysique, un comportement d'ASI a été mis en évidence à chacun des sites et que la différenciation inter-sites est très nette.

En plus des avantages susmentionnés, Miliaressis et coll. ont avancé l'hypothèse qu'en utilisant cette méthode de mesure, il était possible d'obtenir une approximation satisfaisante de la densité des neurones à chacun des sites; leurs arguments sont les suivants:

Supposons "C" le nombre total de potentiels d'action (PA) requis au niveau de la synapse afin de maintenir un niveau arbitraire de comportement. Avec une intensité constante de courant, C peut être obtenu par une infinité de combinaisons entre le nombre de potentiels d'action induit par chaque pulsion et le nombre total de pulsions ("N") administré à chaque appui sur le levier. Or, il est connu que le nombre de potentiels d'action induit par chaque pulsion est dépendant du

nombre de neurones à l'intérieur du champs stimulé (densité, "D"). On a donc une première équation:

$$\text{Equation 1} \quad N \times D = C$$

Nous pouvons réécrire l'équation 1 de façon à isoler le terme "D":

$$\text{Equation 2} \quad D = C \times 1/N$$

Le terme C (nombre de potentiels d'action) peut être considéré comme une constante puisque le comportement est gardé constant. Dans cette condition, la densité des neurones est une fonction linéaire de l'inverse du nombre requis de pulsions. Tel que le soulignent les auteurs, l'équation est valide à condition que les énoncés suivant soient vrais:

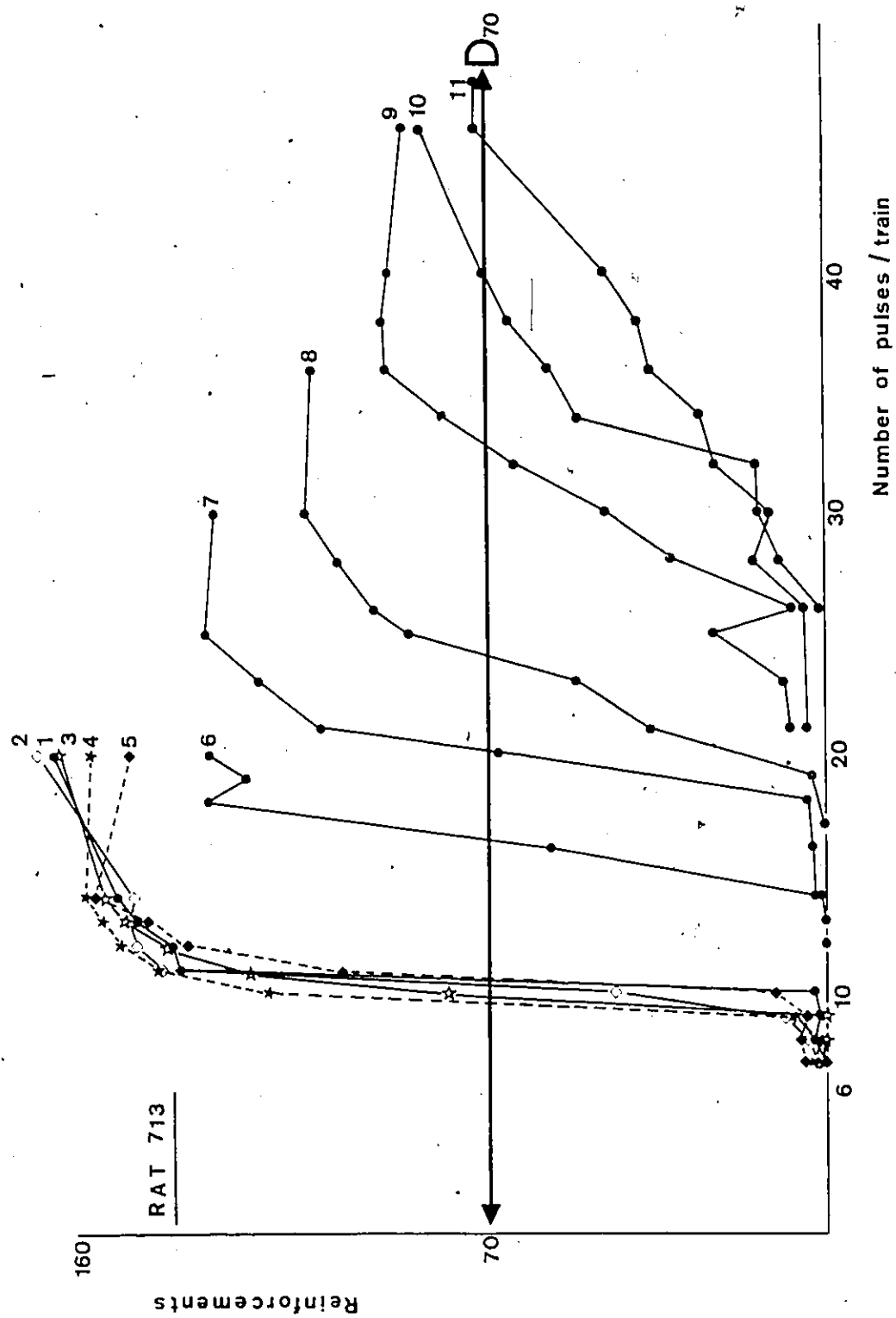
1. The synapse acts as a pulse counter.

La validité de ce postulat a été confirmée en ASI par Gallistel et coll. (1981).

2. Current spread is reasonably isotropic throughout the investigated brain area.
3. Within this area, neurons that have different activation thresholds and/or unequal contribution to the behavioral reaction are randomly distributed.

La principale limitation soulignée par Miliaréssis et coll. consiste en une distorsion des mesures causée par des interférences motrices induites par la stimulation. Les résultats du sujet 713 (figure 8) représentent un cas typique. En effet, on observe aux sites 6 à 11, une chute progressive du plafond des courbes F/C. Cette diminution du niveau de plafonnement est attribuable à des effets moteurs qui limitaient l'habileté de l'animal à appuyer sur le levier. On observe également une dépression marquée de la pente des courbes aux

Figure 8: Courbes F/C obtenues a 11 sites cérébraux testés chez le sujet 713. Ces résultats ont été rapportés dans l'étude de Miliaressis et coll. (1982). Le nombre de pulsions par salve est, représenté sur les abscisses et le nombre de renforcements/3 minutes sur les ordonnées. Voir le texte pour plus d'explications.



sites 6 à 11. La conséquence de ces distorsions des courbes F/C est que les résultats seront dépendants du niveau de critère comportemental arbitrairement choisi. Une preuve nous en est fournie par le calcul de l'efficacité relative de la stimulation aux sites 6 à 11 par rapport aux sites 1 à 5 réunis (figure 9). Le calcul s'effectue au moyen de la formule suivante:

$$ER = \frac{N \text{ au site référence pour atteindre le critère } X}{N \text{ au site testé pour atteindre le critère } X}$$

Dans le cas de la figure 9, le nombre de pulsions aux sites de référence correspond à la moyenne des résultats aux sites 1 à 5. On constate donc que l'ER diminue en fonction du critère de comportement. Cette baisse est certes légère au site 6 mais plutôt accentuée au site 11.

Pour mieux illustrer les distorsions causées par les interférences motrices, les courbes F/C obtenues par stimulation de deux sites cérébraux hypothétiques sont représentées sur la figure 10A. L'efficacité renforçante de la stimulation au site 2 étant moins élevée qu'au site 1, il faut un plus grand nombre de pulsions pour induire le comportement; la courbe du site 2 est donc poussée à droite sur le graphique. Lorsqu'aucune autre activité n'interfère avec le comportement d'ASI, les lignes de régression de chacune des courbes doivent se rejoindre sur l'axe des Y. En d'autres termes, les portions linéaires des courbes devraient être parallèles lorsque l'axe des abscisses est sous échelle logarithmique. On peut constater sur la figure 10A que les deux courbes ont effectivement le même intercepte

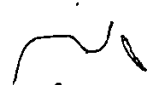
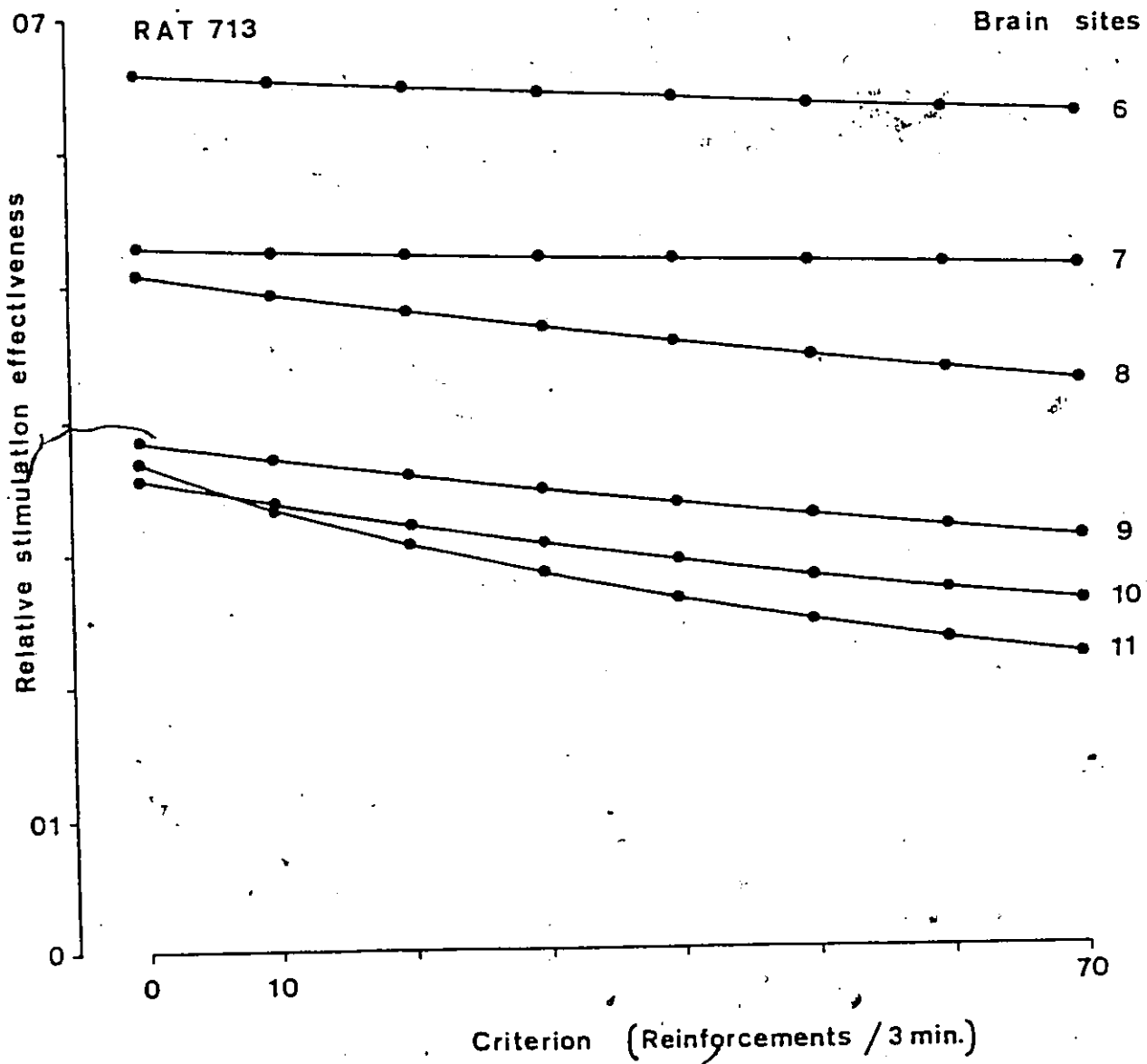


Figure 9: Sujet 713. Efficacité renforçante de la stimulation aux sites 6 à 11 par rapport aux sites 1 à 5 groupés et pris comme référence en fonction du critère comportemental. Voir le texte pour plus de détails.



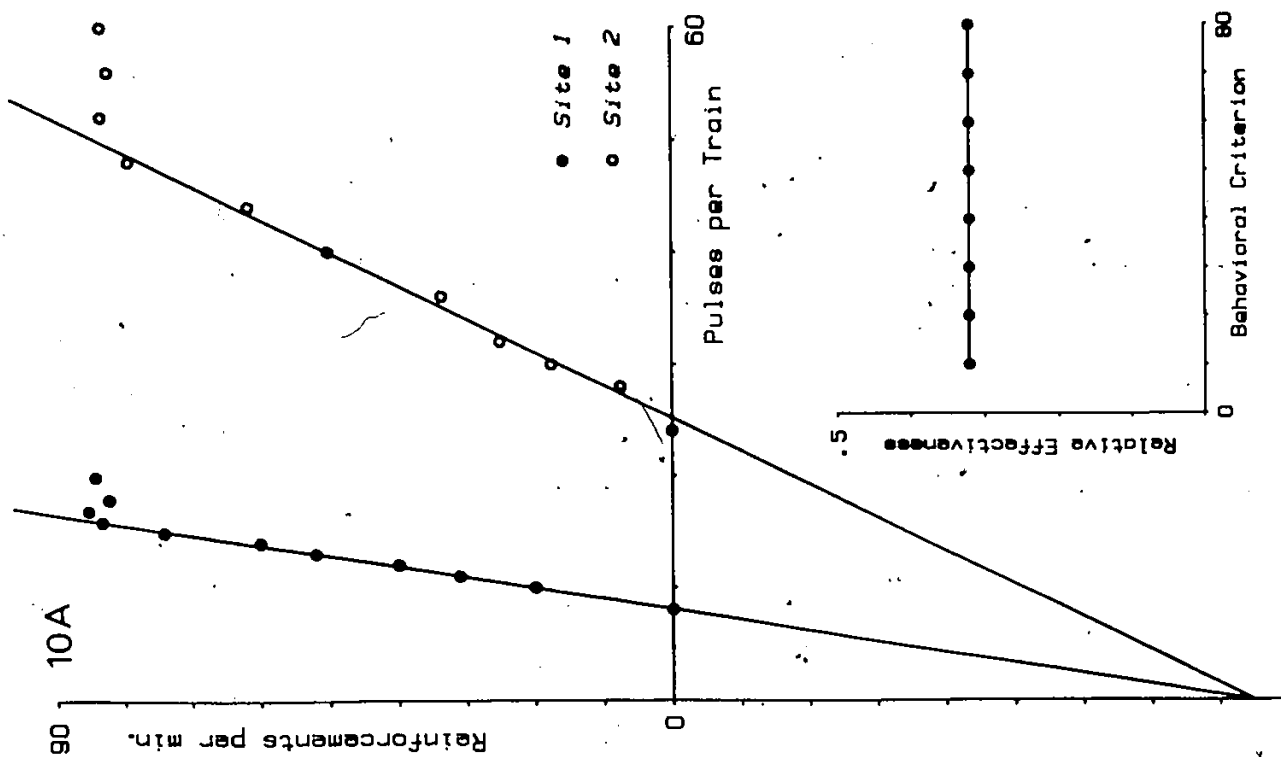
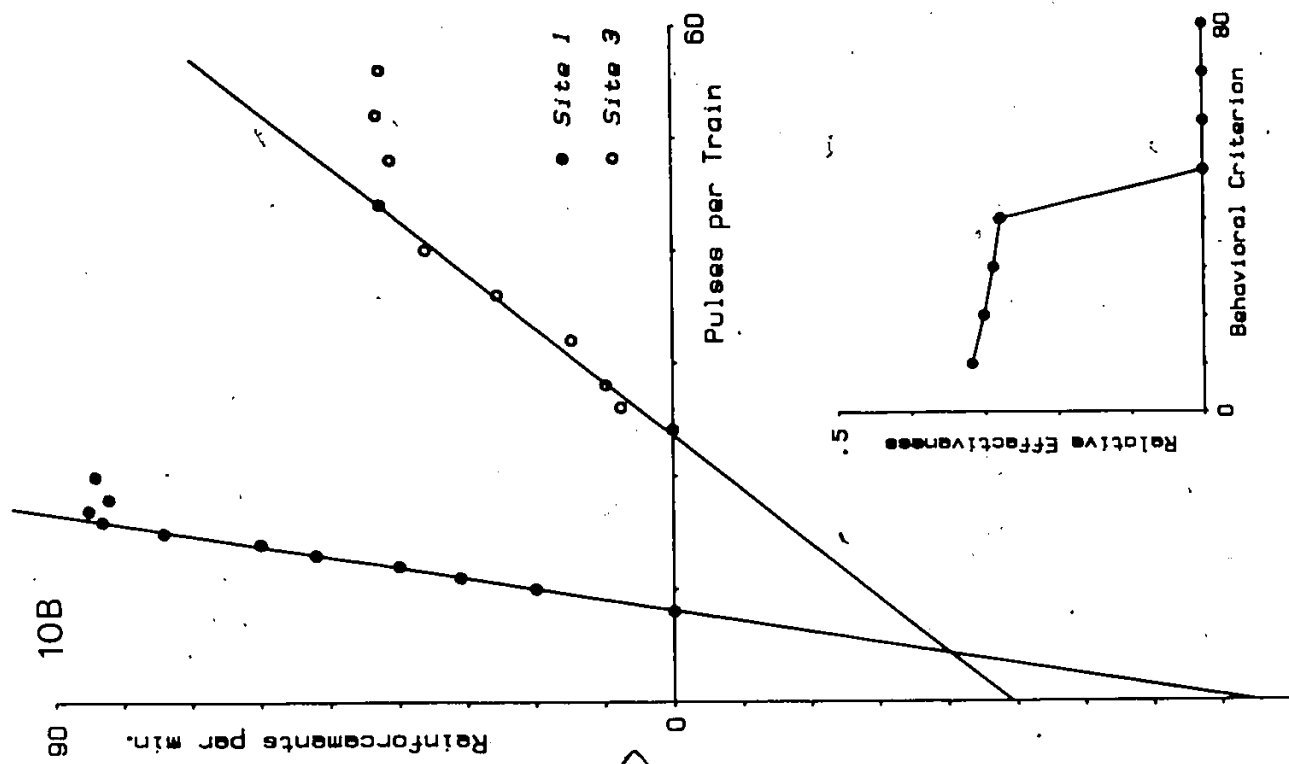
sur l'axe négatif du comportement. Dans de telles conditions et pour des raisons géométriques évidentes, l'efficacité relative du site 2 par rapport au site 1 est indépendante du niveau du critère comportemental.

L'efficacité relative du site 1 par rapport au site 2, à différents critères comportementaux apparaît sur le graphique en bas, à droite de la figure 10A. Tel que prédit, l'efficacité du site 1 est constante pour tous les niveaux de comportement. Ainsi, lorsque le comportement est exempt d'interférences, les résultats sont indépendants du critère comportemental.

A la figure 10B, le site 3 est accompagnée de mouvements moteurs qui entravent la performance. Cette interférence abaisse le niveau de plafonnement et entraîne une dépression de la pente. Ainsi, les lignes de régression de chacune des courbes n'ont pas la même intersection sur l'axe des Y. Dans de telles conditions, on prévoit que l'efficacité relative du site 3 par rapport au site 1 sera différente selon le critère comportemental utilisé. Le graphique en bas, à droite de la figure 10B illustre l'efficacité relative du site 3 par rapport au site 1. On constate tel que prédit, que l'efficacité relative n'est pas constante et diminue en fonction du critère. Les résultats au site 3 sont donc conditionnés par le choix de critère comportemental. De plus, si le critère avait été fixé au delà de 50 renforcements/minute, le site 3 aurait été considéré négatif puisque l'efficacité relative aurait été égale à zéro.

En résumé, l'utilisation d'un critère fixe choisi arbitrairement permet d'obtenir des résultats fidèles seulement dans les cas où le

Figure 10A et 10B: Exemple de courbes F/C obtenues à trois sites hypothétiques ou le comportement d'ASI est soit exempt d'interférences motrices (sites 1 et 2) soit accompagné de mouvements moteurs limitant la performance (site 3). Les graphiques en bas à droite des figures A et B représentent l'efficacité relative des sites 2 et 3 par rapport au site 1, en fonction du critère de comportement. Voir le texte pour plus de détails.



comportement est exempt de composantes qui interfèrent avec la performance.

Afin de pallier à ce problème, Miliaressis et coll. ont comparé la fiabilité de deux autres mesures: Thêta 0 et M50.

Thêta 0 correspond au nombre de pulsions/salve obtenu par l'intersection de la ligne de régression de la courbe F/C avec l'axe des X. En d'autres termes, cette mesure correspond au nombre de pulsions/salve requis pour induire un comportement nul. Il est dit théorique parce qu'il est obtenu à partir de la ligne de régression. L'hypothèse de Miliaressis et coll. est que le calcul du Thêta 0 n'est pas affecté par des interférences comportementales. En effet, les résultats du graphique 10B nous montrent que la distorsion est d'autant plus importante que le critère comportemental est élevé. Ceci est dû au fait que les interférences sont contingentes au comportement d'ASI; plus le comportement d'ASI est élevé plus les interférences sont fortes. Il est donc logique de croire que pour un comportement égal à zéro, les interférences seront elles aussi égales à zéro. Bref, les interférences motrices entraîneraient une rotation de la courbe F/C autour du point théorique 0.

Si cette hypothèse est vraie, la mesure correspondant au critère Thêta 0 est donc libre de toutes distorsions et constitue une mesure fidèle de l'efficacité renforçante de la stimulation. La première expérience de ce travail visera à tester cette hypothèse.

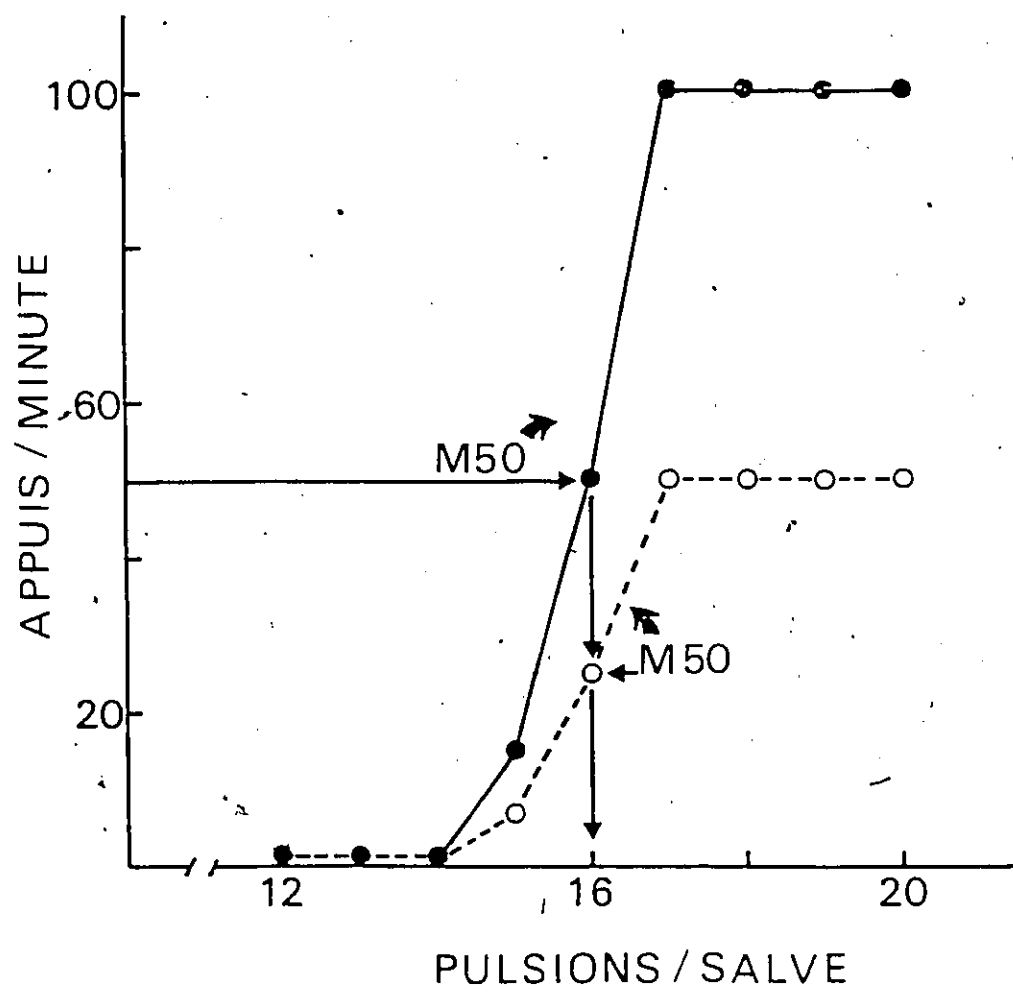
La mesure M50 fut proposée par Edmonds et Gallistel en 1974 et correspond au nombre de pulsions requis pour induire une performance

égale à 50% de la performance maximum. Il était postulé que des déficiences comportementales résulteraient en une diminution du niveau de plafond et que l'utilisation d'un critère relatif à la performance maximum amènerait une correction adéquate de la mesure de renforcement. La figure 11 illustre un exemple fictif. Supposons la courbe A, obtenue par stimulation d'un site cérébral ne présentant pas d'interférences comportementales. La performance maximum est de 100 appuis/minute. La courbe B fut obtenue au niveau du même site après administration de curare, une drogue interférant avec les fonctions musculaires; la performance maximum est ici de 50 appuis/minute. Dans le cas de la courbe A, le nombre de pulsions requis pour obtenir une performance égale à 50% du maximum, est égal à 16 pulsions/salve. Pour la courbe B, $M50 = 25$ et le nombre de pulsions requis pour obtenir un comportement de 25 appuis est aussi égal à 16 pulsions par salve. On constate donc que l'interférence du curare n'a pas affecté la mesure M50.

A cause des fluctuations spontanées trop importantes des mesures M50, les résultats obtenus par Edmonds et Gallistel ne sont pas faciles à interpréter. De plus, l'applicabilité de la mesure M50 à notre étude de topographie reste à tester. En effet, cette mesure a été éprouvée sur un protocole expérimental différent du paradigme du levier. De plus, les interférences testées étaient constantes, c'est-à-dire non-contingentes à la stimulation intracérébrale.

La première expérience de ce travail consistera donc à étudier les effets d'interférences motrices sur la mesure du comportement d'ASI.

Figure 11: Exemple fictif de l'effet d'une interférence motrice (effet du curare) sur la mesure M50. Voir le texte pour des explications.



Les mesures obtenues à partir des critères Thêta 0 et M50 seront comparées aux fins d'éprouver leur fidélité respective.

Chapitre II

EXPERIENCE 1

Lors d'études préliminaires de topographie de l'ASI dans les régions mésencéphalo-protubérentielles, nous avons observé que le comportement d'ASI était fréquemment accompagné de mouvements moteurs qui interféraient avec la performance. Ces manifestations motrices étaient plus ou moins prononcées selon le cas et produisaient une distorsion des courbes F/C caractérisée par une baisse de niveau de plafonnement et/ou une dépression de la pente. L'ampleur des mouvements moteurs forcés semblait par ailleurs dépendre de la fréquence des pulsions. Nous avons décrit au moyen d'un exemple théorique (voir figure 10) les distorsions de la mesure psychophysique lorsque le critère de comportement est choisi arbitrairement. Selon le modèle proposé, la distorsion serait d'autant plus importante que le critère de comportement est élevé. Il a été mentionné également que c'est dans le but d'éviter les effets néfastes des interférences comportementales que Miliarassis et coll. (1982) ont suggéré l'emploi du critère Thêta 0. Enfin, une brève discussion expliquant comment ce critère pouvait être réfractaire à la distorsion et permettre d'obtenir une mesure fidèle de l'efficacité renforçante de la stimulation (ERS) a été présentée.

Nous avons également exposé la méthode M50 proposée par Edmonds et Gallistel (1974) et nous avons conclu que son applicabilité à notre étude devrait être pralablement éprouvée.

L'objectif de la présente expérience consiste donc à éprouver la constance des mesures Thêta 0 et M50 quand l'ASI est accompagnée d'activités motrices forcées.

L'expérience consistera en l'étude des courbes F/C lorsque le comportement d'ASI est exempt d'interférences motrices et lorsqu'il est accompagné de mouvements moteurs d'intensité variable. Le comportement d'ASI sera induit par la stimulation de l'hypothalamus latéral (LH). Il est bien connu que la stimulation de cette région induit un comportement d'ASI vigoureux rarement accompagné de manifestations motrices. Les interférences motrices seront induites par la stimulation chez le même sujet de la région myélencéphalique du faisceau longitudinal médian (MLF). Des travaux exploratoires ont montré que la stimulation de cette région provoquait des mouvements ipsilatéraux de la tête se transformant en comportement giratoire lorsque la stimulation est continue.

Pour la condition contrôle chaque appui sur le levier résultera en une salve de stimulation administrée uniquement à l'LH. Dans la condition d'interférences motrices, la première pulsion de chaque paire appelée R (renforcante) et la second I (interférente). Les pulsions R seront administrées à l'LH et les pulsions I au MLF. La force des mouvements moteurs sera contrôlée en ajustant l'intensité des pulsions I. Les mouvements moteurs et le comportement d'ASI seront incités par

les mêmes fréquences de pulsions. Ainsi, plus le nombre d'appuis sera fréquent plus les mouvements moteurs seront importants. Ces conditions de stimulation assureront la contingence des interférences motrices et simuleront adéquatement les conditions rencontrées dans l'étude de topographie.

Méthode

1. Sujets.

Les animaux choisis pour cette expérience étaient des rats mâles de la souche Sprague-Dawley (*Rattus Norvegicus*). Ils vivaient dans des cages individuelles et étaient nourris ad libitum jusqu'à ce qu'ils atteignent un poids de 275 à 300 gr. A ce stade, les animaux étaient opérés et bénéficiaient d'un repos post-opératoire d'une semaine. Durant le cours des expériences, les animaux étaient nourris une fois par jour, immédiatement après la session expérimentale. Ils vivaient dans un environnement soumis à un cycle jour/nuit de 12 heures (jour de 06:00 à 18:00 hre).

2. Techniques opératoires.

A) Electrodes.

Des électrodes mobiles simples, construites d'un fil d'acier inoxydable de 275 μM de diamètre et complètement isolé à l'exception de la pointe, ont été utilisées. Les détails de la construction de ces électrodes ont été décrits ailleurs (Miliaressis, 1981). Un fil complètement dégainé, enroulé autour des vis fixées sur la boîte crânienne, servait d'électrode indifférente (anode). Avant les opérations, les électrodes étaient testées électriquement et celles qui montraient une mauvaise isolation ou une résistance élevée étaient éliminées.

B) Implantation stéréotaxique.

Les animaux étaient opérés sous anesthésie générale induite par injection intrapéritonéale de penthotal sodique (Nembutal, 50 mg/kg). Quinze minutes avant l'administration de l'anesthésique, une injection de sulphate d'atropine (0.05 mg par sujet) était administrée afin de prévenir des complications respiratoires.

L'animal était placé sur un appareil stéréotaxique. L'immobilité de la tête était obtenue par deux barres transversales insérées dans les canaux auriculaires externes en plus d'une pince fixée à la hauteur du museau (pince incisive, figure 12). Suivant une incision d'environ

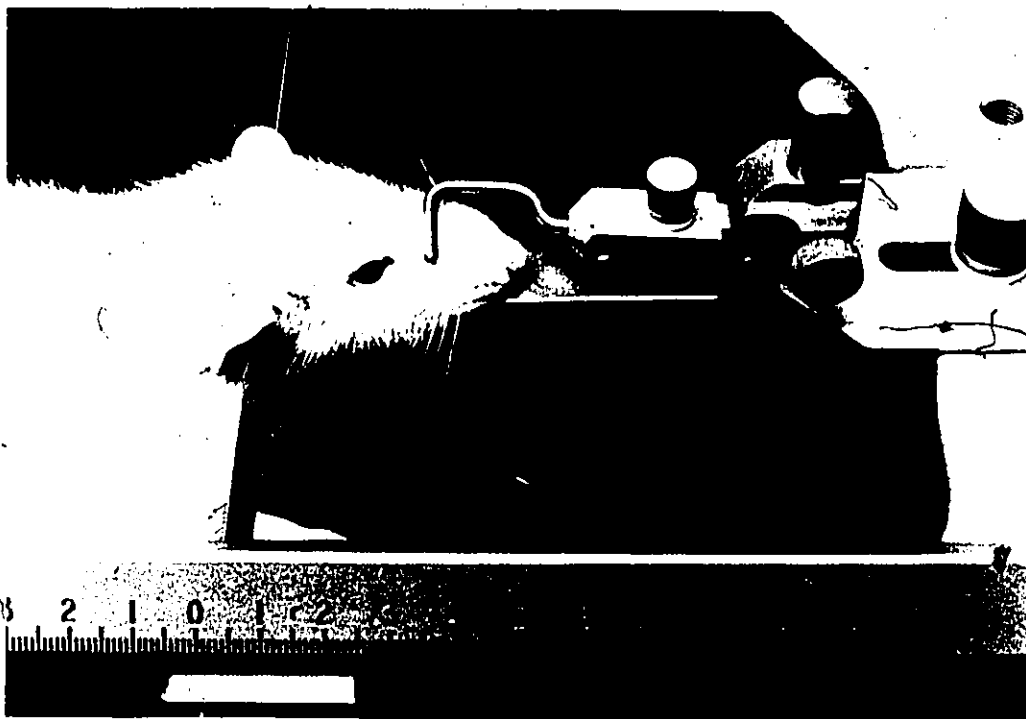
10 mm, la surface crânienne était exposée en écartant la peau et les aponévroses. Quatre vis miniature disposées en rectangle étaient fixées sur l'os crânien. L'électrode indifférente était enroulée autour de ces vis. A ce stade, la pince incisive était ajustée de façon à ce que la surface du crâne soit parfaitement horizontale. L'os crânien était ensuite percé au point dicté par les coordonnées stéréotaxiques. L'électrode était descendue à la profondeur voulue et son guide plastique était fixé au moyen d'acrylique dentaire. La peau était recousue et une injection de 0.2 ml de pénicilline était administrée par voie intramusculaire afin de prévenir les risques d'infection.

C). Coordonnées stéréotaxiques.

Les structures cérébrales occupent une position relativement stable par rapport aux sutures coronales et sagittales situées à la surface crânienne. Ainsi, la coordonnée antéro-postérieure était déterminée en référence à la position du bregma c'est à dire, le point de rencontre des sutures coronales antérieures avec la suture sagittale. La surface crânienne au point de trépanation a servi de référence pour la coordonnée verticale.

Deux électrodes étaient implantées par sujet, l'une dans la région de l'hypothalamus latéral (LH) et l'autre dans la région myélocéphalique du faisceau longitudinal médian (MLF). Les coordonnées stéréotaxiques de l'LH étaient les suivantes: 3.0 mm postérieurement au bregma, 1.7 mm latéralement à la ligne médiane et 8.0 mm en-dessous de

Figure 12: Photographie d'un rat Sprague-Dawley sous anesthésie générale, fixé sur un appareil stéréotaxique.



la surface du crâne au point de trépanation. Pour le MLF, les coordonnées étaient respectivement, 13.0 mm postérieurement au bregma, 0.5 mm latéralement et 8.5 mm en-dessous de la surface crânienne.

3. Techniques de stimulation.

A) Appareillage.

Le matériel de stimulation et d'enregistrement des données comprenait:

- Un générateur de courant constant délivrant des pulsions cathodales d'intensité, de durée et de fréquence variables (Mundl, 1980).
- Une horloge électronique (Gerbrands, série 300) réglant la durée d'un intervalle fixe. Cet intervalle fixe d'une durée de 400 msec, limitait à 150 par minute le nombre maximum de renforcements que l'animal pouvait s'administrer.
- Une boîte en plexiglas de 30 x 22 cm et de 24 cm de hauteur dans laquelle était fixé un levier (5.0L x 2.5L x 0.4 cm) permettant à l'animal de s'administrer la stimulation.
- Un compteur électronique connecté au générateur de pulsions permettant d'enregistrer le nombre de renforcements reçu par l'animal.
- Un oscilloscope (Fairchild, 708A) permettant de surveiller continuellement les paramètres de la stimulation.

B) Modalité de stimulation.

Selon les circonstances la stimulation était administrée:

- Par l'expérimentateur, à volonté, à l'aide d'un interrupteur.
- Par l'animal lui-même, en actionnant un levier.

C) Paramètres de stimulation.

La stimulation consistait en des pulsions cathodales, rectangulaires d'une durée de 0.1 msec, d'intensité et de fréquence variables. La durée des salves de pulsions était fixe à 300 msec.

Lors de l'étude du comportement d'ASI accompagné de mouvements moteurs, la stimulation consistait en des salves de paires de pulsions R et I. Les pulsions R étaient administrées à l'LH et les pulsions I au MLF. Le délai entre les pulsions R et I était fixe à 0.12 msec. L'intensité des pulsions R et I pouvaient être contrôlée indépendamment. Lors de la condition contrôle, l'animal recevait uniquement des pulsions R.

4. Procédures expérimentales.

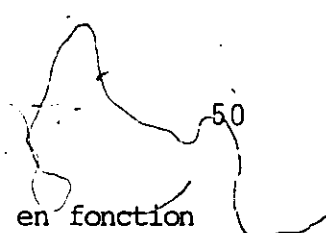
A) Détermination de la présence d'un comportement d'ASI.

Suite à un repos post-opératoire d'au moins une semaine, l'existence d'un comportement d'ASI de l'LH était recherchée. L'animal

dont l'électrode était connectée au stimulateur, était placé dans la cage de plexiglas. Une période d'adaptation de trente minutes précédait le début de l'expérience. L'intensité des pulsions R était fixée à 200 μ A et la fréquence à 20 pulsions/salve. L'expérimentateur tentait alors d'amener l'animal à appuyer sur le levier par la méthode classique de façonnement: A chaque fois que l'animal s'approchait du levier, il recevait quelques stimulations. S'il s'avérait nécessaire, l'intensité des pulsions était augmentée par étapes de 100 μ A jusqu'à un maximum de 600 μ A. Si l'animal ne montrait pas de comportement d'ASI au site d'implantation, l'électrode était descendue de 0.32 mm et l'animal était testé à nouveau. L'électrode était descendue jusqu'à ce que la stimulation induise un comportement d'ASI vigoureux sans interférences motrices.

B) Recherche des mouvements moteurs interférents.

La détermination de la présence de mouvements moteurs induits par la stimulation de la région du MLF était effectuée une fois que la présence d'un comportement d'ASI au niveau de l'LH était confirmée. L'expérimentateur administrait à l'animal quelques salves de pulsions à une fréquence de 20 pulsions/salve et à une intensité initiale de 200 μ A et en observait visuellement les effets. L'électrode était descendue par étape de 0.32 mm jusqu'à ce que la stimulation induise des mouvements moteurs involontaires évidents de la tête et des pattes avants, sans réponse de fuite. Par la suite, l'expérimentateur étudiait



de visu les variations de la force des mouvements moteurs en fonction de la fréquence des pulsions et de l'intensité du courant. Il s'assurait ainsi que la force des manifestations motrices étaient fonction de l'intensité de la stimulation et qu'aucune réponse de fuite n'apparaissait à des intensités élevées de stimulation.

C) Phase d'entraînement.

L'animal était soumis à 5 séances de deux heures d'autostimulation (pulsion R seulement). Les paramètres de stimulation étaient ajustés de façon à induire une performance égale à environ 75% du maximum. Par la suite, quatre séances de deux heures chacune pendant lesquelles la stimulation était disponible pour des périodes d'une minute suivies d'une minute de repos, ont été ajoutées. Au cours de ces séances, l'intensité des pulsions R était fixée de façon que l'animal atteigne son plafond à environ 20 pulsions/salve et la fréquence était systématiquement variée de façon ascendante et descendante. Enfin l'animal était soumis à deux séances (deux heures chacune) où les pulsions I étaient administrées au MLF en même temps que les pulsions R à l'LH. L'intensité des pulsions I était ajustée afin d'induire des mouvements moteurs modérés. Ces séances avaient pour but d'habituer l'animal à s'autostimuler avec des interférences motrices.

D) Détermination des courbes F/C.

Une fois l'étape d'entraînement complétée, on procédait à l'étude systématique des courbes F/C en procédant de la façon suivante. L'animal était soumis à une minute d'autostimulation suivie d'une minute de repos. Pour chaque valeur du nombre de pulsions, le nombre de renforcements/minute était enregistré. Avant chaque essai, l'expérimentateur administrait quelques stimulations (maximum 20) à l'animal pour l'amener à appuyer sur le levier (priming); le chronométrage débutait dès le troisième appui sur le levier. Si l'animal ne revenait pas appuyer, le chronométrage commençait après la dernière stimulation (20e) administrée par l'expérimentateur. Le nombre de pulsions était varié par étapes de 10% dans un ordre respectivement descendant, ascendant, descendant et ascendant. L'étendue totale de la fréquence étudiée était suffisante pour obtenir une courbe incluant les portions de plancher et de plafond. La courbe finale était obtenue en calculant la moyenne des quatre répétitions (descendant, ascendant, etc...) pour chacune des fréquences étudiées. Dans la condition de non-interférence motrice, l'animal recevait uniquement des pulsions R (condition simple pulsion, SP) au niveau de l'LH. Une fois qu'elle était déterminée, l'intensité des pulsions R était gardée constante tout au long de l'expérience. Dans la condition d'interférences motrices, des pulsions R et I étaient administrées respectivement sur l'LH et le MLF avec un délai R-I de 0.12 msec. Une courbe F/C (quatre répétitions de chaque fréquence) était déterminée par séance.

quotidienne. L'ordre de présentation des conditions expérimentales était le suivant:

- Jour 1: Simple pulsion (non-interférence motrice).
- Jour 2: R-I où les pulsions I induisent des interférences motrices faibles.
- Jour 3: Simple pulsion.
- Jour 4: R-I où les pulsions I induisent des interférences motrices modérées.
- Jour 5: Simple pulsion.
- Jour 6: R-I où les pulsions I induisent des interférences motrices élevées.

Chaque courbe F/C à la condition R-I était comparée à la courbe SP effectuée le jour précédent.

5. Contrôles histologiques.

A la fin de l'expérience, le tissu entourant la pointe des électrodes était marqué en procédant de la façon suivante. Après anesthésie générale de l'animal par injection de penthotal sodique, l'électrode était connectée à un stimulateur et un courant anodal continu d'une intensité de 80 μ A était administré pendant 15 secondes. Une perfusion était par la suite pratiquée, sur l'animal en injectant dans le système sanguin, une solution de saline (0.9%) suivie d'une solution de formol (concentration de 10%) contenant 3% de ferrocyanide de potassium, 3% de ferricyanide de potassium et 0.5% d'acide

trichloroacétique. Le cerveau était immédiatement prélevé et immergé dans une solution de formol (10%). Soixante-et-douze heures plus tard, le formol était remplacé par une solution de sucre (30%). Le cerveau était sectionné, 48 heures après, sous basse température (-10°C) à l'aide d'un microtome. Des coupes de $28\text{ }\mu\text{m}$ étaient prélevées au site d'implantation de l'électrode et étendues sur des lamelles préalablement couvertes de gélatine. Le dessin de la coupe fraîche contenant la trace des électrodes était effectué à l'aide d'un macroprojecteur. Les coupes étaient par la suite colorées à la thionine.

6. Calculs de M50 et Theta 0.

Une analyse de la variance pour mesures répétées en corrélation, était effectuée pour chaque courbe F/C. En utilisant le test post-hoc LSD (least significant difference), on trouvait le dernier point de la région du plancher ne montrant pas de différence significative ($p > .05$) avec le point le plus bas de la courbe. Un exemple est présenté à la figure 13. Le dernier point non significatif (N.S.) est le troisième point en partant du bas. Ce point était donc considéré comme la limite inférieure (plancher) de la fonction F/C. La procédure était répétée pour trouver le premier point (en partant du bas) non significatif par rapport au point le plus élevé de la courbe. Ce point identifié par une flèche sur la figure 13 était considéré comme la limite supérieure (plafond) de la fonction F/C. Une analyse de régression linéaire était

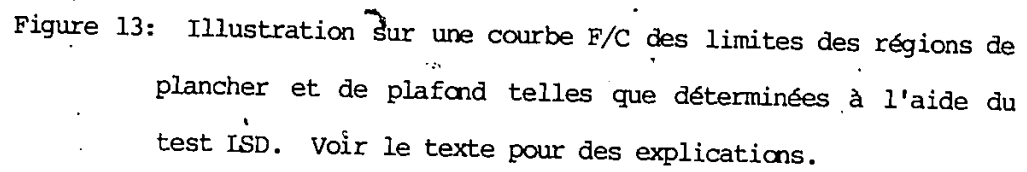
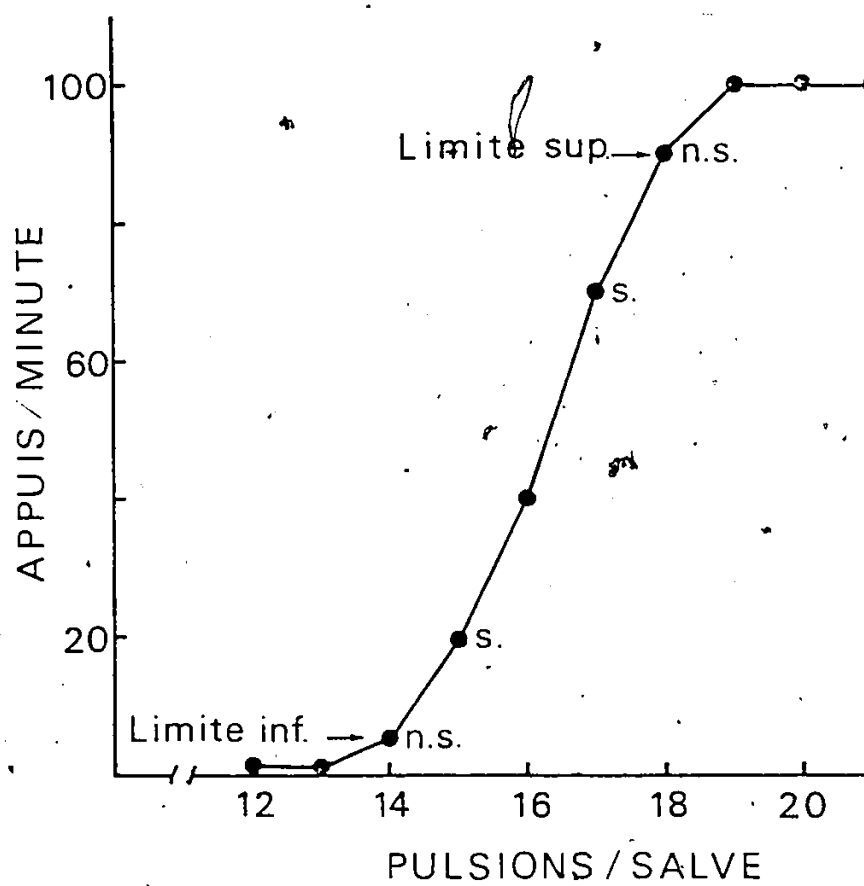


Figure 13: Illustration sur une courbe F/C des limites des régions de plancher et de plafond telles que déterminées à l'aide du test ISD. Voir le texte pour des explications.



par la suite effectuée en incluant tous les points compris entre les limites inférieure et supérieure inclusivement. Dans le cas où le point le plus bas ne s'avérait pas significativement différent du point le plus élevé, tous les points situés entre ces deux valeurs étaient utilisés pour le calcul de la régression. M50 était ensuite déterminé en calculant au moyen de la régression, le nombre de pulsions/salve requis pour obtenir une performance égale à 50% de la valeur la plus élevée de la courbe. Θ_0 était obtenu en relevant le point d'intersection de la ligne de régression avec l'axe des abscisses (nombre de pulsions/salve).

Résultats et Discussion

L'emplacement des électrodes antérieure (LH) et postérieure (MLF) du sujet 838 est représenté sur la figure 14. L'électrode d'autostimulation était implantée dans la région de l'LH, dans la portion dorso-médiane du faisceau médian télencéphalique (FMT). L'électrode postérieure était située dans le myélencéphale, près de la jonction du MLF et du raphé obscurus, à environ 0.3 mm de la ligne médiane. Les données histologiques des sujets 849 et 850 ne sont pas disponibles: les animaux furent intégrés à une autre expérience qui était toujours en cours au moment de la rédaction de ce travail.

Les résultats du sujet 838 sont représentés à la figure 15. Le graphique de gauche illustre les courbes F/C pour les conditions SP (non-interférence motrice) et I200 (intensité des pulsions $I = 200 \mu A$).

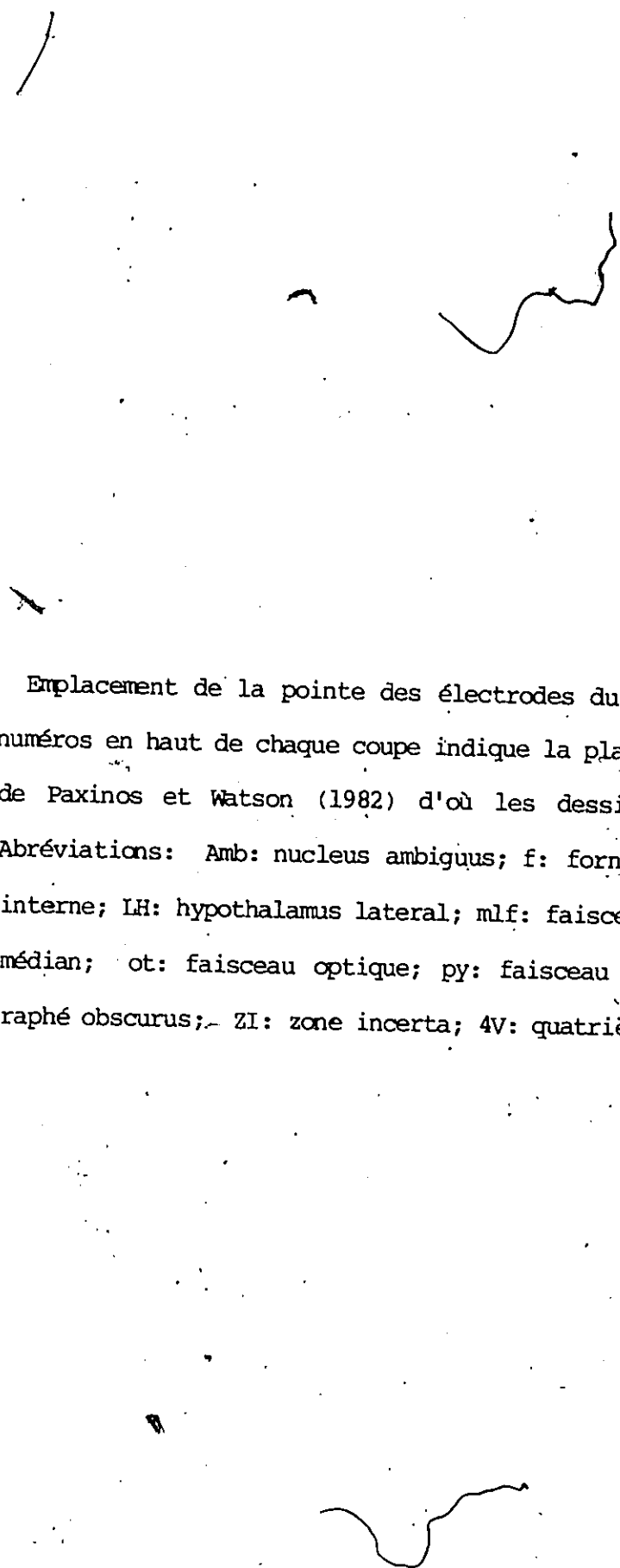


Figure 14: Emplacement de la pointe des électrodes du sujet 838. Les numéros en haut de chaque coupe indique la planche de l'atlas de Paxinos et Watson (1982) d'où les dessins sont tirés. Abréviations: Amb: nucleus ambiguus; f: fornix; ic: capsule interne; LH: hypothalamus lateral; mlf: faisceau longitudinal médian; ot: faisceau optique; py: faisceau pyramidal; Rob: raphé obscurus; ZI: zone incerta; 4V: quatrième ventricule.

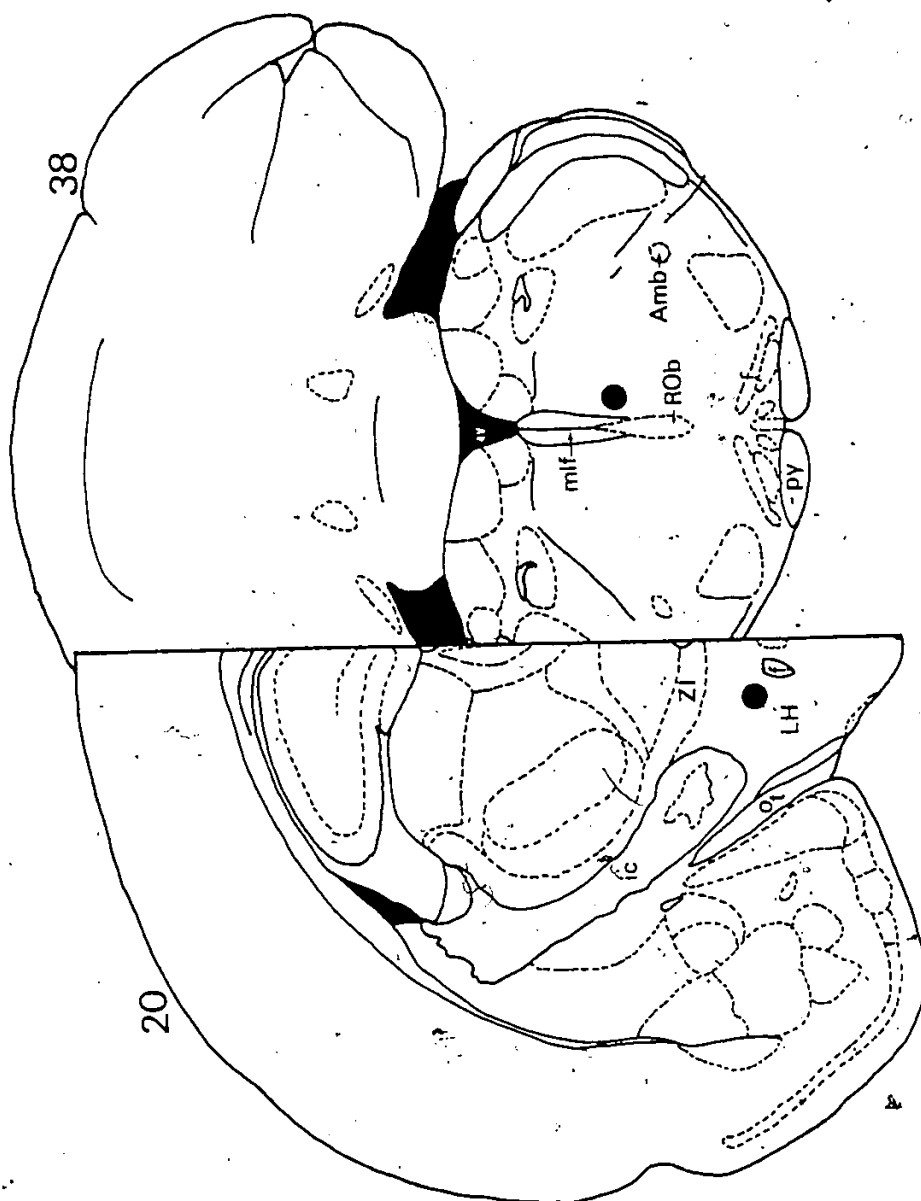
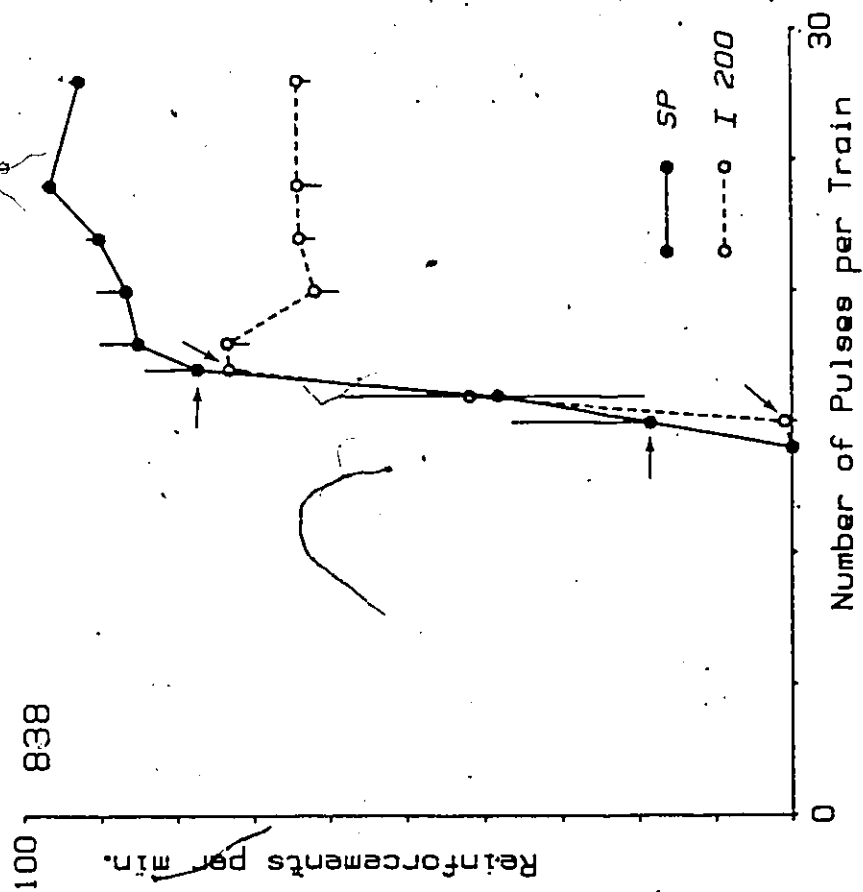
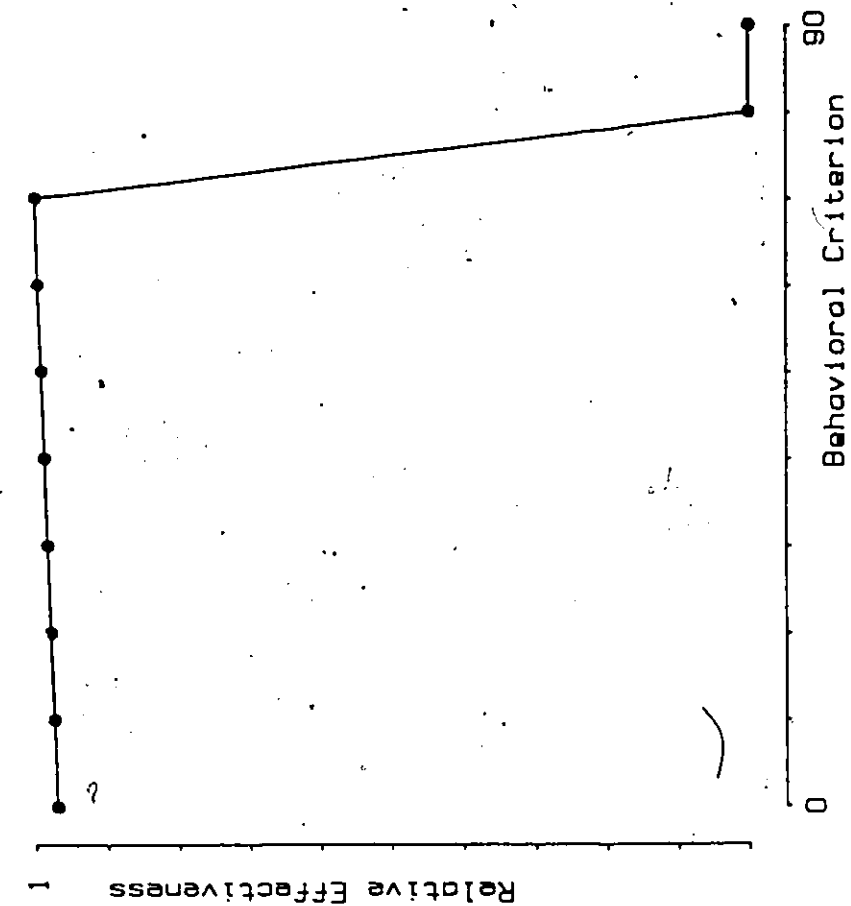


Figure 15: Courbes F/C du sujet 838 à la condition contrôle (SP) et à la condition d'interférences motrices faibles (I200). L'intensité des pulsions R était fixe à 150 μ A. Sur le graphique de gauche, les abscisses représentent le nombre de pulsions/salve et les ordonnées, le nombre de renforcements/minute. Les flèches indiquent les limites du plancher et du plafond des courbes F/C. Le graphique de droite illustre l'efficacité relative (en ordonnée) de la courbe I200 par rapport à la courbe SP, en fonction du critère comportemental (en abscisse).



La courbe SP montre une pente abrupte et le plafonnement commence à 17 pulsions/salve. La performance maximum atteinte par l'animal est de 96.25 renforcements/minute. Pour la condition I200, l'intensité des pulsions était fixée de façon à induire des mouvements moteurs visibles à des fréquences où à la condition SP, le comportement d'ASI plafonne (près de 17 pulsions/salve). Ces mouvements moteurs consistaient en des flexions ipsilatérales de la tête résultant en un comportement giratoire lorsque des salves répétées étaient administrées. Ainsi, la courbe I200 chevauche la courbe SP entre 14 et 17 pulsions/salve puis plafonne soudainement autour de 70 renforcements/minute. La performance maximum atteinte par l'animal est de 73.25 renforcements/minute. L'introduction des interférences motrices contingentes au comportement d'ASI a donc entraîné une diminution de 24% du niveau de plafonnement. Cependant, la pente de la courbe ne semble pas avoir été affectée par ces interférences. Cette observation est confirmée par la mesure de l'efficacité relative (ER) de la courbe I200 par rapport à la courbe SP, apparaissant sur le graphique à droite de la figure 15. Nous avons montré au premier chapitre que l'ER de la stimulation inférée à partir d'une courbe touchée par des interférences motrices par rapport à une courbe non-affectée, diminue en fonction du critère comportemental (voir la figure 10B). Par conséquent, si la pente de la courbe I200 n'était pas affectée par les interférences motrices, ER devrait rester constante indépendamment du critère et être égale à 1.0. Cette valeur (ER) est calculée à partir de la ligne de régression de chacune des courbes. Les points utilisés pour déterminer la fonction linéaire sont

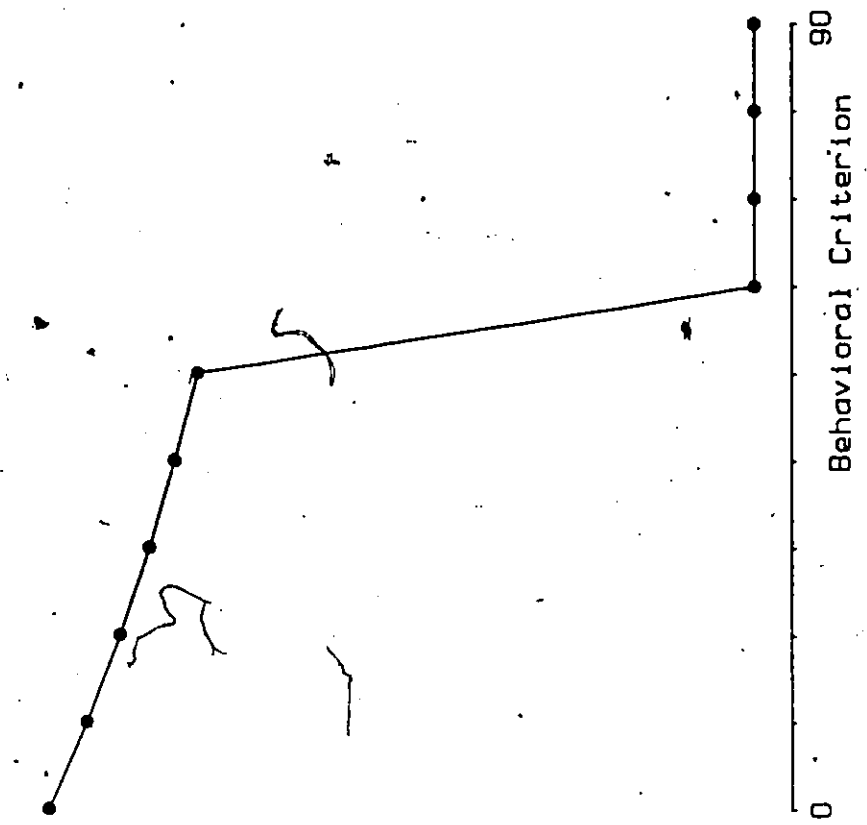
indiqués sur le graphique de gauche (voir les explications du graphique).

Le graphique de droite montre qu'entre les niveaux de comportement 0 et 70, ER augmente légèrement passant de 0.97 à 1.0, un changement de 3%. Au delà de 70 renforcements/minute, ER est égale à 0 puisque cette performance n'est jamais atteinte à la condition I200. Le niveau d'interférence faible a donc entraîné une simple dépression du niveau de plafonnement sans affecter la pente de la courbe F/C. Pour les courbes SP et I200, les valeurs de M50 sont respectivement de 16.12 et 15.95 pulsions/salve, une différence de 1%. Les valeurs de Θ_0 sont respectivement 14.47 et 14.92, un changement de 3.1%. On peut donc constater que la distorsion des mesures M50 et Θ_0 due aux interférences motrices faibles, sont du même ordre et fort négligeables.

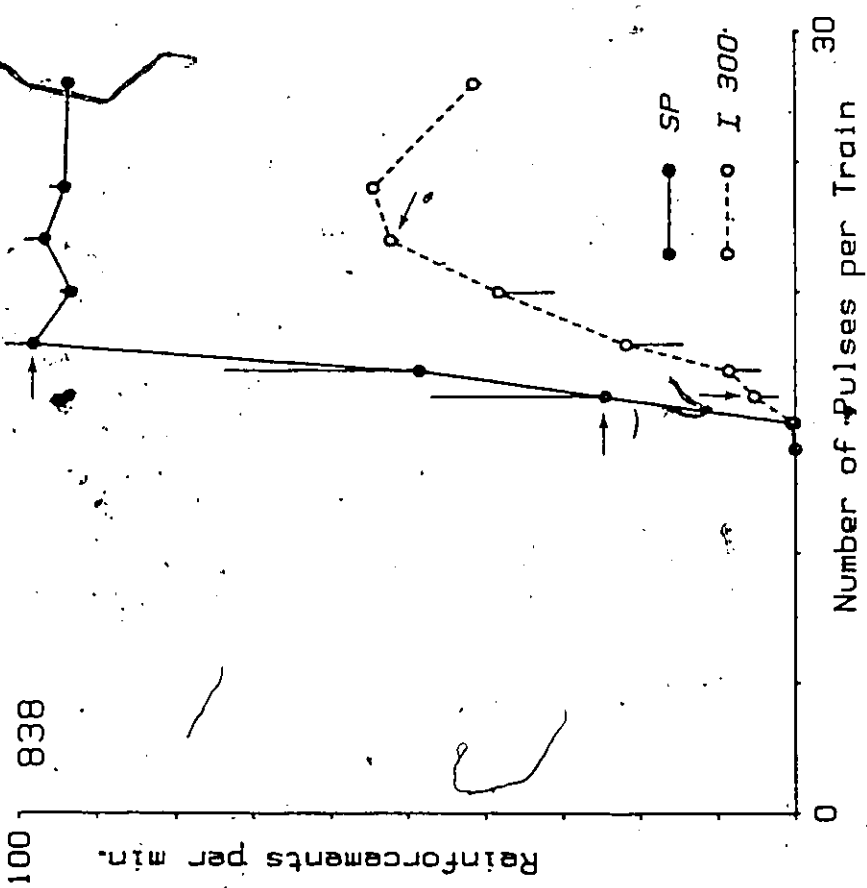
Les résultats du sujet 838 pour la condition d'interférences modérées sont représentés à la figure 16. L'intensité des pulsions I a été augmentée à 300 μ A afin que les mouvements moteurs apparaissent à des fréquences moins élevées que dans la condition précédente.

La courbe SP présente une pente abrupte et le plafonnement commence à 18 pulsions/salve; la performance maximum est de 98 renforcements/minute. La courbe I300 revêt un tout autre aspect. Le plafond apparaît à 54.5 renforcements/minute, une diminution de 44% par rapport à celui de la courbe SP et la pente est fortement déprimée. Les mesures de ER illustrées sur le graphique de droite montre l'ampleur de la distorsion causée par les mouvements moteurs. Entre les

Figure 16: Courbes F/C du sujet 838 à la condition contrôle (SP) et à la condition d'interférences motrices modérées (I300). L'intensité des pulsions R était fixe à 150 μ A. Voir les explications de la figure 15 pour plus de détails.



Relative effectiveness



Reinforcements per min.

Number of Pulses per Train

SP

I 300

critères comportementaux 0 et 50, ER passe de 0.98 à 0.78, un changement de 20%. De visu, les mouvements moteurs induits par les pulsions I sont apparus dès 15 pulsions/salve, soit dans la région du plancher de la courbe F/C. Il semble donc que l'ensemble de la courbe ait été affecté par les interférences motrices. Dans cette condition, l'usage d'un critère comportemental fixe constitue une mesure tout à fait inadéquate.

Les valeurs de M50 sont respectivement pour SP et I300 de 16.78 et 18.91 pulsions/salve, une différence de 12.7%; les valeurs de Thêta 0 sont respectivement, 15.45 et 15.72, un changement de 1.7%. La mesure Thêta 0 constitue dans cette condition une mesure plus fidèle que la mesure M50. Les changements notables de M50 signifient que les mouvements moteurs n'ont pas entraîné une réduction proportionnelle de la performance à chacune des fréquences testées. En effet, nous avons souligné au premier chapitre que c'est la condition essentielle pour que M50 demeure inchangée.

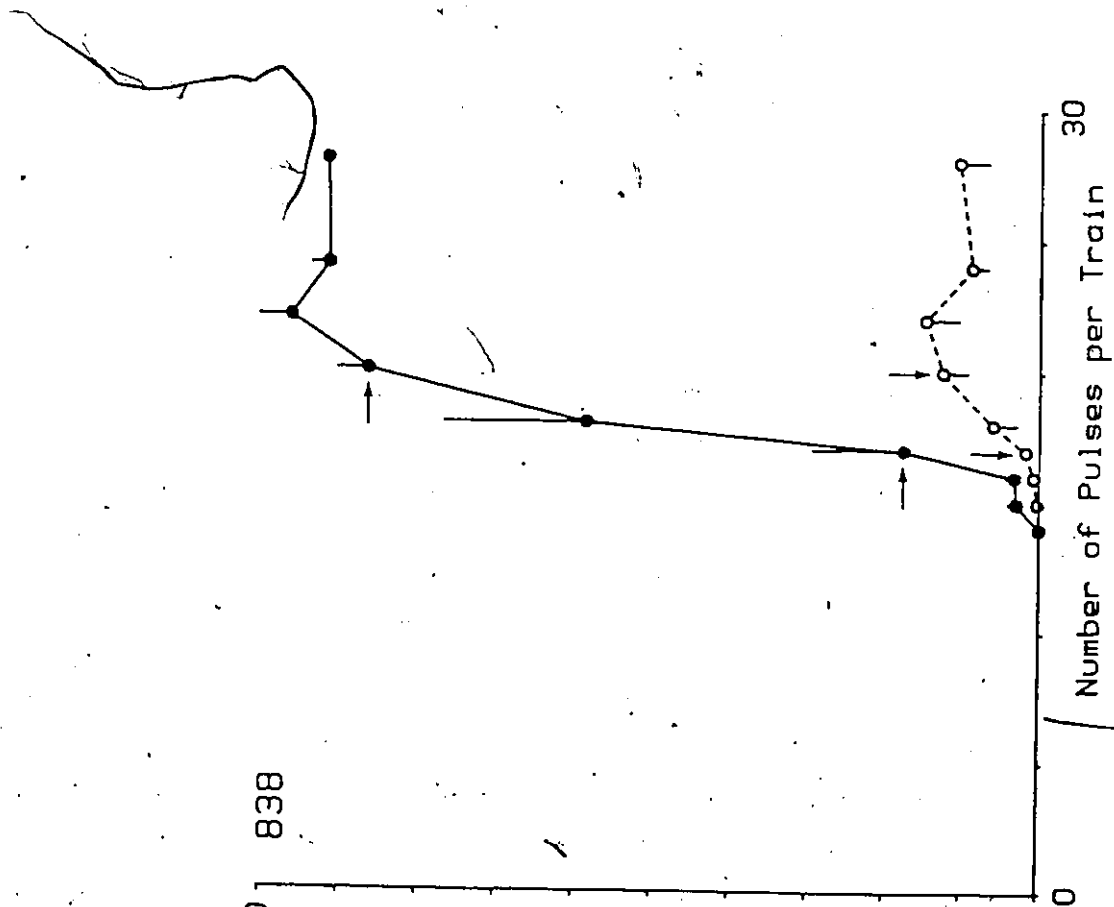
Les résultats du sujet 838 pour la condition d'interférences élevées apparaissent à la figure 17. L'intensité des pulsions I a été augmentée à 400 μ A provoquant ainsi des mouvements moteurs intenses aux fréquences de stimulation ou normalement (condition SP) la performance est très faible (dans le plancher).

La courbe SP présente encore une fois une pente abrupte et plafonne à un niveau élevé, 96.25 renforcements/minute. Par contre, le plafond et la pente de la courbe I400 sont très fortement déprimés. La performance maximum est de 14.75 renforcements/minute, une diminution

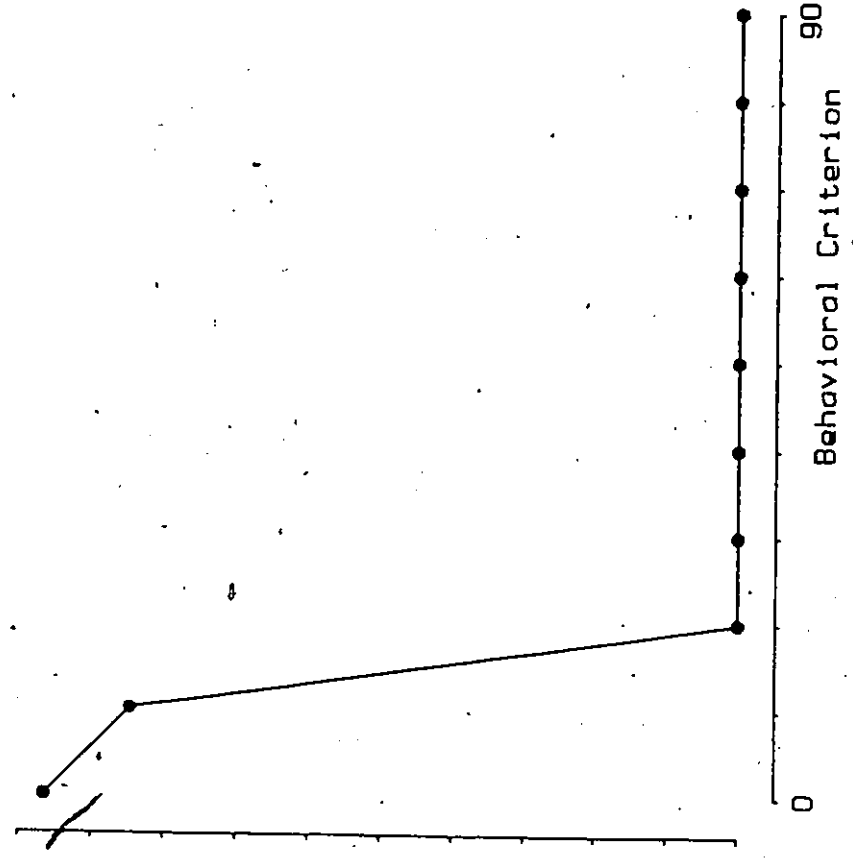
Figure 17: Courbes F/C du sujet 838 à la condition contrôle (cercle plein) et à la condition d'interférences motrices élevées (cercle vide). Voir les explications de la figure 15 pour plus de détails.

100 838

Reinforcements per min.



Relative Effectiveness



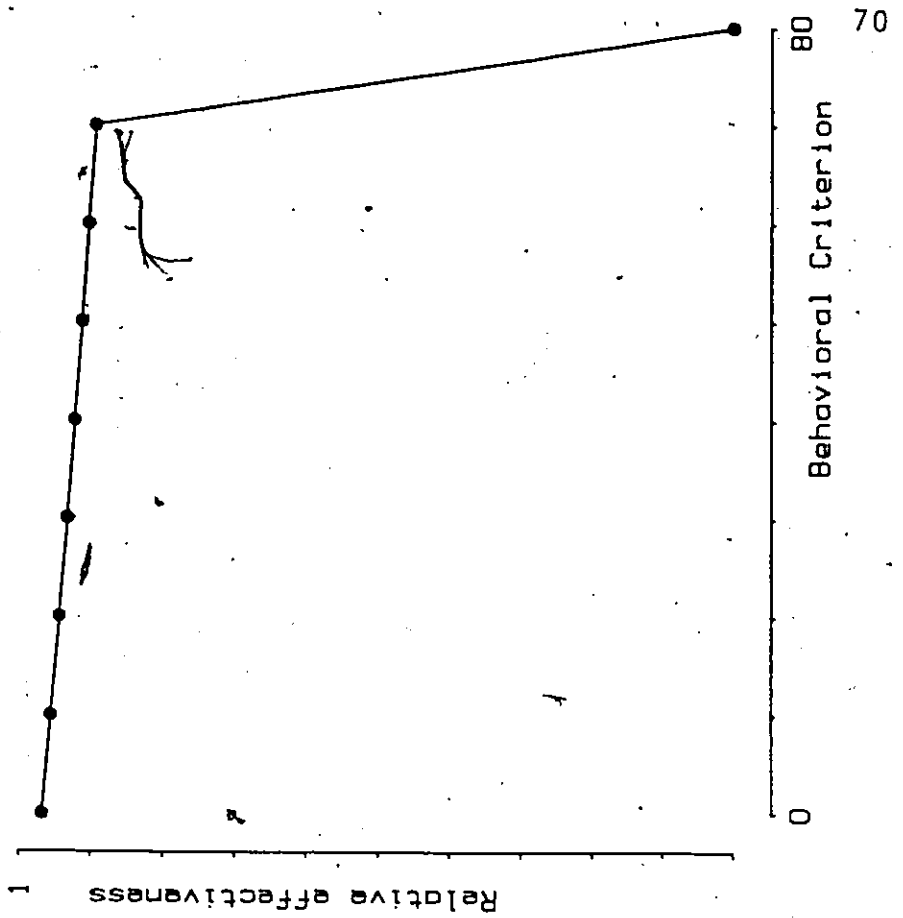
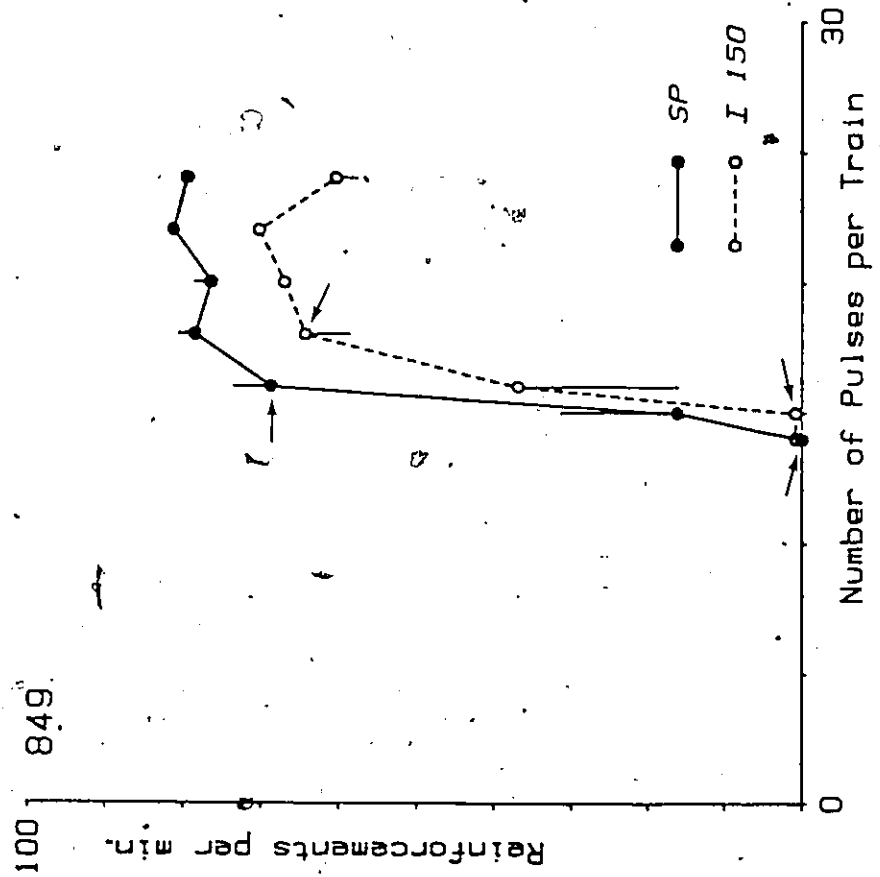
de 85%. Le graphique de droite montre avec évidence l'ampleur de la distorsion causée par les interférences motrices. La valeur de ER tombe à 0 dès 20 renforcements/minute.

Le nombre de pulsions requis pour atteindre le critère M50 pour les courbes SP et I400 est respectivement 18.05 et 18.51, un changement de 2.5%. La mesure M50 s'est donc avérée beaucoup plus stable que dans le cas d'une interférence modérée. Il faut donc en conclure que la diminution de la performance a été proportionnelle sur l'ensemble de la courbe. Pour le critère Thêta 0, les résultats sont respectivement 15.84 et 16.42 pulsions/salve, une différence de 3.7%. Cette mesure s'avère également peu affectée par l'imposition des mouvements moteurs intenses.

La figure 18 présente les résultats du sujet 849 pour la conditions d'interférences faibles. L'intensité des pulsions I^* (150 μ A) était ajustée de façon à induire des mouvements moteurs à des fréquences où le comportement d'ASI commence à plafonner à la condition SP. Le type de mouvements moteurs induits par la stimulation à l'électrode implantée dans le myélocéphalique était identique à celui observé chez le sujet précédent; des salves de pulsions répétées produisaient un mouvement giratoire ipsilatéral.

La courbe SP sur le graphique de gauche présente une pente abrupte et plafonne à 81.25 renforcements/minute. La courbe I150 est légèrement décalée vers la droite et le plafond est quelque peu déprimé par rapport à celui de la courbe SP. L'animal atteint son maximum à 74 renforcements/minute, une baisse de seulement 9%. Les mesures d'ER

Figure 18: Courbes F/C du sujet 849 à la condition contrôle (SP) et à la condition d'interférences motrices faibles (IL50). L'intensité des pulsions R était fixe à 260 μ A. Voir les explications de la figure 15 pour plus de détails.



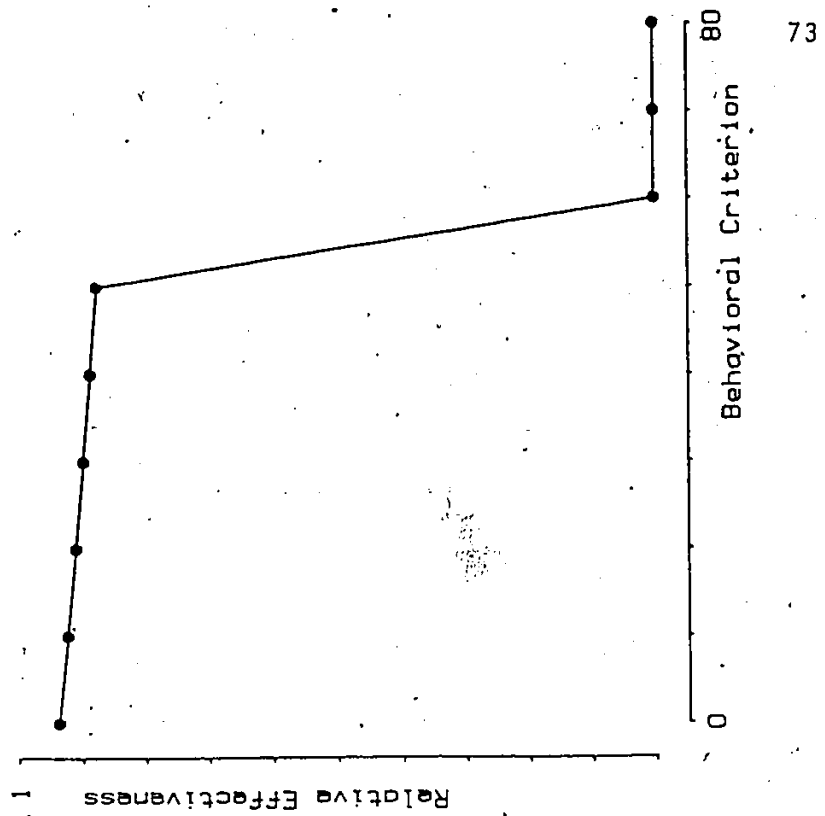
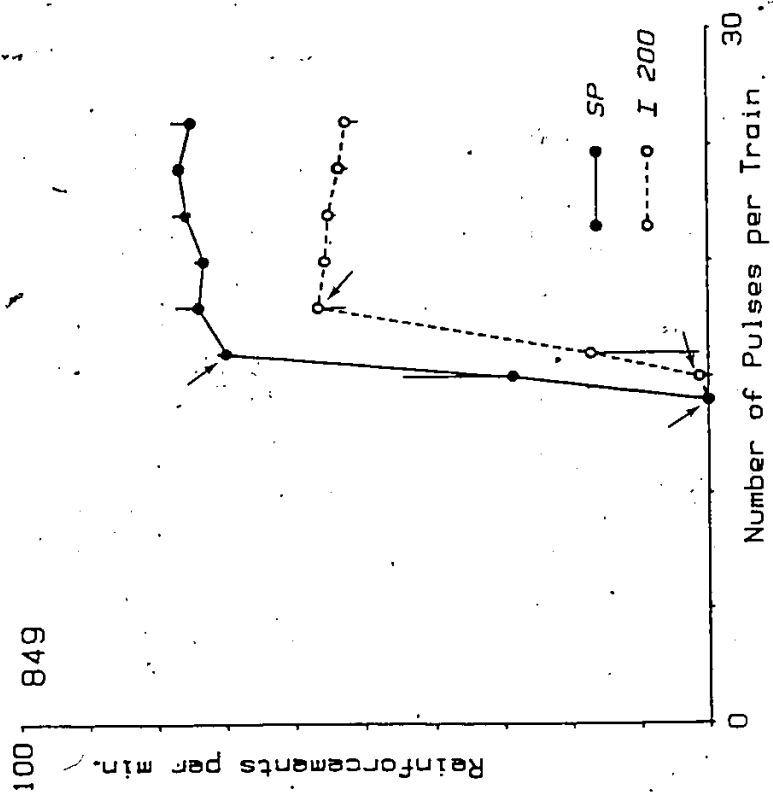
représentées sur le graphique de droite indiquent que la pente de la courbe I150 est légèrement déprimée par rapport à celle de la courbe SP. En effet, entre les critères comportementaux 0 et 70, ER diminue progressivement, passant de 0.97 à 0.89, une baisse de 8%. L'ER tombe à 0 au critère 80.

Le nombre de pulsions requis pour atteindre le critère M50 est, pour les courbes SP et I150 respectivement de 15.36 et 16.49, un écart de 7.3%. Pour Thêta 0, ces valeurs sont respectivement 14.18 et 14.65 pulsions/salve, une différence de 3.3%. La mesure Thêta 0 semble donc moins affectée par les interférences motrices que la mesure M50.

L'intensité des pulsions I a été augmentée à 200 μA afin d'induire des mouvements moteurs plus accentués. Les résultats sont présentés à la figure 19. La courbe SP est semblable à la courbe SP de la condition précédente et le plafond se situe à 76.5 renforcements/minute. La courbe I200 est décalée vers la droite par rapport à la courbe SP et le plafond est modérément déprimé, se situant à 56.50 renforcements/minute, une baisse de 26%. Comme c'était le cas pour la courbe I150, la pente de la courbe I200 a été légèrement déprimée par les mouvements moteurs. En effet, ER (graphique de droite), diminue en fonction du critère comportemental. Cette variation est toutefois inférieure (seulement 6%) à celle observée à la condition d'interférences faibles.

Le nombre de pulsions par salve requis pour atteindre le critère M50 pour les conditions SP et I200 sont respectivement 15.1 et 16.52, les mouvements moteurs ayant entraîné une augmentation du nombre de pulsions de 9%. Pour Thêta 0 cette augmentation n'a été que de 6.6%,

Figure 19: Courbes F/C du sujet 849 à la condition contrôle (SP) et à la condition d'interférences motrices modérées (I200). L'intensité des pulsions R était fixe à 260 μ A. Voir les explications de la figure 15 pour plus de détails.



le nombre de pulsions augmentant de 14.06 à 14.99. Encore ici, la mesure Θ 0 s'est avérée moins dépendante que M50 par rapport aux effets de distorsions.

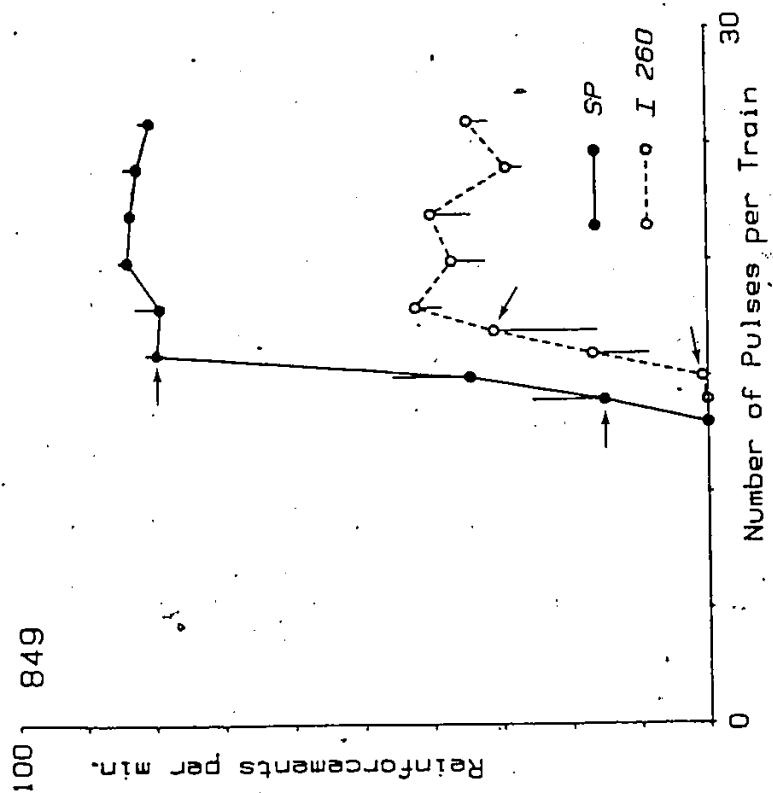
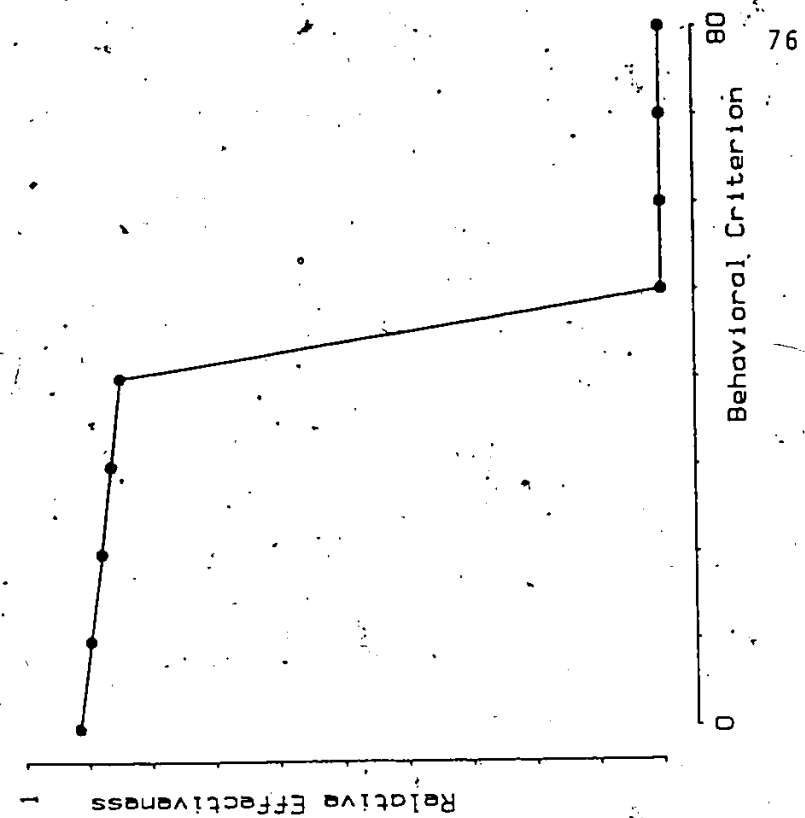
Enfin l'intensité des pulsions I a été augmentée à nouveau jusqu'à 260 μ A afin d'accroître l'ampleur des mouvements interférents. Les résultats sont présentés à la figure 20. La courbe SP est semblable aux deux autres courbes SP précédentes et le plafond se situe à 83.75 renforcements/minute. Le plafond de la courbe I260 a subi une dépression de 49% par rapport à celui de la courbe SP. Toutefois, la pente ne semble pas beaucoup plus affectée que dans le cas des conditions d'interférences faibles et modérées. En effet, les valeurs de ER (voir graphique de droite, figure 20) ne diminuent que modérément, diminuant de 0.92 à 0.85 entre les critères comportementaux 0 et 40.

Les valeurs M50 ont montré une variation de 9.1%, le nombre de pulsions passant de 14.96 à la condition SP, à 16.33 à la condition I260. Θ 0 a présenté la même variation augmentant de 13.66 à 14.93 pulsions/salve, un changement de 9.2%.

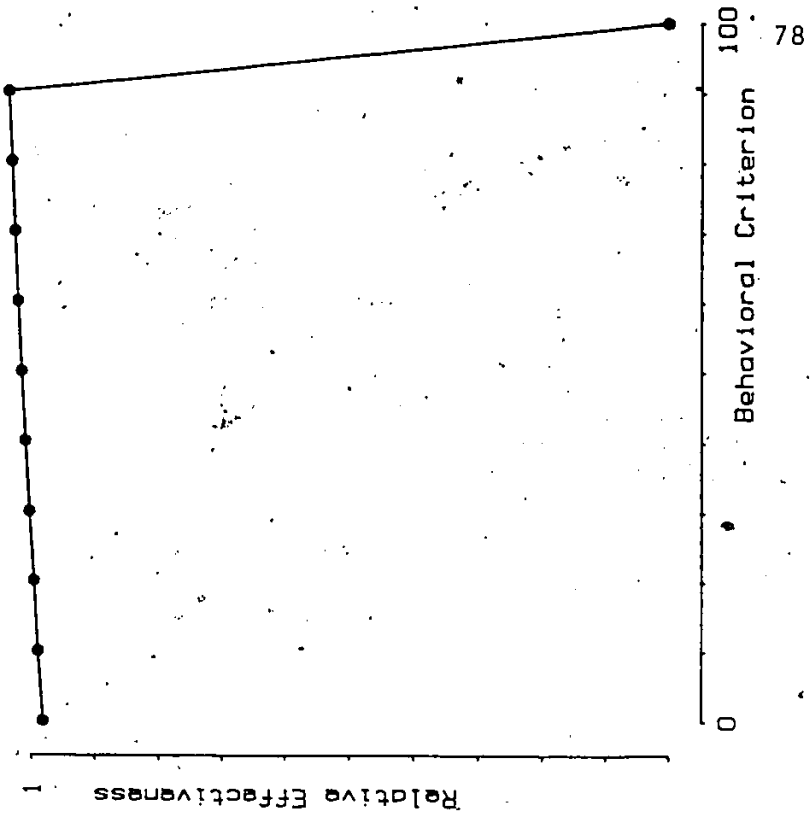
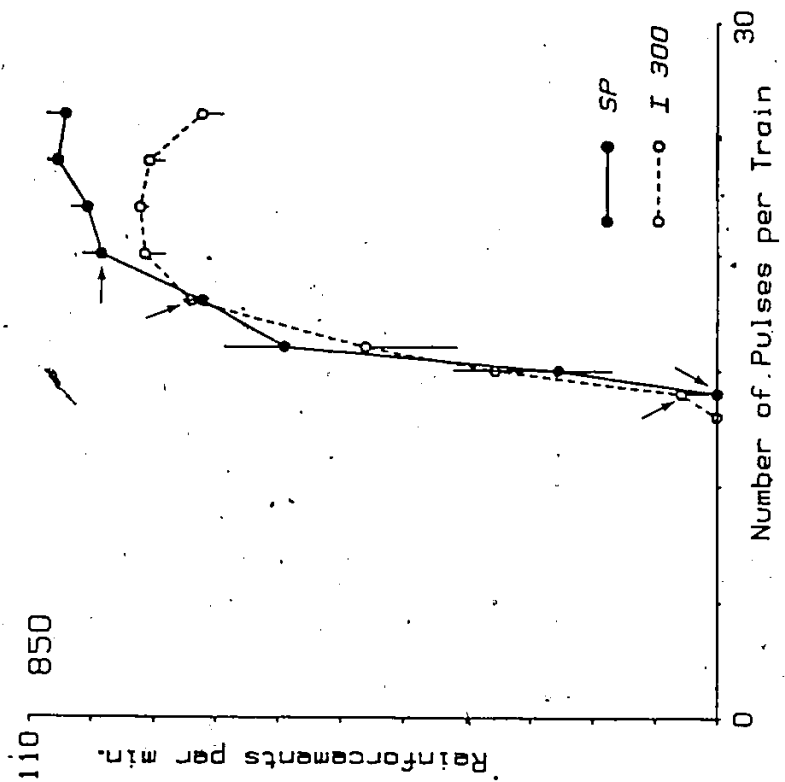
Les résultats du troisième sujet, 850, pour les conditions d'interférences faible, modérée et élevée sont présentés aux figures 21, 22, et 23 respectivement. Les mouvements moteurs induits par l'électrode implantée dans le myélocéphale étaient semblables à ceux observés chez les sujets précédents.

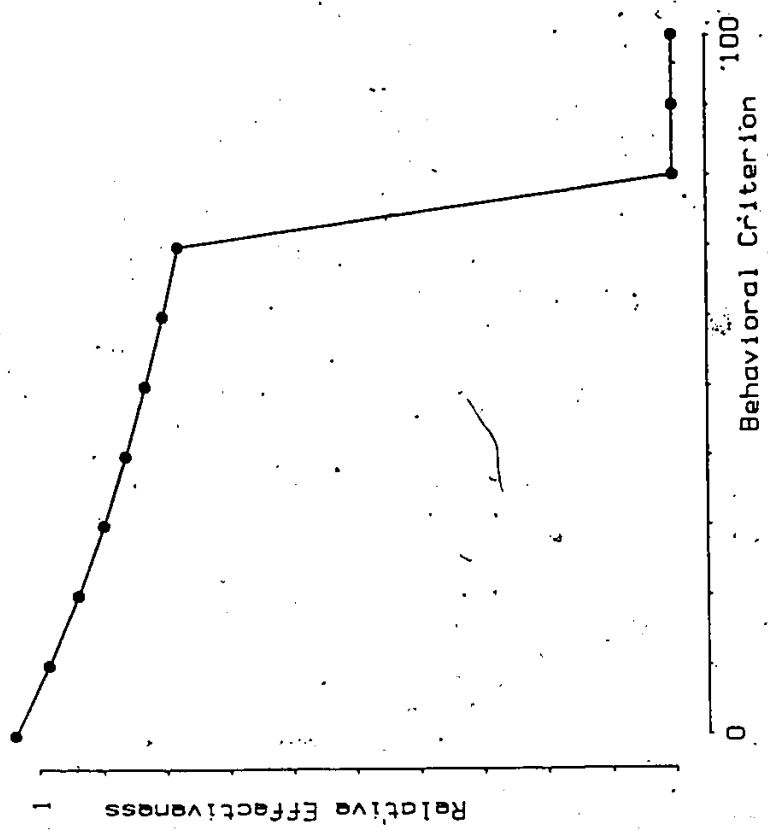
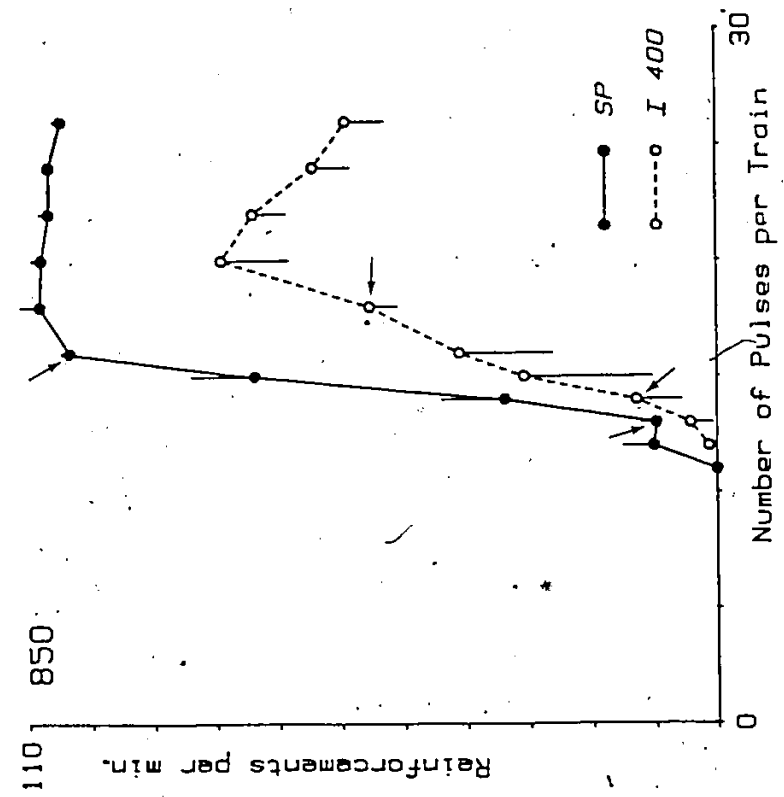
La courbe SP de la figure 21 est semblable au courbe contrôle obtenue chez les sujets précédents, présentant une pente abrupte et un plafonnement élevée (105.5 renforcements/minute). La courbe I300 revêt

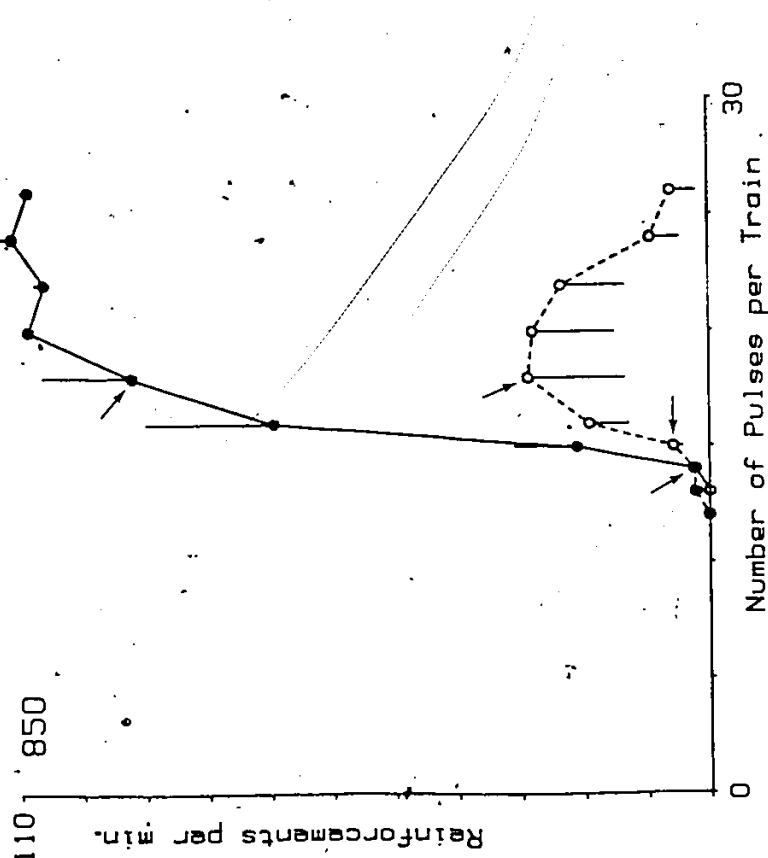
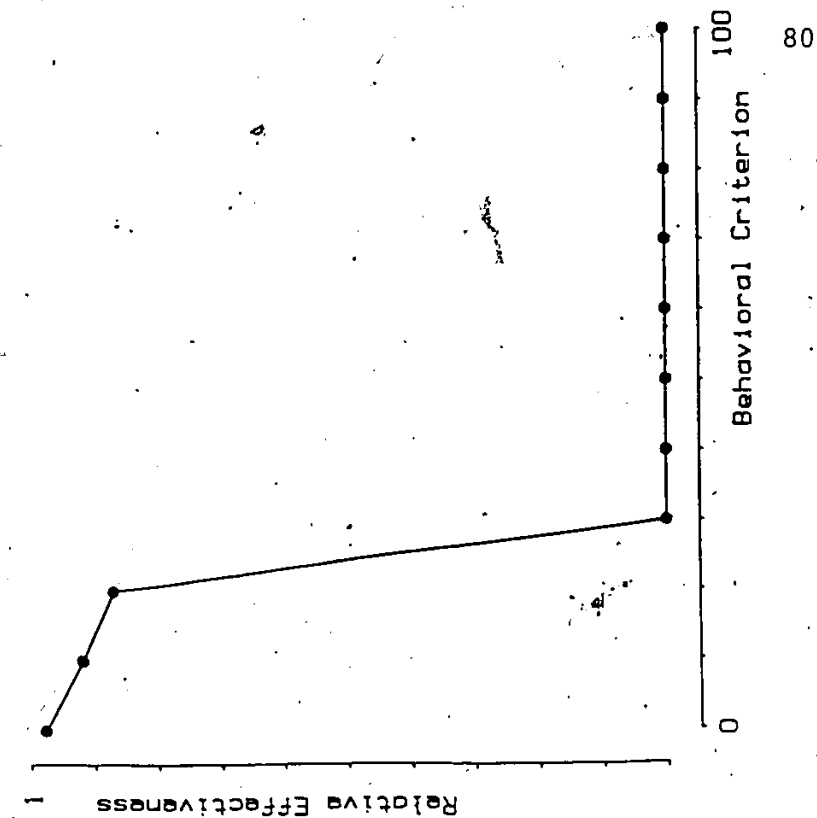
Figure 20: Courbes F/C du sujet 849 à la condition contrôle et à la condition d'interférences motrices élevées (I260). L'intensité des pulsions R était fixe à 260 μ A. Voir les explications de la figure 15 pour plus de détails.



Figures 21, 22, et 23: Courbes F/C du sujet 850 aux conditions contrôles (SP) et aux conditions d'interférences faibles (I300), modérées (I400) et élevées (I540). L'intensité des pulsions R était fixe à 220 μ A. Voir les explications de la figure 15 pour plus de détails.







un aspect similaire, chevauchant la courbe SP, mais plafonne à un niveau légèrement inférieur, à 92.25 renforcements/minute, une baisse de 12.5%. Le calcul de ER à différents critères comportementaux indiquent que les interférences motrices faibles n'ont pas déprimé la pente de la courbe I300. Au contraire, ces résultats montrent que la courbe I300 est plus abrupte que la courbe SP puisque ER augmente légèrement.

Le nombre de pulsions/salve requis pour atteindre le critère M50 à la condition SP et I300 est respectivement de 16.45 et 15.8, une légère diminution de 4%. Theta 0 a montré une variation encore moindre, passant de 13.13 à 13.37 pulsions/salve, une augmentation de 1.8%. Il semble donc évident que le faible niveau d'interférence induit par les pulsions I n'a pas eu d'effets notables sur les mesures M50 et Theta 0.

L'intensité des pulsions I a donc été accrue de 100 μ A jusqu'à 400 μ A. Les courbes SP et I400 apparaissent à la figure 22. La courbe SP est identique à la courbe contrôle précédente et plafonne à un très haut niveau de 108 renforcements/minute. La courbe I400 revêt un aspect différent. Le plafond est déprimé par rapport à la courbe contrôle et se situe à pres de 79 renforcements/minute, une baisse de 27%. La pente est également déprimée et les mesures de ER à différents critères comportementaux montrent une diminution abrupte entre 0 et 70, passant de 1.04 à .78, un changement de plus de 25%.

Le nombre de pulsions/salve correspondant à M50 est de 14.47 à la condition SP et de 16.20 à la condition I400, une augmentation de 11.9%. Cette augmentation est du même ordre que celle enregistrée chez

le sujet 838 à la condition d'interférences modérées. Dans les deux cas, les mouvements moteurs n'ont pas entraîné une diminution proportionnelle de la performance à toutes les fréquences de pulsions étudiées.

Thêta 0 a montré une variation beaucoup moins prononcée et dans le sens inverse, le nombre de pulsions à SP étant de 12.78 et à I400 de 12.30, une diminution de 3.7%. Comme c'était le cas également pour le sujet 838, Thêta 0 s'est avérée plus fiable que M50 à ce niveau d'interférence.

Enfin, l'intensité des pulsions I a été augmentée à 540 μ A afin d'induire des mouvements moteurs prononcés à des fréquences de stimulation faibles. Les résultats apparaissent sur la figure 23. La courbe SP revêt toujours le même aspects, présentant une pente abrupte et un plafond élevé, situé à 111 renforcements/minute. Par contre, les interférences élevées ont fortement affecté la performance; le plafond de la courbe I540 est déprimé de plus de 74%. Ici, la nature contingente des interférences motrices est bien illustrée par la diminution de la performance en fonction du nombre de pulsions dans la région du plafond. En effet, de 18 à 26 pulsions/salve, la performance diminue de 28.75 à 6.0 renforcements/minute. Enfin, les valeurs de ER en fonction du critère comportemental reflètent l'ampleur de la dépression de la pente de la courbe I540. On observe en effet, une diminution très nette entre les critères comportementaux 0 et 20 puis la valeur tombe à 0 au delà de 30 renforcements/minute.

Comme c'était le cas pour le sujet 838, le nombre de pulsions/salve à M50 n'a pas été affecté par le plus haut niveau d'interférence, le nombre de pulsions à SP et I540 étant respectivement 16.11 et 15.86, une différence de seulement 1.5%. Il faut donc en conclure, les mouvements moteurs ont provoqué une diminution proportionnelle de la performance sur toute la courbe. En ce qui concerne Thêta 0, la variation n'a pas été plus importante, soit 2.3% ($N \text{ à SP} = 13.56$ et $N \text{ à I540} = 13.88$). Cette mesure est donc restée réfractaire aux interférences motrices les plus élevées.

Un résumé des variations de M50 et Thêta 0 en fonction de chacun des niveaux d'interférence pour les trois sujets est présenté au tableau I. Les changements les plus importants de M50 se présentent au niveau d'interférences modérées pour les trois sujets. Toutefois, ces changements ne sont pas très élevés puisque la moyenne absolue pour les trois sujets est de 11.33%. De plus, ils ne sont pas fonction de la force des interférences. En effet, deux sujets sur trois ont montré des variations négligeables à la condition d'interférences élevées.

En ce qui concerne Thêta 0, la plus forte variation a été enregistrée à la condition d'interférences élevées ou la moyenne absolue des déviations pour les trois sujets est de 4.83%. Bien que les différences entre M50 et Thêta 0 ne soient pas très importantes, dans 6 conditions sur 9, Thêta 0 s'est avérée plus stable que M50. Ces résultats confirment les hypothèses de Miliaressis et coll. (1982) concernant la stabilité de la mesure Thêta 0.

Tableau IA

Variations de M50 en fonction du niveau d'interférence

Sujets	Niveau d'interférence		
	Faible	Modéré	Elevé
838	-1.0%	+12.7%	+2.5%
849	+7.3%	+ 9.4%	+9.1%
850	-3.9%	+11.9%	+1.5%
Moyennes absolues	4.06%	11.33%	4.36%

Tableau IB

Variations de Thêta 0 en fonction du niveau d'interférence

Sujets	Niveau d'interférence		
	Faible	Modéré	Elevé
838	+3.1%	+1.7%	+3.7%
849	+3.3%	+6.6%	+8.5%
850	+1.8%	-3.7%	+2.3%
Moyennes absolues	2.73%	4.0%	4.8%

Premièrement, il est apparu avec évidence pour tous les sujets et tous les niveaux d'interférences que la mesure du nombre d'appuis sur le levier ne reflétait pas fidèlement l'ERS. Bien que le champ de stimulation de l'HL était toujours constant, on pouvait, dépendant du niveau d'interférence, faire passer la performance d'au delà de 100 renforcements/minute à moins de 20 renforcements/minute. Cette observation a des implications très importantes pour les études de topographie. En effet, supposons que les courbes SP et I540 (sujet 850) aient été obtenues à partir de sites cérébraux différents. Dans ces conditions, il pourrait être facilement conclu que le site montrant la plus faible performance est plus pauvre en neurones du renforcement que le site où la performance est élevée. Ce genre de conclusion a été énoncé dans la plupart des travaux de topographie effectués jusqu'à maintenant.

Deuxièmement, l'usage d'un critère fixe arbitrairement choisi ne constituerait pas une alternative parfaite à la mesure du nombre absolu d'appuis. En effet, on a pu constater que cette mesure était directement affectée par les interférences motrices.

Enfin, la fidélité des mesures M50 et Thêta 0 est confirmée. Cette dernière mesure devrait toutefois être préférée à la mesure M50. La raison en est que M50 s'avère stable uniquement lorsque les interférences motrices affectent l'ensemble de la courbe et de façon proportionnelle. Dans tous les autres cas, la mesure impose une correction inadéquate. Toutefois, l'erreur commise est peu élevée et en termes pratiques rend cette mesure très acceptable.

L'ampleur des changements que nous avons observé dans les mesures de M50 a été fort différente de celle rapportée par Edmonds et Gallistel (1974). La déviation maximum que nous avons enregistrée fut de 12.7% alors que ces auteurs ont rapporté des changements de plus de 78%. La nature contingente des interférences motrices dans notre étude ainsi que des conditions expérimentales différentes peuvent constituer des explications plausibles de cet écart.

Cette étude vient donc confirmer que la méthode proposée par Miliaressis et coll. pour effectuer des travaux de topographie est supérieure à toutes les autres méthodes exposées au premier chapitre. Elle permet premièrement d'éviter les effets de plancher et de plafond, deuxièmement d'obtenir un haut niveau de discrimination entre les sites testés et troisièmement, d'obtenir une mesure fidèle de l'ERS même dans les cas où le comportement d'ASI est accompagné d'interférences motrices.

Cette méthode a donc été utilisée conjointement avec des électrodes mobiles dans le but d'étudier la topographie des éléments nerveux mésencéphalo-protuberentiels responsables du comportement d'ASI.

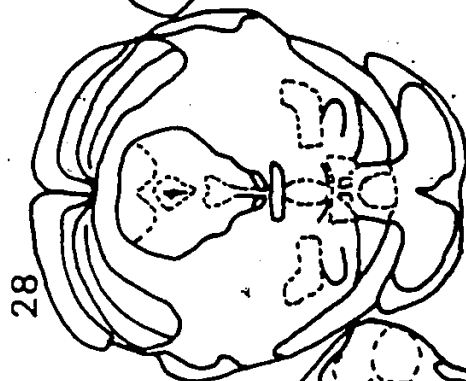
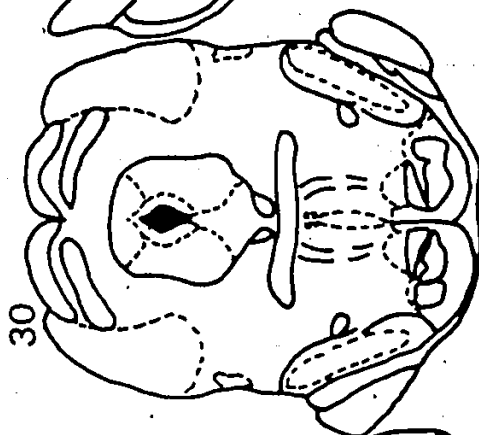
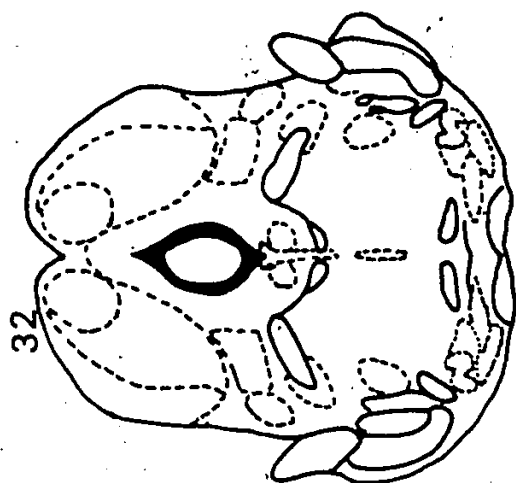
Chapitre III

EXPERIENCE II

L'objectif de la deuxième expérience était d'établir la topographie des neurones mésencéphaliques et protubérantiels dont l'activation électrique induit un comportement d'ASI. L'étendue rostro-caudale de la région explorée est illustrée à la figure 24. Les dessins correspondent aux coupes coronales de l'atlas de Paxinos et Watson (1982). L'étude a été effectuée à l'aide d'électrodes mobiles capables de tester plusieurs sites dorso-ventraux. Les mesures comportementales ont été obtenues par l'emploi de la méthode de mesure psychophysique proposée par Miliaressis et coll. (1982). Nous avons pu conclure à partir des résultats de la première expérience que c'était la meilleure procédure pour effectuer des travaux de topographie cérébrale.

Il a été fait mention au premier chapitre de l'existence de résultats controversés quant à la présence ou non d'un comportement d'ASI dans les régions du MnR et de la CG mésencéphalique. Nous avons également souligné que la reconstruction histologique exigée par l'usage d'électrodes fixes ne permettait pas de tirer des conclusions fiables quant aux frontières des éléments nerveux impliqués dans le renforcement intracérébral. Nous tenterons donc par la présente expérience de combler ces lacunes et de déterminer avec une meilleure

Figure 24: Coupes coronales représentant l'étendue de la région du tronc cérébral étudiée à l'expérience II. Le numéro au-dessus de chaque coupe indique la planche de l'Atlas de Paxinos et Watson (1982) d'où les dessins sont tirés.



résolution la neuroanatomie des neurones mésencéphalo-protubérantiels responsables du comportement d'ASI.

Méthode

1. Sujets.

Les animaux choisis pour cette expérience étaient des rats mâles de la souche Sprague-Dawley. Ils étaient soumis aux conditions de vie décrites à l'expérience I.

2. Techniques opératoires.

A) Electrodes.

Trois électrodes mobiles doubles ont été utilisées. Ces électrodes étaient constituées de deux fils d'acier de 275 μm de diamètre complètement isolés à l'exception de la pointe. Les deux fils étaient distants d'approximativement 0.8 mm. Les électrodes pouvaient être descendues simultanément de 0.26 ou 0.13 mm à l'aide d'un rotateur spécialement adapté (voir Miliarassis et Philippe, 1983, pour plus de détails). Huit électrodes mobiles simples ont également été utilisées. Elles étaient du même type que celles employées à la première expérience. Un fil complètement dégainé, enroulé autour des vis fixées sur la boîte crânienne, servait d'électrode indifférente (anode). Avant

les opérations, les électrodes étaient testées électriquement et celles qui montraient une mauvaise isolation ou une résistance élevée étaient éliminées.

B) Implantations stéréotaxiques.

L'implantation des électrodes a été effectuée en suivant la procédure décrite au chapitre précédent.

C) Coordonnées stéréotaxiques.

Les électrodes doubles étaient implantées dans la région mésencéphalique et le plan de chaque paire était aligné dans le sens coronal du cerveau. La coordonnée antéro-postérieure pour ces trois paires d'électrodes était respectivement 6.0, 6.4 et 6.8 mm postérieurement au bregma. L'électrode la plus médiane de chaque paire était implantée au niveau de la ligne inter-hémisphérique, l'électrode latérale se trouvant par conséquent à 0.8 mm latéralement. Les deux électrodes étaient descendues à 5.0 mm en-dessous de l'os crânien.

Les électrodes simples étaient implantées dans la région métencéphalique entre 6.8 et 9.4 mm en arrière du bregma. Les huit électrodes étaient descendues 6.0 mm en-dessous de la surface crânienne au niveau de la ligne inter-hémisphérique.

3. Techniques de stimulation.

A) Appareillage.

Les appareils de stimulation et d'enregistrement des données étaient les mêmes que ceux utilisés dans la première expérience.

B) Modalités de stimulation.

Comme à l'expérience précédente, la stimulation était administrée soit par l'expérimentateur soit par l'animal lui-même en actionnant un levier.

C) Paramètres de stimulation.

La stimulation consistait en des salves d'une durée de 400 msec, comprenant des pulsions cathodales, rectangulaires d'une durée fixe de 0.1 msec. Au cours de l'étape consistant à déterminer la présence d'un comportement d'ASI, l'intensité des pulsions pouvait varier entre 200 et 600 μ A. L'intensité était par la suite fixée à 200 μ A pour toute la durée de l'expérience de topographie. La force de la stimulation était variable et pouvait être exprimée en nombre de pulsions/salve ou en période des pulsions. La période désigne l'intervalle en milliseconde séparant deux pulsions consécutives et est obtenue par la formule suivante:

$$\text{Période} = \frac{\text{Durée de la salve}}{(\text{Nombre de pulsions} - 1)}$$

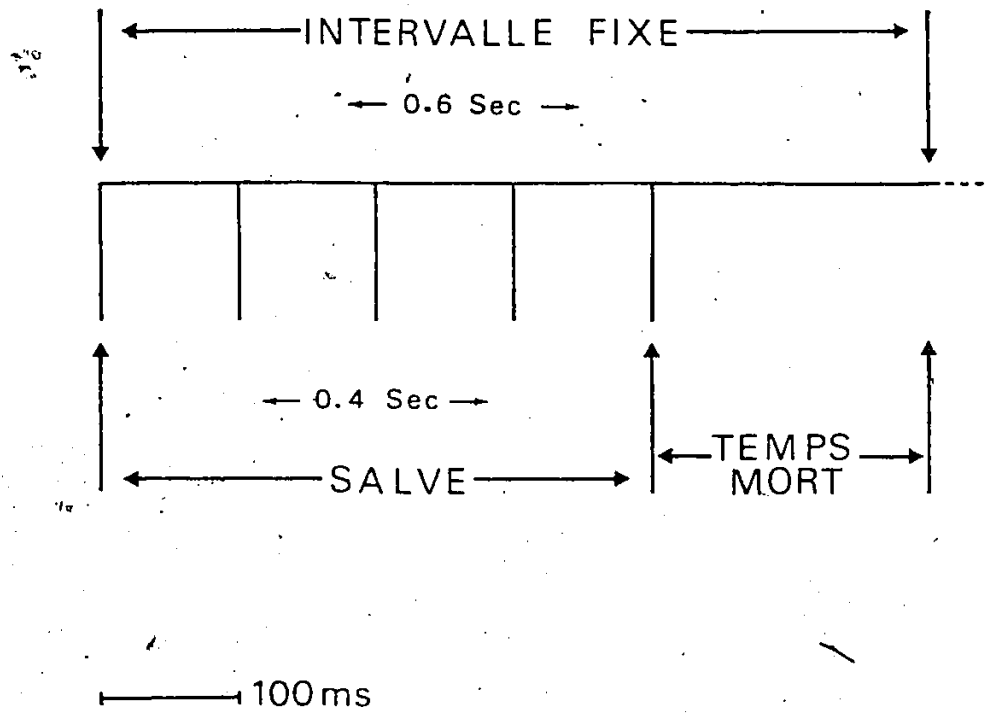
Enfin, l'autoadministration de la stimulation était soumise à un programme d'intervalle fixe de 0.6 sec. Ainsi, l'animal ne pouvait s'administrer qu'une salve par 600 msec ce qui permettait de maintenir un temps de non-stimulation d'au moins 200 msec entre chaque salve (voir schéma, figure 25).

4. Procédure expérimentale.

A) Détermination de la présence d'un comportement d'ASI.

Suite à un repos post-opératoire d'au moins une semaine, l'existence d'un comportement d'ASI au site d'implantation de l'électrode était recherchée. L'animal, dont l'électrode (médiante s'il s'agissait d'une électrode double) était connectée au stimulateur, était placé dans la cage de plexiglas. Une période d'adaptation de trente minutes précédait le début de l'expérience. L'intensité des pulsions était fixée à 200 μ A et le nombre de pulsions/salve à 20. L'expérimentateur tentait alors d'inciter l'animal à appuyer sur le levier par la méthode classique de façonnement: A chaque fois que l'animal s'approchait du levier, il recevait quelques stimulations. S'il s'avérait nécessaire, l'intensité des pulsions était augmentée par étapes de 100 μ A jusqu'à un maximum de 600 μ A et le nombre de pulsions par étapes de 10 jusqu'à un maximum de 100 pulsions/salve. Si après

Figure 25: Schéma représentant la séquence temporelle d'une salve de pulsions et de l'intervalle fixe utilisée dans l'expérience de topographie.



deux heures de façonnement, l'animal ne présentait pas de comportement d'ASI aux paramètres les plus élevés, le site était considéré comme négatif. Dans le cas des électrodes doubles, la même procédure était appliquée le lendemain sur l'électrode latérale. Si le résultat s'avérait également négatif, les électrodes étaient descendues de 260 μM et l'électrode médiane testée 24 heures plus tard. Dans le cas d'une électrode simple, si le site s'avérait négatif, l'électrode était descendue de 320 μM et l'animal retesté à nouveau 24 heures après. Cette procédure était appliquée jusqu'à ce que l'animal présente un comportement d'ASI.

B) Phase d'entraînement.

Après la mise en évidence du premier site positif, les animaux étaient soumis à 5 séances consécutives de deux heures d'autostimulation à raison d'une séance par jour. L'intensité du courant et le nombre de pulsions était ajustés de façon à maintenir pendant toute la séance, un comportement d'environ 75% de la performance maximum. Au sixième jour d'entraînement, les animaux étaient soumis à un programme d'une minute d'autostimulation suivie d'une minute de repos, pendant deux heures. Le nombre de pulsions/salve était systématiquement varié en ordre descendant et ascendant. Cette procédure était appliquée pendant quatre jours consécutifs.

C) Détermination de la courbe fréquence/comportement.

Une fois l'étape d'entraînement complétée, on procédait à l'étude systématique de chacun des sites cérébraux. L'intensité du courant était fixée à 200 μ A et gardée constante tout au long de l'expérience. La fonction liant le nombre de renforcements/minute au nombre de pulsions/salve était déterminée de la même façon qu'à l'expérience I. Brièvement, l'animal était soumis à une minute d'autostimulation suivie d'une minute de repos. Pour chaque valeur du nombre de pulsions, le nombre de renforcements/minute était enregistré. Avant chaque essai, l'expérimentateur administrait quelques stimulations (maximum 20) à l'animal pour l'inciter à appuyer sur le levier (priming) et le chronométrage débutait dès le troisième appui sur le levier. Si l'animal ne revenait pas appuyer sur le levier, le chronométrage commençait après la dernière stimulation (20e) administrée par l'expérimentateur. Le nombre de pulsions était varié par étapes de 10% dans un ordre respectivement descendant, ascendant, descendant et ascendant. L'étendue totale du nombre de pulsions étudiée était suffisante pour obtenir une courbe incluant les portions de plancher et de plafond. La courbe finale était obtenue en calculant la moyenne des quatre répétitions (descendant, ascendant, etc...) pour chacun des nombres de pulsions/salve étudiés. A la fin de cette expérience, l'électrode était descendue (0.16 mm pour les électrodes simples) et l'animal retesté le lendemain. Dans le cas des électrodes doubles, la seconde électrode était testée le lendemain et la paire d'électrodes

descendue de 0.13 mm. Une période d'au moins 24 heures séparait le test de deux sites consécutifs.

D) Mesure de l'impédance des électrodes et du tissu nerveux.

L'impédance des électrodes et du tissu nerveux a été déterminée à chacun des sites pour certains sujets. Elle était obtenue en connectant un oscilloscope en parallèle avec l'électrode et en mesurant le voltage lors du passage d'un courant de 200 μ A entre l'anode et la cathode. La valeur de l'impédance était déduite à partir de la loi de Ohm en résolvant l'équation suivante:

$$R = V/I$$

où R est l'impédance en ohm, V est le voltage et I l'ampérage. L'impédance était évaluée au début de la séance puis à toutes les quinze minutes, en utilisant le nombre de pulsions/salve requis pour soutenir le comportement d'ASI.

5. Contrôles histologiques.

L'étude de l'emplacement des électrodes a été effectuée en appliquant les procédures décrites dans la section méthodologique de la première expérience.

6. Calculs de M50 et Thêta 0.

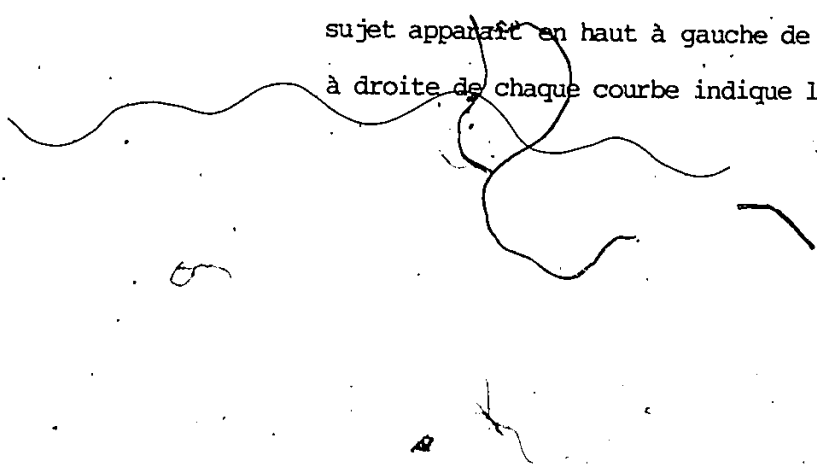
Les calculs de M50 et Thêta 0 ont été effectués en appliquant les procédures déjà décrites.

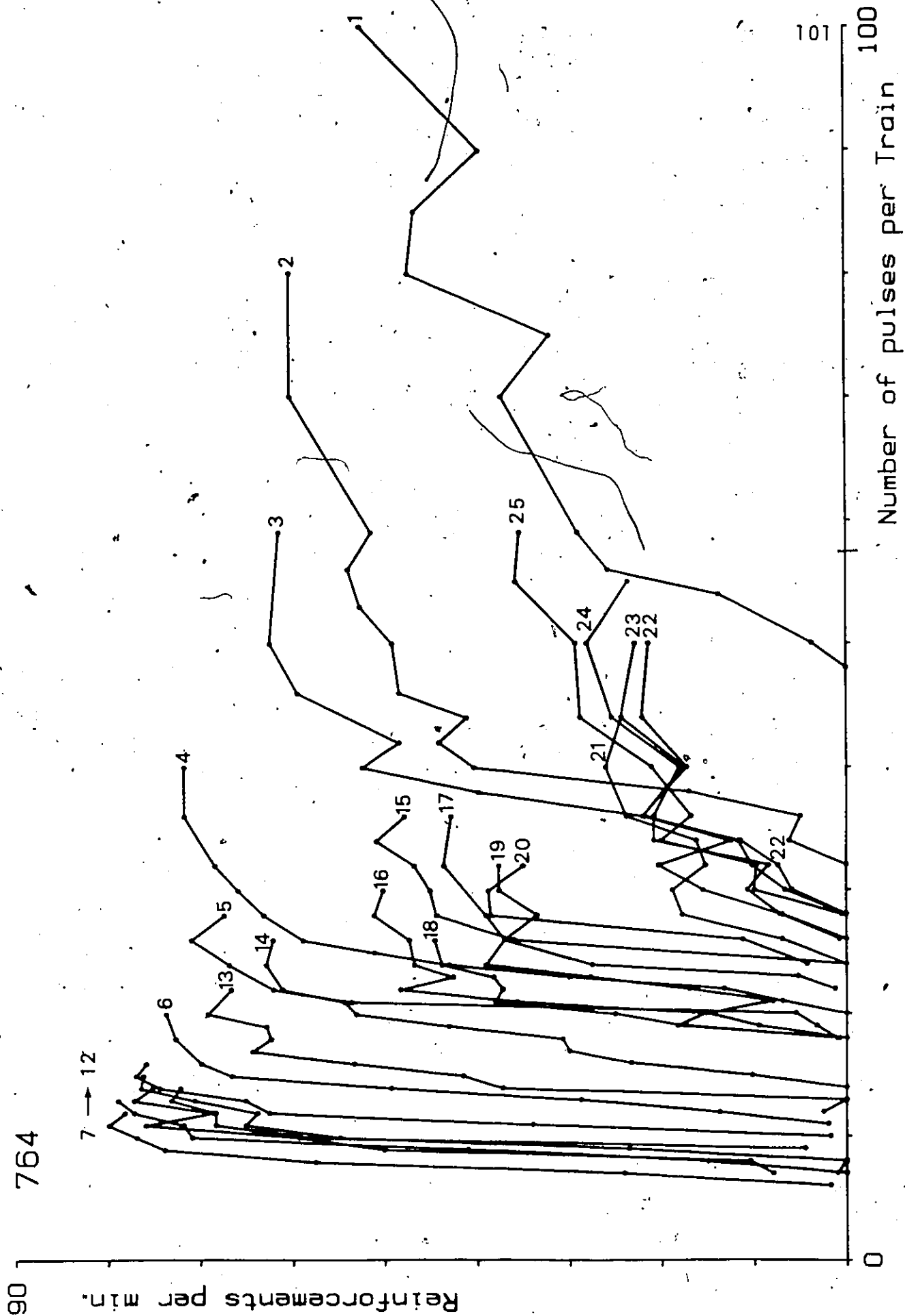
Résultats

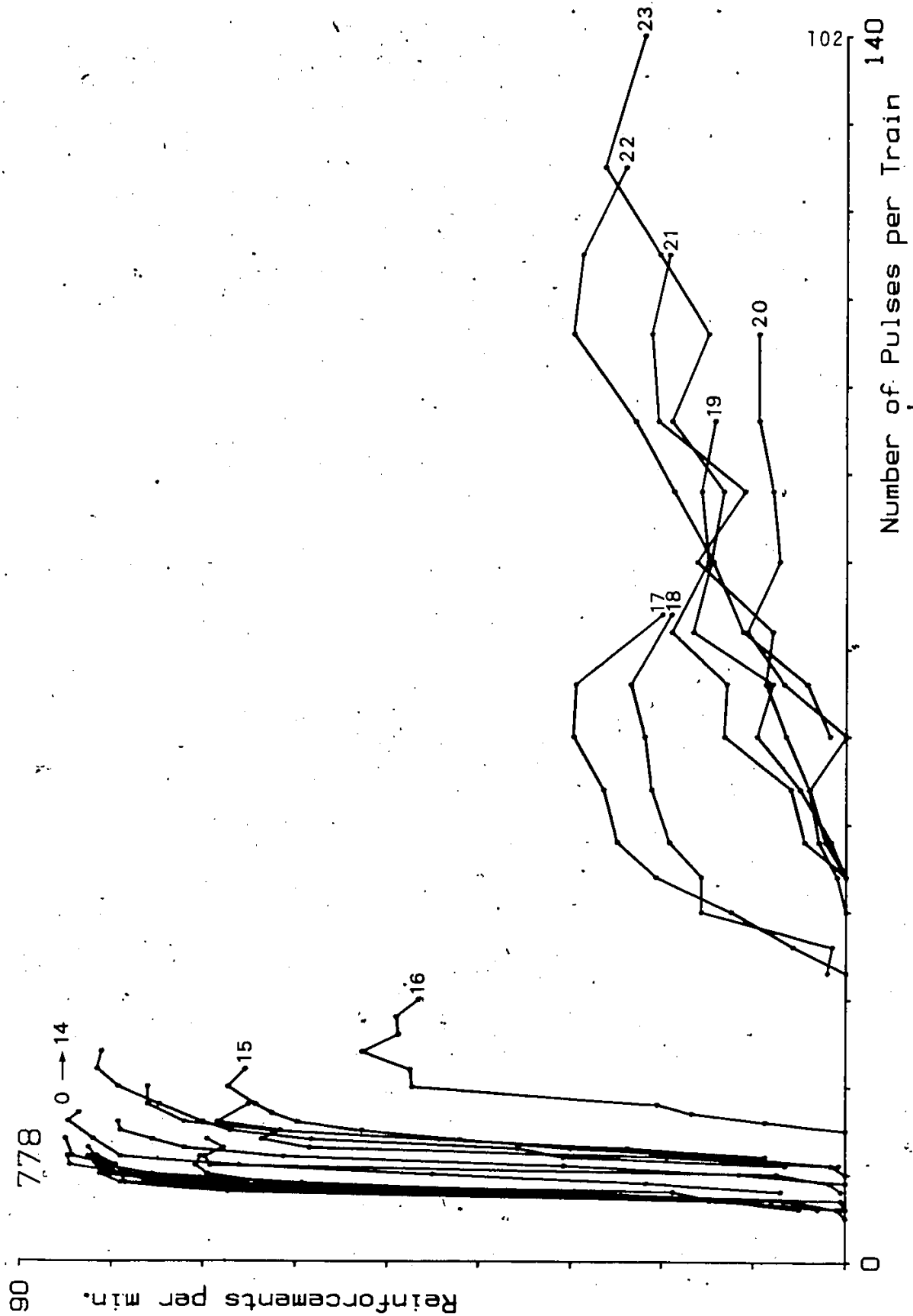
Un total de 376 sites furent testés à l'aide de quatorze électrodes mobiles (trois électrodes doubles et huit électrodes simples). Un comportement d'ASI a pu être induit au niveau de 294 sites. Dans la plupart des cas, le comportement d'ASI ressemblait à celui induit par la stimulation du FMT. L'animal semblait très motivé et requérait peu d'incitation pour initier le comportement. De plus, le comportement d'ASI était accompagné d'une phase préliminaire d'exploration caractérisée par des reniflements intenses.

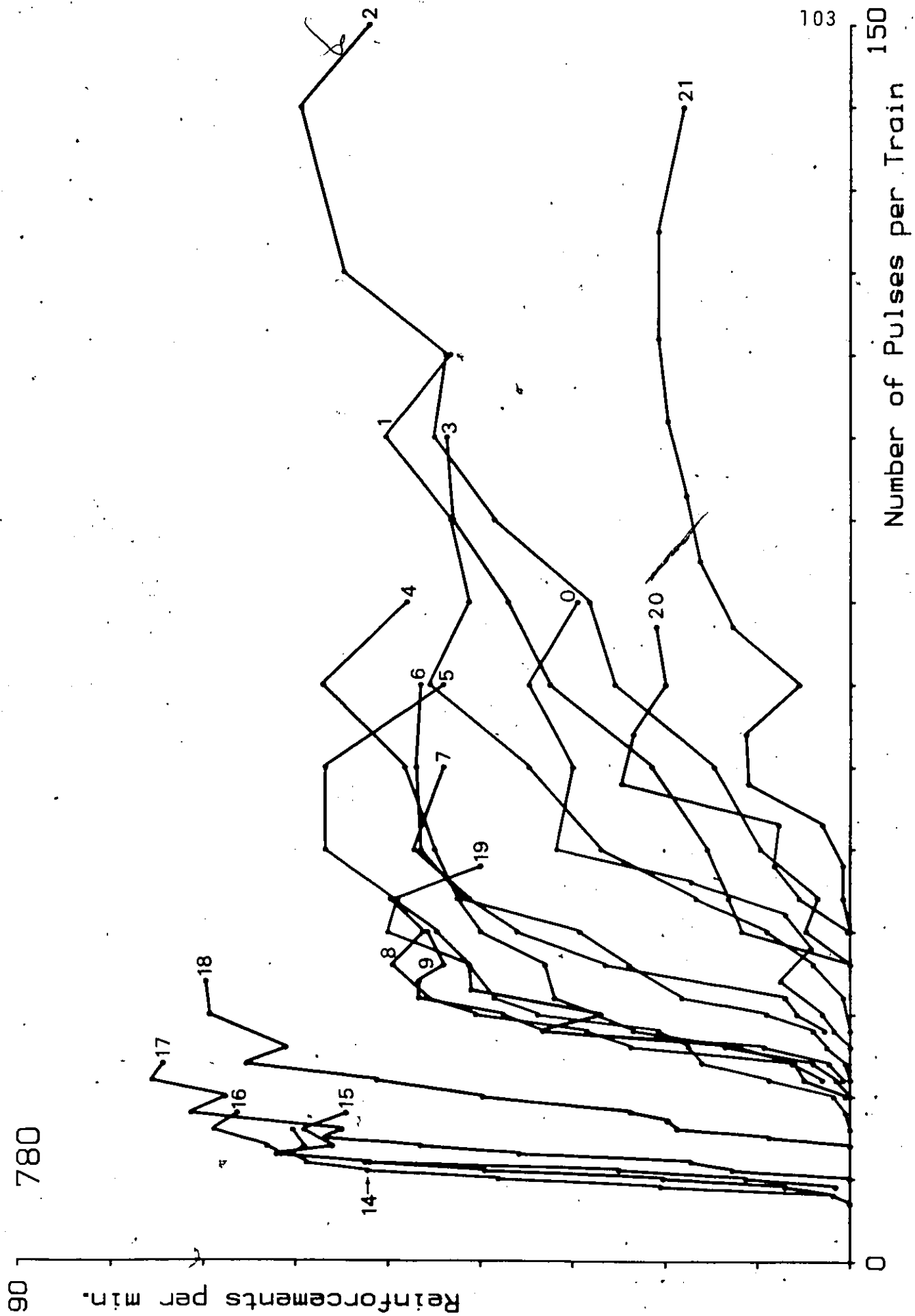
Les figures 26 à 39 présentent les courbes F/C de tous les sites testés à l'aide de chacune des électrodes mobiles. Le numéro en haut à gauche du graphique indique le sujet et au cas échéant l'électrode concernée, médiane ou latérale. Chaque courbe est tracée à partir de la moyenne des résultats de quatre répétitions. Le numéro à droite des courbes indique le site cérébral testé. Dans le cas où plusieurs courbes s'entremêlent, les numéros sont indiqués au-dessus des courbes. Il est à noter que dans le but de clarifier le plus possible les figures, certains points dans le plancher et dans le plafond, pour chacune des courbes, ont été omis.

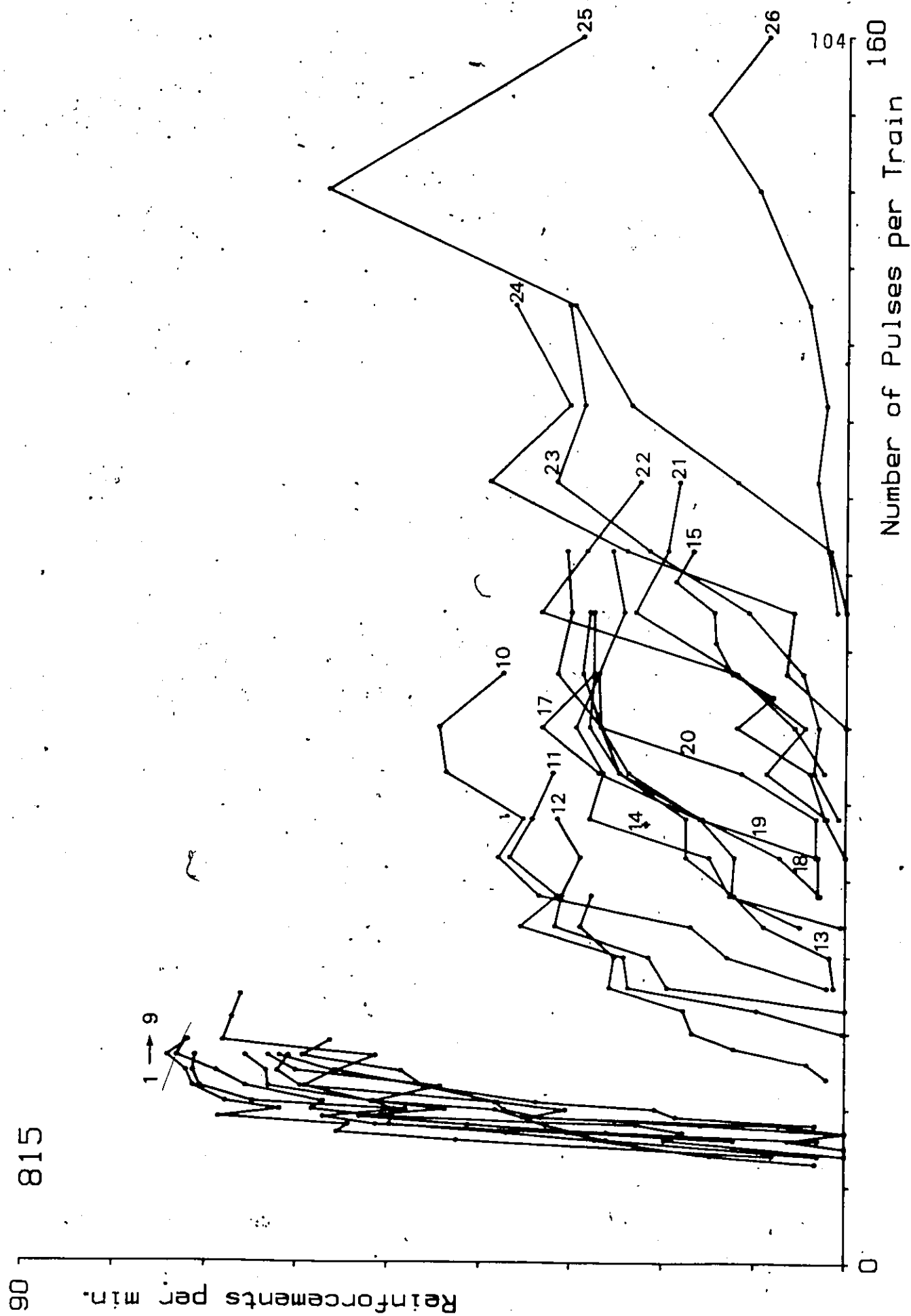
Figure 26 à 39: Courbes F/C obtenues chez les sujets utilisés dans l'expérience de topographie. Sur chaque graphique, les abscisses représentent le nombre de pulsions/salve et les ordonnées, le nombre de renforcements/minute. Le numéro du sujet apparaît en haut à gauche de chaque figure. Le numéro à droite de chaque courbe indique le site cérébral testé.

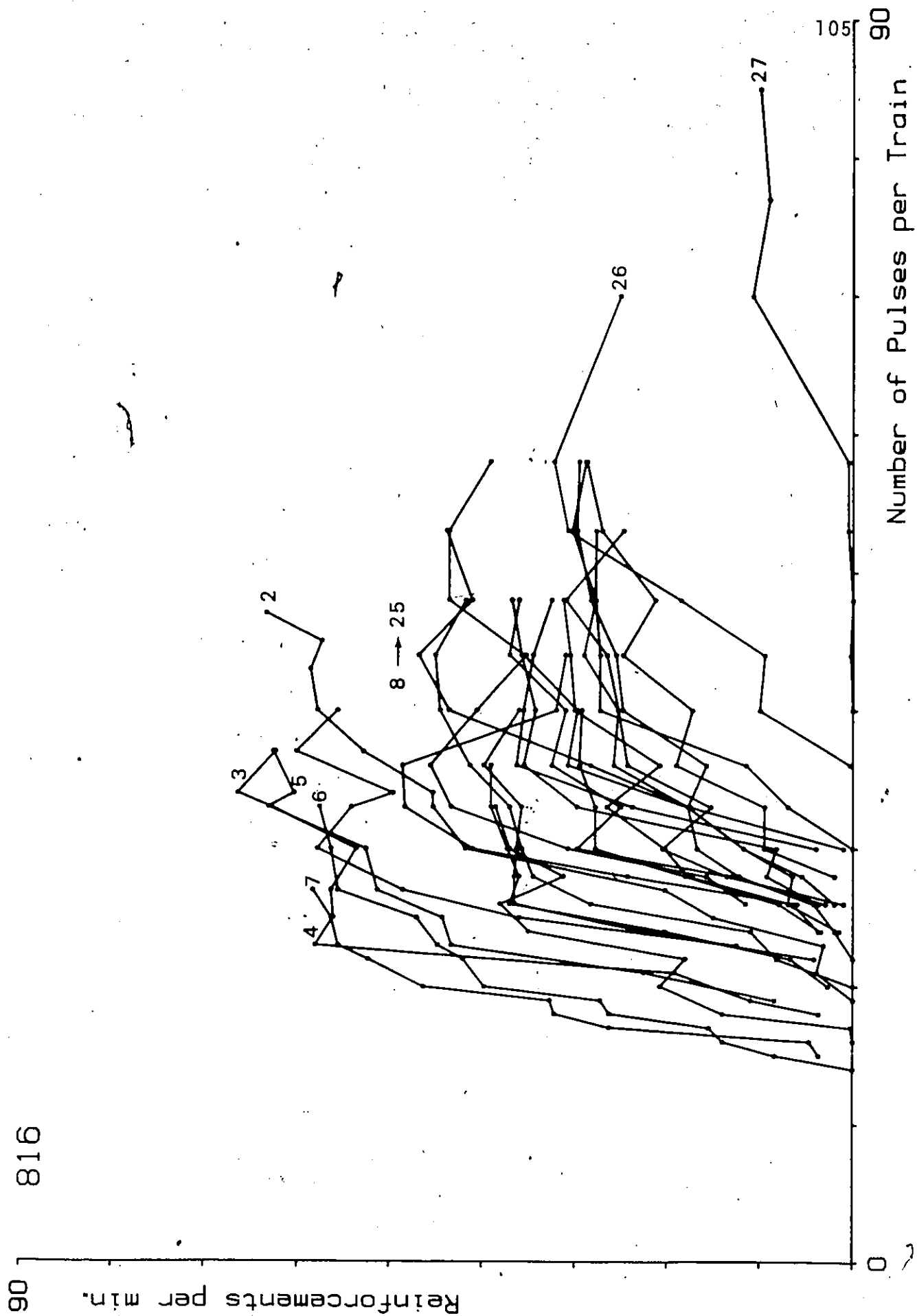


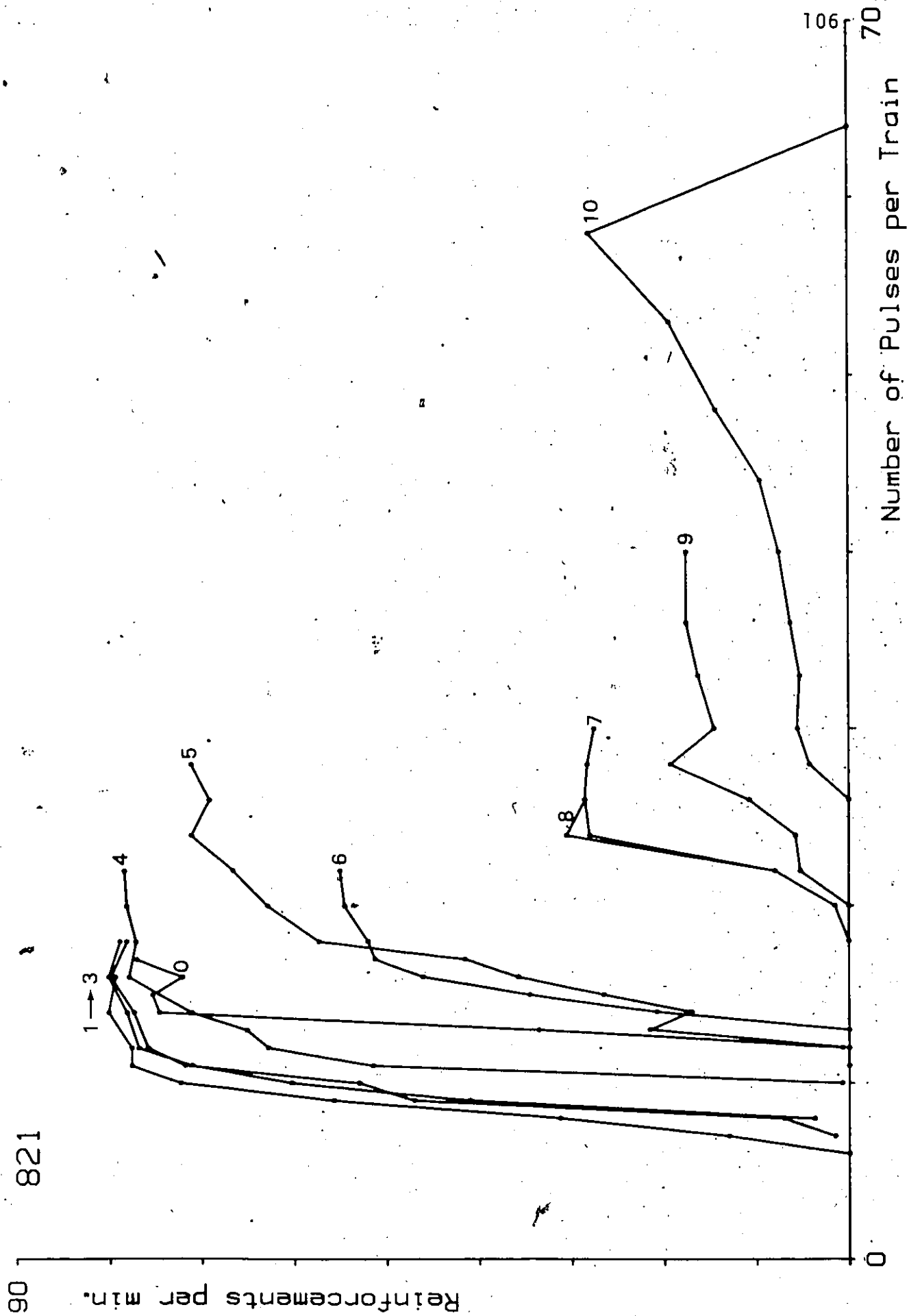


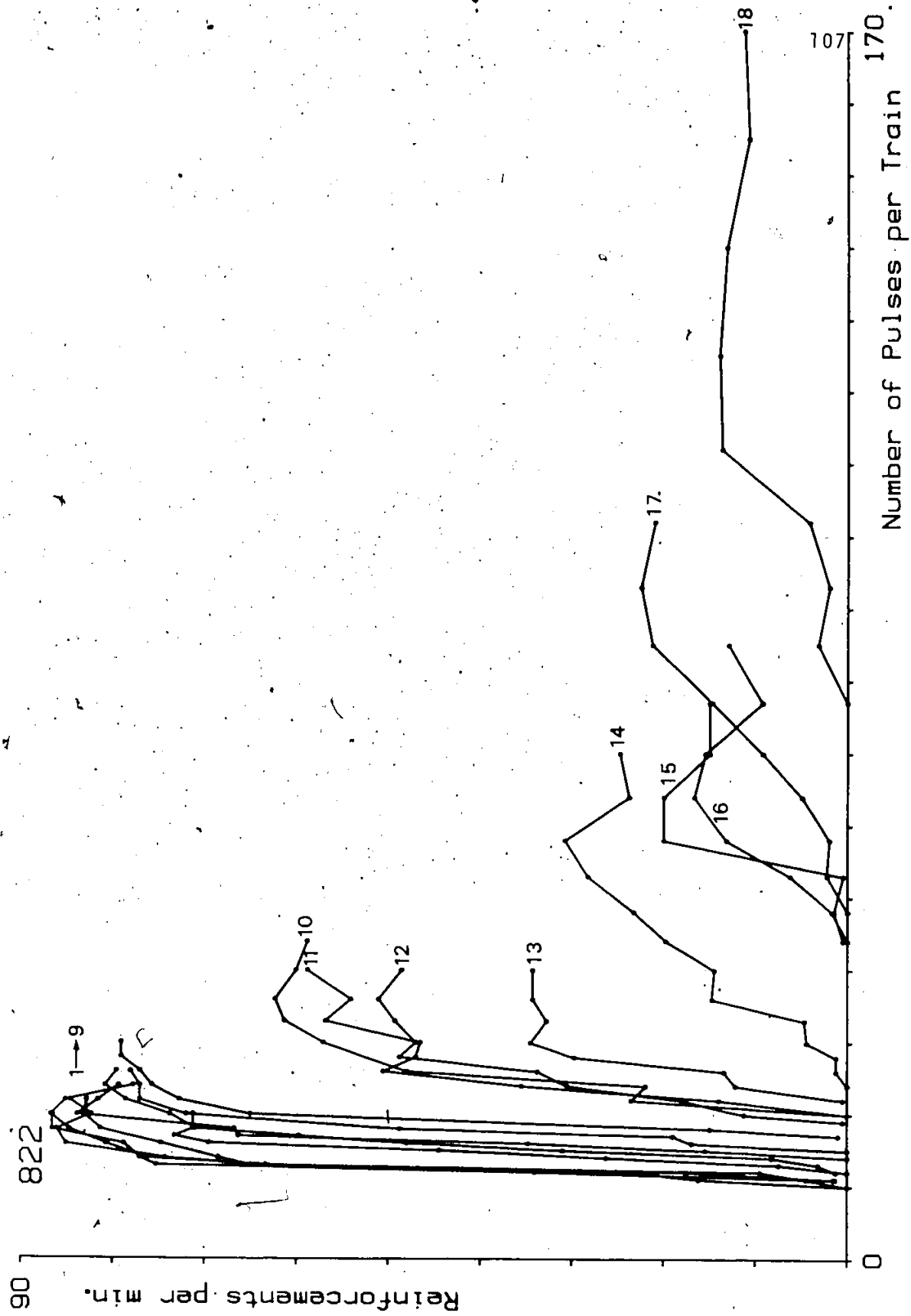












90 .824 Median

Reinforcements per min.

13 14 17 12 15 16 10 11 18 19

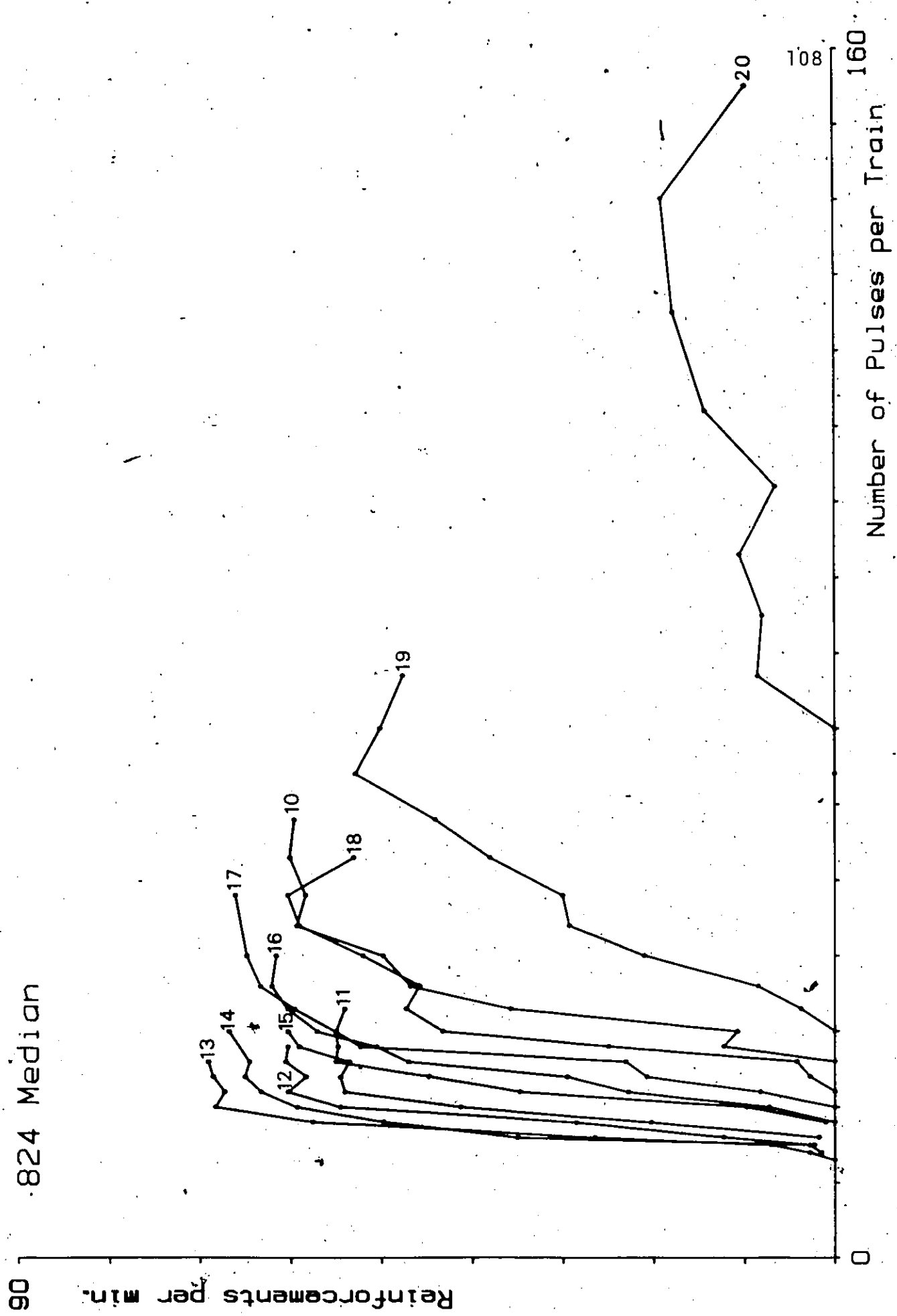
Number of Pulses per Train

160

108

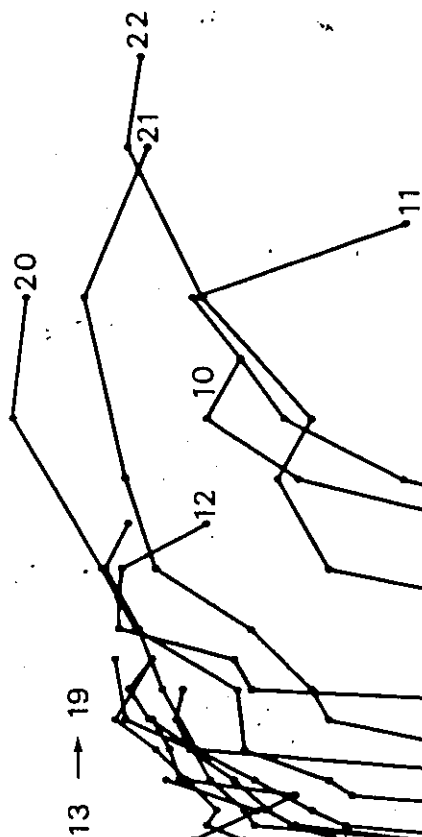
20

0

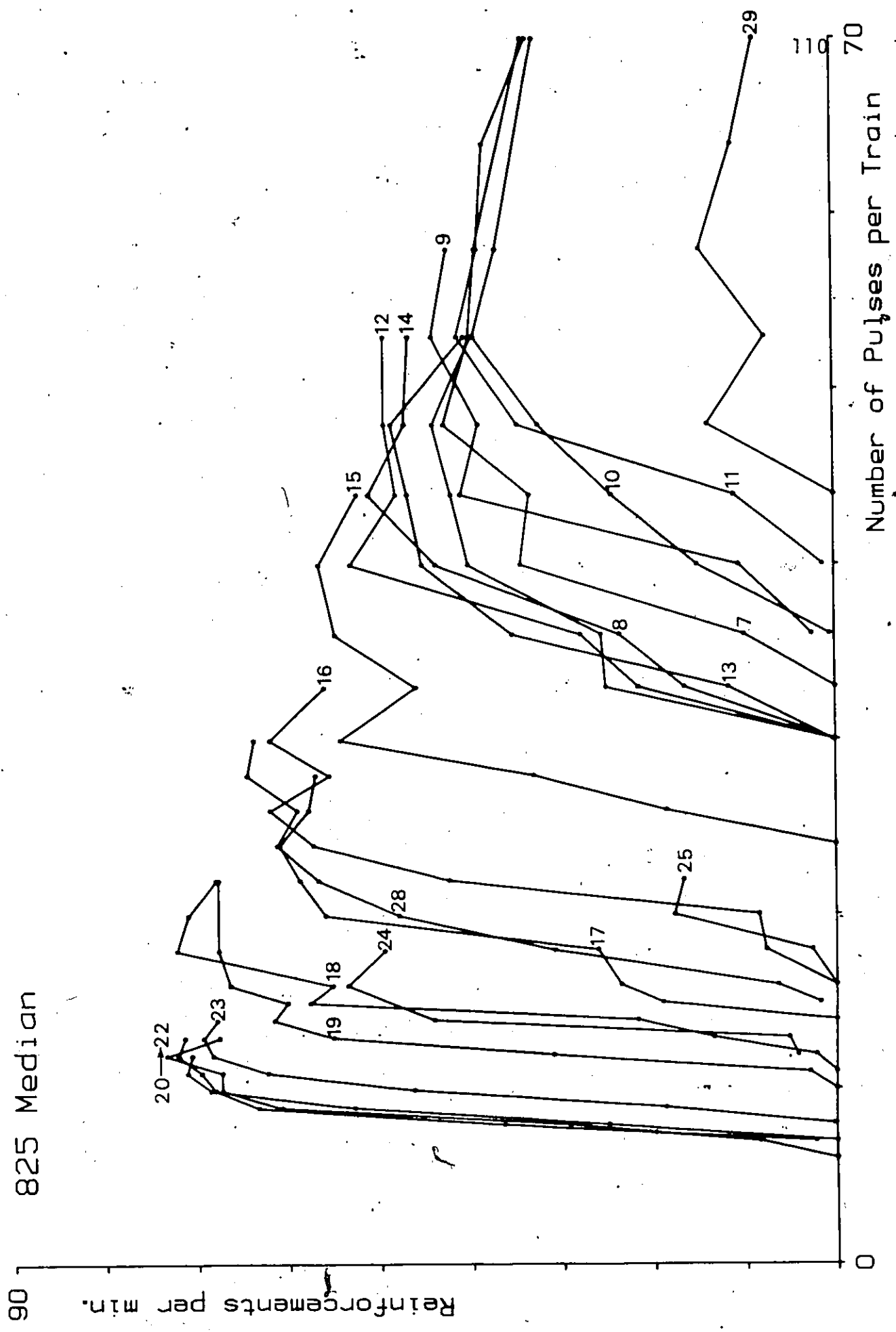


824 Lateral

13 → 19



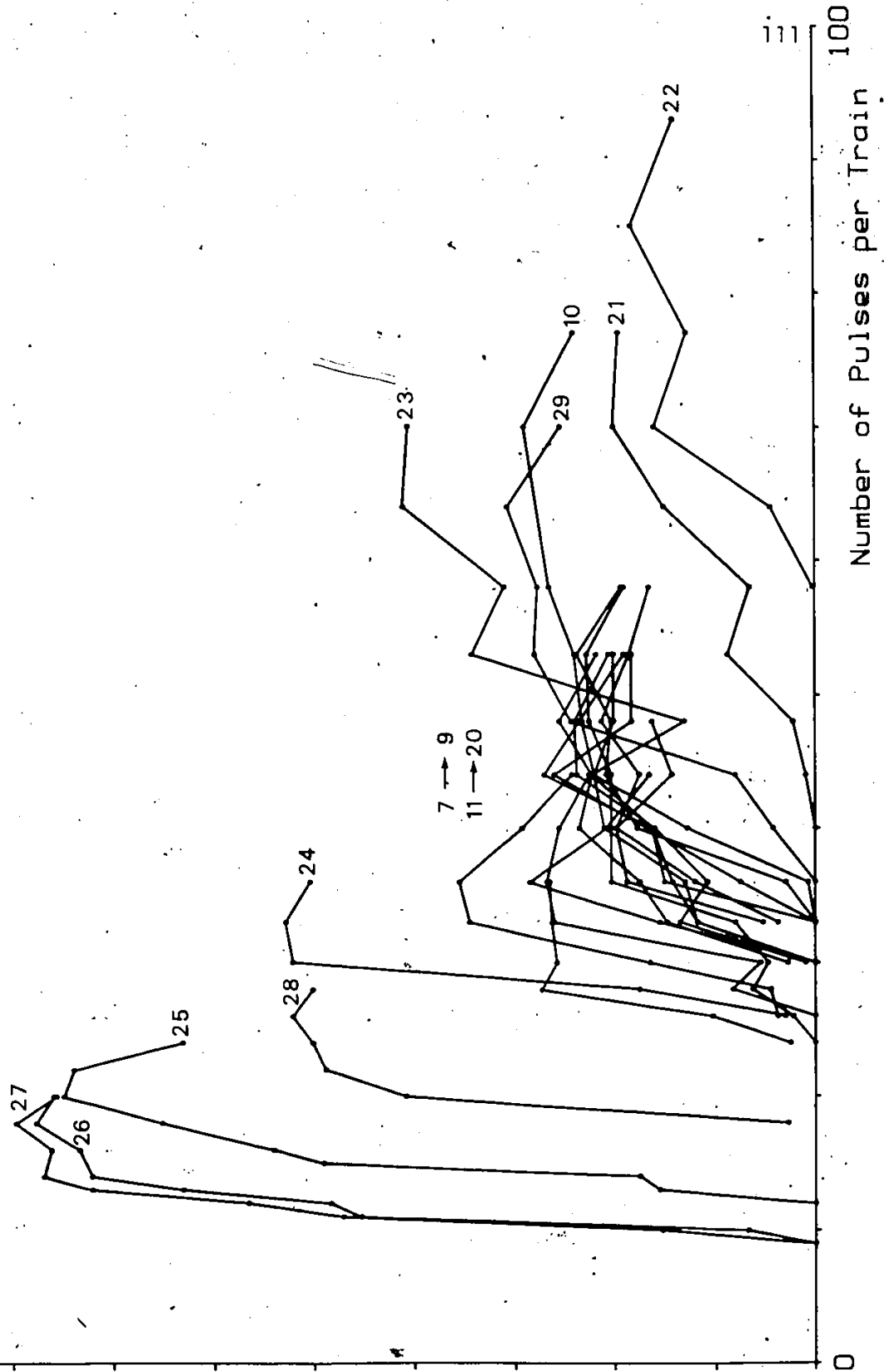
Number of Pulses per Train

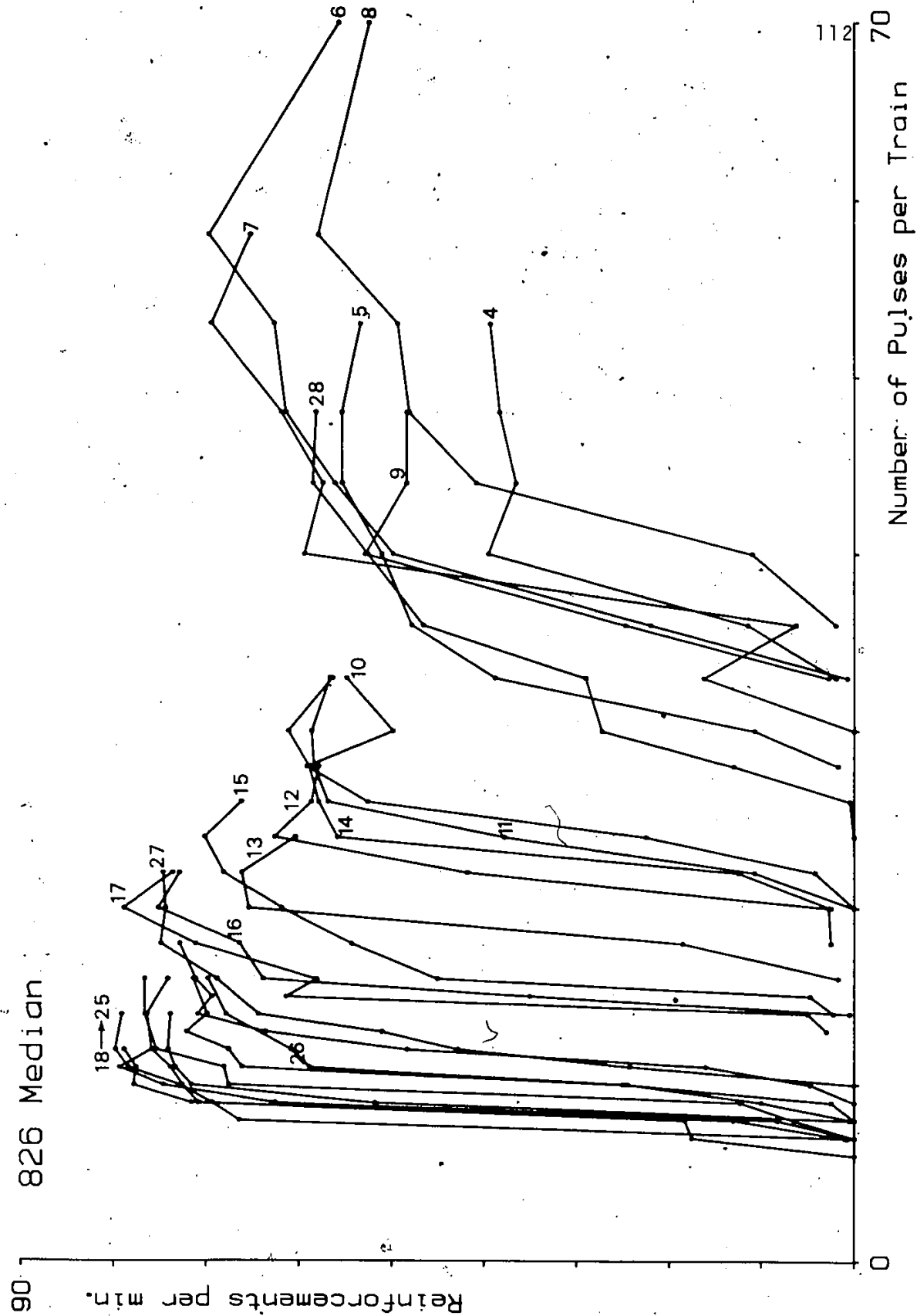


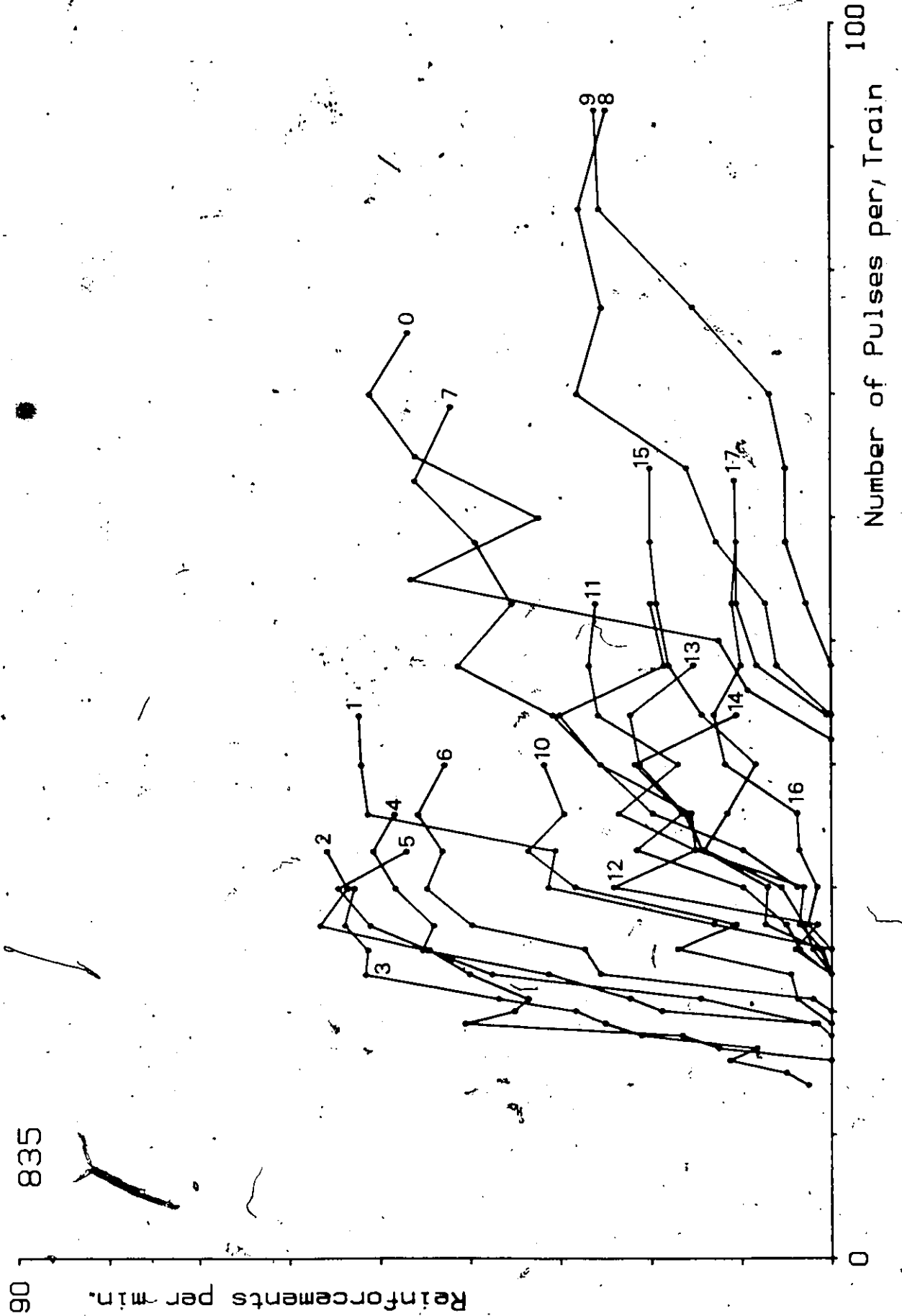
825 Lateral

90

Reinforcements per min.





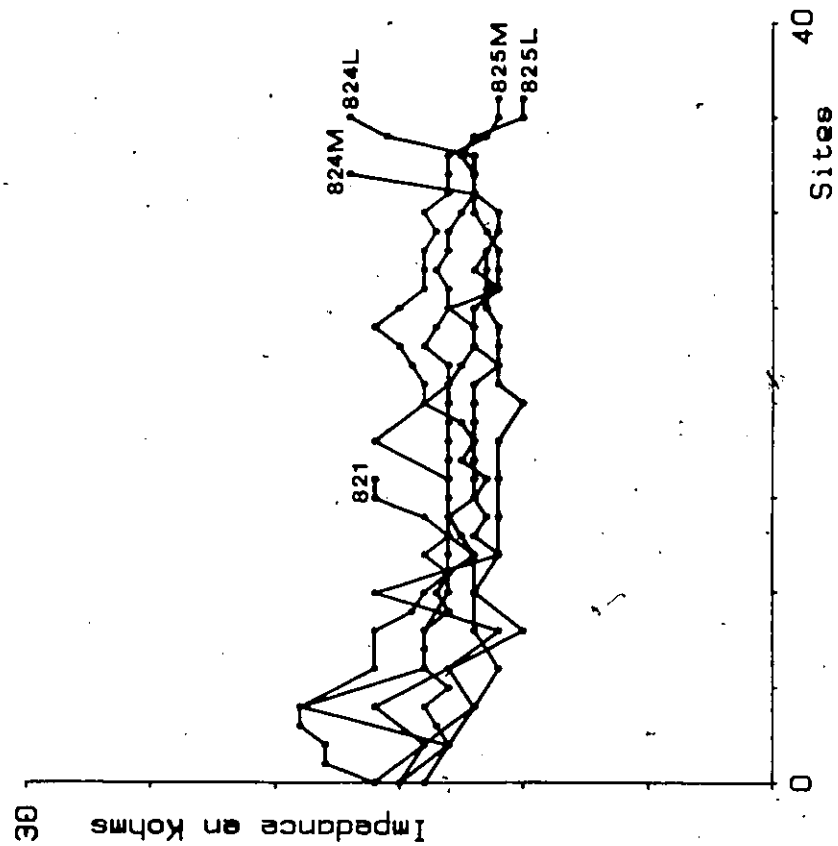
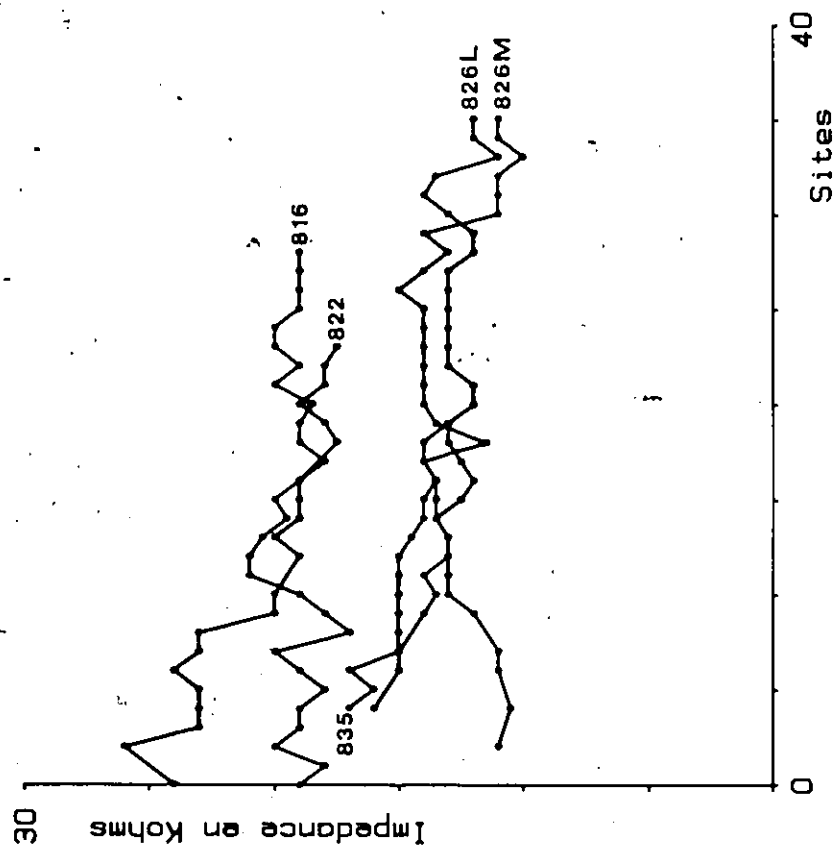


En règle générale, les fonctions F/C se caractérisent par la présence de trois parties facilement identifiables à savoir le plancher, le plafond et une portion relativement linéaire. On remarque également sur un grand nombre de courbes, une dépression plus ou moins prononcée du niveau de plafonnement. L'observation visuelle du comportement d'ASI aux sites en question a révélé que la dépression du plafond était associée à la présence de mouvements moteurs involontaires. Ainsi, on a remarqué des manifestations motrices limitant l'habileté des sujets à appuyer sur le levier à plus de 181 des 294 sites positifs (61.5%); de plus, une performance maximum inférieure à 60 renforcements/minute a été observée au niveau de 92.8% (168) de ces sites.

L'hypothèse que l'abaissement du plafond serait due à la faiblesse de l'effet renforçant de la stimulation (ERS) n'est pas supportée par l'analyse des courbes individuelles. Par exemple, dans le cas du sujet 764 (figure 26), on observe aux sites 15 à 25, des performances maximales inférieures par rapport aux sites 2 et 3, alors qu'un nombre moins élevé de pulsions y est requis pour induire l'apparition du comportement. Ce phénomène est également visible sur les résultats du sujet 826L (figure 38). Par exemple, aux sites 4 et 11, les courbes présentent un plafond inférieur à celui des sites 20 et 23. Toutefois, le nombre de pulsions requis pour induire l'apparition du comportement d'ASI est inférieur aux sites 4 et 11 par rapport aux sites 20 et 23.

La figure 40 représente l'impédance (en Kiloohms) des électrodes et du tissu nerveux en fonction des sites cérébraux. Les résultats

Figure 40: Evolution de l'impédance des électrodes en fonction des sites cérébraux. Les numéros indiquent le sujet et le cas échéant l'électrode, médiane (M) ou latérale (L).



correspondent aux moyennes de 6 mesures enregistrées toutes les quinze minutes au cours d'une séance d'ASI. Dix électrodes sur onze ont montré une grande stabilité et leur impédance se situait entre 10 et 15 Kohms. Les électrodes des sujets 816 et 822 furent les seules à présenter des valeurs plus élevées. Alors que pour le sujet 816, l'impédance apparaît stable du premier au dernier site, l'impédance de l'électrode du sujet 822 montre une légère baisse.

L'examen histologique a révélé que l'électrode la plus postérieure se situait dans la région caudale du métencéphale au niveau du raphé pontin alors que l'électrode la plus antérieure était implantée dans le mésencéphale rostral. Ces limites correspondent respectivement aux planches numéro 32 et 25 de l'atlas de Paxinos et Watson (1982). Au moins une électrode était implantée dans les régions représentées par chacune des planches situées entre ces limites.

Les figures 41 à 54 représentent dans un ordre caudo-rostral, les données topographiques pour chacune des électrodes. Les sites positifs sont indiqués par les carrés noirs et les sites négatifs par les carrés blancs. L'ERS pour chacun des sites est illustrée à droite des figures par la période des pulsions telle qu'inférée par les procédures M50 et Thêta 0. Un numéro apparaissant en haut à gauche de la coupe cérébrale indique le niveau frontal (# de la planche de Paxinos et Watson) tandis que l'identification du sujet apparaît à l'extrême gauche (en haut) du graphique. La liste des abréviations des structures cérébrales identifiées se trouve au tableau II.

Tableau II

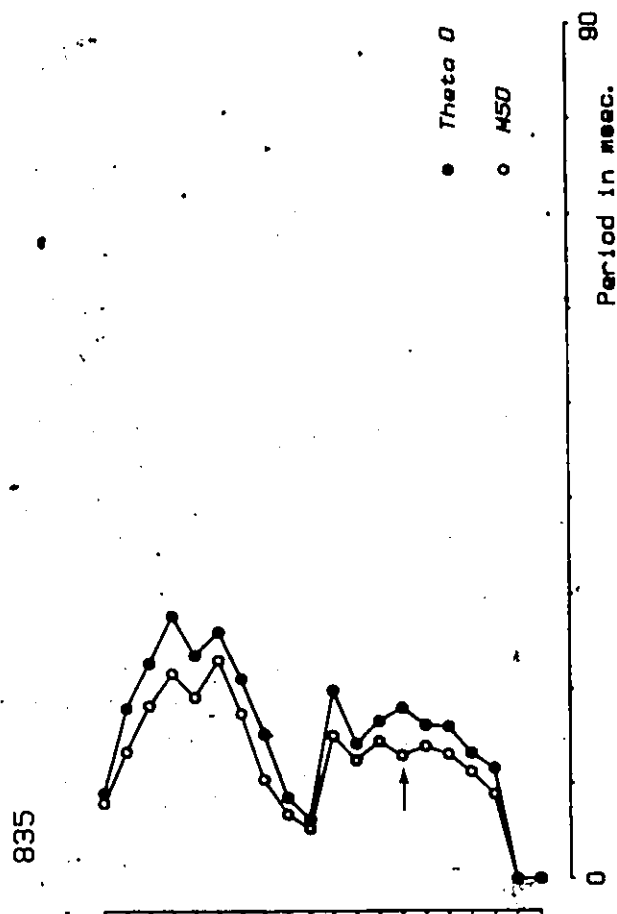
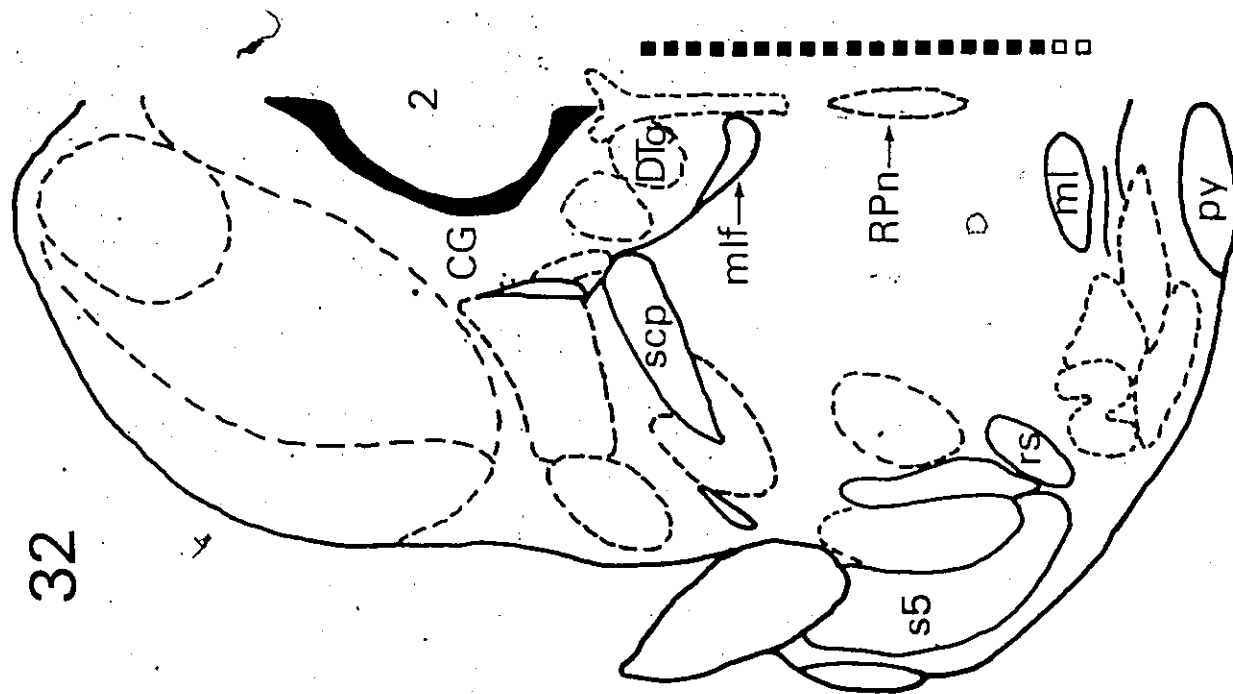
Liste des abréviations des structures nerveuses
identifiées sur les coupes frontales

CG:	Substance grise centrale.
CLi:	Noyau du raphé linéaris caudalis.
CP:	Péduncules cérébraux.
DR:	Noyau du raphé dorsal.
dtgx:	Décussations du tegmentum dorsal.
DTg:	Noyau du tegmentum dorsal.
IF:	Noyau interfasciculaire.
IPC:	Noyau interpédonculaire central.
IPIP:	Noyau interpédonculaire postérieure.
lfp:	Faisceau longitudinal pontique.
ml:	Lemisque médian.
mlf:	Faisceau longitudinal médian.
MnR:	Noyau du raphé médian.
mp:	Péduncules mammillaires.
mt:	Terminaison médiane du noyau accessoire du faisceau optique.
PN:	Noyau paranigral.
Pn:	Noyaux pontins.
Py:	Faisceau pyramidal.
R:	Noyau rouge.
RLi:	Noyau du raphé linéaris rostralis.
RPC:	Portion parvocellulaire du noyau rouge.
RPn:	Noyau du raphé pontin.
RRF:	Champs retrorubral.
RR:	Noyau retrorubral.
rs:	Faisceau rubrospinal.
RtTg:	Noyau du tegmentum réticulaire.
s5:	Racine sensorielle du nerf trijumeau.
scp:	Péduncules cérébelleux supérieurs.
SNC:	Substance noire compacte.
SNR:	Substance noire réticulaire.
VTA:	Aire tegmentale ventrale.
VtTg:	Noyau du tegmentum ventral.
xscp:	Décussations des péduncules cérébelleux supérieurs.
4V:	Quatrième ventricule.



Figure 41: Efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral testé chez le sujet 835. Les sites positifs sont indiqués par les carrés noirs et les sites négatifs par les carrés blancs. L'ERS à chacun des sites est représentée à droite de la figure par la période des pulsions telle qu'inférée par les mesures M50 et/ou Thêta 0. Le numéro en haut de la coupe cérébrale indique le niveau antéro-postérieur (# de la planche de l'Atlas de Paxinos et Watson, 1982) alors que le sujet est identifié à l'extrême gauche du graphique.

32



Les résultats du sujet 835 sont représentés sur la figure 41. L'électrode était implantée dans la région caudale du métencéphale à environ 0.4 mm de la ligne médiane. Le site d'implantation (que l'on convient d'appeler: site 0) était situé dans la partie supérieure du noyau du tegmentum dorsal; l'électrode a été descendue par étapes de 0.16 mm jusqu'à la limite inférieure du lemnisque médian. Dix-huit des vingt sites testés furent positifs. La stimulation d'une région s'étendant sur 3.0 mm, soit du noyau du tegmentum dorsal jusqu'au lemnisque médian, a provoqué un comportement d'ASI. Il n'a pas été possible d'induire un tel comportement par stimulation du lemnisque médian.

La période des pulsions correspondant à M50 et Thêta 0 pour chacun des sites, apparaît sur le graphique à droite de la figure. La période des pulsions est d'autant plus grande que l'ERS est élevée. Par convention, dans le cas des sites négatifs, M50 et Thêta 0 ont été considérés comme ayant la valeur zéro.

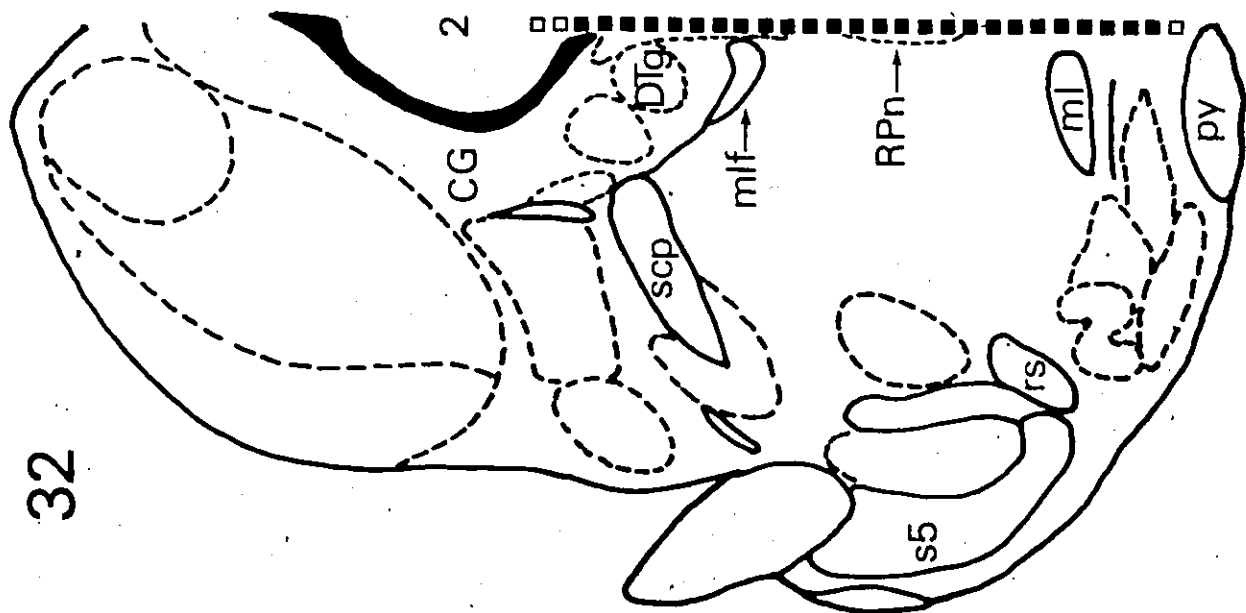
Les courbes M50 et Thêta 0 montrent des variations quasi identiques. La seule différence se présente au site 15 (voir la flèche) où Thêta 0 indique une légère augmentation de l'ERS par rapport au site précédent alors que M50 indique le contraire. On remarque également que la courbe représentant M50 est située régulièrement à gauche de la courbe Thêta 0. Ce phénomène est tout à fait normal puisqu'il faut une période plus faible pour induire un comportement égal à M50.

La courbe Thêta 0 indique qu'il faut au site 0 une période inférieure à 10 msec. La stimulation devient plus renforçante lorsqu'on descend l'électrode et atteint un maximum (Thêta 0 = 27.7 msec) au site 3, dans la région immédiate du MLF. Par la suite, l'ERS diminue progressivement jusqu'à une région située dorso-latéralement par rapport au raphé pontin. Cent-soixante microns plus bas, la stimulation devient légèrement plus renforçante et garde un niveau relativement stable jusqu'à la limite dorsale du lemnisque médian. Les deux tests effectués dans cette structure se sont avérés négatifs.

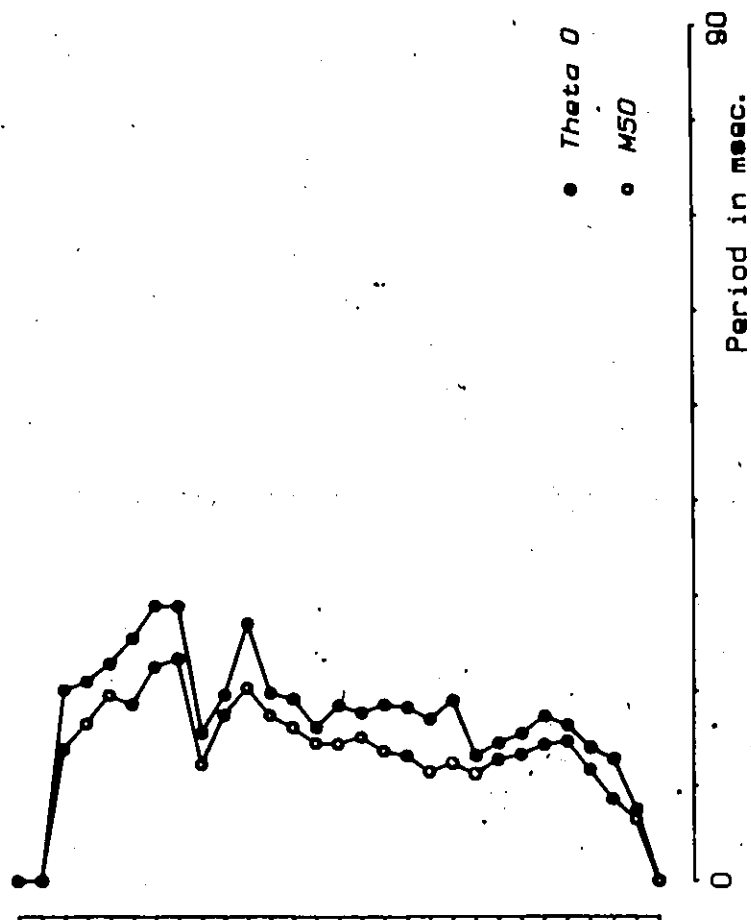
Les résultats du sujet 816 sont représentés sur la figure 42. L'électrode était implantée au même niveau frontal que celle du sujet 835, soit dans le métencéphale caudal, sur la ligne médiane. Le site d'implantation se situait dans le deuxième lobule du cervelet. L'électrode a été descendue par étapes de 0.16 mm jusqu'à la limite dorsale du corps trapezoidien. Vingt-six des vingt-neuf sites testés se sont avérés positifs. Ainsi, un comportement d'ASI a pu être induit par stimulation d'une région s'étendant sur plus de 4.0 mm à partir du raphé dorsal.

Les deux premiers sites testés (site 0 et 1) dans le deuxième lobule du cervelet, furent négatifs. Un comportement d'ASI a pu être induit au site 2 à la jonction du raphé dorsal et du quatrième ventricule. Comme dans le cas précédent, les courbes M50 et Thêta 0 présentent un excellent parallélisme. L'ERS est à son maximum aux sites 6 et 7 (Thêta 0 = 28.9 msec), dans la partie médiane du raphé dorsal. La stimulation devient moins renforçante au site 8 mais l'ERS augmente

Figure 42: Efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral
testé chez le sujet 816.



816



à nouveau au site 9 et 10, entre les deux MLF. Enfin elle demeure stable jusqu'au site 24 c'est à dire, de la région dorsalement au raphé pontin jusqu'aux lemnisques médians. Enfin, l'ERS diminue progressivement jusqu'au site 27, environ 300 microns dorsalement aux faisceaux pyramidaux. Le site 28 s'est avéré négatif.

La figure 43 permet de comparer les résultats des sujets précédents (816 et 835) dont les électrodes étaient implantées au même niveau frontal. L'électrode du sujet 835 était 0.4 mm plus latérale que celle du sujet 816. Les courbes sur le graphique à droite, représentent la période des pulsions correspondant à Thêta 0 à chacun des sites. La forme des deux courbes apparaît quelque peu différente. Ainsi dans la région du raphé dorsal, l'ERS est plus importante que dans le noyau du tegmentum dorsal. Il en est de même lorsque les électrodes sont au niveau du raphé pontin, la stimulation latérale est moins renforçante que la stimulation médiane. Enfin, lorsque l'électrode latérale est au centre du lemnisque médian, la stimulation n'est pas renforçante alors que 0.4 mm plus près de la ligne sagittale, la stimulation induit toujours un comportement d'ASI. Globalement, on constate que l'ERS est sensiblement la même pour la majorité des sites. En effet, les deux courbes se chevauchent à plusieurs reprises et ne s'éloignent que très peu l'une de l'autre.

La figure 44 montre les résultats du sujet 815. L'électrode était implantée dans le métencéphale médian à un niveau légèrement plus antérieur (0.5 mm) que les électrodes des sujets 816 et 835. Le site 0 était situé dans l'aqueduc de Sylvius. A partir du site 1 l'électrode a

Figure 43: Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation
par site cérébral testé chez les sujets 816 et 835.

32

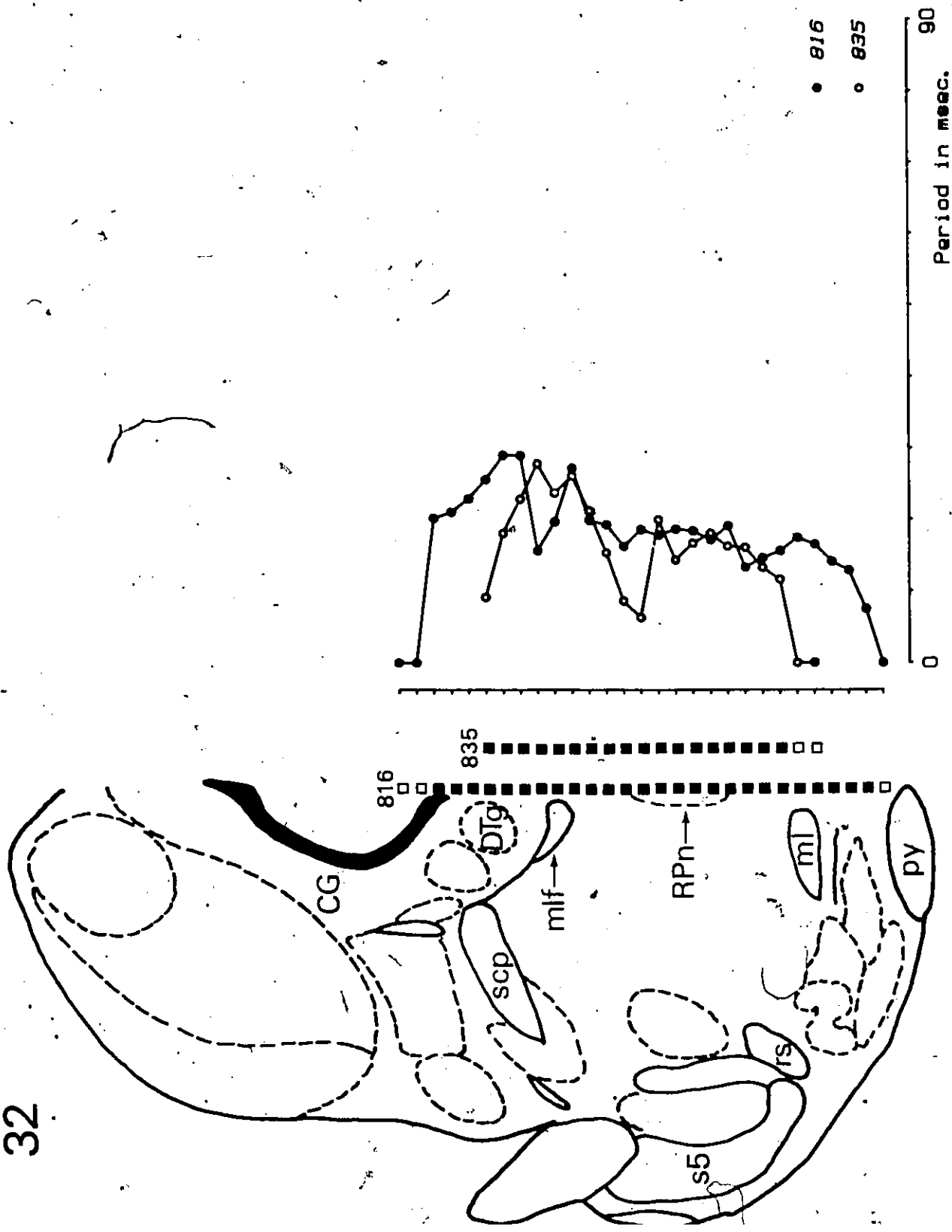
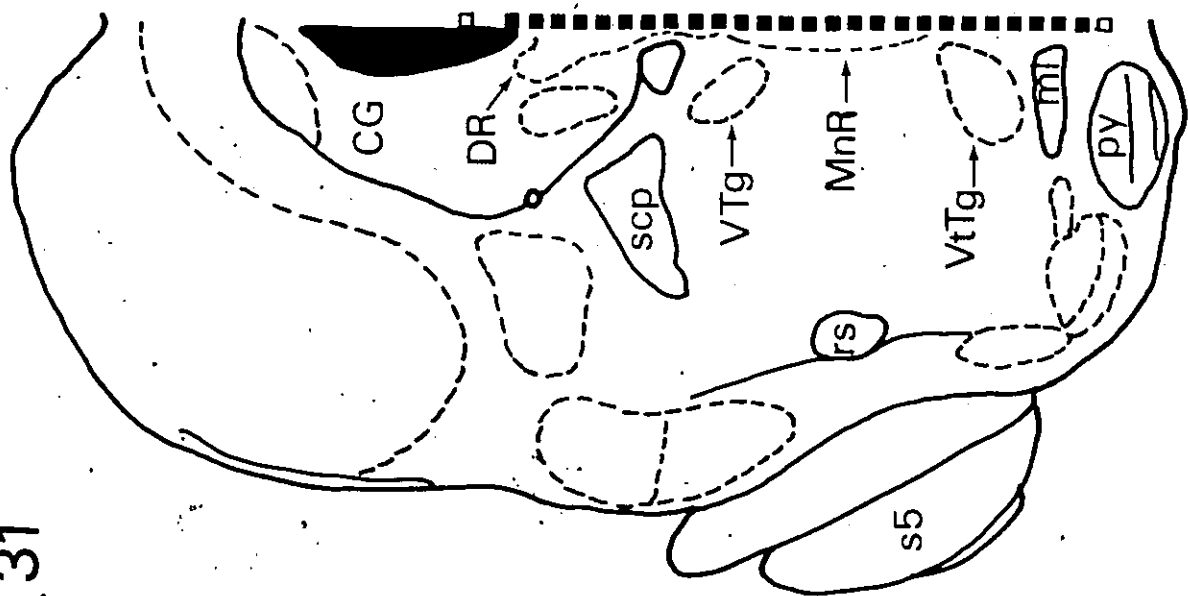
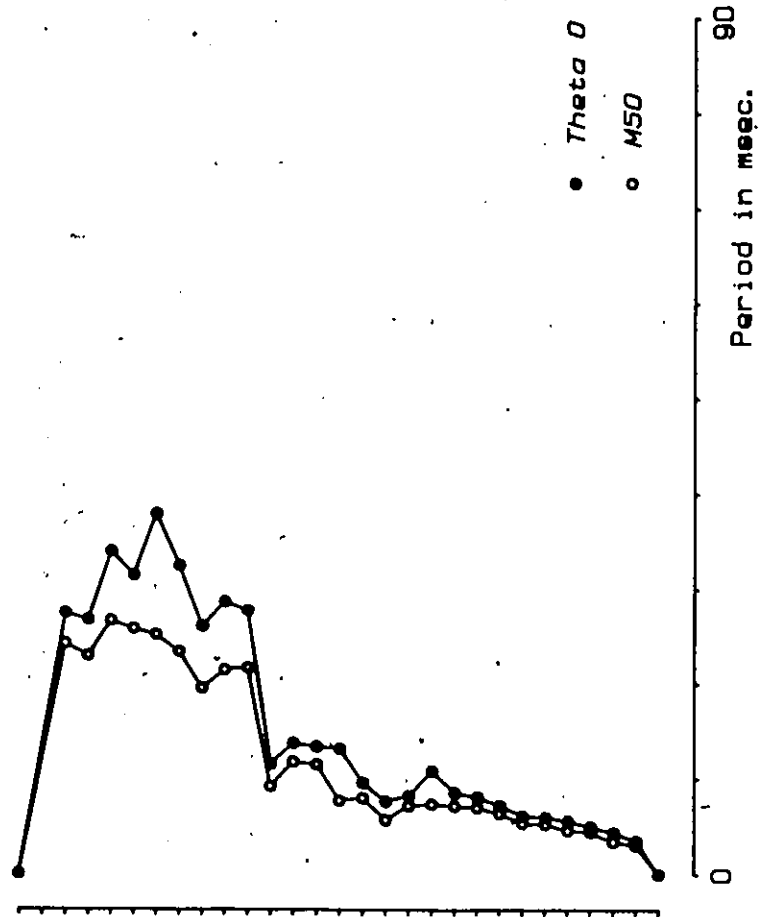


Figure 44: Efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral
testé chez le sujet 815.

31



815

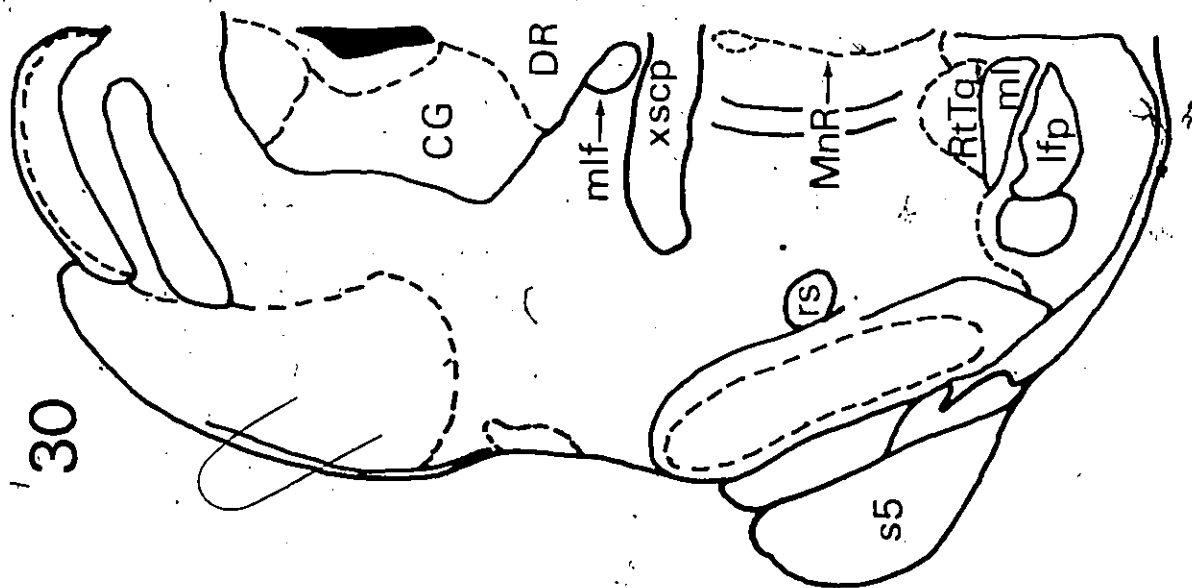


été descendue par étapes de 0.16 mm jusqu'à la hauteur des faisceaux pyramidaux. Vingt-sept des vingt-neuf sites testés se sont avérés positifs. Ainsi, un comportement d'ASI a été induit à partir de la jonction du raphé dorsal et de l'aqueduc de Sylvius jusqu'à la région ventrale aux lemnisques médians, soit sur une distance de plus de 4.0 mm.

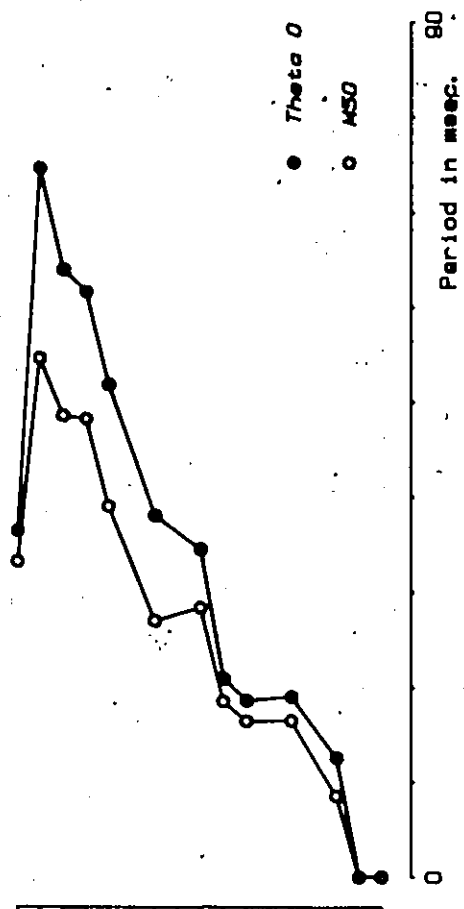
Le site 0 situé dans l'aqueduc de Sylvius s'est évidemment avéré négatif. Un comportement d'ASI a été induit au site suivant, dans le plafond du raphé dorsal. Encore ici, les courbes M50 et Thêta 0 présentent sensiblement la même forme. La stimulation devient plus renforçante lorsqu'on passe du site 1 au site 5 où elle atteint un maximum avec une période requise de 37.8 msec (Thêta 0); ce site est situé dans la région médiane du raphé dorsal. Le maximum d'ERS est supérieur à celui atteint avec les deux électrodes précédentes. L'ERS diminue légèrement du site 5 au site 9 puis soudainement, lorsque l'électrode atteint la jonction du raphé dorsal et du raphé médian. A partir du raphé médian jusqu'à la région ventrale aux lemnisques médians, la période requise diminue très progressivement. Enfin aucun comportement d'ASI ne pouvait être induit lorsque l'électrode atteignit la partie entre les deux faisceaux pyramidaux.

La figure 45 représente les résultats du sujet 821. L'électrode était implantée dans le métencéphale à 0.3 mm de la ligne médiane et à 0.5 mm plus antérieurement que l'électrode précédente. Le site 0 était situé immédiatement en-dessous du MLF, dans les décussations des pédoncules cérébelleux supérieurs (SCP). L'électrode a été descendue

Figure 45: Efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral
testé chez le sujet 821.



821



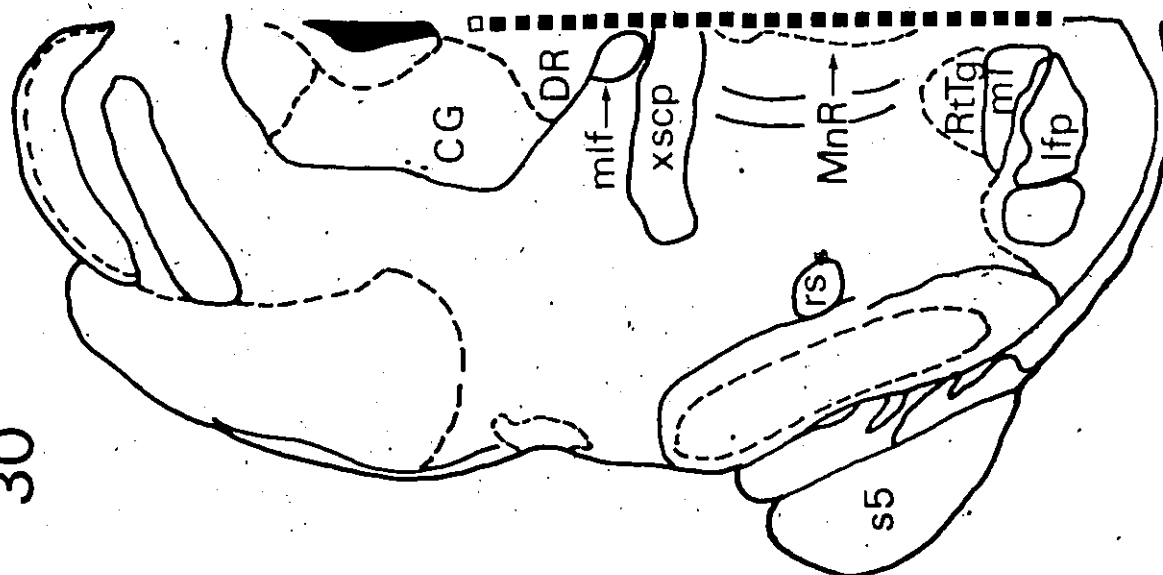
par étapes de 0.16 ou 0.32 mm jusqu'à la limite du lemnisque médian. Onze des treize sites testés se sont avérés positifs. Un comportement d'ASI a pu être induit dans une région s'étendant dorso-ventralement sur 2.2 mm.

Comme dans le cas des résultats précédents, les mesures M50 et Thêta 0 permettent d'obtenir des courbes de forme identique. La stimulation fut renforçante dès le premier site où une période de 36.3 msec fut requise pour induire un comportement nul (Thêta 0). L'ERS augmente dramatiquement au centre des décussations des SCP (Thêta 0 = 74.48 msec) où elle atteint son maximum. Par la suite, l'ERS diminue progressivement jusqu'à la région latéralement au raphé médian. La période requise correspondant à Thêta 0 entre les sites 1 et 6 est supérieure à 30 msec ce qui peut être considéré comme un effet renforçant élevé. Enfin l'ERS atteint un minimum (Thêta 0 = 12.6 msec) au site 10, dans le noyau du tegmentum pontin. Les deux sites dans le lemnisque médian se sont avérés négatifs.

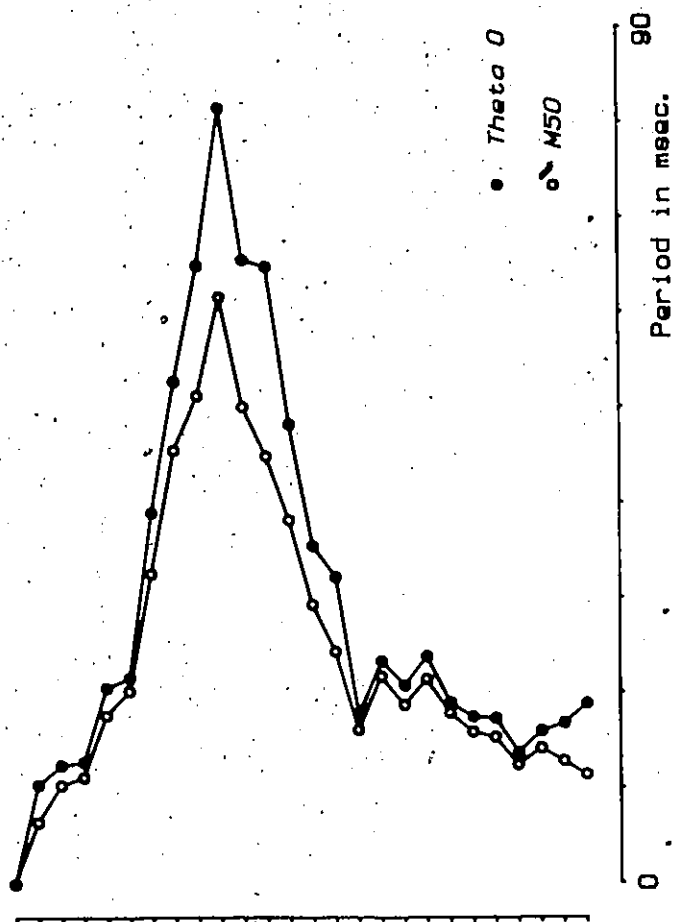
Les résultats du sujet 764 sont représentés à la figure 46. L'électrode était implantée au même niveau frontal que celle du sujet 821, mais sur la ligne médiane. Le site d'implantation était situé dans la portion dorso-médiane du raphé dorsal et l'électrode a été descendue par étapes de 0.16 mm jusqu'à la hauteur du lemnisque médian. Vingt-cinq des vingt-six sites testés se sont avérés positifs. Ainsi, un comportement d'ASI a pu être induit à partir du raphé dorsal jusqu'à la région située entre les deux lemnisques médians, soit sur une distance totale de 4.0 mm.

Figure 46: Efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral
testé chez le sujet 764.

30



764



Les deux courbes M50 et Thêta 0 montrent le même cheminement du site 0 au site 25. Le premier site s'est avéré négatif alors qu'un comportement d'ASI a pu être induit 0.16 mm plus bas dans le raphé dorsal. L'ERS augmente progressivement et atteint son maximum au site 9 lorsque l'électrode pénètre dans le centre des décussations des SCP. A cet endroit l'ERS montre un niveau particulièrement élevé puisque Thêta 0 est égal à 81.4 msec. La stimulation perd de son effet renforçant à mesure que l'électrode pénètre dans le raphé médian. Du site 15 au site 25, dans le métencéphale ventral, la période requise est peu élevée (entre 25 et 15 msec) et demeure relativement stable.

Une comparaison des résultats des deux sujets précédents (821 et 764) est présentée à la figure 47. L'électrode du sujet 821 était implantée à environ 0.3 mm plus latéralement par rapport à celle du sujet 764. Les deux courbes sur le graphique illustrent la période des pulsions correspondant à Thêta 0 à chacun des sites. On constate que les deux courbes se chevauchent sur la plus grande partie de leur cheminement. En effet, à partir des décussations des SCP jusqu'au noyau du tegmentum pontin, l'ERS est presque la même sur les deux électrodes. L'unique différence est notée juste en-dessous du MLF où la stimulation latérale est moins renforçante que la stimulation médiane. De plus, la stimulation au centre, comme c'était le cas à la planche 32, la stimulation de la région médiane au lemnisque médian suscite un comportement d'ASI.

La figure 48 présente les résultats du sujet 822. L'électrode était implantée dans le plan frontal correspondant à la planche 29 de

Figure 47: Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation
par site cérébral testé chez les sujets 764 et 821.

30

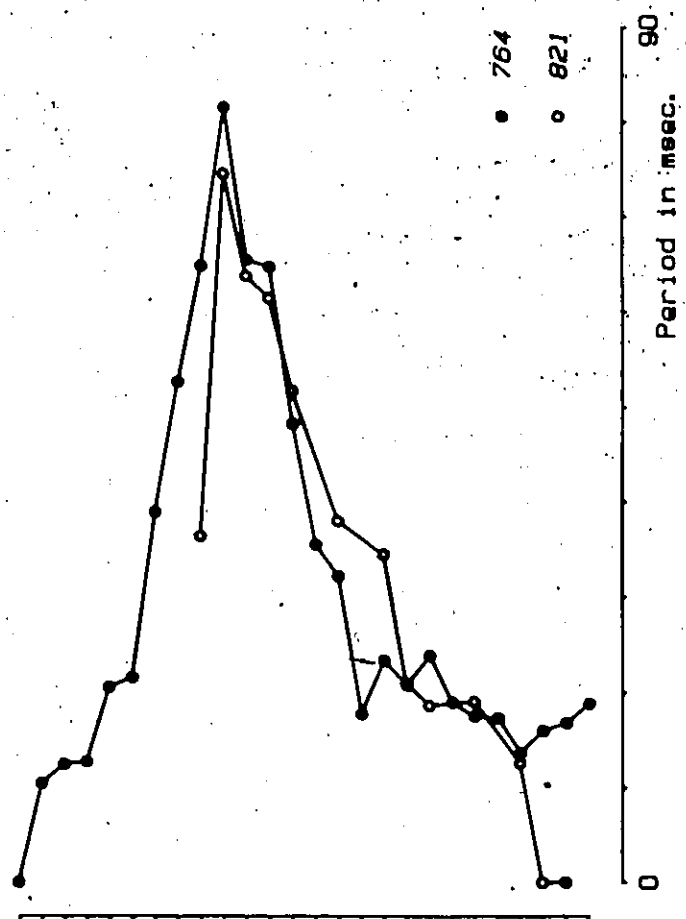
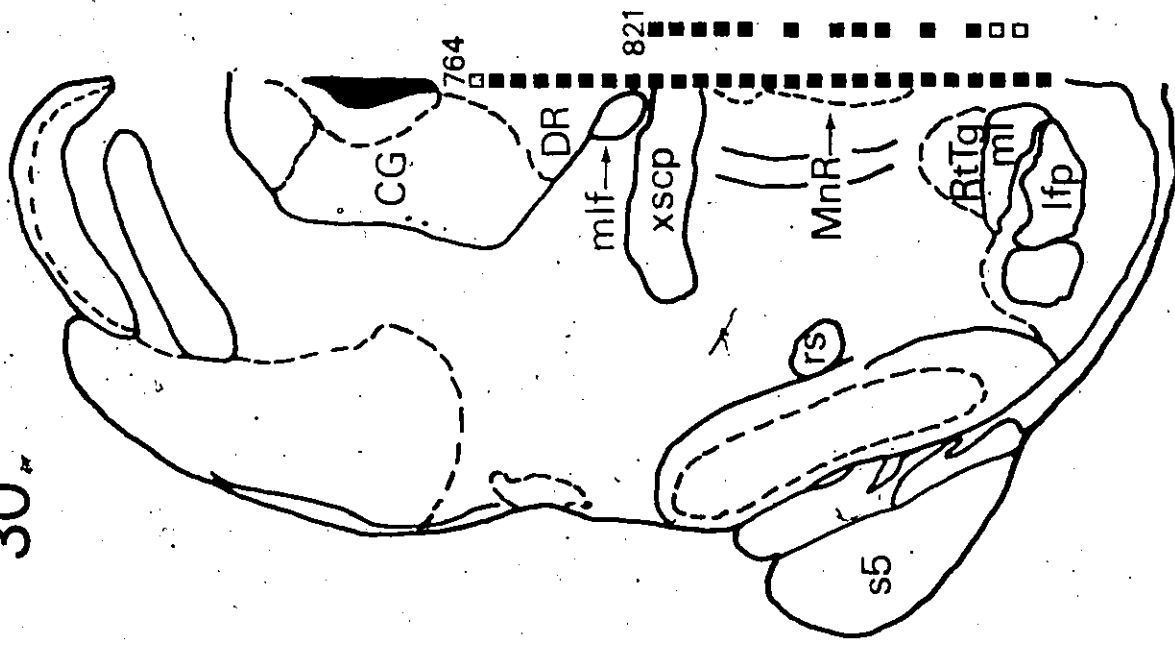
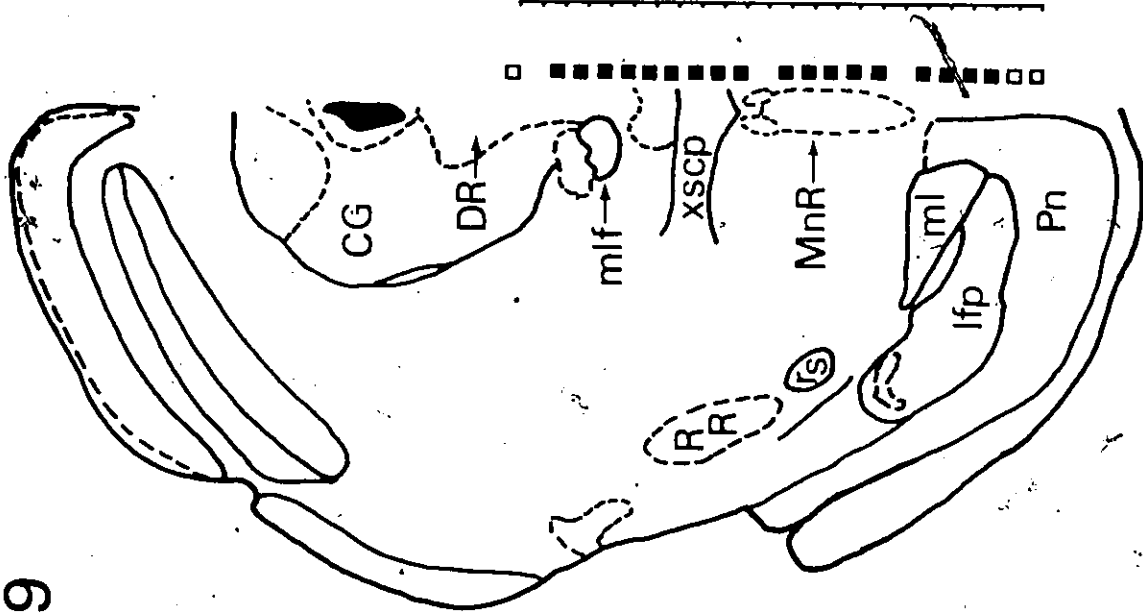
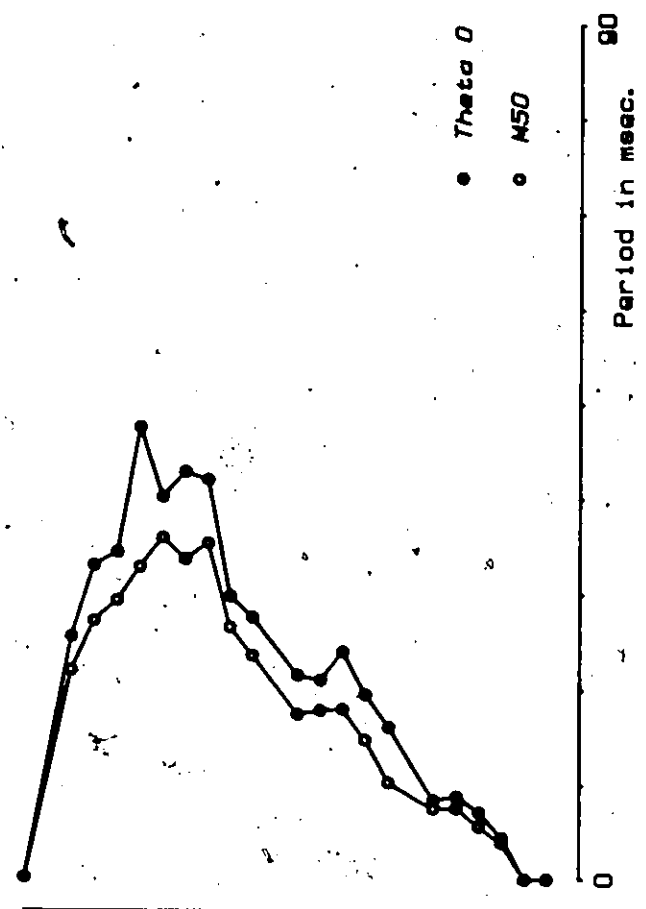


Figure 48: Efficacité renforçante de la stimulation par site cérébrale
testé chez le sujet 822.



822

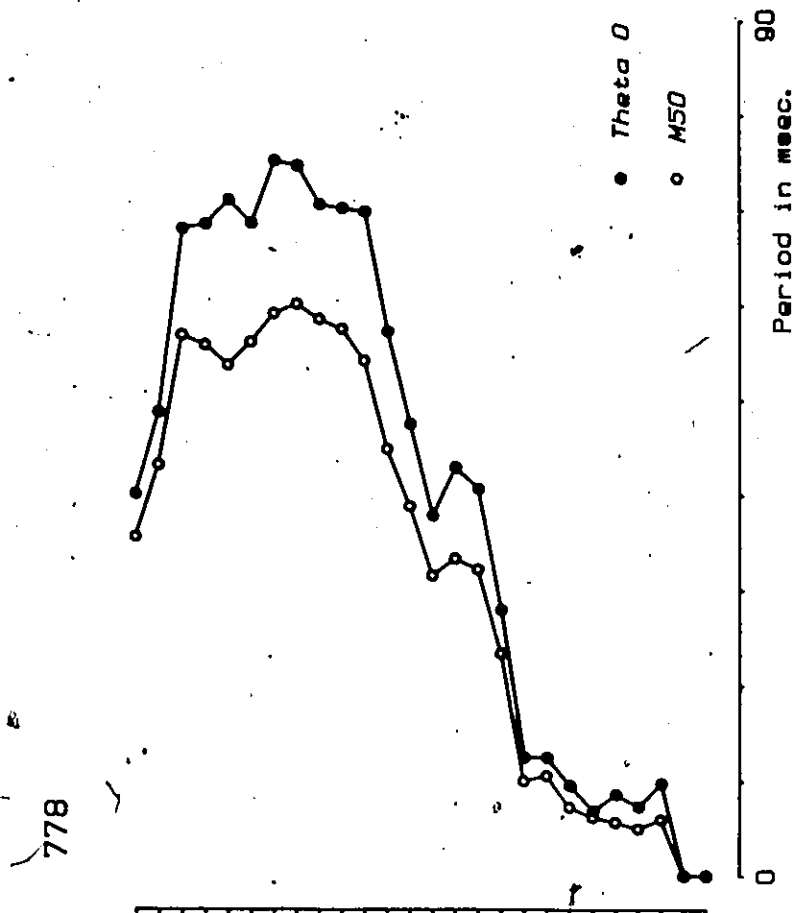
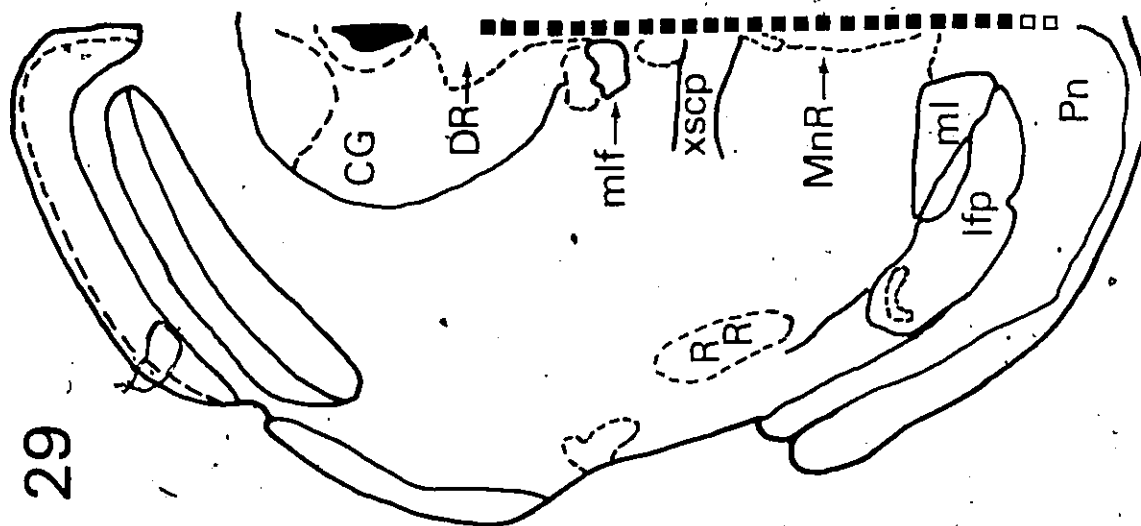


l'atlas de Paxinos et Watson (1982), à environ 300 microns latéralement par rapport à la ligne médiane. Le site d'implantation était situé dans la partie latérale du raphé dorsal. L'électrode a été descendue par étapes de 0.16 ou 0.32 mm jusqu'à l'intérieur des noyaux pontins. Dix-huit des vingt-et-un sites testés se sont avérés positifs. Ainsi, un comportement d'ASI a pu être induit par stimulation de la région s'étendant de la partie ventro-latérale du raphé dorsal jusque dans la portion dorso-médiane des noyaux pontins, sur une distance de 3.0 mm.

Comme dans le cas des résultats précédents, les courbes M50 et Thêta 0 montrent à quelques points près, une forme identique. Un comportement d'ASI n'a pu être induit par stimulation du site 0, dans la partie latérale du raphé dorsal. Le premier site positif est situé 0.32 mm plus bas, toujours dans le raphé dorsal. L'ERS augmente à mesure que l'électrode descend pour atteindre son maximum au site 4 (Thêta 0 = 47.4 msec) près du raphé linéaris caudalis (CLI). La stimulation a révélé un effet renforçant élevé jusqu'au niveau des décussations des SCP; par la suite, l'ERS diminue progressivement pour atteindre son minimum au site 18 (Thêta 0 = 4.4 msec), dans les noyaux pontins. Les sites 19 et 20 se sont avérés négatifs.

Les résultats du sujet 778 apparaissent sur la figure 49. L'électrode était implantée au même niveau frontal que celle du sujet précédent mais sur la ligne médiane. Le site d'implantation était situé dans le centre du raphé dorsal et l'électrode a été descendue par étapes de 0.16 mm jusqu'à l'intérieur des noyaux pontins. Vingt-quatre des vingt-six sites testés se sont avérés positifs. Ainsi, un

Figure 49: Efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral
testé chez le sujet 778.



comportement d'ASI a pu être induit dès le site 0, dans le raphé dorsal jusqu'à l'intérieur des noyaux pontins, sur une étendue dorso-ventrale de 3.7 mm.

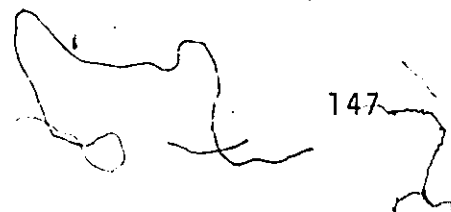
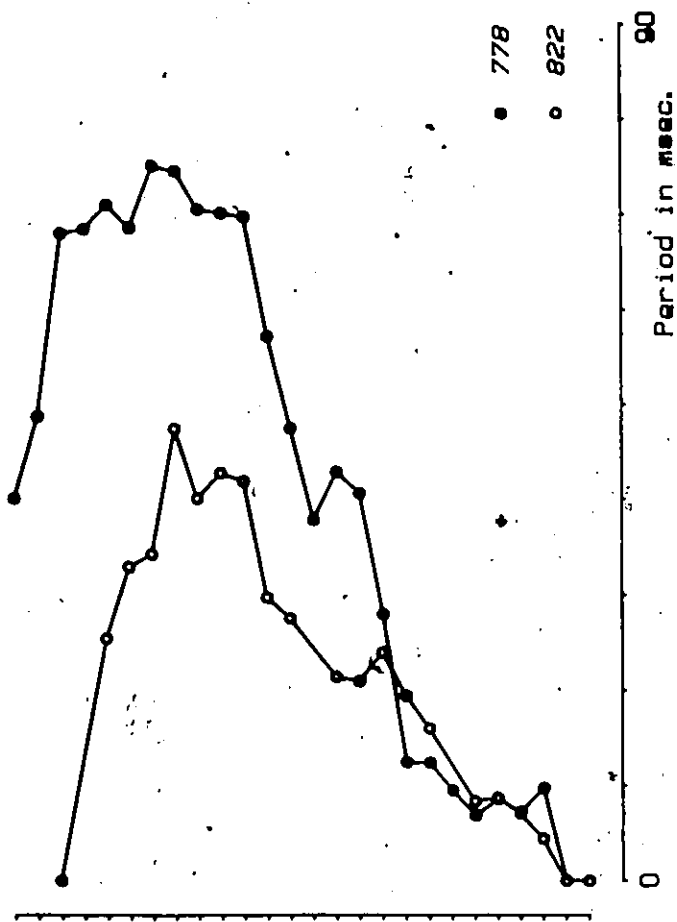
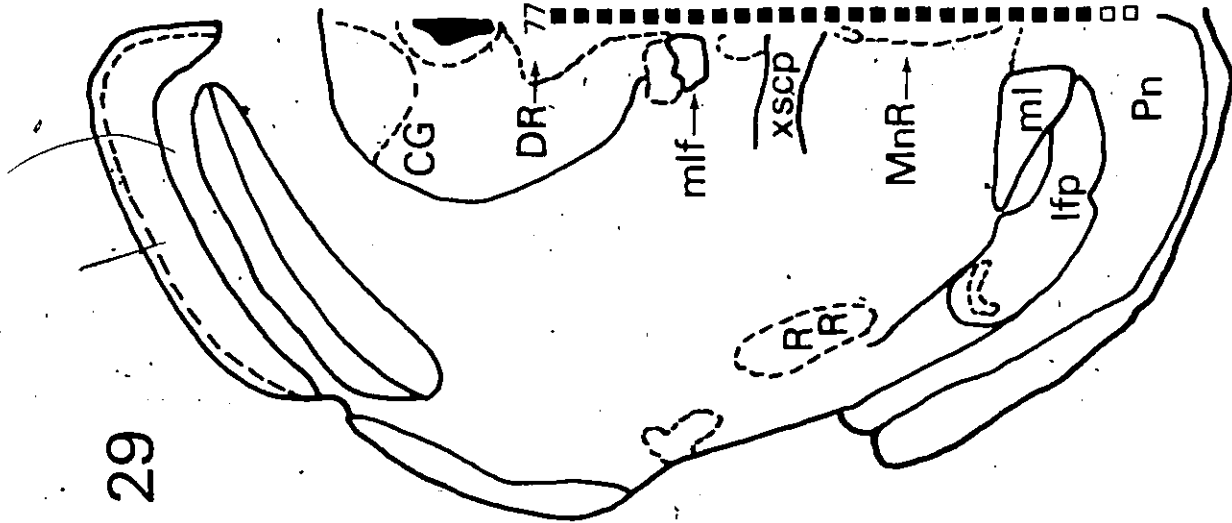
Les deux courbes M50 et Thêta 0 montrent une évolution identique. L'ERS augmente modérément lorsque l'électrode pénètre dans le raphé dorsal puis demeure stable et très élevée (période supérieure à 70 msec) du site 2 au site 10. Le maximum d'ERS est rencontré au site 6, dans le raphé dorsal entre les MLF où Thêta 0 égal 75 msec (moins de 6 pulsions/salve). Lorsque l'électrode sort des décussations des SCP, l'ERS diminue progressivement mais demeure quand même élevée jusqu'à la partie centrale du raphé médian, la stimulation devient moins renforçante (Thêta 0 < 10 msec) et reste stable jusqu'aux noyaux pontins. Les deux derniers sites testés dans ces structures se sont avérés négatifs.

Pour fin de comparaison, l'emplacement des électrodes des sujets 778 et 822 est représenté sur la même coupe frontale à la figure 50. L'électrode du sujet 822 était 0.3 mm plus latérale que l'électrode du sujet 778.

Les courbes Thêta 0 pour chacune des électrodes sont illustrées sur le graphique à droite de la figure. On remarque que les formes des deux courbes sont très similaires. Le sommet de chacune des courbes est atteint au même site, juste en-dessous du MLF (site 4 pour le 822 et site 6 pour le 778) et dans les deux cas les deux derniers sites, dans les noyaux pontins se sont avérés négatifs. Par contre, à partir de la portion ventrale de la CG jusqu'au milieu du raphé médian, l'ERS est

Figure 50: Comparaison de l'efficacité renforçante de la stimulation
par site cérébral testé chez les sujets 778 et 822.

29



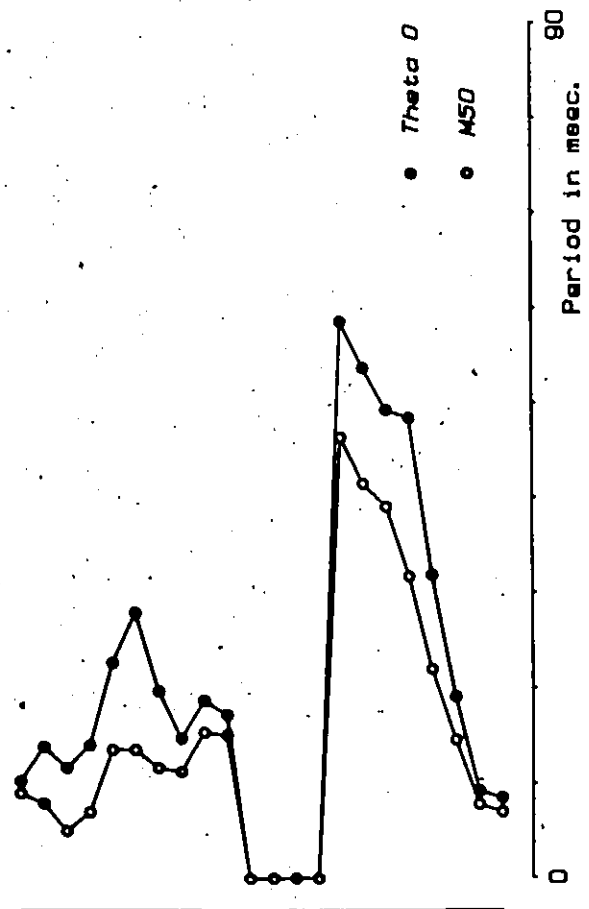
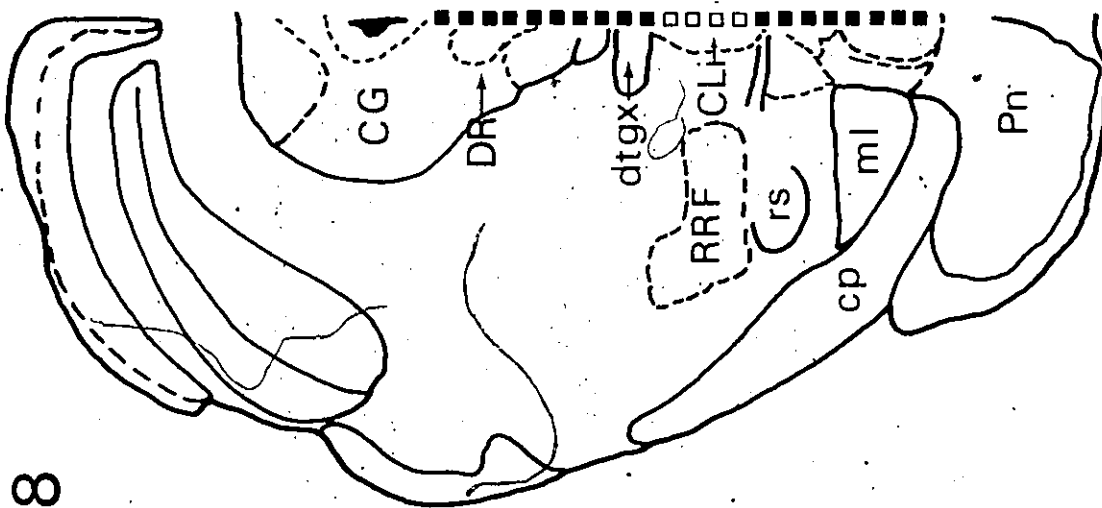
plus élevée sur l'électrode médiane. Par la suite, les deux courbes se chevauchent ce qui indique que l'ERS est presque identique sur les deux électrodes.

La figure 51 représente les résultats du sujet 780. L'électrode était implantée sur la ligne médiane dans le métencéphale rostral. Le site d'implantation était situé dans la portion médiane de la CG immédiatement en-dessous de l'aqueduc de Sylvius. L'électrode a été descendue par étapes de 0.16 mm jusqu'à la partie ventrale du noyau interpedonculaire (IPC). Dix-huit des vingt-deux sites testés se sont avérés positifs. Ainsi, un comportement d'ASI a été induit par stimulation d'une région s'étendant de la CG jusqu'à la limite ventrale des décussations du tegmentum dorsal, sur une distance de 1.4 mm et à partir de la limite ventrale du CLi jusque dans le noyau IPC, sur une distance de 1.1 mm.

Le site 0 s'est avéré positif avec une valeur Θ_0 de 10.3 msec. On peut observer une légère divergence entre les résultats M50 et Θ_0 en ce qui concerne les 8 premiers sites (site 0 au site 7). En effet, la courbe Θ_0 montre une différenciation plus accentuée de l'ERS que la courbe M50. Par exemple, selon Θ_0 le rapport des périodes requises entre les site 0 et 5 est de 2.7 alors qu'il n'est que de 1.5 selon M50. Enfin, la courbe M50 montre qu'il y a peu de différence entre les sites 4, 5, 6, et 7 alors que la courbe Θ_0 montre une différenciation très nette.

L'ERS augmente lorsque l'électrode pénètre dans le raphé dorsal et atteint un premier sommet dans la partie ventrale de cette structure.

Figure 51: Efficacité renforçante de la stimulation par site cérébral
testé chez le sujet 780.



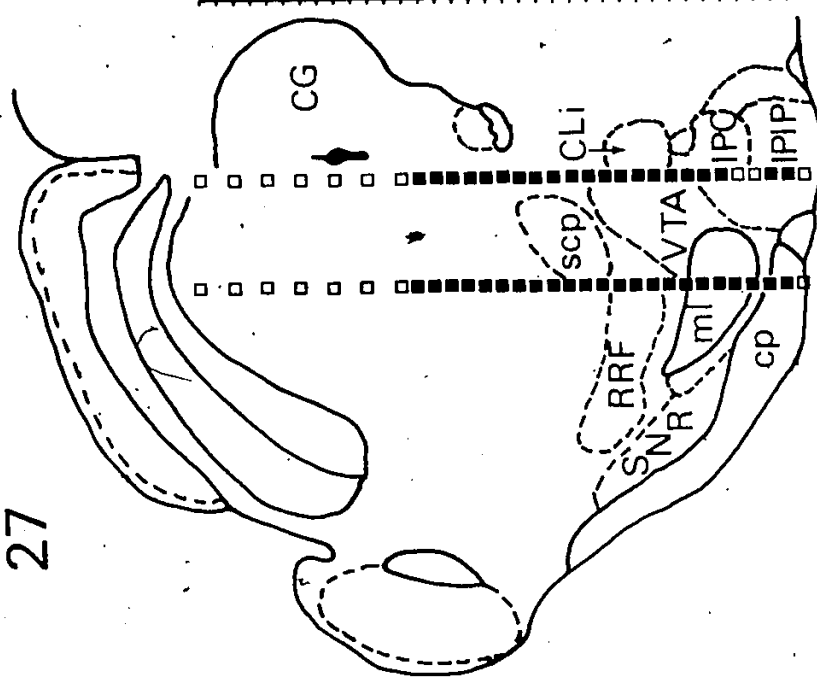
Comparé aux sujets précédents, ce sommet est relativement modeste (Thêta 0 = 28 msec). L'ERS diminue progressivement et disparaît lorsque l'électrode pénètre dans le CLi. Les quatre sites testés dans ce noyau ne sont avérés négatifs. A ces sites, la stimulation a induit des effets aversifs évidents: Après quelques stimulations administrées par l'expérimentateur, l'animal vocalisait et sautait avec vigueur. La stimulation redevint renforçante lorsque l'électrode atteignit la frontière des décussations des SCP et du VTA située immédiatement en-dessous du CLi. C'est à ce niveau que l'effet renforçant de la stimulation atteint son maximum (Thêta 0 = 58.6 msec). Aux quatre sites suivants, la stimulation garde un niveau renforçant élevée (Thêta 0 > 30 msec), suivi d'une diminution lorsque l'électrode atteint le noyau IPC.

Les résultats du sujet 825 porteur d'une électrode mobile double, apparaissent sur la figure 52. Les électrodes étaient implantées dans le mésencéphale caudal (au niveau de la planche 27). Les électrodes médiane et latérale étaient situées respectivement à environ 0.2 et 1.0 mm de la ligne inter-hémisphérique. Les électrodes étaient descendues simultanément par étapes de 0.13 ou 0.26 mm.

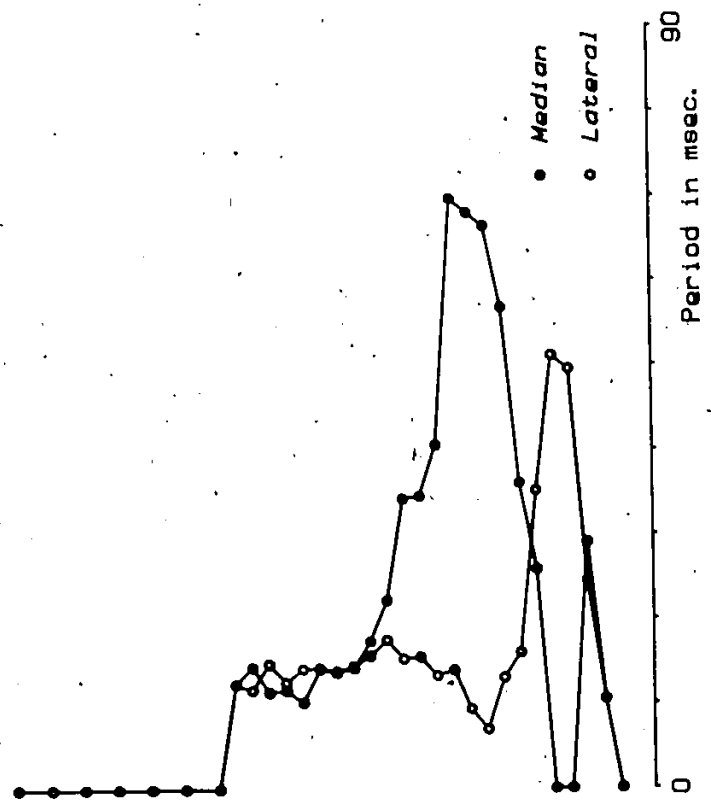
Le site d'implantation de l'électrode médiane était situé dans la commissure des corps quadrijumeaux supérieurs; l'électrode fut descendue jusqu'à la partie ventrale du noyau IPC. Vingt-et-un des trente-et-un sites testés à l'aide de cette électrode se sont avérés positifs. Un comportement d'ASI a pu être induit à partir de la région

13

Figure 52: Efficacité renforçante de la stimulation aux sites médians
et latéraux chez le sujet 825.



825



ventrale de la CG jusqu'au noyau IPC central; deux sites dans la portion ventrale du noyau IPC se sont également avérés positifs.

Le site d'implantation de l'électrode latérale était situé dans la couche profonde du corps quadrijumeau gauche; l'électrode fut descendue jusqu'à la limite inférieure des pédoncules cérébraux. Vingt-trois des trente-et-un sites testés à l'aide de l'électrode latérale se sont avérés positifs. Un comportement d'ASI a pu être induit à partir de la région du noyau mésencéphalique centrale jusqu'aux pédoncules cérébraux.

Le graphique à droite de la figure 52 représente les courbes Θ_0 pour chacune des électrodes. La courbe de l'électrode médiane indique que la stimulation n'était pas renforçante dans la région comprise entre la commissure des corps quadrijumeaux et la partie ventrale de la CG; en effet les sites 0 à 6 se sont avérés négatifs. La stimulation fut renforçante au site 7 où la période correspondant à Θ_0 est égale à 10 msec. Du site 7 au site 14, soit jusqu'à la hauteur des SCP, en-dessous du MLF, la stimulation montre une efficacité renforçante stable et peu élevée. Des le site 15 et jusqu'au site 20, la stimulation devient plus renforçante et atteint son sommet ($\Theta_0 = 69.7$ msec) lorsque l'électrode se situe à la limite latérale du CLi et la région médiane du VTA. Deux sites dans la région ventrale du noyau IPC se sont avérés positifs.

Comme dans le cas de l'électrode médiane, les résultats de l'électrode latérale montrent que les sites 0 à 6 sont négatifs. Le premier site positif fut rencontré au site 7 près du noyau

mésencéphalique central. A partir du site 7 et jusqu'au site 22, soit jusqu'à la limite ventrale de la région rétro-rubrale (retro-rubral field, RR), l'ERS est peu élevée; ainsi, il faut une période de moins de 15 msec pour atteindre le critère. Par contre, lorsque l'électrode pénètre dans la région comprise entre le RR et les pédoncules cérébraux près du VTA, la stimulation devient très renforçante et atteint un sommet dans le centre du lemisque médian ($\Theta_0 = 51.1$ msec). Ensuite, l'ERS diminue rapidement dès que l'électrode pénètre les pédoncules cérébraux.

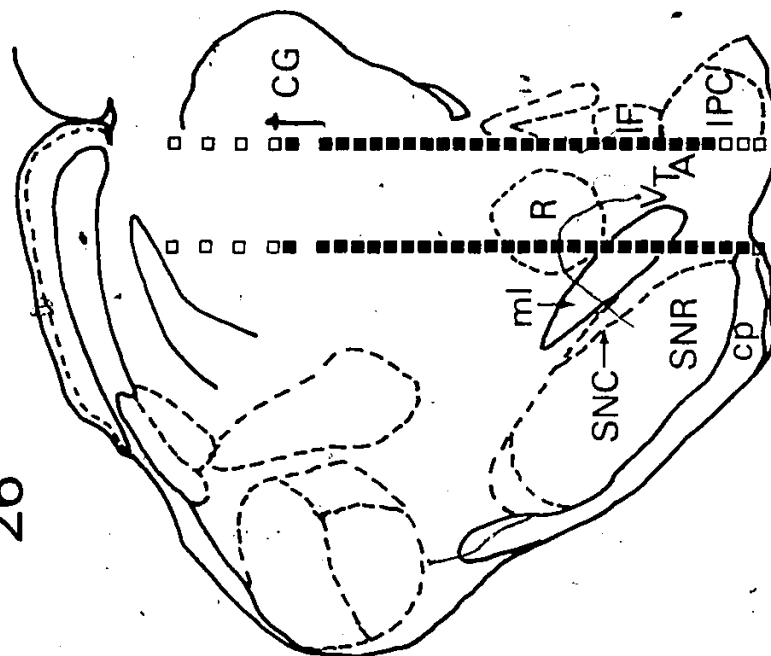
Si l'on compare les résultats des deux électrodes, on constate que le sommet d'ERS est atteint à des niveaux dorso-ventraux différents. Pendant que l'ERS atteint son maximum sur l'électrode médiane, l'ERS est à son minimum sur l'électrode latérale. Inversement, lorsque l'ERS est très élevée sur l'électrode latérale, la stimulation au niveau de l'électrode médiane n'est plus renforçante. Enfin, le maximum d'efficacité est beaucoup plus important dans la région médiane et s'étale sur une plus grande distance.

La figure 53 représente les résultats du sujet 826, porteur d'une électrode mobile double. Les électrodes étaient implantées dans le mésencéphale et étaient distantes de 0.8 mm.

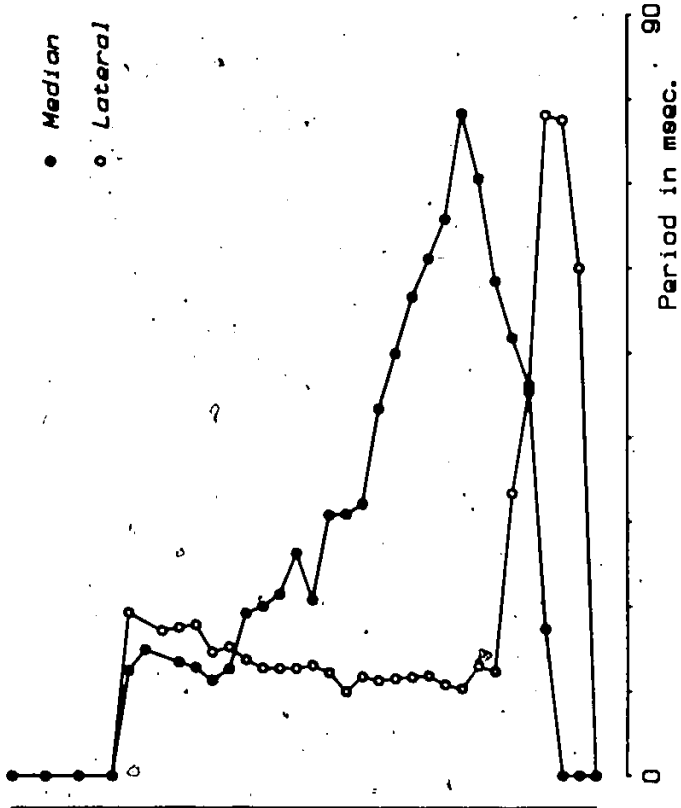
L'électrode médiane était implantée à environ 0.2 mm de la ligne médiane et le site d'implantation était situé dans la commissure des corps quadrijumeau. L'électrode a été descendue par étapes de 0.13 ou 0.26 mm jusqu'à la limite ventrale du noyau IPC. Vingt-cinq des trente-deux sites testés se sont avérés positifs. Ainsi, un

Figure 53: Efficacité renforçante de la stimulation aux sites médians
et latéraux chez le sujet 826.

26



826



comportement d'ASI a pu être induit de la CG, à la hauteur de l'aqueduc de Sylvius, jusqu'au centre du noyau IPC, soit sur une étendue dorso-ventrale de 4.3 mm.

L'électrode latérale était implantée à environ 1.0 mm de la ligne inter-hémisphérique et le site d'implantation était situé dans le corps quadrijumeau gauche. L'électrode a été descendue par étapes de 0.13 à 0.26 mm jusqu'au plancher des pédoncules cérébraux. Ving-sept des trente-deux sites testés se sont avérés positifs. Ainsi, un comportement d'ASI a pu être induit à partir de la région dorsale de la formation réticulée mésencéphalique jusqu'aux pédoncules cérébraux, soit sur une étendue dorso-ventrale de 4.6 mm.

Le graphique à la droite de la figure 53 illustre les courbes Θ_0 pour chacune des électrodes. La courbe de l'électrode médiane montre que le comportement d'ASI n'a pu être induit aux sites 0 à 3, dans la région dorsale de la CG. Le premier site positif se situe dans la CG à la hauteur de l'aqueduc de Sylvius. Du site 4 au site 9, la stimulation montre un effet renforçant peu élevé. En effet, il faut une période de moins de 12 msec pour atteindre le critère. A partir du site 10 et jusqu'au site 23, l'ERS augmente progressivement et atteint un sommet. ($\Theta_0 = 78.3$ msec) lorsque l'électrode pénètre dans le noyau interfasciculaire (IF). L'ERS diminue à nouveau mais demeure élevée jusqu'à ce que l'électrode atteigne le noyau IPC. Enfin dans la région ventrale de ce noyau, la stimulation ne montre aucun effet renforçant.

Les sites 0 à 3 testés à l'aide de l'électrode latérale se sont avérés négatifs. Le premier site positif est rencontré dans la

formation réticulée mésencéphalique. Du site 4 jusqu'à la limite inférieure du lemnisque médian, (site 25) l'ERS est très stable et peu élevée (période entre 12 et 19 msec). Par contre, lorsque l'électrode pénètre dans la région comprise entre le lemnisque médian et les pédoncules cérébraux, la stimulation devient rapidement très renforçante et atteint un sommet ($\Theta_0 = 78.1$ msec) au site 28 situé près de la substance noire réticulaire. Sur une distance de moins de 0.4 mm, soit du site 25 au site 28, la période requise pour atteindre le critère passe de 12.4 à 78.1 msec. Enfin la stimulation perd son efficacité renforçante en pénétrant dans les pédoncules cérébraux.

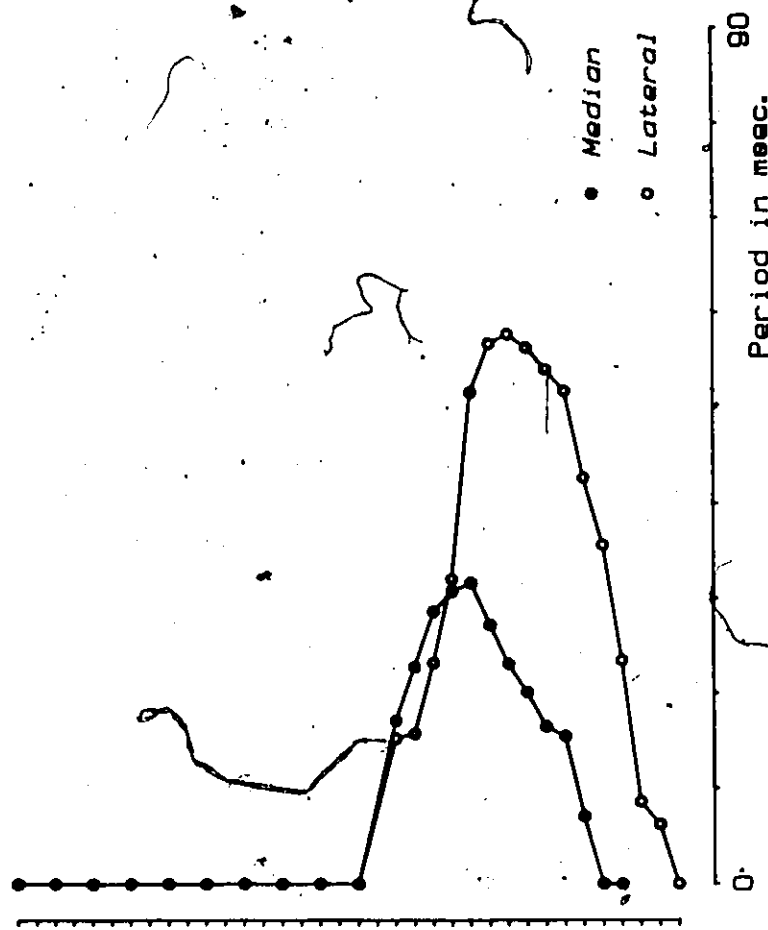
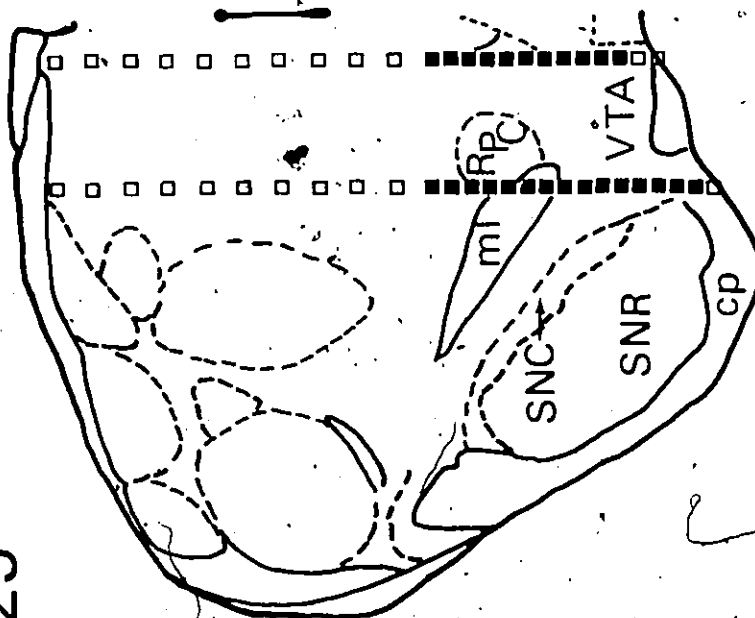
Comme dans le cas du sujet précédent, les deux courbes d'efficacité renforçante sont déphasées. Dans la colonne médiane, le site où l'ERS atteint son sommet correspondant à celui de la colonne latérale où l'ERS est la plus faible. De même, lorsque l'ERS atteint son maximum sur l'électrode latérale, la stimulation n'a plus d'effet renforçant dans la région médiane. Par contre, les maxima d'ERS atteints au niveau de chacune des électrodes sont sensiblement les mêmes.

Les résultats du sujet 824, porteur également d'une électrode double sont présentés sur la figure 54. Les électrodes étaient implantées dans le mésencéphale rostral. L'électrode la plus médiane était située à environ 0.2 mm de la ligne inter-hémisphérique et le site d'implantation localisé dans le corps quadrijumeau. L'électrode a été descendue par étapes de 0.13 ou 0.26 mm jusque dans le plancher du

Figure 54: Efficacité renforçante de la stimulation aux sites médians
et latéraux chez le sujet 824.

824

25



cerveau près du corps mamillaire médian. Onze des vingt-trois sites testés se sont avérés positifs. Un comportement d'ASI a pu être induit de la hauteur du noyau interstitiel de Cajal (site 10) jusqu'à la partie inférieure du VTA (site 20), soit sur une distance dorso-ventrale de 1.3 mm.

L'électrode latérale était localisée à environ 1.0 mm de la ligne médiane et le site d'implantation était situé près du noyau prételectale. L'électrode a été descendue par étapes de 0.13 ou 0.26 mm jusqu'à la frontière des pédoncules cérébraux. Quinze des vingt-six sites testés se sont avérés positifs. Un comportement d'ASI a pu être induit à partir d'une région située à environ 0.26 mm au-dessus du noyau rouge (site 10), jusqu'aux pédoncules cérébraux, sur une distance dorso-ventrale de 1.8 mm.

Les courbes Thêta 0 pour chacune des électrodes sont illustrées sur le graphique à droite de la figure 54. Pour l'électrode médiane, la stimulation s'est avérée non renforçante du site 0 au site 9, soit dans le corps quadrijumeau et la partie latérale de la CG. Le premier site positif est situé à la limite inférieure du noyau de Cajal. A mesure que l'électrode descend, l'ERS augmente pour atteindre son maximum au site 14 (Thêta 0 = 31.6 msec), situé latéralement au raphé linéaris rostralis (RLi). Par la suite, l'ERS diminue progressivement et la stimulation devient non renforçante dans la partie inférieure du VTA.

La stimulation aux sites 0 à 9 de l'électrode latérale s'est également avérée non renforçante. Le premier site positif est situé à environ 0.26 mm au-dessus du noyau rouge. L'ERS augmente ventralement

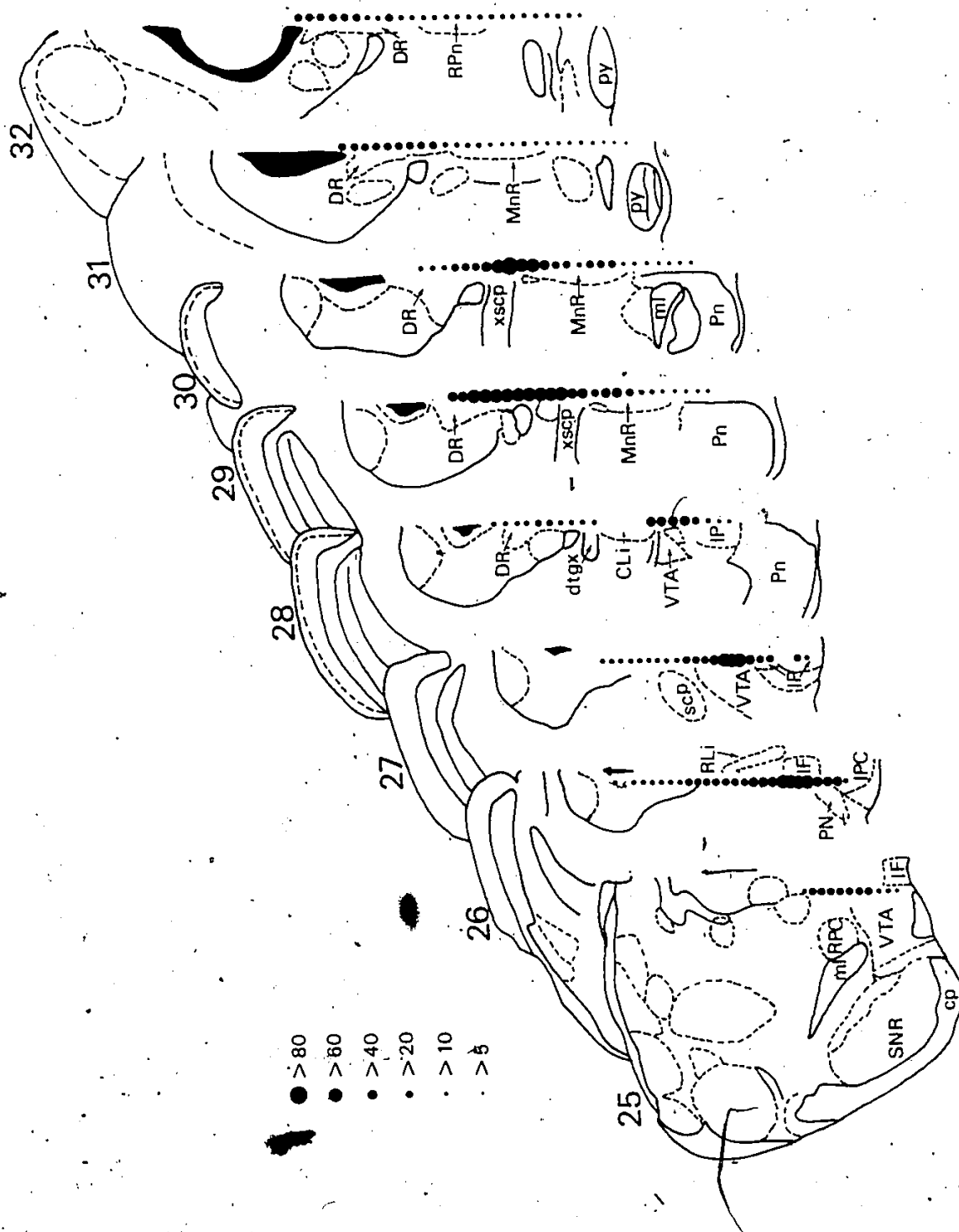
et atteint un sommet ($\Theta 0 = 57.7$ msec) au site 16, à la hauteur de la limite ventrale du lemnisque médian. Lorsque l'électrode pénètre dans le VTA, la stimulation demeure toujours très renforçante mais diminue progressivement pour perdre tout effet renforçant dans les pédoncules cérébraux.

Tout comme pour les deux autres sujets porteurs d'électrodes doubles, les courbes d'ERS accusent un déphasage, cependant moins accentué. En effet, du site 0 au site 13 les deux courbes se chevauchent. A la hauteur du noyau rouge, l'ERS augmente progressivement pour les deux électrodes. Toutefois, le maximum d'efficacité est atteint à un niveau plus ventral pour l'électrode latérale et est beaucoup plus élevé.

Un résumé schématique des données obtenues au moyen des électrodes médianes de l'ensemble des animaux est représentée sur un plan antéro-postérieur à la figure 55. La grosseur des points est fonction de la période des pulsions ($\Theta 0$) selon une échelle à intervalle apparaissant à gauche de la figure. Le numéro au-dessus de chaque coupe indique le plan frontal selon l'atlas de Paxinos et Watson (1982). Enfin, les sites négatifs ont été omis.

L'inspection de cette figure permet de constater qu'il y a dans les régions mésencéphalique et métencéphalique une forte concentration d'éléments nerveux impliqués dans le renforcement intracérébral. Dans le métencéphale caudal, au niveau frontal passant à travers le raphé pontin (planche 32), ces neurones occupent une étendue dorso-ventrale de plus de 4.0 mm, à partir de la région dorso-médiane du raphé dorsal

Figure 55: Représentation schématique sur un plan antéro-postérieur des données topographiques obtenues par l'ensemble des 11 électrodes médianes utilisées dans cette expérience. Voir le texte pour des explications.



jusqu'au corps trapézoïdien. La densité des neurones du renforcement est modérée dans le raphé dorsal et faible dans la région ventrale depuis la hauteur du MLF jusqu'au corps trapézoïdien. Au niveau frontal du tiers caudal du raphé médian (planche 31), la distribution de densité des neurones du renforcement présente peu de variations dorso-ventralement. La densité est modérée dans le raphé dorsal et faible à partir du raphé médian jusqu'au corps trapézoïdien. La région positive occupe une région s'étendant sur une distance dorso-ventrale de plus de 4.0 mm.

Au niveau frontal passant à travers des décussations des SCP (planche 30), le spectre de densité est quelque peu différent des niveaux précédents. La plus forte densité apparaît dans le centre des décussations des SCP alors que dorsalement et ventralement, la densité diminue progressivement. C'est d'ailleurs à ce niveau que l'ERS atteint le sommet le plus élevé par rapport à tous les niveaux antéro-postérieurs étudiés. Dans le raphé dorsal, la densité est légèrement inférieure à ce qu'elle était au niveau des coupes plus postérieures (31 et 32). Par contre dans le raphé médian, la densité est nettement supérieure à celle des régions plus caudales. Enfin, il existe des éléments nerveux du renforcement dans la région ventrale au raphé médian mais en très faible densité.

Au niveau de la planche 29, la densité des neurones du renforcement apparaît très élevée de la région dorso-médian. C'est à ce niveau frontal que l'on retrouve la plus forte concentration

d'éléments nerveux impliquées dans le renforcement. De même, dans le raphé médian, c'est à ce niveau que l'ERS atteint son maximum.

Dans le métencéphale rostral (planche 28), au niveau frontal passant par le CLi, la distribution des éléments nerveux revêt un nouvel aspect. La région du raphé dorsal semble contenir des neurones du renforcement en faible densité alors que le CLi semble en être dépourvu. Le plus fort regroupement se présente ventralement, au niveau des décussations des SCP près du VTA. Cet amoncellement d'éléments nerveux est beaucoup moins important que celui des régions les plus denses des coupes précédentes. Enfin, le noyau IPC présente une faible densité de neurones du renforcement.

Dans le mésencéphale caudal (planche 27), la densité des neurones du renforcement est faible dans la région de la CG. Elle augmente progressivement ventralement pour atteindre un sommet dans le VTA puis diminue rapidement à l'intérieur du IPC. Dans le CG, région ventro-latérale, la densité est faible, elle augmente dramatiquement dans le VTA près du CLi puis diminue rapidement dans le noyau IPC.

Dans la région plus antérieure, au niveau frontale passant par le noyau IF (planche 26), le patron de densité est le même qu'à la coupe précédente. La région ventro-latérale de la CG présente une faible densité de neurones du renforcement. La densité augmente progressivement dans la direction ventrale et atteint son maximum dans la VTA, près du RLi et du noyau IF. La densité des neurones diminue rapidement dans le noyau IPC.

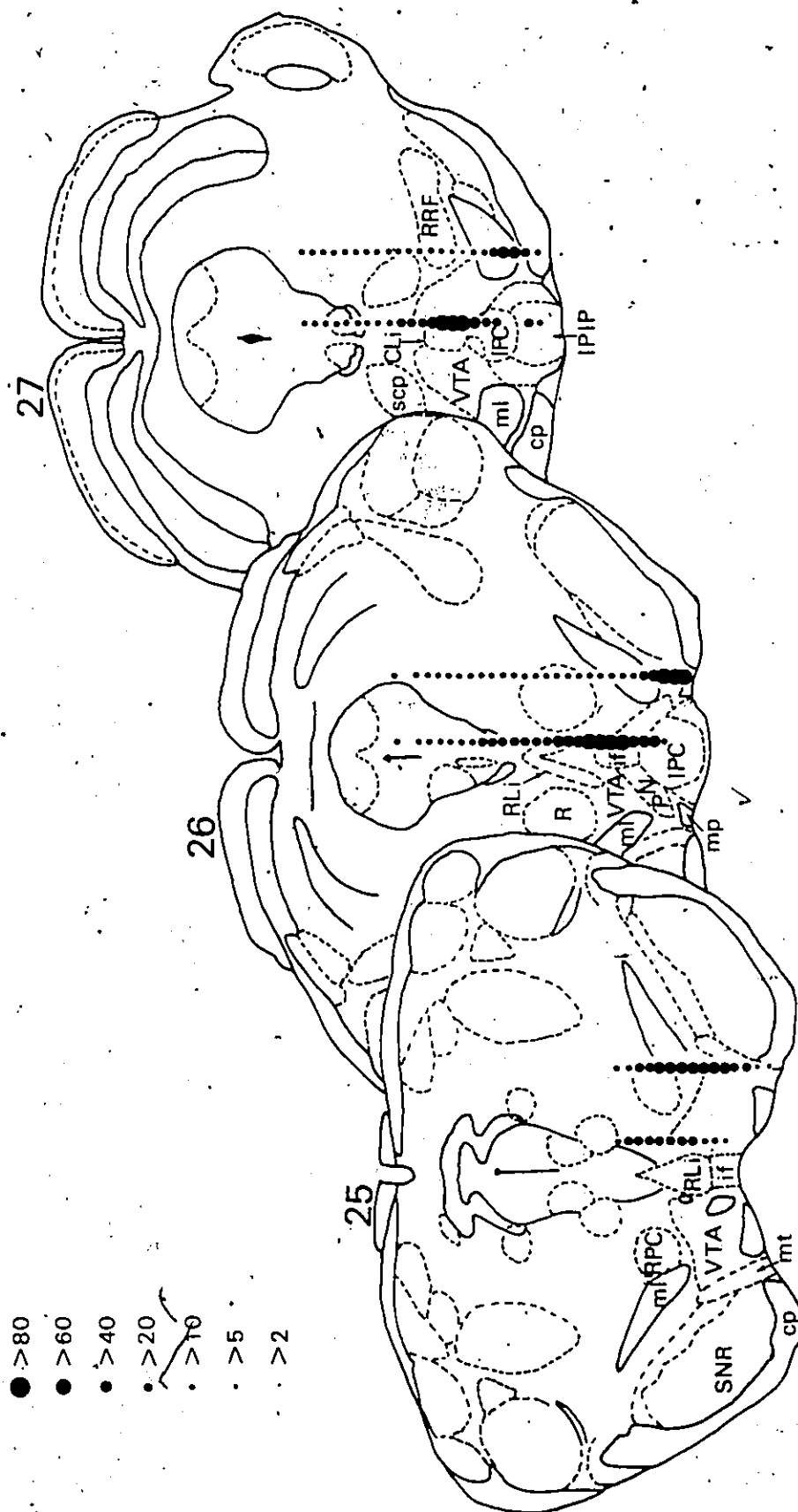
Enfin, dans le mésencéphale plus rostral (planche 25), la région où se concentrent les fibres du renforcement est beaucoup plus restreinte ne s'étendant dorso-ventralement que sur une distance de moins de 1,5 mm. La densité apparaît modérée et uniforme de la région ventrale au noyau de Cajal jusqu'à la région centrale du VTA, près du noyau IF.

La figure 56, reproduit pour le mésencéphale, le spectre de densité des neurones du renforcement obtenu à l'aide des électrodes mobiles doubles. Les données des électrodes médiane de ces trois animaux viennent d'être discutées dans le cadre de la figure 55. Dans le mésencéphale caudal (planche 27), l'électrode latérale a montré qu'il existe des éléments nerveux du renforcement en faible densité dans la formation réticulée. Pour la région latérale comme pour la région plus médiane, la densité des neurones augmente dans la direction ventrale. Le maximum de densité dans la colonne latérale se retrouve plus ventralement et est de moindre importance par rapport à la colonne médiane.

Au niveau de la planche 26, l'électrode latérale montre le même spectre de densité que celle de la coupe précédente. Une faible densité d'éléments nerveux se retrouvent dans la formation réticulée, et le maximum est atteint à un niveau très ventral, entre le noyau paranigral et la substance noire réticulaire. Par rapport à la colonne médiane, la colonne latérale est moins riche en neurones du renforcement.

Dans le mésencéphale rostral (planche 25), la région latérale présente un spectre de densité similaire à celui de la région médiane.

Figure 56: Représentation schématique sur un plan antéro-postérieur des données topographiques obtenues à l'aide des électrodes mobiles doubles. Voir le texte pour des explications.



Contrairement aux coupes précédentes, la densité des fibres est plus importante latéralement. De même, comparativement aux régions latérales plus postérieures, la densité est moins forte, plus uniforme et le sommet se situe à un niveau plus dorsal.

Discussion

L'utilisation conjointe d'électrodes mobiles et d'une méthode de mesure psychophysique a permis d'obtenir une topographie de haute résolution des éléments nerveux mésencéphalo-protubérantiels impliqués dans le renforcement intracérébral. Sur les 376 sites testés dans la région du tronc cérébral, entre le mésencéphale rostral (planche 25), et le métencéphale caudal (planche 32), 294 furent positifs. Aussi, le comportement d'ASI induit au niveau de 181 parmi les 294 sites positifs était accompagné de manifestations motrices limitant l'habileté de l'animal à appuyer sur le levier.

1. Anatomie des éléments nerveux impliqués dans le renforcement intracérébral.

A) Métencéphale.

Dans le métencéphale caudal (planche 32), un comportement d'ASI a été mis en évidence par stimulation d'une colonne médiane s'étendant dorso-ventralement du plancher de l'aqueduc de Sylvius jusqu'au corps

trapézoïdien. C'est dans le raphé dorsal que la densité des neurones du renforcement semble la plus élevée. La densité diminue lorsque l'électrode sort du raphé dorsal et pénètre dans le raphé pontin. Selon les travaux de Fouriezos (1981), des pulsions cathodales, rectangulaires, d'une durée de 0.1 msec et d'une intensité de 200 μ A peuvent exciter des fibres du renforcement situées à moins de 0.3 mm de l'électrode. Sur la colonne médiane, on peut donc situer la frontière ventrale juste à la limite dorsale du corps trapézoïdien. Les résultats du sujet 835 indiquent qu'à 0.4 mm de la ligne médiane, la frontière ventrale se situe à environ 0.3 mm dorsalement au lemnisque médian. La frontière dorsale est difficilement identifiable puisque le site d'implantation s'est avéré positif. Toutefois, la progression de l'ERS suggère qu'elle se situe près du plancher de l'aqueduc de Sylvius.

Ces résultats entrent en contradiction avec ceux de Simon et coll. (1975). En effet, ces auteurs ont rapporté des sites positifs uniquement dans le cas de la région du raphé dorsal et de la substance grise centrale. Tous les sites qu'ils ont testés dans le raphé pontin et le noyau du tegmentum dorsal se sont avérés négatifs. Deux facteurs peuvent expliquer ces divergences. Le premier est le type de paramètres de stimulation utilisé. En effet, Simon et coll. ont employé en courant sinusoidal maximum de 100 μ A avec une fréquence de 100 Hz et ont mesuré le maximum d'appuis par trente minutes. Il est possible que la force de ces paramètres n'ait pas été suffisante pour induire un comportement d'ASI.

Le second facteur est le phénomène d'entraînement. Dans notre expérience, lorsque des test étaient effectués dans le raphé pontin, les animaux étaient fort bien entraînés à s'autostimuler puisque les quelques dix sites précédents avaient été positifs. Ce n'est pas le cas dans l'étude de Simon et coll. (1975) qui ont utilisé des électrodes fixes. Nous avons également observé pour tous les sites, que le comportement d'ASI du raphé pontin était accompagné de manifestations motrices caractérisées par des mouvements de la tête, des pattes avants et des oreilles. Ce genre d'interférence peut rendre le façonnement difficile et conduire rapidement l'expérimentateur vers des conclusions négatives. Le facteur d'entraînement ne peut toutefois expliquer l'opposition des résultats concernant le noyau du tegmentum dorsal. En effet, dans notre expérience, le comportement d'ASI a été obtenu au cours de la période de façonnement, dès le site d'implantation.

Au niveau de la coupe 31 (0.5 mm plus rostralement), des sites positifs situés entre l'aqueduc de Sylvius et le corps trapézoïdien ont également été mis en évidence. Les résultats sont fort similaires à ceux obtenus à la planche 32 (sujets 816 et 835), à l'exception que la densité des fibres est plus élevée dans la région du raphé dorsal. La frontière ventrale se situe au même niveau qu'à la planche 32, à la limite dorsale du corps trapézoïdien. La distribution dorso-ventrale de la densité des neurones est également identique à celle à la planche 32; l'ERS diminue dès que l'électrode sort du raphé dorsal et pénètre dans le raphé médian.

Au cours de la recension des écrits, il a été fait mention de divergences quant à la présence ou non d'un comportement d'ASI dans le raphé médian. En effet, Routtenberg et Malsbury (1969) ainsi que Graeff et Silveira-Filho (1978) ont rapporté des résultats négatifs. Pourtant, plusieurs études (voir figure 3) ont mis en évidence l'effet renforçant de la stimulation du raphé médian et les résultats de la présente expérience viennent le confirmer. La stimulation s'est avérée renforçante à tous les niveaux frontaux et dorso-ventraux de cette structure. La densité des neurones du renforcement s'est révélée plus importante dans la région dorsale de la portion la plus antérieure du raphé médian. L'hypothèse que le renforcement obtenu par stimulation du raphé médian soit dû à l'activation d'éléments nerveux entourant cette structure semble peu probable. En effet, la comparaison des résultats des sujets 778 et 822 (figure 50) montre que l'ERS est deux fois plus élevée lorsque l'électrode est dans le centre du raphé médian. Si l'on tient compte de la diffusion du courant (approximativement 0.3 mm), il semble à l'inverse plus probable que l'ERS de la région latérale soit due à la stimulation des neurones du raphé médian.

L'objectif de Routtenberg et Malsbury (1969) était la mise en évidence des centres importants d'ASI (les plus riches en cellules nerveuse du renforcement). Pour cette raison, les auteurs ont choisi d'utiliser une fréquence modérée (60 Hz) et une intensité de courant peu élevée (25 μ A sinusoïdal). Bien que les paramètres de stimulation utilisés dans la présente expérience et ceux utilisés par Routtenberg et Malsbury ne soient pas facilement comparables, leurs résultats

negatifs sont aisement explicables. En effet, nous avons montré que dans la région caudale du raphé médian, il fallait un nombre élevé de pulsions (période petite) pour induire le comportement d'ASI. De plus, ce comportement était affecté par des interférences motrices et par un phénomène d'inhibition comportementale post-stimulation à 17 des 23 sites testés. Ce genre de manifestation nous l'avons souligné, nuit certainement à la procédure de façonnement et conduit rapidement l'expérimentateur vers des conclusions négatives. Le fait que nos animaux aient été très bien entraînés lors des tests effectués dans le raphé médian (les 10 ou 15 sites précédents étaient toujours positifs) a sûrement contribué à la mise en évidence d'un aussi grand nombre de sites positifs.

En conclusion, nos résultats viennent appuyer les travaux montrant l'existence d'un comportement d'ASI du raphé médian et suggèrent que des déficiences méthodologiques sont à l'origine des résultats négatifs rapportés par d'autres chercheurs.

Dans la région mi-rostrale du métencéphale (planche 29 et 30), il existe également une colonne de sites positifs s'étendant du raphé dorsal jusqu'aux noyaux pontins. La frontière dorsale se situe dans la région ventrale à l'aqueduc de Sylvius, au niveau du tiers supérieur du raphé dorsal. Les résultats du sujet 778 montrent pour la planche 29, que la frontière inférieure se situe dans la région ventrale des noyaux pontins. Cette frontière est confirmée par les résultats du sujet 822 dont l'électrode était située à 0.3 mm de la ligne inter-hémisphérique. La densité des neurones dans le raphé dorsal, est considérablement plus

élevée en comparaison avec le niveau frontal de la planche 31 (sujet 815). Ces résultats viennent donc appuyer les conclusions de plusieurs travaux antérieurs (voir figure 3) et confirmer que la région du raphé dorsal et du raphé médian sont riches en éléments nerveux impliqués dans le renforcement intracérébral. La forte densité des neurones dans le raphé dorsal est probablement à l'origine du consensus des résultats de plusieurs études concernant la présence d'un comportement d'ASI. En effet, même en utilisant des paramètres fixes peu élevés, il est possible d'obtenir des résultats positifs.

Dans le métencéphale rostral, au niveau frontal passant par le CLi (planche 28), la topographie des neurones du renforcement change soudainement. A cet endroit, il existe une colonne de sites positifs entre l'aqueduc de Sylvius et la limite dorsale du CLi puis entre la limite ventrale du CLi et la portion inférieure du noyau interpedonculaire. Dès que l'électrode atteint le CLi, l'ERS devient nulle et fait place à des réactions aversives très prononcées, caractérisées par des sauts répétés et des vocalisations. Ces réactions étaient tellement intenses qu'à certaines reprises l'animal s'est blessé en tentant de fuir. Toutefois, à ces périodes très élevées (supérieures à 40 msec) l'animal montrait une réaction ambivalente (approche-évitement). Il s'approchait du levier, faisait un appui puis reculait vivement et restait en état de catatonie pendant quelques minutes. Ces manifestations comportementales suggèrent qu'il y avait une part renforçante dans la stimulation mais que cet effet était combattu par l'effet aversif. Les mesures M50 et Thêta 0 semblent

impuissante pour contrer l'effet de ce genre d'interférence. Lorsque l'électrode eût traversé le CLi et atteint la limite des décussations des SCP et du VTA, la stimulation redevient renforçante. En tenant compte de la diffusion du courant, on peut situer la frontière ventrale au centre du noyau interpédunculaire. La présence d'un comportement d'ASI dans la région ventrale au noyau CLi contredit les résultats de Corbett et Wise (1980). Ces derniers en utilisant des électrodes mobiles et un courant sinusoïdal maximum de 50 μ A avec une fréquence de 60 Hz ont rapporté des résultats négatifs. Il est possible que ces paramètres aient été inadéquats, bien que nos résultats aient montré qu'il faut pour les sites situés entre le RIC et le noyau interpédunculaire un nombre de pulsions/salve peu élevé pour induire le comportement. Dans ces conditions, le phénomène d'entraînement pourrait expliquer cette divergence: En effet, notre sujet était habitué à s'autostimuler puisque plusieurs des sites précédents avaient été positifs.

B) Mésencéphale.

Dans le mésencéphale, l'emploi d'électrodes mobiles doubles a permis d'établir la topographie des neurones du renforcement jusqu'à environ 1.0 mm de la ligne inter-hémisphérique. Au niveau du mésencéphale caudal, les neurones du renforcement occupent une région s'étendant sur plus de 3.0 mm, à partir de la région ventrale de la substance grise centrale jusqu'à environ 0.2 mm de la base du cerveau.

La frontière dorsale se situe au même niveau sur les deux électrodes, l'une dans la substance grise centrale et l'autre dans la formation réticulée. Au niveau médian, la frontière ventrale se situe dans la région du noyau interpédonculaire; cette frontière est mal définie puisque deux sites négatifs viennent s'intercaler entre des sites positifs. Toutefois dans ce noyau, l'ERS est bien inférieure à celle obtenue dans le VTA. Plus latéralement, la frontière inférieure se situe à la jonction du lemnisque médian et des pédoncules cérébraux. Sur les deux électrodes, le sommet de densité coïncide avec la région du VTA. Ces résultats correspondent de près avec ceux de Corbett et Wise (1980) et Schmitt et coll. (1974). En effet, ces deux études ont montré la présence d'une colonne de sites positifs sur la ligne médiane et à environ 0.5 mm latéralement. De plus Corbett et Wise (1980) ont montré que les seuils de courant les plus bas se retrouvent dans la région immédiatement dorsale au noyau interpédonculaire et plus latéralement, à la limite dorsale des pédoncules cérébraux. Toutefois, nos résultats obtenus sur l'électrode latérale, dans la région de la formation réticulée sont en opposition avec ceux de Corbett et Wise (1980). Ces derniers n'ont rapporté que des sites négatifs pour la région dorsalement au lemnisque médian. Nos résultats positifs dans la formation réticulée ne peuvent s'expliquer par une diffusion du courant dans le voisinage de l'électrode médiane pour les raisons suivantes. Premièrement, notre courant ne diffuse pas plus que 0.3 mm (Fouriez, 1981) et les deux électrodes étaient distantes de plus de 0.8 mm. Deuxièmement, les formes des courbes d'ERS des électrodes latérale et

médiane ne montrent pas le parallélisme attendu par l'hypothèse de la diffusion du courant. En fait, pour deux sujets, lorsque l'ERS est à son maximum sur l'électrode latérale, elle est nulle sur l'électrode médiane. Les résultats obtenus dans la formation réticulée reflètent donc la présence dans cette région d'éléments nerveux impliqués dans le renforcement intracérébral. Enfin, des résultats positifs ont déjà été rapportés par Glickman (1960) dans cette région mésencéphalique latérale.

Dans la région mi-rostrale du mésencéphale (planche 26), la densité des fibres de renforcement est sensiblement identique à celle retrouvée dans le mésencéphale caudal (planche 27). De même, les limites dorsale et ventrale se situent à la même hauteur. Sur la colonne médiane aussi bien que latérale, les sites les plus denses correspondent à la région du VTA. La présence d'un comportement d'ASI dans la région mésencéphalique de la substance grise centrale (CG) contredit les résultats de Lieberman et coll. (1973). En effet, ces derniers ont rapporté que la stimulation de la CG était renforçante uniquement dans la région caudale du métencéphale. Cependant, certains travaux ont démontré la présence d'un comportement d'ASI dans les régions rostrales de la CG (voir figure 1 et 2) et les résultats de cette expérience viennent les confirmer. Cinquante pour cent (16 sur 32) des sites testés dans la CG mésencéphalique se sont avérés positifs. Le nombre de pulsions requis pour induire le comportement d'ASI devait dans la majorité des cas, être très élevé (> 40 pulsions/salve) et le comportement d'ASI était accompagné de

manifestations motrices légères. Il convient de rappeler que dans la région métencéphalique de la CG, 26 des 27 sites testés se sont avérés positifs, toutefois les électrodes étaient situées dans la région médiane, dans le centre du raphé dorsal.

La région rostrale de la CG s'est donc avérée pauvre en neurones du renforcement et par conséquent des paramètres de stimulation élevés étaient nécessaires pour y induire un comportement d'ASI. Liebman et coll. (1973) ont utilisé une fréquence fixe de 60 Hz et varié l'intensité du courant (sinusoidal) jusqu'à un maximum de 60 μ A. Pour les raisons expliquées précédemment, il est probable que ces paramètres aient été inadéquats pour mettre en évidence un comportement d'ASI dans cette région de la CG. Cette hypothèse est appuyée par les résultats de Corbett et Wise (1980) qui ont utilisé des paramètres identiques (60 Hz, courant sinusoidal, maximum de 50 μ A); en effet, ils ont rapporté dans le CG mésencéphalique, 1 seul site positif sur 5. Par contre, Schmitt et coll. (1974) en utilisant des paramètres beaucoup plus élevés (100 Hz, pulsions cathodales de 1 msec et maximum de 300 μ A) ont montré l'existence d'une colonne de sites positifs s'étendant dorso-ventralement de l'aqueduc de Sylvius jusqu'au noyau interpedonculaire. Ces résultats sont en accord avec ceux de la présente expérience et viennent renforcer l'hypothèse voulant que les résultats négatifs soient dus à l'usage de paramètres inadéquats de stimulation. Les sites négatifs obtenus dans la présente expérience sont situés principalement dans le mésencéphale rostral et la région dorsale de la CG au niveau du mésencéphale caudal. Cooper et Taylor

(1967) ainsi que Glickman (1960) ont cependant rapporté quelques sites positifs dans ces régions de la CG. Nos résultats contraires sont peut-être attribuables à la période de façonnement. Contrairement au cas du raphé médian, lors du test des premiers sites dans la CG, les animaux n'étaient pas entraînés à s'autostimuler. La période de façonnement de deux heures avec des paramètres variables (fréquence maximum de 200 hz et intensité maximum de 600 μ A) peut par conséquent ne pas avoir été suffisante. Cette explication est renforcée par les observations de Cooper et Taylor (1962) et Corbett et Wise (1979) qu'une période de façonnement de plusieurs jours est requise pour mettre en évidence un comportement d'ASI dans certaines régions du tronc cérébral. Toutefois, dans le métencéphale, pour 5 électrodes sur 7 (780, 778, 815, 816, et 835), le premier site testé dans la CG s'est avéré positif et pour trois de ces électrodes, il s'agissait du site d'implantation. Enfin, nous avons observé dans la CG mésencéphalique, tel que Liebman et al. (1973) l'ont rapporté, des réactions aversives évidentes caractérisées par un comportement de fuite suivi de catatonie. Il est possible que dans certains cas, ces effets aversifs aient surpassé les effets renforçants de la stimulation.

En conclusion, il demeure probable que certains résultats négatifs rapportés par Liebman et coll. (1973) soient dus à l'usage de paramètres de stimulation inadéquats. En effet, la CG mésencéphalique comme le démontrent les résultats de cette expérience n'est pas totalement dépourvue d'éléments nerveux impliqués dans le renforcement intracérébral.

Dans le mésencéphale rostral (planche 25), la région regroupant les neurones du renforcement est beaucoup plus limitée dorso-ventralement comparée aux niveaux plus postérieurs. Près de la ligne médiane, la frontière dorsale coïncide avec le noyau de Cajal et la limite ventrale est située dans la région inférieure du VTA à la hauteur du noyau interfasciculaire. A environ 1 mm latéralement, la frontière dorsale est située au-dessus du noyau rouge et la limite ventrale près de la pointe médiane des pédoncules cérébraux. Ces résultats sont en majeure partie en accord avec ceux de Corbett et Wise (1980). Leurs résultats, comme ceux de la présente expérience, indiquent que la densité des neurones est supérieure dans la région latérale par rapport à la région médiane et augmente dans le sens dorso-ventral pour atteindre un maximum dans le VTA. Enfin comme nous l'avons souligné précédemment, les résultats négatifs concernant le CG peuvent être causés par le manque d'entraînement.

Il existe donc dans la région comprise entre le métencéphale caudal et le mésencéphale rostral, un important contingent d'éléments nerveux impliqués dans le renforcement intracérébral. Ces éléments ne semblent pas constituer un faisceau de fibres ou un noyau pouvant être identifié à une structure déjà connue; au contraire ils apparaissent plutôt très diffus, s'étendant parfois sur plus de 4.0 mm dorso-ventralement et sur au moins 1.0 mm latéralement. Dans le métencéphale, les sites les plus denses sont: le raphé dorsale, les décussations des SCP et la portion dorsale du raphé médian; dans le mésencéphale, les régions les plus denses coïncident avec le VTA et le

noyau interfasciculaire. Dans le sens rostro-caudal, les sites les plus denses suivent le VTA et rejoignent, à la jonction mésencéphalo-protubérentielle, les décussations des SCP pour ensuite suivre leur parcours jusqu'au raphé dorsal. La diminution de la densité des neurones dans la région caudale du raphé dorsal peut suggérer qu'une partie des neurones s'écarte latéralement et continue à suivre les SCP. Cette hypothèse est renforcée par les travaux de Corbett et Wise (1980), Huang et Routtenberg (1971), Routtenberg et Malsbury (1969) montrant l'existence d'un comportement d'ASI dans la région des SCP, au niveau du métencéphale caudal.

2. Considérations méthodologiques

A) M50 versus Thêta 0.

Les résultats de la première expérience ont montré que les mesures M50 et Thêta 0 permettent de minimiser les effets de distorsions de l'ERS dus aux interférences motrices. La mesure Thêta 0 s'est toutefois avérée légèrement plus fiable (c'est-à-dire plus indépendante des interférences) que la mesure M50. En générale, les deux mesures ont permis d'obtenir dans la plupart des cas des résultats similaires, Thêta 0 montrant cependant une meilleure différenciation entre les sites. Cette dernière observation s'applique tout particulièrement dans le cas du sujet 780, aux sites localisés dans la région de la substance grise centrale. En effet, la courbe Thêta 0 a montré une

différenciation évidente entre les sites 0 à 9 alors que la courbe M50 y a montré des variations plus discrètes (figure 51). L'observation du comportement d'ASI aux sites 1 à 6 a révélé la présence d'interférences motrices. Une distorsion des courbes F/C due à ces interférences a été confirmée par l'étude de la régression linéaire. En effet, les valeurs du pont d'intersection (R_0) sur l'axe négatif du comportement pour les sites 1 à 6 sont très élevées et supérieures à - 40.0 (voir tableau III). Par contre, les valeurs de R_0 pour les sites 8 et 9 où le comportement d'ASI semblait dépourvu d'interférences motrices, sont respectivement -120.37 et -171.02. Les interférences motrices ont donc entraîné une dépression marquée de la pente de ces courbes 1 à 6 par rapport à celle des courbes des sites 8 et 9. Toutefois, le niveau de plafonnement s'avère passablement identique pour toutes les courbes. Cette situation ressemble un peu à la condition d'interférences modérées étudiée lors de la première expérience. On a observé à cette condition que les interférences entraînaient une diminution modérée du niveau de plafonnement accompagné d'une dépression de la pente de la courbe F/C. Etant donné que la diminution de la performance n'était pas proportionnelle sur l'ensemble de la courbe, le nombre de pulsions requis à M50 a subi une légère augmentation par rapport à la condition contrôle. Il est donc possible que ces corrections inappropriées soient responsables du faible niveau de discrimination obtenu à l'aide de M50 entre les sites 1 à 9.

Lors de l'étude de topographie, on a pu également observer des effets de distorsions des courbes F/C identiques à celles rencontrées à

Tableau III

Résumé des valeurs de l'intersection de la ligne de régression des courbes F/C sur l'axe négatif du comportement (Ro) et de la performance maximum aux sites 1 à 9 du sujet 780

Sites	Maximum	Ro
1	50.25	-34.85
2	59.33	-22.99
3	43.67	-22.33
4	48.25	-37.99
5	57.25	-28.77
6	47.00	-35.67
7	47.25	-78.94
8	49.75	-120.37
9	46.75	-171.02

la condition d'interférences faibles à la première expérience. En effet, il arrivait que les interférences motrices entraînent une dépression du niveau de plafonnement de la courbe F/C sans pour autant en affecter la pente. C'est le cas par exemple, des courbes 15 à 20 du sujet 764 (figure 26). Le niveau de plafonnement de ces courbes est nettement déprimé par rapport à celui de la courbe du site 4 située au même niveau sur l'axe des abscisses. Si on détermine la valeur de R_0 pour chacune des courbes 15 à 20 et on la compare à celle du site 4, on constate qu'il y a peu de différences (tableau IV). Ainsi les interférences motrices observées aux sites 15 à 20 ont déprimé sélectivement le plafond des courbes F/C. Or dans cette condition, la mesure M50 entraîne une surévaluation de l'ERS. Toutefois, les erreurs de mesure observées au cours de la première expérience se sont avérées très faibles autant pour M50 que pour $\Theta 0$. C'est probablement pour cette raison que les courbes M50 et $\Theta 0$ du sujet 764 sont presque identiques.

Enfin, la comparaison des résultats des sujets 761 et 821 témoigne de la précision des mesures obtenues à l'aide du critère $\Theta 0$. L'électrode du sujet 821 était implantée à environ 0.3 mm latéralement par rapport à l'électrode du sujet 764 et au même plan frontal. On constate que les résultats sont presque identiques; les courbes se chevauchent et présentent les mêmes variations. C'est également le cas pour les résultats des sujets 778 et 822. Bien que leurs courbes respectives ($\Theta 0$) sont décalées sur l'axe des abscisses, elles présentent des variations fort similaires suggérant ainsi le même

Tableau IV

Résumé des valeurs de l'intersection de la ligne de régression des courbes F/C sur l'axe négatif du comportement et de la performance maximum aux sites 4 et 15 à 20 du sujet 764.

Sites	Maximum	Ro
4	71.50	-229.57
15	50.67	-233.79
16	48.25	-185.96
17	43.50	-210.35
18	44.50	-212.20
19	37.67	-213.96
20	38.75	-204.59

patron de densité des neurones du renforcement. Enfin, en ce qui concerne les sujets 816 et 835 dont l'électrode était également située au même plan frontal, les deux courbes se chevauchent pour la plupart des sites.

En conclusion l'utilisation d'électrodes mobiles combinées à l'usage d'une méthode psychophysique a permis d'obtenir une topographie fiable et de haute résolution des éléments nerveux de la région mésencéphalo-protubérantielle responsables du comportement d'ASI.

Chapitre IV

PROPRIETES NEURONALES ET TECHNIQUES PERMETTANT DE LES IDENTIFIER

Introduction

Dans la première section de ce travail, nous avons étudié la topographie des éléments nerveux mésencéphalo-protubérantiels responsables du renforcement intracérébral. La seconde étape consistera en l'identification de certaines caractéristiques d'excitabilité (périodes réfractaires) de ces éléments nerveux. Il est en effet possible de caractériser les neurones selon leurs propriétés d'excitabilité. Le seuil de naissance du potentiel d'action, la durée des périodes réfractaires et la vitesse de propagation de l'influx nerveux sont en effet en corrélation entre eux et avec certains aspects morphologiques du neurone tels sa myélinisation et le diamètre de l'axone.

Nous décrirons dans les pages qui vont suivre quelques propriétés d'excitabilité des éléments nerveux ainsi que les techniques permettant de les identifier.

1. Cycle d'excitabilité des fibres nerveuses.

Les travaux classiques effectués au début du siècle sur les éléments nerveux périphériques ont permis de mettre en évidence

diverses propriétés fonctionnelles des fibres nerveuses (voir Erländer & Gasser, 1937, pour une revue). En effet, il a été démontré que le seuil de naissance du potentiel d'action est en relation inverse avec le diamètre de l'axone et que les axones myélinisés possèdent un seuil d'excitabilité inférieur à celui des fibres non-myélinisées. Ces travaux ont également permis de mettre en évidence certaines caractéristiques du cycle d'excitabilité de l'axone. Par exemple, immédiatement après le déclenchement d'un potentiel d'action, l'axone est réfractaire à toute nouvelle stimulation, c'est la période réfractaire absolue (PRA). A la fin de la PRA, l'axone est réexcitable mais son seuil de PA est nettement supérieur à celui à l'état de repos, c'est la période réfractaire relative (PRR). Enfin, l'axone passe ensuite par des phases d'hyper- et d'hypoexcitabilité, respectivement nommées, période supernormale (PSPN) et période sous-normale (PSN). Il fut démontré que la durée des PRA est en relation inverse avec le seuil d'excitabilité et le diamètre de l'axone. De plus, la durée de la PRA des axones myélinisés est plus courte que celle des axones non-myélinisés. Enfin, la vitesse de propagation de l'influx nerveux est en relation directe avec le diamètre de l'axone et en relation inverse avec la durée de la PRA. Par exemple, chez les éléments nerveux périphériques du mammifère, Hursch (1939) a rapporté que la vitesse de conduction (exprimée en mètres/seconde) est égale à environ 6 fois le diamètre de l'axone en microns.

Bien que ces relations concernent les éléments nerveux périphériques, des travaux plus récents permettent de croire que ces

relations existent pour les neurones du système nerveux central (voir Waxman & Swadlow, 1977). A ce sujet, Patton (1965) a résumé sa pensée comme suit:

"Despite the lack of systematic observations such as we have on peripheral fiber, it may be said in conclusion that nerve fibers in the central nervous system have the same properties of conduction as do peripheral nerve fibers. Scattered data on refractory period, the diameter-velocity relation, the velocity-threshold relation and the velocity-spike relation of fibers in the central nervous system indicate that their properties do not vary greatly from those of peripheral fibers."

Il semble donc possible de caractériser les éléments nerveux responsables du renforcement intracérébral en identifiant leurs propriétés d'excitabilité.

2. Techniques permettant d'identifier le cycle d'excitabilité des cellules nerveuses.

A) Enregistrement intracérébral unitaire.

Cette technique est aujourd'hui la plus fréquemment utilisée pour identifier certaines propriétés d'excitabilité des neurones du système nerveux central. Elle consiste à stimuler un faisceau d'axones et à enregistrer les réponses individuelles antidromiques au moyen de microélectrodes implantées au niveau des corps cellulaires. Les électrodes sont introduites dans le cerveau d'un animal sous anesthésie générale. Des stimulations répétitives sont ensuite administrées à

l'électrode de stimulation et l'électrode d'enregistrement est descendue jusqu'à ce qu'une réponse soit détectée. Connaissant la distance séparant les deux électrodes, on calcule la vitesse de conduction en divisant la distance en millimètres par la latence de la réponse en millisecondes; on obtient ainsi la vitesse en mètres par seconde. Il est également possible de déterminer au moyen de cette technique, la durée des périodes réfractaires; il s'agit d'appliquer la méthode de double choc développée par Helmholtz en 1854. La procédure consiste à administrer deux pulsions consécutives, la première appelée C (conditionnante) et la seconde T (test). Si les deux pulsions sont présentées à un intervalle assez grand, elles déclencheront chacune un potentiel d'action. Par contre, si on rapproche progressivement la pulsion T de la pulsion C, on observe qu'il y a un intervalle C-T critique en deça duquel la fibre ne répond plus à la pulsion T. Toutefois, si un potentiel d'action peut être induit en augmentant l'intensité de la pulsion T, cela signifie que le neurone est en état réfractaire relatif (PRR); par contre l'absence de réponse même à une intensité très élevée signifie que le neurone est en état réfractaire absolu (PRA).

Serait-il possible, au moyen de cette technique, de déterminer la vitesse de conduction et la durée des périodes réfractaires des neurones responsables du comportement d'ASI? Il s'agirait de stimuler les fibres nerveuses au moyen de la même électrode utilisée pour induire le comportement d'ASI et d'enregistrer leurs réponses en introduisant une électrode d'enregistrement au niveau des corps

cellulaires d'origine. Toutefois, étant donné que l'électrode de stimulation active très probablement des neurones non impliqués dans le comportement d'ASI, il est impossible de savoir si les réponses enregistrées appartiennent à des neurones responsables de ce comportement. Cette procédure comporte donc un désavantage important et ne semble pas très utile pour atteindre notre objectif.

B) Méthode comportementale.

Grâce aux travaux de Deutsch (1964) qui eut l'idée d'appliquer à l'étude du comportement la méthode classique de double choc, il est possible de mesurer la durée des périodes réfractaires des neurones responsables d'une manifestation comportementale. Deutsch utilisa des salves comprenant des paires de pulsions cathodales (durée de la pulsion: 100 μ sec), d'intensité et de fréquence constantes. La première pulsion de chaque paire était appelée C (conditionnante) et la seconde T (test). Lorsque l'intervalle C-T est assez grand, toutes les pulsions contribuent à l'induction du comportement. Toutefois, en rapprochant progressivement les pulsions T des pulsions C, on constate qu'il y a un intervalle C-T critique en deçà duquel on observe une chute progressive du comportement. Cette chute est due au fait que les pulsions T arrivent pendant les périodes réfractaires des neurones, devenant ainsi inefficaces à induire des PA. Cet intervalle correspond à la durée des périodes réfractaires des neurones responsables du comportement étudié.

L'applicabilité de la méthode proposée par Deutsch repose sur le postulat que le comportement est en relation linéaire avec la force de la stimulation. Or, Yeomans (1975) a démontré que les mesures de la durée des périodes réfractaires effectuées à l'aide de la méthode de Deutsch étaient conditionnées par le choix arbitraire des paramètres de stimulation. Les erreurs de mesure étaient dues aux phénomènes de plancher et de plafond que l'on retrouve sur les courbes F/C. Afin de résoudre ce problème, Yeomans proposa d'utiliser conjointement la méthode de mesure psychophysique avec la méthode de double choc. Ainsi, au lieu de mesurer directement la performance comportementale, il suggéra de mesurer les variations requises du nombre de paires de pulsions en fonction de l'intervalle C-T afin de maintenir un niveau constant de comportement. Yeomans a proposé la formule suivante afin de calculer l'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T.

$$E = \frac{\text{Nombre de pulsions C à la condition SP}}{\text{Nombre de pulsions C à la condition C - T}} - 1$$

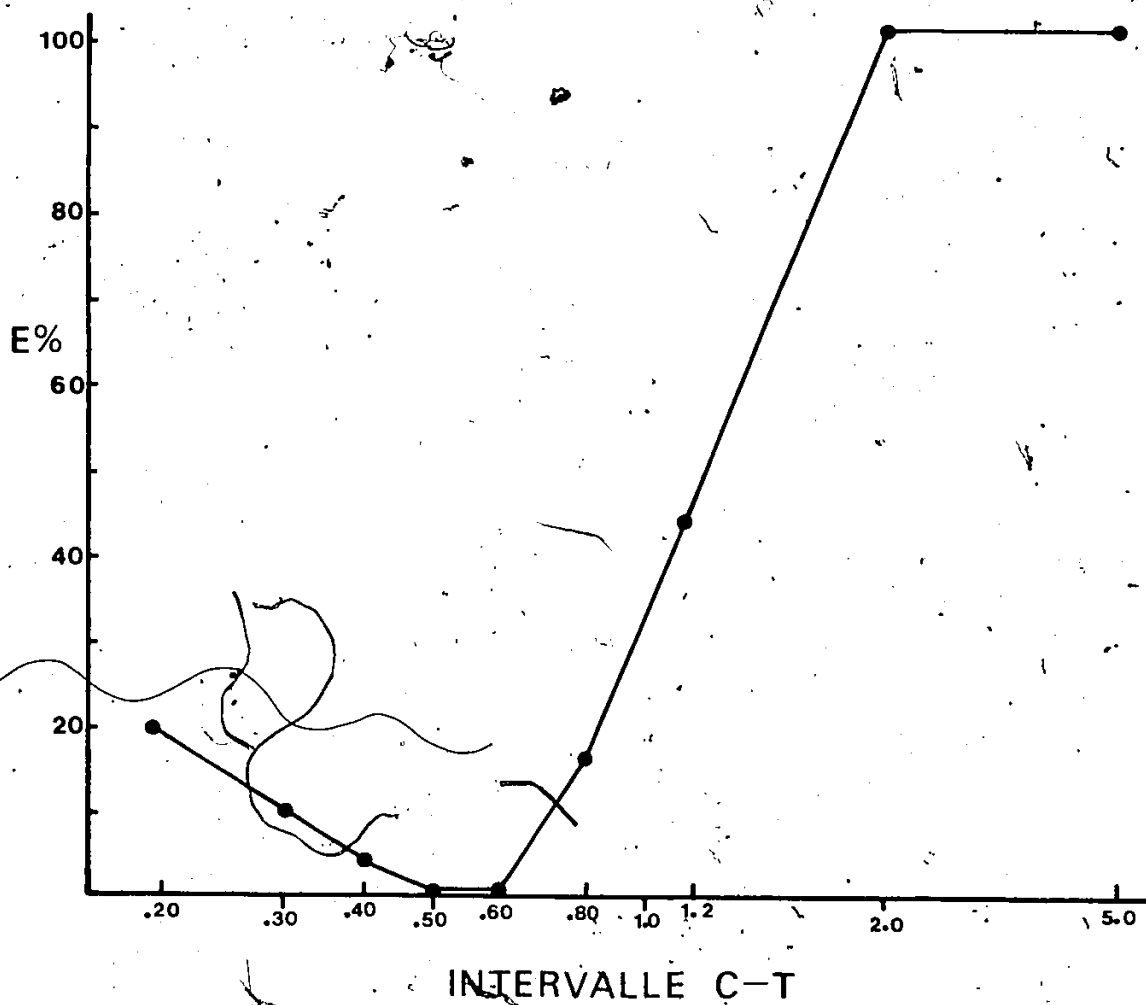
Au numérateur on retrouve le nombre de pulsions C requis pour maintenir le comportement constant lorsque la pulsion T est omise (condition SP ou simple pulsion) et au dénominateur, le nombre de pulsions C à l'intervalle C-T testé. le principe sous-jacent à cette formule est que la contribution des pulsions T permet de réduire le nombre de pulsions C à la condition C-T. Ainsi, lorsque $E = 1.0$, le nombre de pulsions C requis à la condition SP. Cela signifie que les pulsions T ont une contribution égale à celle des pulsions C. Par contre lorsque les

pulsions T sont complètement inefficaces, le nombre de pulsions C à l'intervalle C-T est égal à celui à la condition SP et par conséquent $E = 0$. Un exemple fictif d'une courbe obtenue par la méthode proposée par Yeomans est illustrée à la figure 57.

On peut observer qu'aux intervalles C-T de 0.5 et 0.6 msec, l'E (exprimée en %) est égale à 0. Cela signifie que tous les neurones responsables du comportement étudié sont en phase réfractaire. L'augmentation de E% entre 0.6 msec et 2.0 msec correspond à la fin progressive des périodes réfractaires. Ainsi, on pourrait conclure que les neurones responsables du comportement étudié possèdent des périodes réfractaires d'une durée se situant entre 0.6 et 2.0 msec.

On peut également remarquer sur la courbe de la figure 57 qu'à des intervalles C-T très courts (entre 0.2 et 0.5 msec) la valeur de E% est supérieure à 0. Cette portion de la courbe représente le phénomène d'addition latente mis en évidence lors des études sur les nerfs périphériques (voir Hodgkin, 1938). Ce phénomène pourrait s'expliquer de la façon suivante. Certaines fibres situées au delà du champ d'excitation supraliminaire de la pulsion C subissent une dépolarisation locale. Cette dépolarisation décroît progressivement sans donner naissance à un potentiel d'action. Toutefois, si on administre une seconde stimulation (la pulsion T) avant que les fibres nerveuses ne retrouvent leur état initial, il se produira un phénomène de sommation qui peut résulter s'il est suffisamment grand, en la naissance d'un potentiel d'action. Plus les stimulations sont rapprochées (intervalle C-T est court) plus l'effet de sommation est

Figure 57: Courbe type d'efficacité relative ($E\%$) des pulsions T en fonction des intervalles C-T.



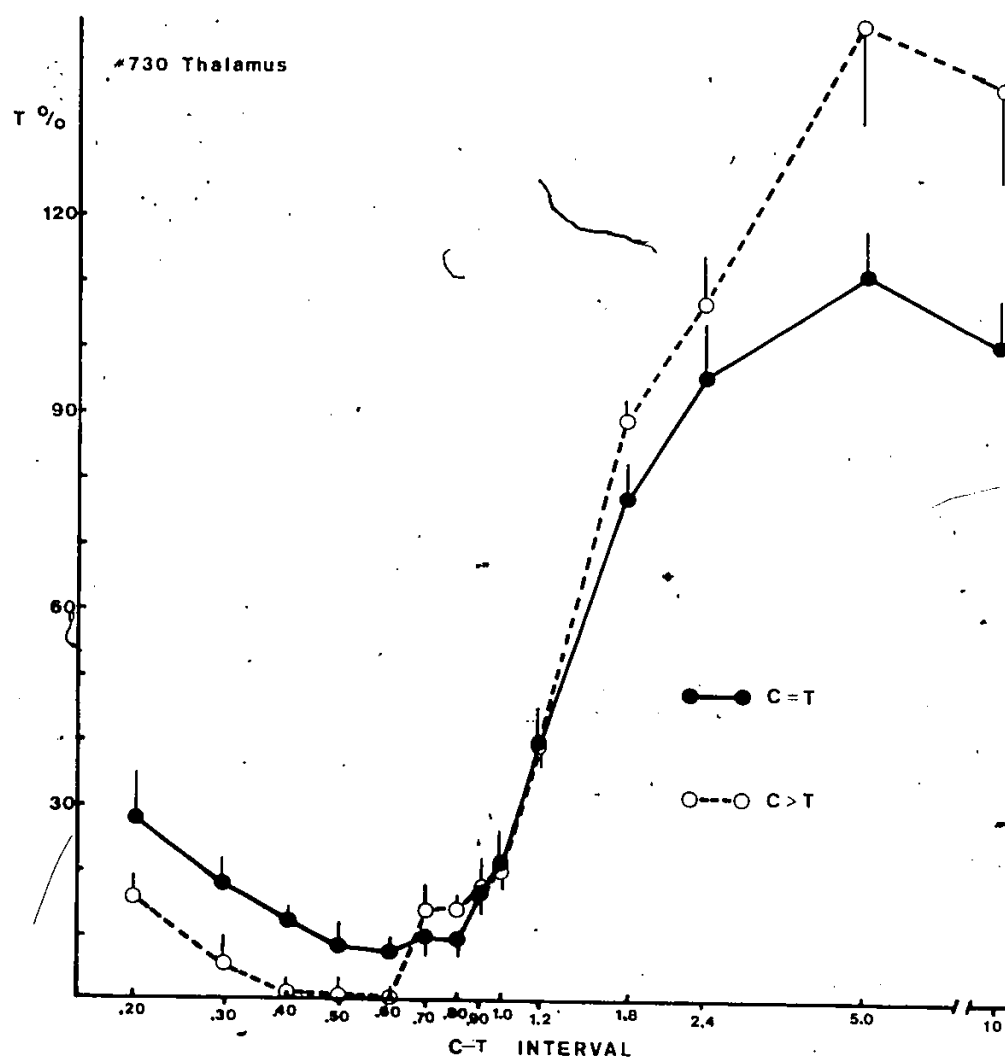
grand. La méthode comportementale modifiée par Yeomans permet donc d'obtenir une courbe conforme aux variations théoriques attendues du cycle d'excitabilité d'un faisceau de fibres nerveuses.

Des évaluations de la durée des périodes réfractaires des fibres du FMT responsables du renforcement intracérébral, effectuées dans différents laboratoires, ont permis de mettre en évidence la fidélité de cette méthode. En effet, tous les résultats sont en accord et montrent que la durée des périodes réfractaires de ces neurones se situe entre 0.4 et 1.2 msec (Bielajew, Jordan, Ferme-Enright, & Shizgal, 1981; Bielajew & Shizgal, 1982; Miliaressis & Rompré, 1980; Rompré & Miliaressis, 1980; Schenk & Shizgal, 1982; Shizgal, Bielajew, Corbett, Skelton, & Yeomans, 1980; Skelton & Shizgal, 1980; Yeomans, 1975, 1979). La validité de cette méthode est par ailleurs démontrée par le fait qu'il est possible de dissocier diverses populations de neurones responsables d'un même comportement ou de comportements différents. En effet, Schenck et Shizgal (1982) ont montré que les neurones du renforcement dans la région du cortex préfrontal possèdent des périodes réfractaires beaucoup plus longues (1.5 à 6.0 msec) que ceux situés dans le FMT. De même, Miliaressis et Rompré (1980) ont montré que les fibres responsables du comportement giratoire possèdent des périodes réfractaires absolues plus courtes (0.3 msec) que les neurones du FMT responsables du comportement d'ASI.

Une observation détaillée des résultats obtenus à l'aide de cette méthode révèle cependant que le premier point de recouvrement correspondant à la durée des périodes réfractaires les plus courtes est

parfois difficile à identifier. Cette difficulté est probablement due à l'ampleur du phénomène d'addition latente qui masque la contribution des neurones possédant des périodes réfractaires très courtes. Pour résoudre ce problème, Miliaressis et Rompré (1980) ont suggéré d'utiliser des pulsions C d'intensité supérieure à celle des pulsions T. Ainsi, l'augmentation du champs d'excitation supraliminaire de la pulsion C a pour effet de diminuer le nombre de neurones susceptibles d'être excités par effet de sommation. De plus, Yeomans (1979) a montré que cette condition de stimulation permet de mettre en évidence la phase d'hyperexcitabilité (période PSPN) qui suit la fin des périodes réfractaires. La figure 58 illustre deux courbes d'excitabilité, l'une obtenue avec des pulsions C d'intensité égale aux pulsions T ($C = T$) et l'autre avec des pulsions C 1.4 fois plus intenses que les pulsions T ($C > T$). Ces résultats furent obtenus dans un travail préliminaire visant à étudier les périodes réfractaires des neurones de la région du thalamus supportant un comportement d'ASI. On remarque qu'entre C-T 0.2 et 0.6 msec, l'efficacité de T à la condition $C > T$ est nettement inférieure à la condition $C = T$. Cette différence est prévisible et s'explique par la diminution de l'effet d'addition latente, diminution produite par l'augmentation de la pulsion C. A la condition $C > T$, l'E% atteint une valeur près de 0 entre C-T 0.4 et 0.6 msec et le premier point de recouvrement est très évident. Ainsi, le fait que la contribution de l'addition latente ait été réduite à zéro nous assure que l'efficacité de T au delà de C-T 0.6 msec reflète la fin de la période réfractaire des neurones les plus excitables. Sur la

Figure 58: Efficacité relative ($E\%$) des pulsions T en fonction des intervalles C-T aux conditions $C=T$ et $C>T$ obtenues chez le sujet 730.



courbe de la condition $C = T$, le premier point de recouvrement paraît plus tardif: En effet, une remontée significative ne semble s'amorcer qu'à partir de $C-T$ 0.9 msec. La différence de 0.2 msec obtenue par la comparaison de ces deux procédures est relativement importante. Enfin, on peut observer à la figure 58 qu'entre 0.7 et 1.2 msec les deux courbes se côtoient puis s'écartent à nouveau au delà de 2.4 msec. Tel que l'expliquent les travaux de Yeomans (1979), le dépassement du niveau 100% correspond à la période supernormale qui ne peut être mise en évidence qu'à la condition $C > T$.

En plus de mettre en évidence la période supernormale, l'usage de la condition $C > T$ permet donc d'obtenir une meilleure estimation des périodes réfractaires des neurones les plus excitables. Toutefois, avant d'adopter cette méthode ($C > T$), il conviendrait de procéder à une vérification d'ordre méthodologique. Cette vérification est rendue nécessaire par le fait que pour compenser l'augmentation de l'intensité des pulsions C , il faut augmenter la période des pulsions (ou diminuer le nombre de pulsions/salve) si on veut garder le même critère de comportement. Or, il est possible que ce changement de période soit la cause des différences observée entre les courbes aux conditions $C = T$ et $C > T$. Certes, les différences entre les deux conditions sont facilement explicables par l'hypothèse de la baisse d'addition latente et la mise en évidence la PSPN. Toutefois, ces changements pourraient être accentués par l'utilisation de périodes de pulsions différentes. Hawkins et coll. (1983) ont démontré que l'évaluation comportementale du cycle d'excitabilité des éléments nerveux du FMT responsables du

renforcement n'était pas dépendante de la période des pulsions. Cependant, à notre connaissance, une telle preuve n'a jamais été rapportée pour les éléments nerveux mésencephaliques et protubérantiels.

- L'objectif de la prochaine expérience consistera donc à étudier les variations possibles de $E\%$ en fonction de la période des pulsions.

Chapitre V

EXPERIENCE III

L'objectif de cette expérience est de vérifier si l'évaluation de l'efficacité relative des pulsions T telle qu'obtenue par la méthode comportementale modifiée par Yeomans (1975) est indépendante de la période des pulsions.

L'expérience consistera en l'établissement des fonctions intensité/nombre de pulsions (fonction I/N) à la condition SP et à divers conditions de pulsions pairées, ou C est égale à T. Lorsque les salves sont constantes, la période peut être inférée à partir du nombre de pulsions. Ainsi, une série de calculs de $E\%$ sera effectuée à l'intérieur de la gamme de périodes utilisées à la condition SP.

Méthode

1. Sujet.

Les animaux utilisés dans cette expérience étaient des rats mâles de la souche Sprague-Dawley. Ils vivaient dans les mêmes conditions d'environnement que les animaux utilisés dans les expériences précédentes.

2. Techniques opératoires.

A) Electrodes.

Des électrodes mobiles simples identiques à celles utilisées lors des expériences I et II ont été implantées.

B) Implantations stéréotaxique.

Les implantations stéréotaxiques ont été effectuées en suivant la procédure décrite dans la section méthodologique de la première expérience.

C) Coordonnées stéréotaxiques.

Trois électrodes (une par sujet) ont été implantées dans la région mésentéphalo-protubérentielle selon les coordonnées antéro-postérieures suivantes: 6.4, 7.0, et 7.6 mm postérieurement au bregma. Les électrodes étaient implantées sur la ligne inter-hémisphérique, à 6.0 mm en-dessous de la surface crânienne au point de trépanation.

3. Techniques de stimulation.

A) Appareillage.

Les appareils de stimulation et d'enregistrement des données étaient les mêmes que ceux utilisés au cours des expériences précédentes.

B) Modalités de stimulation.

La stimulation était administrée soit par l'expérimentateur à l'aide d'un interrupteur soit par l'animal lui-même en actionnant un levier.

C) Paramètres de stimulation.

La stimulation consistait en des salves d'une durée de 400 msec comprenant des pulsions cathodales, rectangulaires, d'une durée de 0.1 msec, d'intensité et de fréquence variables. L'intensité des pulsions T était toujours identique à celle des pulsions C. Enfin, l'autostimulation était soumise à un programme d'intervalle fixe de 0.6 sec.

4. Procédure expérimentale.

A) Détermination de la présence d'un comportement d'ASI.

La recherche d'un comportement d'ASI était effectuée en suivant la même procédure que celle appliquée lors de la première expérience. L'électrode était descendue jusqu'à ce qu'un comportement d'ASI dépourvu de composantes motrices forcées soit mis en évidence.

B) Phase d'entraînement.

Les animaux étaient soumis à une phase d'entraînement identique à celle appliquée lors de l'expérience de topographie.

C) Détermination de la courbe I/N.

Une fois l'entraînement complété, les courbes I/N à la condition SP et à certains intervalles C-T (0.6, 0.8, et 5.0 msec pour un sujet et 0.6 et 1.2 msec pour les deux autres sujets), étaient déterminées en procédant de la façon suivante. L'animal était soumis à des essais d'une minute d'autostimulation suivie d'une minute de repos. Avant le début de chaque essai, l'expérimentateur administrait à l'animal quelques stimulations (maximum 20) afin de l'amener à appuyer sur le levier. Le chronométrage de l'essai commençait après le troisième appui sur le levier ou après la dernière (20e) stimulation administrée par

l'expérimentateur. On déterminait alors pour un nombre donné de pulsions par salve, l'intensité du courant requise pour obtenir un taux de réponses juste en-dessous (intensité A) et juste au-dessus (intensité B) d'un critère comportemental égal à 30% de la performance maximum. L'intensité du courant correspondant au nombre de pulsions en question était ensuite déduit des intensités A et B, par interpolation. Les nombres de pulsions par salve étudiés variaient selon les sujets et selon la condition SP ou C-T et se situaient entre 4 et 50 pulsions. Une session quotidienne de deux heures consistait à déterminer l'intensité requise pour chacun des nombre de pulsions étudiés à une même condition expérimentale. A chaque nombre de pulsions testé, la détermination de l'intensité requise de courant était obtenue au moyen de 4 ou 6 réplifications (condition C-T et SP respectivement). L'ordre des tests des conditions expérimentales est présenté au tableau V. Les courbes I/N étaient tracées à partir de la moyenne des 4 ou 6 réplifications.

5. Calcul de l'efficacité relative des pulsions T.

Le calcul de l'efficacité relative des pulsions T (E%) était effectué au moyen de la formule proposée par Yeomans (1975). Le nombre de pulsions aux conditions SP et C-T était obtenu à partir de la ligne de régression de chacune des courbes I/N.

Tableau V

Ordre des tests des conditions SP et C-T chez
les sujets 682, 715, et 725

Sujet:	682	715	725
Jour 1	SP	SP	SP
Jour 2	SP	SP	SP
Jour 3	0.8	0.6	0.6
Jour 4	1.2	1.2	1.2
Jour 5	5.0	SP	SP
Jour 6	SP	1.2	1.2
Jour 7	5.0	0.6	0.6
Jour 8	1.2	SP	SP
Jour 9	0.8	0.6	0.6
Jour 10	SP	1.2	1.2
Jour 11	1.2	SP	SP
Jour 12	5.0	1.2	1.2
Jour 13	0.8	0.6	0.6
Jour 14	SP	SP	SP
Jour 15	0.8		
Jour 16	5.0		
Jour 17	1.2		
Jour 18	SP		

6. Contrôles histologiques.

L'examen de l'emplacement des électrodes a été effectué en suivant la procédure décrite dans la section méthodologique de l'expérience I.

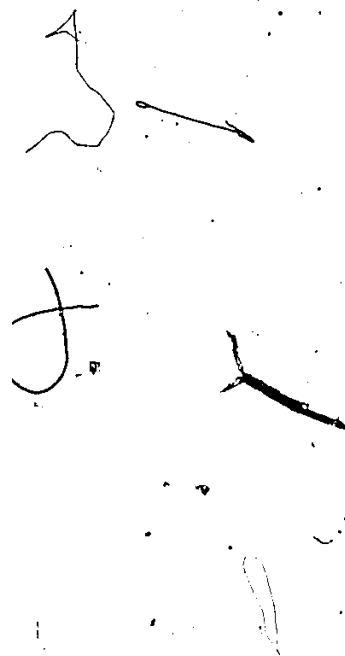
Résultats et discussion

La figure 59 illustre l'emplacement des électrodes des trois sujets utilisés dans cette expérience. L'électrode du sujet 682 était implantée dans la partie ventrale de la substance grise centrale mésencéphalique, au niveau frontal correspondant à la planche 26 de l'atlas de Paxinos et Watson (1982). L'électrode du sujet 715 était située dans le mésencéphale, à la limite ventrale des décussations du tegmentum dorsal supérieure, juste au-dessus du raphé médian.

Les figures 60, 61, et 62 représentent respectivement pour chacun des sujets, les fonctions $I/(1/N)$ à chacune des conditions SP et C-T. Selon les hypothèses de Gallistel et coll. (1981), l'intensité du courant requise pour maintenir un niveau constant de comportement serait une fonction linéaire de l'inverse du nombre de pulsions/salve. De plus, la représentation $I/(1/N)$ rend plus facile l'inspection visuelle des fonctions. Tel que prévu, les courbes C-T sont toujours situées à la droite de la courbe SP, l'ampleur du déplacement étant une fonction du niveau d'efficacité des pulsions T. Le calcul de $E\%$ à différentes périodes de pulsions a été effectué en déterminant à tous les 25 μA le nombre de pulsions/salve requis à chacune des conditions



Figure 59: Emplacement de la pointe des électrodes des sujets 682, 715 et 725. Le numéro en haut à gauche de chaque coupe frontale indique la planche de l'atlas de Paxinos et Watson d'où les dessins sont tirés. Voir tableau II pour les abréviations des structures.



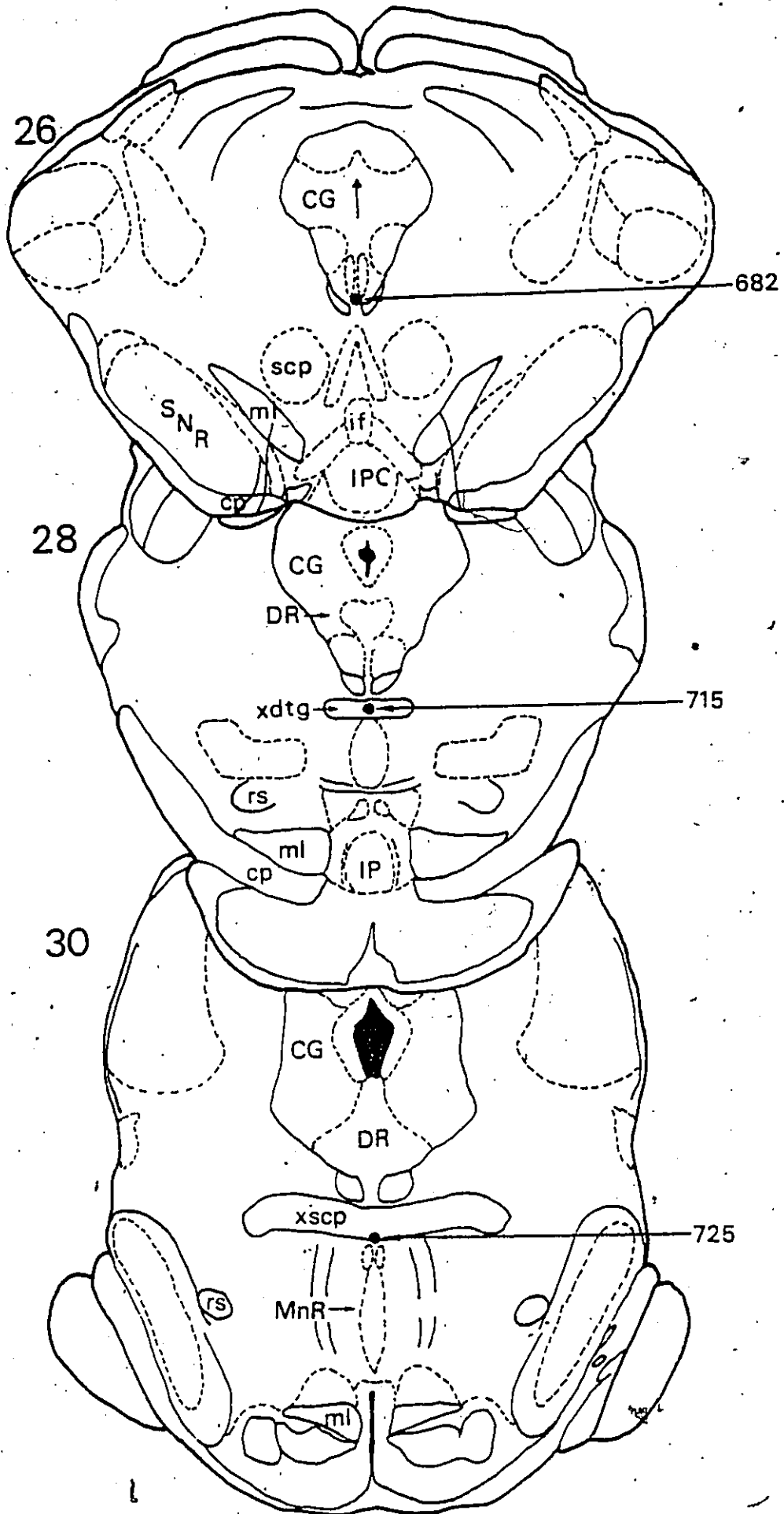


Figure 60: Intensité du courant en fonction de l'inverse du nombre de pulsions/salve aux conditions SP, C-T 0.8, 1.2 et 5.0 msec, obtenues chez le sujet 682.

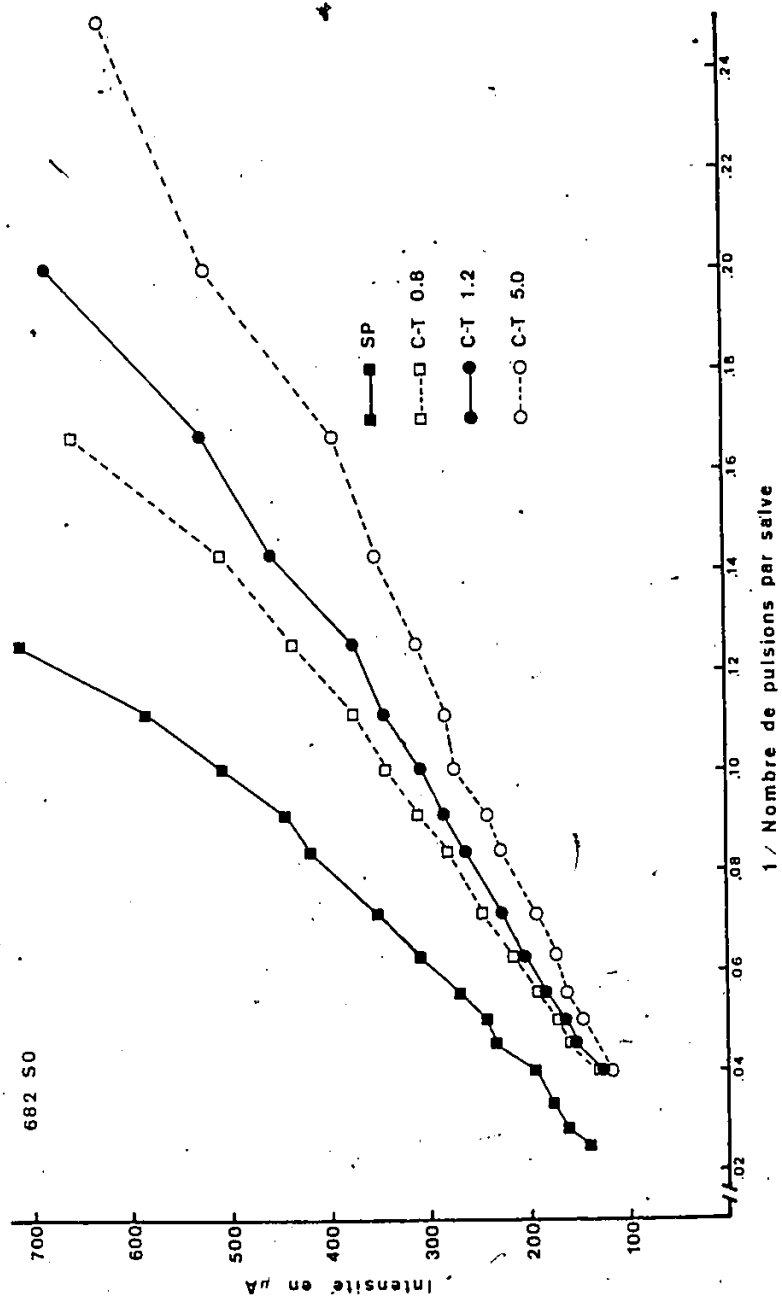


Figure 61: Intensité du courant en fonction de l'inverse du nombre de pulsions/salve aux conditions SP, C-T 0.6 et 1.2 msec, obtenues chez le sujet 715.

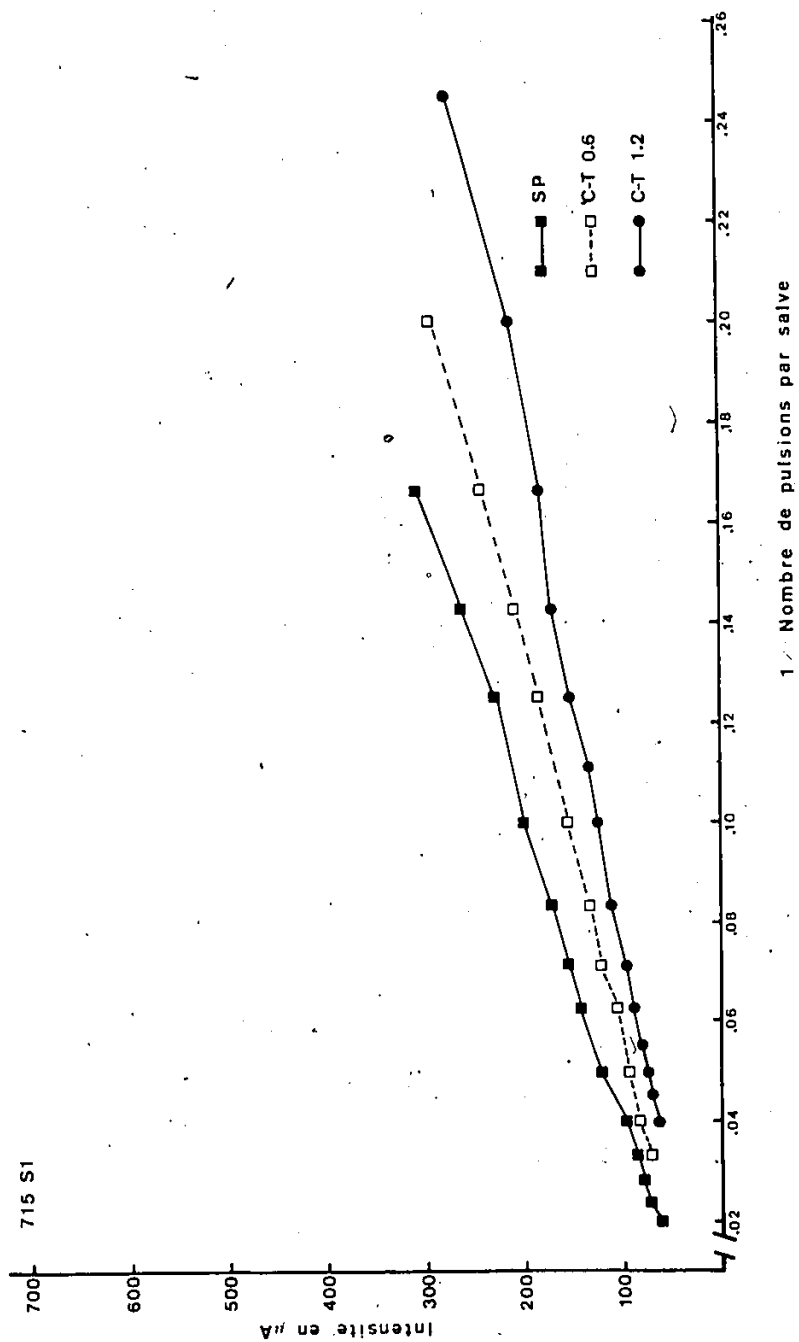
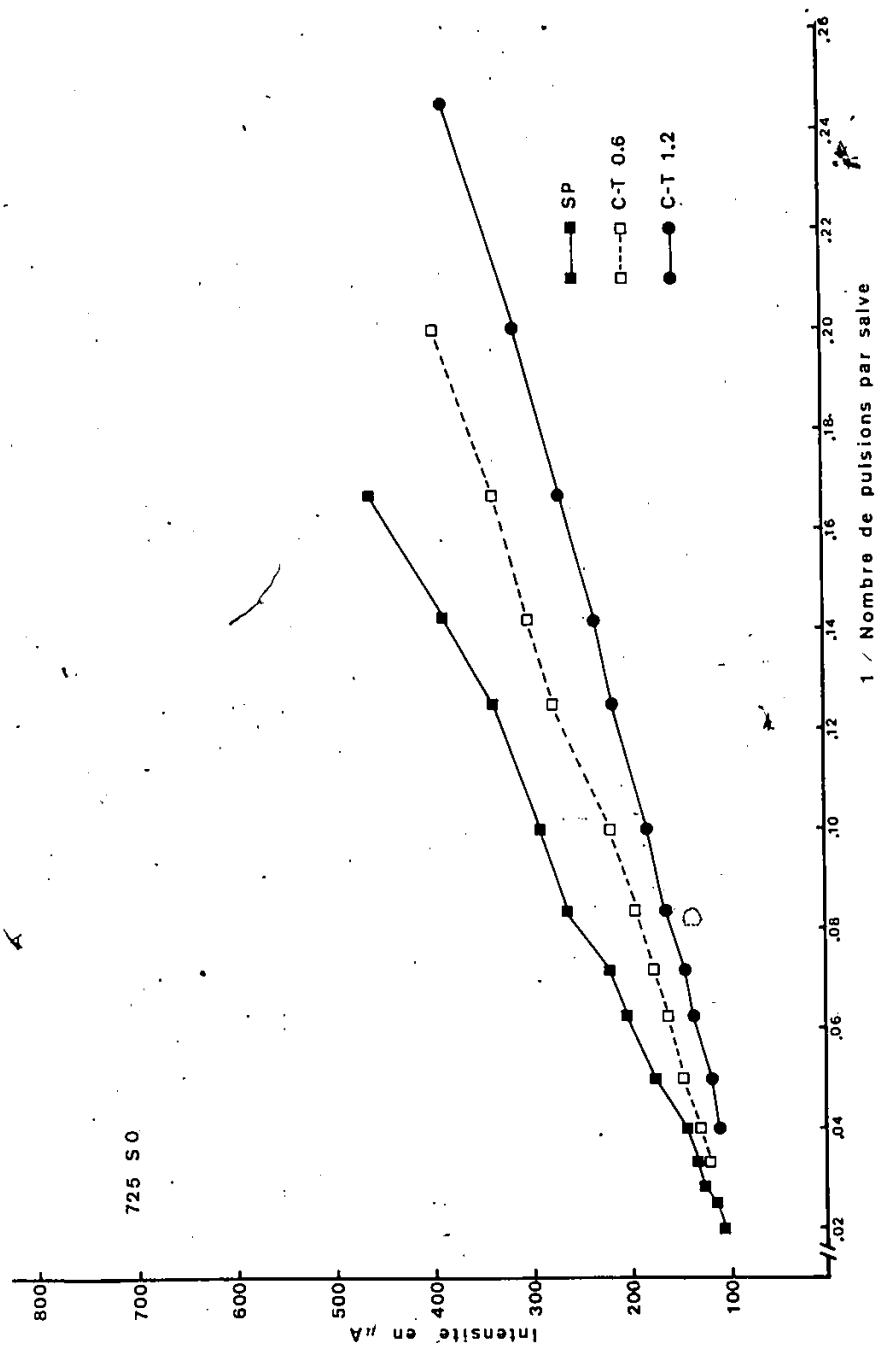


Figure 62: Intensité du courant en fonction de l'inverse du nombre de pulsions/salve aux conditions SP, C-T 0.6 et 1.2 msec, obtenues chez le sujet 725.



SP et C-T. La détermination du nombre de pulsions requis à chaque condition (SP ou C-T) se faisait mathématiquement à partir de l'équation qui expliquait le mieux les variations de I en fonction de $1/N$.

Les variations de $E\%$ aux intervalles C-T 0.8, 1.2 et 5.0 msec en fonction de la période des pulsions C à la condition SP pour le sujet 682, sont illustrées sur la figure 63. Les valeurs de $E\%$ ont pu être déterminées à l'intérieur d'une gamme de période de pulsions variant entre 10 et 55 msec. On remarque à l'intervalle C-T 0.8 msec, une diminution de $E\%$ entre les périodes 10 et 23 msec et une stabilité jusqu'à 55 msec. Par contre, les valeurs de $E\%$ se sont avérées très stables entre 10 et 55 msec à l'intervalle C-T 1.2 msec. Enfin, à C-T 5.0 msec, on observe une légère diminution entre les périodes 10 et 18 msec, puis une augmentation notable jusqu'à 55 msec.

Dans le cas du sujet 715 (figure 64), les valeurs de $E\%$ ont pu être calculées à des périodes se situant entre 10 et 60 msec. A l'intervalle C-T 0.6 msec, on note une augmentation de $E\%$ entre les périodes 10 et 23 msec puis une légère diminution progressive entre 23 et 60 msec. A l'intervalle C-T 1.2 msec où $E\%$ est plus élevée, on observe également une légère baisse d'efficacité en fonction de la période des pulsions C.

Enfin, les variations de $E\%$ aux intervalles C-T 0.6 et 1.2 msec obtenues chez le sujet 725 sont illustrées sur la figure 65. Les variations sont presque identiques aux deux intervalles C-T. En effet, on observe une très légère augmentation de $E\%$ dans les deux conditions

Figure 63: Variations de l'efficacité relative ($E\%$) des pulsions T en fonction de la période des pulsions C à la conditions SP, obtenues chez le sujet 682 aux intervalles C-T 0.8, 1.2, et 5.0 msec.

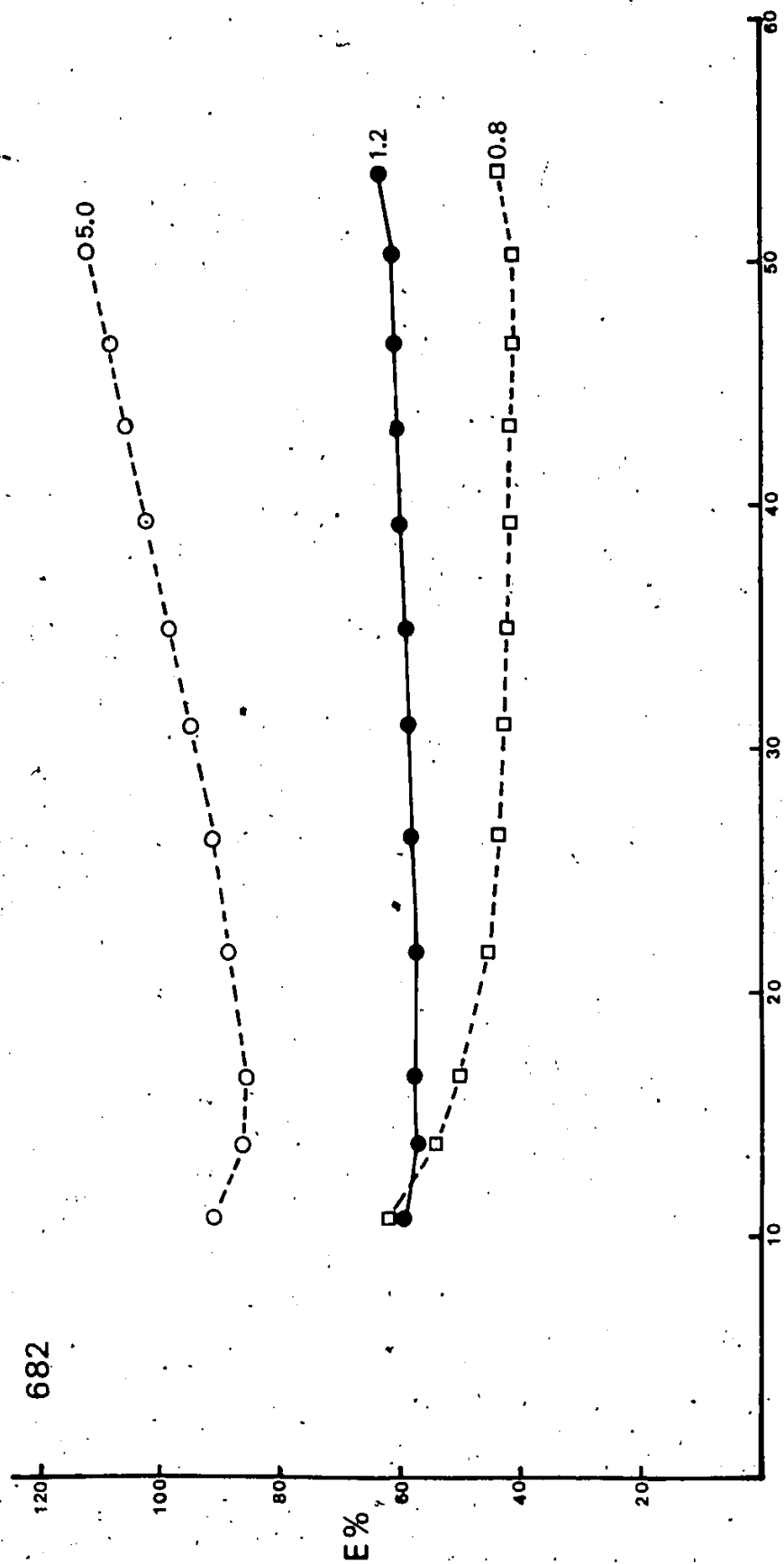
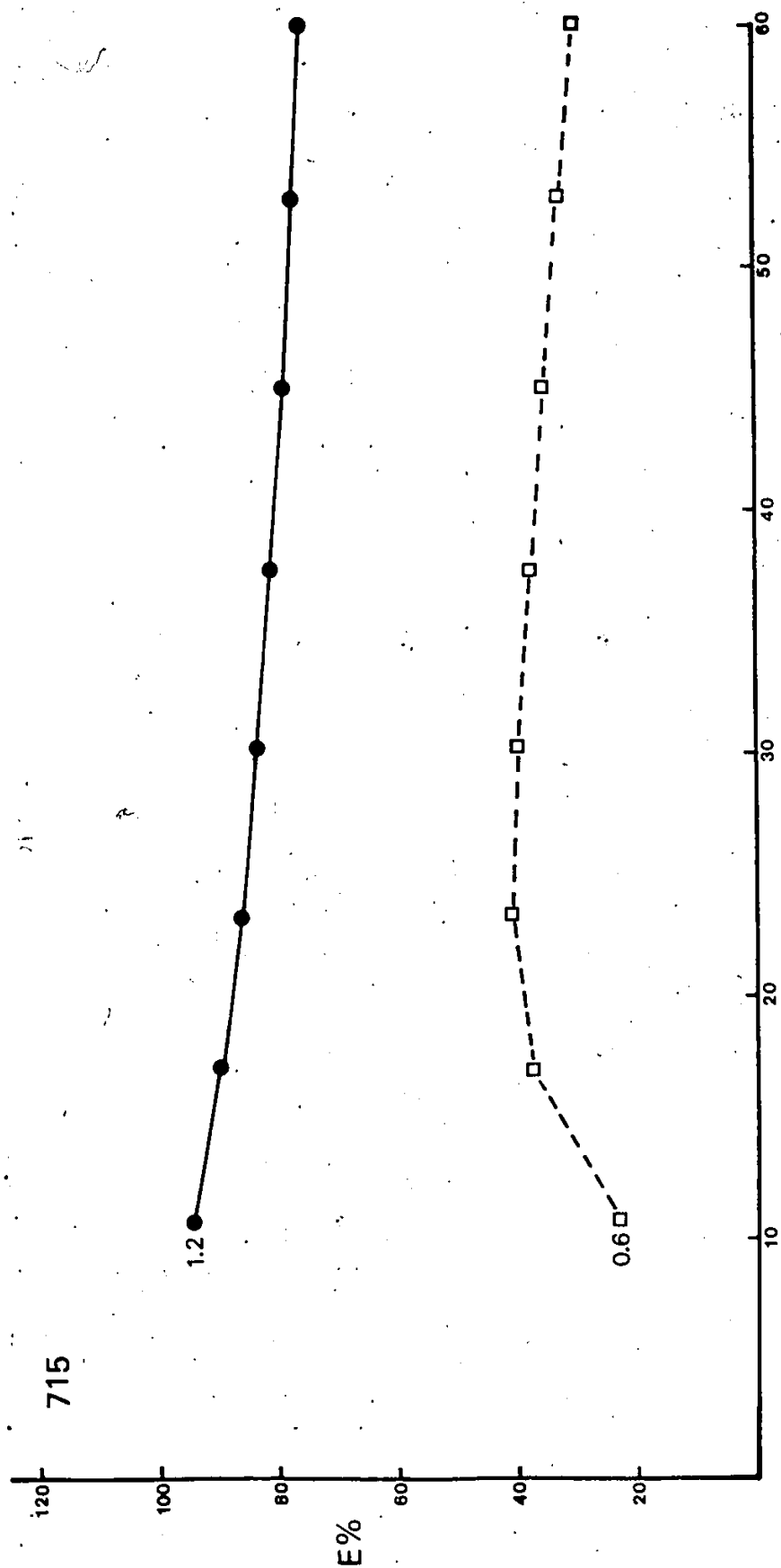
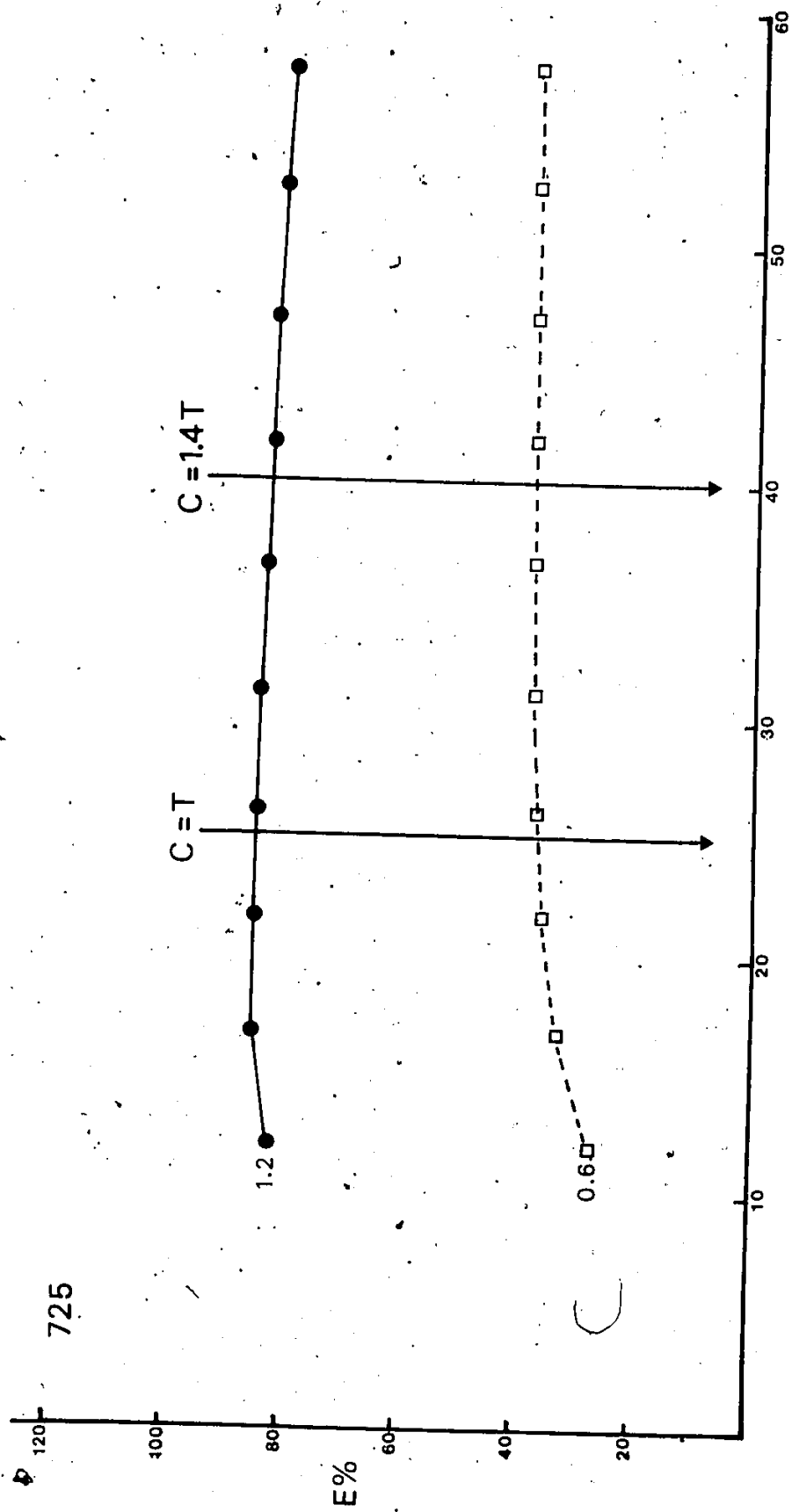


Figure 64: Variations de l'efficacité relative ($E\%$) des pulsions T en fonction de la période des pulsions C à la condition SP, obtenues chez le sujet 715 aux intervalles C-T 0.6 et 1.2 msec.



223

Figure 65: Variations de l'efficacité relative ($E\%$) des pulsions T en fonction de la période des pulsions C à la condition SP, obtenues chez le sujet 725 aux intervalles C-T 0.6 et 1.2 msec.



entre les périodes de 12 et 20 msec. Au delà de cette période, les valeurs de $E\%$ semblent très stables.

Supposons que pour le sujet 725, les mesures de $E\%$ à la condition $C = T$ aient été déterminées en utilisant une période de 25 msec. Dans ce cas, si on augmentait l'intensité de la pulsion C de 1.4 fois, on devrait utiliser une période de 40 msec. On peut noter sur le graphique de la figure 65, que les valeurs de $E\%$ aux deux intervalles C-T sont très stables entre ces deux niveaux de période.

L'ensemble de ces résultats ne semble pas indiquer la présence d'un effet de distortion systématique de la période des pulsions sur les valeurs de $E\%$. On observe certes de légères variations, toutefois celles-ci ne sont pas consistantes entre les intervalles C-T et les sujets. Par exemple, à l'intervalle C-T 1.2 msec, on observe une diminution de $E\%$ en fonction de la période chez le sujet (715) sur 3. Chez le sujet 682, on observe à C-T 5.0 msec une augmentation notable de $E\%$ en fonction de la période alors que l'effet inverse est observé à C-T 0.8. Il est donc peu probable que ces variations soient explicables par un effet de distorsion dû à la période des pulsions. En effet, si c'était le cas, on s'attendrait à voir pour un même site, des variations similaires de $E\%$ à toutes les intervalles C-T testés. Les variations observées de $E\%$ peuvent par contre être explicables par l'implication aux diverses intensités de populations nerveuses aux propriétés d'excitabilité légèrement différentes.

Il apparaît donc à la lumière de ces résultats que la valeur de $E\%$ n'est pas conditionnée par le choix de la période des pulsions.

Toutefois, il semblerait préférable d'éviter les périodes extrêmes et d'utiliser plutôt un spectre de périodes se situant entre 25 et 40 msec. On peut donc conclure que les variations des valeurs de $E\%$ en fonction des intervalles C-T reflètent fidèlement les variations du cycle d'excitabilité des fibres nerveuses responsables du comportement étudié. Par conséquent, les conditions $C > T$ et $C = T$ peuvent être comparées sans pour autant craindre que les différences observées soient attribuables à l'effet d'un artefact.

A la lumière des vérifications méthodologiques présentes, il s'avère que l'utilisation de la condition $C > T$ suggérée par Miliaressis et Rompré (1980) est en mesure de nous offrir une évaluation plus précise de la période réfractaire absolue des neurones les plus excitables. Cette condition expérimentale sera donc utilisée dans la prochaine expérience afin d'étudier les caractéristiques d'excitabilité des neurones mésencéphalo-protubérentiels responsables du renforcement intracérébral.

Chapitre VI

EXPERIENCE IV

L'objectif de cette expérience consiste en l'identification de certaines caractéristiques d'excitabilité des éléments nerveux mésencéphalo-protubérentiels responsables du renforcement intracérébral.

Le cycle d'excitabilité des éléments nerveux sera déterminée en utilisant la méthode comportementale modifiée par Yeomans (1975). En plus de mettre en évidence la phase supernormale, l'application de la condition $C > T$ permettra d'obtenir une meilleure précision des périodes réfractaires absolues les plus courtes. Enfin, l'emploi d'électrodes mobiles rendra possible l'étude de plusieurs sites dorso-ventraux chez un même sujet.

Méthode

1. Sujets.

Trois des quatre sujets utilisés dans cette expérience ont déjà été utilisés dans l'expérience de topographie.

2. Techniques de stimulation.

A) Appareillage

Les appareils de stimulation et ceux d'enregistrement des données étaient les mêmes que ceux utilisés dans les expériences précédentes.

B) Modalité de stimulation

La stimulation était administrée soit par l'expérimentateur en actionnant un interrupteur soit par l'animal lui-même en actionnant un levier.

C) Paramètres de stimulation

La stimulation consistait en des salves de 400 msec comprenant des pulsions cathodales et rectangulaires, d'une durée de 100 μ sec, d'intensité et de fréquence variables. L'intensité des pulsions C était entre 1.375 et 1.55 fois supérieure à l'intensité des pulsions T selon les sujets. Enfin, l'animal était soumis à un intervalle de renforcement fixe de 0.6 sec.

3. Procédure expérimentale.

A) Détermination de la courbe d'excitabilité.

Les sites cérébraux étudiés étaient choisis de façon arbitraire. Toutefois, on s'assurait que le comportement d'ASI était exempt de manifestations motrices. L'étude du cycle d'excitabilité était effectuée une fois que la courbe F/C du site en question était complétée dans l'expérience de topographie. Un test préliminaire permettait de trouver l'intensité des pulsions C requise à une période de 40 msec (11 pulsions/salve) pour atteindre une performance égale à 30% du maximum. Par la suite, au cours d'une séance quotidienne, on déterminait le nombre de pulsions/salve requis pour atteindre le critère comportemental, aux conditions suivantes: SP, DF (double fréquence, la pulsion T arrivant à mi-chemin entre deux pulsions C consécutives), intervalles C-T de 0.2, 0.3, 0.32, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.6, 0.8, 1.2, 2.4, 5.0, et 10 msec. L'animal était soumis à des essais d'une minute d'ASI suivie d'une minute de repos. Avant le début de chaque essai, l'expérimentateur administrait quelques stimulations afin d'amener l'animal à appuyer sur le levier. Le chronométrage débutait dès le troisième appui sur le levier ou après la dernière stimulation (20e) administrée par l'expérimentateur. On déterminait ainsi pour chaque condition expérimentale, le nombre de pulsions requis pour obtenir une performance juste en-dessous et juste au-dessus du critère de comportement. Le nombre de pulsions était augmenté ou diminué par

étapes de 1 pulsion. Lors de la première séance quotidienne, l'ordre de présentation des intervalles C-T était déterminé au hasard. A la séance suivante cet ordre était inversé. Une nouvelle détermination au hasard était effectuée à la troisième séance, et l'ordre était inversé la séance suivante, et ainsi de suite jusqu'à la sixième séance de test. Au cours d'une même séance quotidienne, une évaluation du nombre de pulsions aux conditions SP et DF était effectuée tous les trois tests d'intervalle C-T (Exemple: SP, DF, C-T, C-T, C-T, SP, DF, C-T, etc...). Enfin, la courbe d'excitabilité était déterminé à six reprises (1/jour) et la moyenne des six réplifications était utilisée pour tracer la courbe finale.

4. Calcul de E%.

Le calcul de E% à chaque intervalle C-T était effectuée au moyen de la formule proposée par Yeomans (1979) pour la condition de pulsions C > T:

$$E = \frac{\frac{NSP}{Nct} - 1}{\frac{NSP}{Ndf} - 1}$$

ou NSP est la moyenne de deux déterminations consécutives du nombre de pulsions à la condition SP requis pour atteindre le critère; Nct, le nombre de pulsions à l'intervalle C-T testé et Ndf, la moyenne de deux déterminations consécutives du nombre de pulsions à la condition DF.

5. Contrôles histologiques.

L'étude de l'emplacement des électrodes a été effectuée en appliquant les procédures décrites dans la section méthodologique de la première expérience.

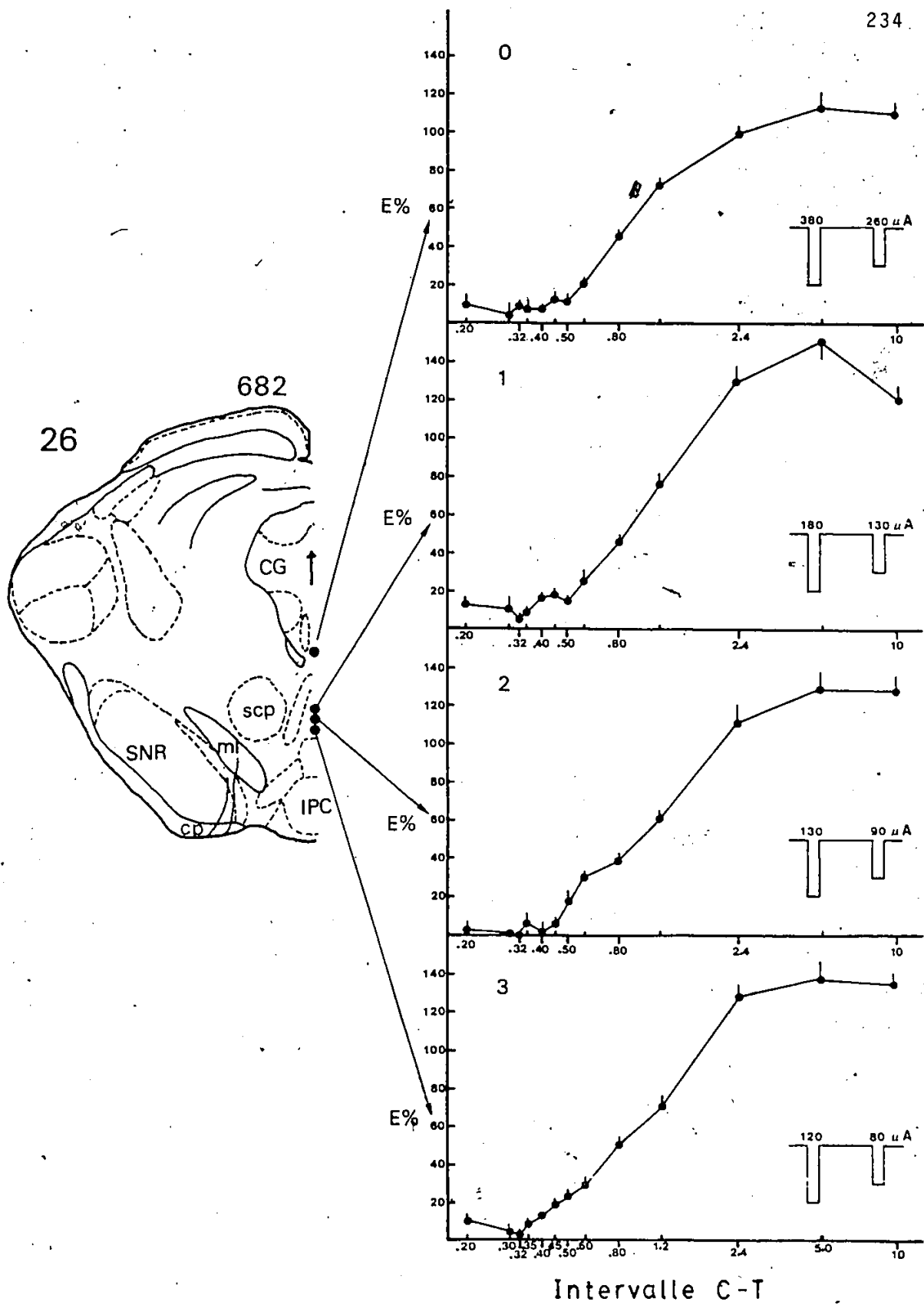
Résultats et Discussion

1. Mésencéphale.

La localisation des sites cérébraux testés chez le sujet 682 est représentée sur les figures 66 et 67. L'électrode était implantée dans le mésencéphale médian, au niveau frontal correspondant à la planche 26 de l'atlas de Paxinos et Watson (1982). Les valeurs de $E\%$ en fonction des intervalles C-T ont été déterminées à sept sites cérébraux situés entre la partie ventrale de la substance grise centrale et le noyau interpedonculaire. Les courbes des quatre premiers sites testés sont représentées sur les graphiques à droite de la figure 66. Les valeurs de $E\%$ sont illustrées en ordonnée et les intervalles C-T sont représentés sur les abscisses. L'intensité des pulsions C et T est indiquée à droite de chaque graphique et le numéro du site apparaît à l'extrême gauche.

On remarque que l'évolution de $E\%$ en fonction des intervalles C-T est conforme aux variations théoriques du cycle d'excitabilité d'un faisceau de fibres nerveuses. La diminution de $E\%$ à des intervalles C-T

Figure 66: Efficacité relative (E_R) des pulsions T en fonction des intervalles C-T. Données obtenues aux sites 0, 1, 2, et 3 chez le sujet 682. La localisation des sites est représentée sur la coupe frontale apparaissant à gauche des graphiques.



très courts reflète le phénomène d'addition latente. La remontée progressive peut être attribuée à la contribution des PRR et/ou des PRA d'une population hétérogène d'éléments nerveux.

Tel qu'il a été prévu, l'usage de la condition $C > T$ a permis de minimiser la contribution du phénomène d'addition latente. En effet, sur chacune des courbes, $E\%$ s'approche de 0 à certains intervalles C-T. De plus, cette condition expérimentale a permis de mettre en évidence la période supernormale aux intervalles C-T les plus longs.

Le premier site testé (site 0) chez le sujet 682 était situé dans la région ventrale de la substance grise centrale à la hauteur du faisceau longitudinal médian. On observe sur la courbe d'excitabilité, une première augmentation, très légère (7%), de $E\%$ entre C-T 0.3 et 0.5 msec et un recouvrement de plus grande importance à C-T 0.6 msec. La valeur de $E\%$ (98.1%) à C-T 2.4 msec indique qu'à cet intervalle, la majorité des neurones sont sortis de leurs phases réfractaires. Enfin, à C-T 5.0 et 10 msec, $E\%$ dépasse légèrement le niveau de 100% ce qui indique que certains neurones sont en phase supernormale.

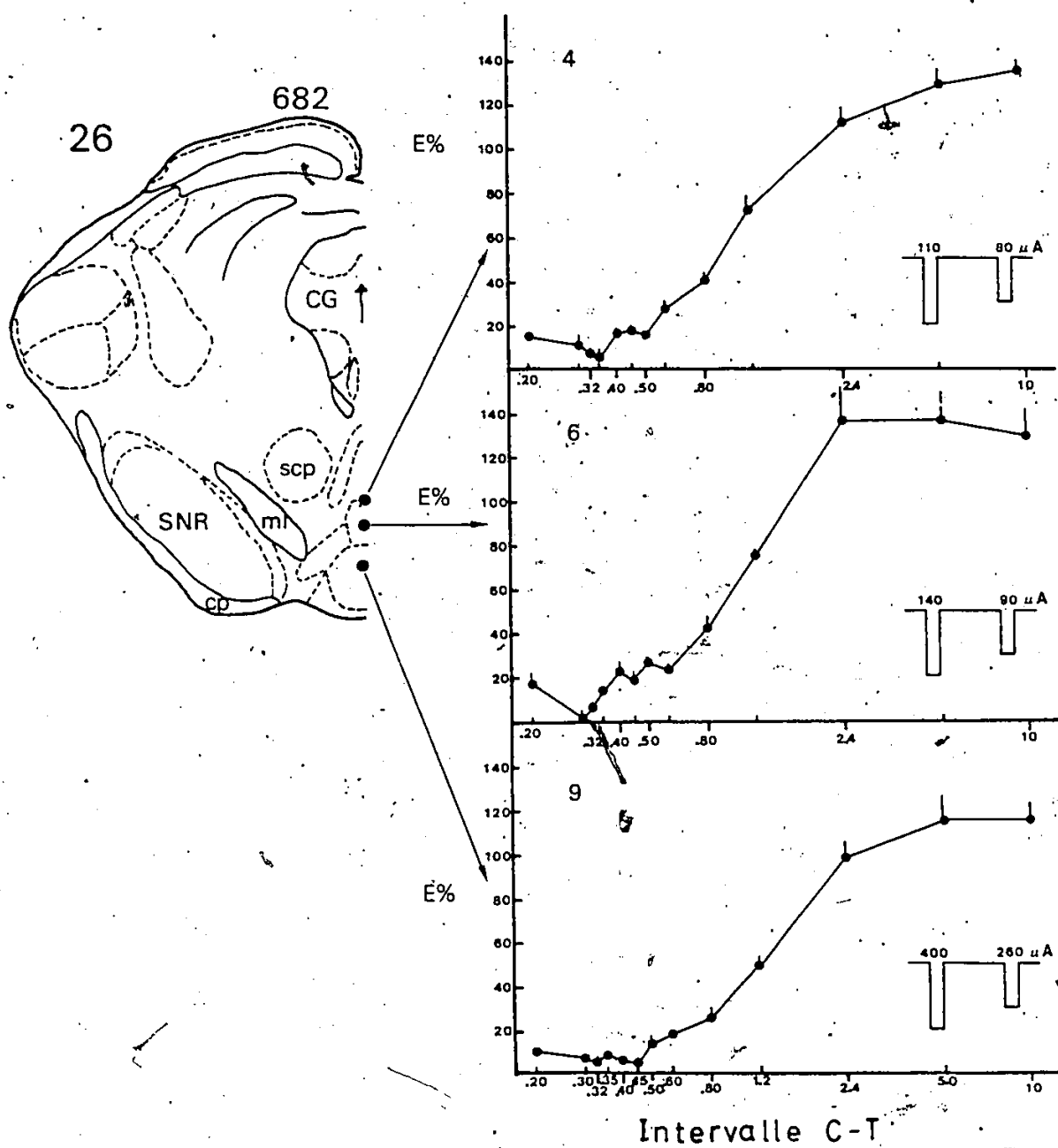
Au site 1, situé juste en-dessous du raphé linéaris rostralis, la courbe d'excitabilité ressemble à celle observée au site 0. Toutefois, on peut remarquer de façon évidente, un phénomène de recouvrement par étapes. En effet, on observe une première augmentation de $E\%$ entre C-T 0.32 et 0.4 msec suivie d'un plateau (entre C-T 0.4 et 0.5 msec) et d'une seconde remontée plus importante entre C-T 0.5 et 2.4 msec. Ce recouvrement par étapes, pourrait être expliqué par la présence sous l'électrode de deux sous-populations de neurones dont les spectres de

PRA ne se chevaucheraient pas. Enfin, le recouvrement est complet à C-T 2.4 msec. Toutefois, comparativement au site 0, la contribution de la PSPN est visible dès 2.4 msec et $E\%$ est beaucoup plus élevée jusqu'à C-T 10 msec.

Aux sites 2 et 3 situés respectivement 0.16 et 0.32 mm plus bas que le site 1, juste au-dessus du noyau interfasciculaire, le recouvrement par étapes n'est pas évident. Au site 2, la remontée arrive à C-T 0.45 msec, elle est donc légèrement plus tardive comparée aux sites précédents. Toutefois, comme aux sites 0 et 1, le recouvrement est complet à C-T 2.4 msec. Au site 3, le recouvrement commence dès 0.35 msec et est très progressif jusqu'à 2.4 msec. Enfin, on remarque aux sites 2 et 3, une importante contribution de la phase supernormale entre C-T 2.4 et 10 msec.

La localisation des trois sites les plus ventraux ainsi que leur courbe d'excitabilité respective sont représentées sur la figure 67. Aux sites 4 et 6, situés dans le noyau interfasciculaire, les courbes d'excitabilité montrent de façon évidente un phénomène de recouvrement par étapes. En effet, entre C-T 0.35 et 0.5 msec (site 4) et C-T 0.3 et 0.6 msec (site 6), on peut observer une augmentation de $E\%$ suivie d'un court plateau. Au delà de C-T 0.5 et 0.6 msec, la remontée reprend de nouveau de façon progressive et $E\%$ dépasse le niveau de 100% à C-T 2.4 msec. Comme c'était le cas aux sites situés plus dorsalement, on observe une contribution importante (particulièrement au site 6) de la phase supernormale.

Figure 67: Efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles C-T. Données obtenues aux sites 4, 6, et 9 du sujet 682. La localisation des sites est représentée sur la coupe frontale apparaissant à gauche des graphiques.



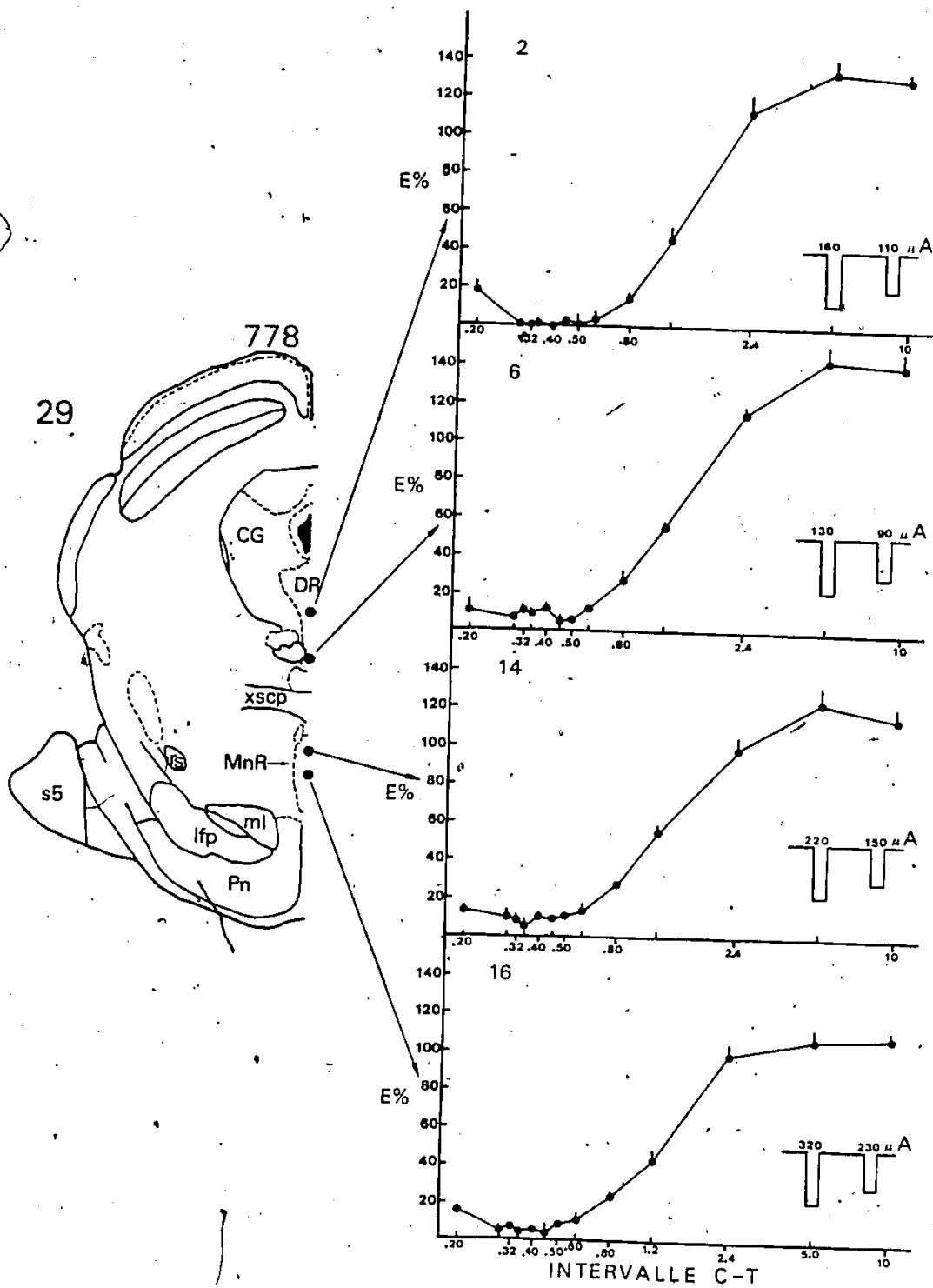
Enfin un site (site 9) a été testé dans la région du noyau interpedonculaire. Contrairement, aux courbes d'excitabilité obtenues aux sites 4 et 6, on n'observe pas de recouvrement par étapes. Le premier point de remontée est légèrement plus tardif, à C-T 0.5 msec. Toutefois, comme c'était le cas pour tous les autres sites, le recouvrement semble complet à C-T 2.4 msec et l'on observe une certaine contribution de la phase supernormale.

L'ensemble de ces résultats obtenus dans le mésencéphale médian montrent que la durée des PRA les plus courtes fluctue légèrement en fonction des sites. En effet, le recouvrement le plus précoce fut observé aux sites 0 et 6, à C-T 0.32 msec alors que le plus tardif fut observé au site 9 à C-T 0.5 msec. La remontée plus précoce de E₂ coïncide à 4 sites sur 5, avec la présence sur la courbe d'excitabilité, d'un recouvrement par étapes.

2. Métencéphale.

La localisation des sites ainsi que leur courbe d'excitabilité respective du sujet 778 sont représentées sur la figure 68. L'électrode était implantée dans le métencéphale médian au niveau frontal correspondant à la planche 29 de l'atlas de Paxinos et Watson (1982). Quatre sites nerveux situés dans le raphé dorsal et le raphé médian ont été testés. Les courbes d'excitabilité sont illustrées sur les graphiques de droite. L'intensité des pulsions C et T est indiquée à droite des graphiques. Il serait bon de rappeler que ce sujet a été

Figure 68: (Efficacité relative ($E\%$) des pulsions T en fonction des intervalles C-T. Données obtenues aux sites 2, 6, 14, et 16 du sujet 778. La localisation des sites est représentée sur la coupe frontale apparaissant à gauche des graphiques.



utilisé dans l'expérience de topographie. Les numéros des sites apparaissant à l'extrême gauche des graphiques correspondent par conséquent à ceux déjà utilisés dans cette expérience.

Comme dans le cas du sujet 682, les courbes d'excitabilité sont conformes aux variations théoriques du cycle d'excitabilité d'un faisceau de fibres nerveuses. De plus, l'emploi des pulsions $C > T$ a permis de minimiser la contribution de l'addition latente. Le premier site testé (No 2) est localisé dans le raphé dorsal. La remontée semble s'amorcer à $C-T$ 0.6 msec et le recouvrement semble complet à 2.4 msec alors que $E\%$ dépasse le niveau de 100%. Ainsi, on observe une contribution de la PSPN entre $C-T$ 2.4 et 10 msec.

Le second site testé (No 6) est également localisé dans le raphé dorsal à 0.64 mm plus bas que le site 2. La remontée est visible entre $C-T$ 0.5 et 0.6 msec. Comme c'était le cas au site précédent, le recouvrement est complet à $C-T$ 2.4 msec et on peut observer une importante contribution de la période supernormale à $C-T$ 5 et 10 msec, où $E\%$ atteint une valeur près de 140%.

Le site no 14 correspond à la partie dorsale du raphé médian. Le premier point de recouvrement est ici difficile à localiser. Il y a une légère augmentation de $E\%$ à $C-T$ 0.4 msec, toutefois la remontée s'amorce de façon non ambiguë après $C-T$ 0.6 msec. Enfin, le recouvrement est complet à $C-T$ 2.4 msec ($E\% = 98.9$) et on peut observer une contribution modérée de la phase supernormale à $C-T$ 5 et 10 msec.

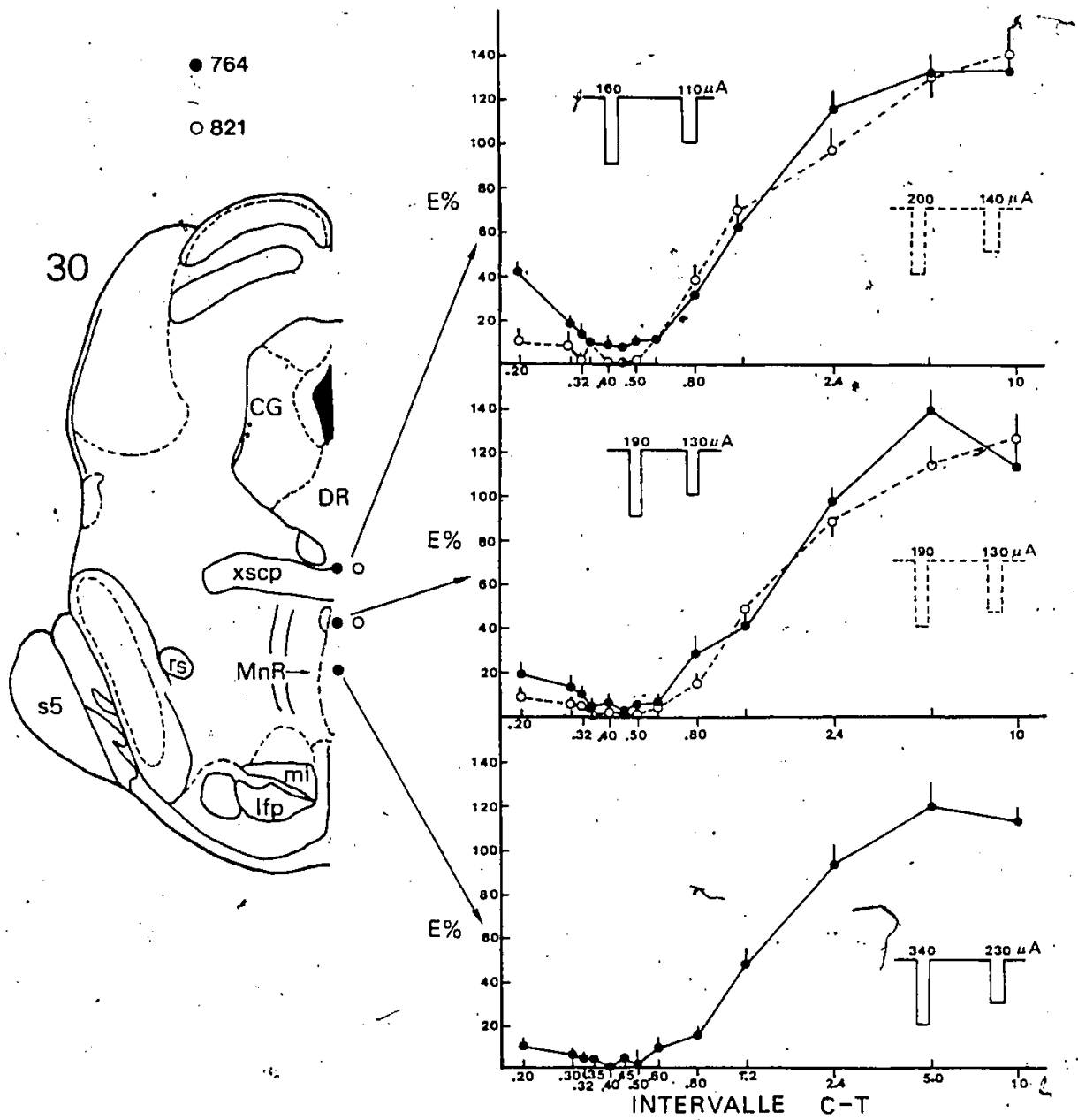
Enfin, un second site a été testé dans le raphé médian, 0.32 mm plus bas que le site 14. La courbe d'excitabilité est fort similaire à

celle obtenue aux trois sites précédents. Le premier point de recouvrement semble se situer à C-T 0.5 msec et le recouvrement est complet à C-T 2.4 msec. Toutefois, la contribution de la phase supernormale n'est pas évidente, la courbe ne dépassent que très peu le niveau de 100% entre C-T 2.4 et 10 msec.

La localisation des sites testés chez les deux autres sujets utilisés dans cette expérience est représentée à la figure 69. Les courbes d'excitabilité obtenues à chacun des sites sont illustrées sur les graphiques de droite. L'électrode de chacun des sujets était implantée dans le métencéphale, au niveau frontal correspondant à la planche 30 de l'atlas de Paxinos et Watson (1982). L'électrode du sujet 764 était implantée sur la ligne inter-hémisphérique tandis que celle du sujet 821 était implantée 0.3 mm plus latéralement. Trois sites ont été testés chez le sujet 764 (cercles pleins) et deux chez le sujet 821 (cercles vides). Enfin, ces deux sujets ont également été utilisés dans l'expérience II et leurs résultats topographiques apparaissent aux figures 45 et 46.

Les premiers sites testés chez les deux sujets étaient situés à la même coordonnée verticale, juste en-dessous du faisceau longitudinal médian, à la limite dorsale des décussations des pédoncules cérébelleux supérieurs. Leurs courbes d'excitabilité ont donc été représentées sur le même graphique (764, ligne continue; 821, ligne pointillée). On peut remarquer que le phénomène d'addition latente est plus important au site médian. Toutefois, le premier point de remontée se présente à des intervalles C-T très proches. En effet, sur la courbe du site

Figure 69: Efficacité relative (E%) des pulsions T en fonction des intervalles C-T. Données obtenues aux sites 8, 12, et 15 du sujet 764 et aux sites 0 et 4 du sujet 821. La localisation des sites est représentée sur la coupe frontale apparaissant à gauche des graphiques. Voir le texte pour plus de détails.



médian, la remontée est visible entre C-T 0.6 et 0.8 msec alors que sur la courbe du site latéral, elle se présente à C-T 0.6 msec. De plus, les deux courbes se chevauchent et s'entrecroisent entre C-T 0.6 et 10 msec et le recouvrement semble complet à C-T 2.4 msec. Enfin, dans les deux cas, on peut observer une contribution modérée de la phase supernormale à C-T 5 et 10 msec.

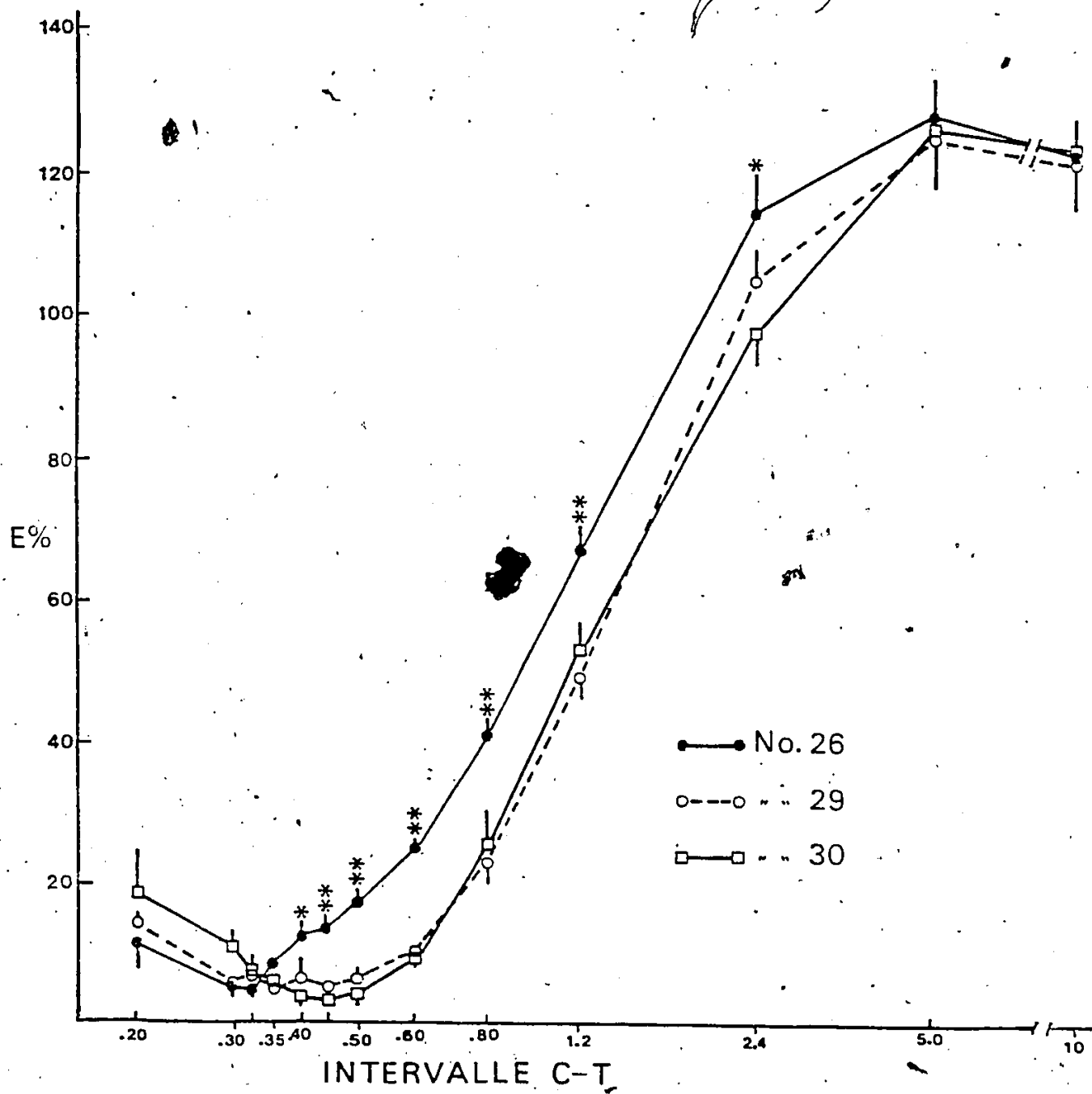
Deux autres sites situés à la même coordonnée verticale ont été testés chez les sujets 764 et 821. Ces sites sont situés 0.64 mm plus bas que les sites précédents, à la hauteur du raphé médian. Les courbes d'excitabilité obtenues à chacun de ces sites sont par conséquent représentées sur le même graphique. La remontée s'amorce de façon non ambiguë sur les courbes après C-T 0.6 msec. Entre C-T 0.6 et 10 msec, les deux courbes se chevauchent et s'entrecroisent et le recouvrement est complet à C-T 2.4 msec. Enfin, la contribution de la phase supernormale est visible à C-T 5 et 10 msec dans les deux cas.

Un troisième site, situé à 0.64 mm plus bas que le précédent a pu être testé chez le sujet 764. Malheureusement, au site cérébral correspondant dans le cas du sujet 821, le comportement d'ASI était accompagné de mouvements moteurs importants. Etant donné que nous utilisions un critère fixe de comportement, il s'avèrait donc impossible d'obtenir une évaluation fiable du cycle d'excitabilité à ce site nerveux. La courbe d'excitabilité obtenue au dernier site du sujet 764 est représentée sur le graphique du bas. On remarque que la remontée est légèrement plus précoce par rapport aux autres sites médians, s'amorçant au delà de C-T 2.4 msec.

Les courbes d'excitabilité obtenues aux différents sites dorso-ventraux de la planche 30 sont donc fort similaires entre elles. En effet, le recouvrement débute dans tous les cas à des intervalles C-T supérieurs ou égaux à 0.6 msec et à tous les sites, E% atteint le niveau de 100% à C-T 2.4 msec. Enfin, la contribution de la PSPN est visible sur toutes les courbes aux intervalles C-T 5 et 10 msec. Ces résultats sont également fort similaires à ceux obtenus au niveau de la planche 29. En effet, le recouvrement initial se présente aux mêmes intervalles C-T (0.5 et 0.6 msec) et les courbes atteignent dans tous les cas le niveau de 100% à C-T 2.4 msec. De plus, on a pu observer dans la majorité des sites, une contribution de la phase supernormale aux intervalles C-T de 5 et 10 msec.

Pour mieux comparer les résultats obtenus à chacun des niveaux antéro-postérieurs mésencéphalique et protubérantiels, nous avons regroupé sur la figure 70, la moyenne de toutes les courbes obtenues à chacune des planches (26, 29, et 30). On peut remarquer qu'il y a des différences notables entre les courbes moyennes obtenues dans le métencéphale d'une part (no 29 et 30) et celle obtenue dans le mésencéphale d'autre part (no 26). En effet, le premier point de remontée de la courbe mésencéphalique (planche 26) est nettement visible à C-T 0.35 msec alors que sur les courbes métencéphaliques, il n'est perceptible qu'à C-T 0.6 msec. Jusqu'à C-T 2.4 msec, les valeurs de E% sur la courbe 26 sont toujours supérieures à celles des courbes 29 et 30. D'ailleurs, le calcul des intervalles de confiance a révélé la présence d'une différence significative ($p < .05$) entre les courbes

Figure 70: Moyenne de l'efficacité relative ($E\%$) des pulsions T en fonction des intervalles C-T à chacun des niveaux frontaux testés. La présence d'un astérisque indiquent qu'il y a une différence significative entre les courbes 26 et 30. La présence de 2 astérisques indiquent qu'il y a une différence significative entre les courbes 26 et 29 et 26 et 30.

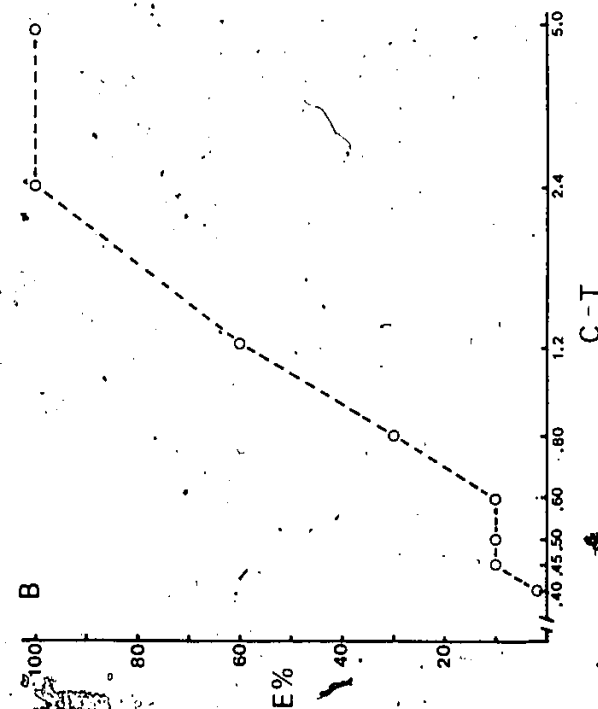
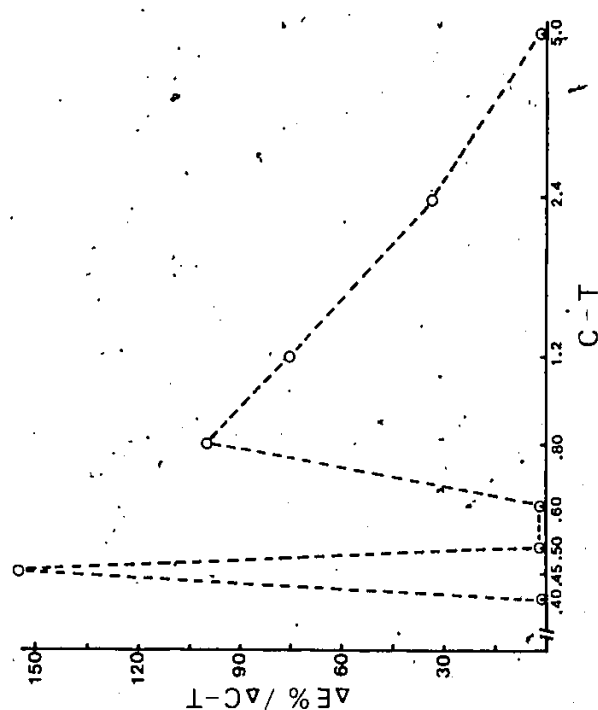
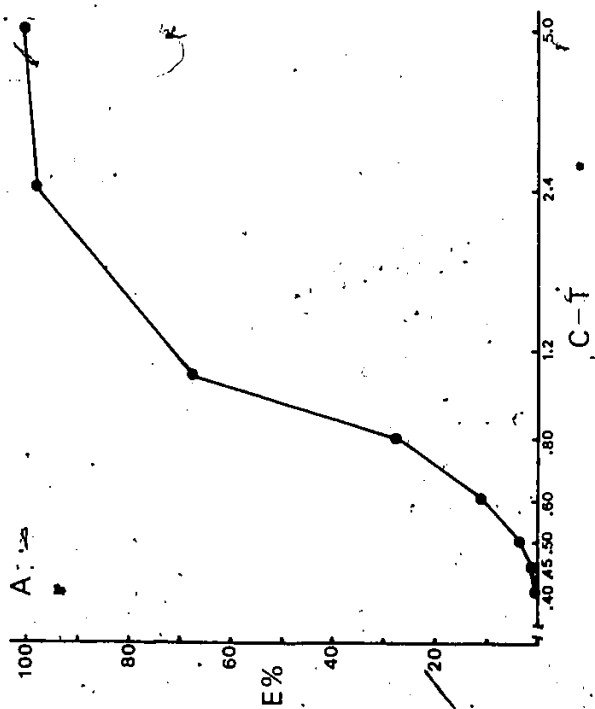
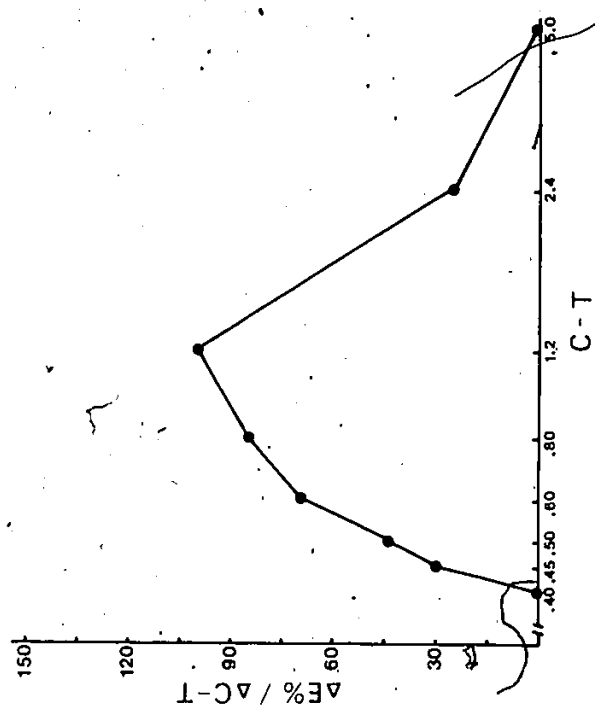


26 et 29 aux intervalles C-T de: 0.45 ($3.6 < \mu_1 - \mu_2 < 13.1$), 0.5 ($5.9 < \mu_1 - \mu_2 < 15.7$), 0.6 ($9.8 < \mu_1 - \mu_2 < 19.8$), 0.8 ($10.6 < \mu_1 - \mu_2 < 25.4$), et de 1.2 msec ($9.2 < \mu_1 - \mu_2 < 26.7$). Des différences significatives ont également été observées entre les courbes 26 et 30 aux intervalles C-T de: 0.4 ($2.4 < \mu_1 - \mu_2 < 13.8$), 0.45 ($5.4 < \mu_1 - \mu_2 < 15.2$), 0.5 ($8.2 < \mu_1 - \mu_2 < 18.1$), 0.6 ($11.8 < \mu_1 - \mu_2 < 19.7$), 0.8 ($5.2 < \mu_1 - \mu_2 < 24.6$), 1.2 ($1.9 < \mu_1 - \mu_2 < 26.1$) et 2.4 msec ($6.3 < \mu_1 - \mu_2 < 39.5$). Par contre, les deux courbes métencéphaliques (29 et 30) se chevauchent à tous les intervalles C-T et par conséquent, aucune différence significative n'a été observée entre les deux. Ces résultats semblent donc suggérer que la population de neurones du renforcement dans le mésencéphale est différente de celle retrouvée dans le métencéphale. On peut émettre l'hypothèse que cette différence est explicable par la présence dans la région mésencéphalique d'une sous-population de neurones possédant des périodes réfractaires très courtes et qui serait responsable de la remontée plus précoce et plus rapide de E%. En effet, la présence d'une telle sous-population n'a pas été mise en évidence dans la région métencéphalique. Pour mieux illustrer la contribution de cette sous-population propre au mésencéphale, nous avons calculé à partir des courbes moyennes, le facteur de progression (FP) de E% en fonction des intervalles C-T. FP est obtenue à partir du point le plus bas de la courbe en utilisant la formule suivante:

$$FP = \frac{\text{Delta E\%}}{\text{Delta C-T}}$$

ou $\Delta E\%$ est égal à la différence de $E\%$ entre deux intervalles C-T consécutifs et $\Delta C-T$, à la différence en msec entre les deux intervalles C-T correspondants. Pour comprendre la signification du FP, nous étudierons tout d'abord des courbes d'excitabilité obtenues à deux sites cérébraux hypothétiques. Supposons qu'à un premier site, nous obtenons une courbe d'excitabilité montrant un recouvrement à partir de C-T 0.45 msec (figure 71A). Lorsqu'on calcule les valeurs de FP et qu'on les représente en fonction des intervalles C-T, on obtient la courbe illustrée à droite de la figure 71A. On remarque que les valeurs de FP augmentent entre C-T 0.4 et 1.2 msec puis diminuent rapidement pour atteindre 0 à C-T 5.0 msec. Maintenant, supposons que l'on obtienne à un second site, une courbe d'excitabilité montrant un recouvrement par étapes (figure 71B). Ainsi, on observe une première remontée à C-T 0.45 msec, suivie d'un court plateau et d'une seconde remontée entre C-T 0.6 et 2.4 msec. Dans ce cas-ci, la courbe illustrant les valeurs de FP en fonction des intervalles C-T (figure 71B, graphique de droite) se caractérise par la présence de deux sommets. En effet, dans cet exemple, FP atteint un premier sommet à C-T 0.45 msec, redevient égal à 0 à C-T 0.5 et 0.6 msec et augmente à nouveau pour atteindre un second sommet à C-T 0.8 msec. La présence de ces deux sommets reflètent la contribution de deux sous-populations d'éléments nerveux. De plus, le fait que les valeurs de FP redeviennent égales à 0 après avoir atteint un premier sommet, suggère que ces deux sous-populations possèdent des spectres de PRA qui ne se chevauchent pas. Donc à partir de ces exemples théoriques, nous prévoyons que s'il

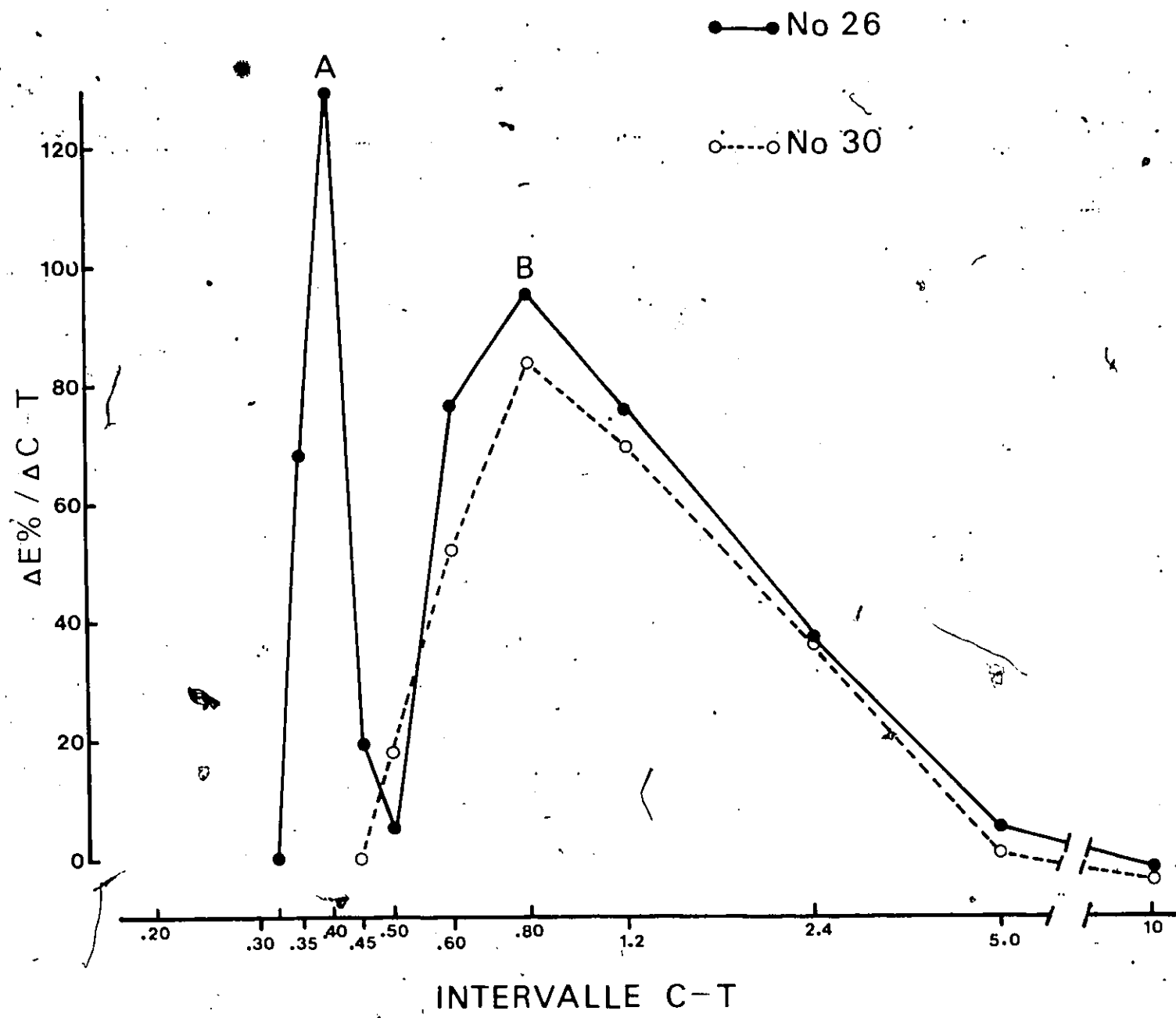
Figure 71: Efficacité relative ($E\%$) des pulsions T en fonction des intervalles C-T correspondant à deux sites cérébraux (A et B) hypothétiques. Les graphiques de droite illustre les valeurs de FP ($\Delta E\% / \Delta C-T$) en fonction des intervalles C-T calculées à partir de chacune des courbes d'excitabilité. Voir le texte pour plus d'explications.



existe deux sous-populations de neurones possédant des PRA bien distinctes, la courbe FP en fonction des intervalles C-T prendra la forme de celle illustrée à la figure 71B. Dans le cas contraire, cette courbe devrait plutôt ressembler à celle de la figure 71A. Nous avons donc comparé les valeurs de FP obtenues à partir de la courbe moyenne des sites mésencéphaliques 0, 1, 4, et 6 (ceux pour lesquels la courbe montre un recouvrement par étapes) et de la courbe moyenne des sites métencéphaliques de la planche 30. Les résultats sont présentés à la figure 72. La courbe mésencéphalique (planche 26) présente tel qu'on le prévoyait, deux sommets, un premier (A) à C-T 0.4 msec et un second (B) à C-T 0.8 msec. Les deux sommets de la courbe FP illustrent la contribution de deux sous-populations d'éléments nerveux. De plus, le fait que FP s'approche de 0 à C-T 0.5 msec suggère que les spectres de PRA de ces deux sous-populations ne se chevauchent pas. Par contre, la courbe obtenue à partir des sites protubérantiels est différente et ressemble plutôt à celle obtenue dans l'exemple théorique illustrée à la figure 71A. En effet, on observe un seul sommet (C-T 0.8 msec) qui d'ailleurs coïncide avec le deuxième sommet de la courbe mésencéphalique. L'absence d'un premier sommet à des intervalles C-T très courts démontre que la sous-population de neurones possédant des périodes réfractaires très courtes n'est pas présente dans la région protubérantielle.

On peut donc conclure que les neurones mésencéphaliques responsables du renforcement possèdent des périodes réfractaires d'une durée se situant entre 0.32 et 2.4 msec. Ces éléments nerveux

Figure 72: Variations de facteur de progression ($\Delta E\%$ / $\Delta C-T$) de $E\%$ en fonction des intervalles C-T calculées à partir de la moyenne de $E\%$ aux sites 0, 1, 4, et 6 du sujet 682 (planche 26) et de la moyenne de $E\%$ à tous les sites testés au niveau du ~~plan~~ frontal de la planche 30.



mésencéphaliques semblent constitués deux sous-populations fonctionnellement distinctes. En effet, une première population (A) posséderait des PRA aussi courtes que 0.32 msec alors que les neurones les plus excitables d'une seconde population (B) posséderaient des PRA de 0.5 msec. Les neurones protubérentiels possèdent des périodes réfractaires d'une durée se situant entre 0.5 et 2.4 msec. Ces valeurs ressemblent de près au spectre de périodes réfractaires des neurones constituant la population B identifiée dans le mésencéphale. Il est possible que les mêmes éléments nerveux responsables du renforcement traversent les deux régions cérébrales en question. Enfin, les neurones mésencéphaliques aussi bien que protubérentiels présentent une phase d'hyperexcitabilité entre 5.0 et 10 msec après le déclenchement d'un potentiel d'action.

DISCUSSION GENERALE

Le but ultime des travaux de topographie comportementale est l'identification des neurones dont l'activation électrique induit le comportement étudié. Le succès de la tâche dépend manifestement de la finesse des instruments conceptuels et des techniques utilisées. Au début de cette thèse nous avons à plusieurs reprises discuté des inconsistences des données topographiques obtenues par l'emploi de techniques inadéquates. Il apparaissait donc important de concentrer nos efforts sur les aspects méthodologiques de la tâche. Ce faisant, nous avons clairement démontré que les taux de réponses sur le levier ne constituent pas un indice fiable de l'efficacité renforçante de la stimulation intracérébrale. La fiabilité de cette mesure avait d'ailleurs été remise en question plusieurs années auparavant par Hodos et Valenstein (1962). Ainsi, avec des paramètres fixes de stimulation, les études topographiques basées sur cet indice aboutissent à des conclusions arbitraires qui dépendent du choix initial de ces paramètres (voir figure 5).

L'utilisation du taux maximum de réponses, obtenu en variant un des paramètres (par ex. la fréquence) ne semble pas par ailleurs constituer une alternative valable. En effet, dans l'expérience I nous avons démontré que les maxima des taux de réponses sont largement conditionnés par la contingence d'interférences motrices. Dans l'axe mésencéphalo-protubérentiel, l'occurrence de ce type d'interférences est

particulièrement fréquente tel qu'il peut être observé sur l'ensemble des fonctions F/C recueillies (figures 26 à 39).

Le manque de fiabilité des taux maximaux est particulièrement bien illustré à la figure 26: En effet, on peut noter que les sites 15 à 25 qui présentent des maxima faibles se situent plus à gauche sur l'axe des pulsions comparés aux sites 2 et 3.

L'ensemble de ces observations nous a conduit à l'utilisation d'une mesure devant être indépendante de la réponse de l'animal. Dans ce cas, nous avons considéré comme indice de renforcement le nombre de pulsions requis à l'obtention d'une réponse critère prédéterminée.

Des analyses subséquentes des fonction F/C ont cependant révélé que les mesures obtenues pouvaient, dans une certaine mesure être conditionnées par le choix arbitraire de ce critère. Il a été démontré expérimentalement que ce phénomène était dû au fait que des composantes motrices forcées de la réponse faisaient dévier les fonctions F/C de leur position théorique en les faisant pivoter autour de leur intersection avec l'axe des pulsions (Point Θ 0, voir expérience I). Il semblait donc évident qu'il existait quand même un point sur les fonctions F/C qui était réfractaire aux effets de distorsion ce qui justifiait son utilisation comme indice de renforcement.

La même expérience sur les effets de distorsion a également permis de valider la méthode de critère mi-maximal (M50) dans la mesure où cette méthode semble procurer des résultats presque aussi fiables que ceux obtenus par Θ 0.

La question de savoir si la densité relative des neurones de l'ASI pouvait être induite à partir de l'indice Thêta 0 a été abordée. Il a été avancé que sous certaines conditions, la période des pulsions correspondant à cet indice est une fonction linéaire de la densité des neurones du renforcement. Il est toutefois peu probable que l'ensemble de conditions prérequisées à cette relation (voir leurs énoncés page 26) soient toujours présentes. Par exemple, nos études fonctionnelles (expérience IV) ont montré des différences au niveau de la rapidité de recouvrement entre les divers sites testés. Ainsi, l'existence d'une relation entre les périodes réfractaires et le seuil d'activation neuronal impliquerait une diffusion inégale du courant dépendant du site. A l'état actuel des connaissances, il est difficile d'apprécier l'importance de cet effet hypothétique, compte tenu des légères différences d'excitabilité observées. Il semble donc prudent de ne considérer cet indice de densité que comme une approximation provisoire.

L'application de la procédure Thêta 0 conjointement à l'emploi d'électrodes mobiles a permis de révéler les faits suivants:

A) Au niveau mésencéphalique et protubérentiel, le substrat du renforcement occupe une région étonnamment étendue: Il est particulièrement intéressant de noter que l'ASI a été mise en évidence aussi postérieurement que nous avons pu tester. Par exemple, ce comportement a pu être observé sur tout l'axe verticale passant à travers les noyaux raphé mésencéphaliques et protubérentiels. L'échec

de la mise en évidence de ce comportement dans le raphé postérieur par Simon et coll. (1975) pourrait être explicable par la présence à ce niveau d'un lourd contingent de fibres motrices impliquées dans le comportement de rotation (Miliaressis & Philippe, sous presses). L'application d'électrodes mobiles permet de pallier à cet inconvénient, dans la mesure où l'animal est déjà entraîné à s'autostimuler avant que l'électrode ne soit descendue à ces sites.

B) Sur la plupart des planches, l'ASI a pu être mise en évidence sur une étendue dorso-ventrale de plus de 3 mm. Il est particulièrement intéressant de noter la présence de ce comportement par stimulation des régions mésencéphaliques dorsales au niveau desquelles Corbett et Wise (1980) ont failli de le mettre en évidence (figure 52, électrode latérale).

C) Le sommet d'efficacité renforçante de la stimulation est rencontré au niveau des décussation des pédoncules cérébelleux supérieurs (planche 30) alors que la plus grande concentration de cet indice se trouve un peu plus antérieurement (planche 29).

D) Le sommet d'efficacité semble se diriger ventralement quand on passe de la protubérance au mésencéphale: En effet, au niveau des sections les plus postérieures (planches 32 et 31), le sommet d'efficacité se situe immédiatement en-dessous de l'aqueduc alors qu'au niveau mésencéphalique il est rencontré juste au-dessus du noyau interpédonculaire, approximativement 2 mm plus bas.

E) Le sommet d'efficacité diminue de part et d'autre de la section 30. Dans le sens caudo-rostral, cette diminution pourrait s'expliquer

par un éparpillement et une bifurcation latéral des fibres. Par exemple, on note qu'en passant de la section 27 à 25, le sommet d'efficacité se déplace de l'électrode médiane à l'électrode latérale. Cette hypothèse est par ailleurs créditée par les nombreux travaux montrant que la région du VTA est riche en neurones du renforcement sur toute son étendue. Par contre, la diminution du sommet postérieurement à la section 30 ne peut être expliquée par les données disponibles.

Les études du cycle d'excitabilité ont permis de mettre en évidence les faits suivants:

A) Le premier point de recouvrement après la fin de la période réfractaire absolue des neurones les plus excitable est généralement obscurci par la présence d'addition latente résiduelle. Nous avons démontré que cet inconvénient pouvait être combattu par l'emploi des pulsions d'intensité inégale ($C > T$). Une étude méthodologique conjointe nous a également permis de nous assurer que les différences sur les courbes d'excitabilité obtenues entre les conditions $C=T$ et $C > T$ ne pouvaient être explicables par l'utilisation des périodes de pulsions inégales entre ces conditions.

B) Quelque soit le site testé, le cycle d'excitabilité des neurones de l'ASI comprend une phase supernormale, généralement observée à des intervalles $C-T$ supérieurs à 2.4 msec.

C) Le premier point de recouvrement, tel que révélé grâce à l'emploi de la condition $C > T$, se situe à 0.32 msec ou à 0.6 msec dépendant de l'emplacement de l'électrode. Il est intéressant de noter

que les sites montrant un recouvrement précoce se trouvent exclusivement à l'intérieur du mésencéphale.

D) La représentation du facteur de progression de E₃ (figure 71) montre qu'au niveau mésencéphalique, le recouvrement précoce semble correspondre à l'existence d'une sous-population de neurones absente dans la protubérance. Ce phénomène peut s'expliquer par un problème d'échantillonnage ou par l'existence réelle d'une population de neurones possiblement distincte en termes de sa nature physiologique. Toutefois, la localisation strictement mésencéphalique de cette population semble accorder plus de crédit à la deuxième hypothèse. De plus, des études par enregistrement intracérébral ont révélé la présence dans le mésencéphale médian de neurones dont la durée moyenne des PRA est de 0.6 ± 0.38 msec (Deniau, Thierry, & Feger, 1980). Certains de ces éléments nerveux qui projettent dans le noyau accumbens pourraient constituer la sous-population dont il est question.

Nos évaluations de la durée des PRA des neurones du renforcement dans la région protubérantielle s'accordent avec celles de Bielajew et coll. (1981). En effet, ces auteurs ont déterminé que la durée de la PRA des neurones les plus excitables dans la substance grise centrale protubérantielle se situait entre 0.4 et 0.6 msec. Toutefois, en ce qui concerne les neurones mésencéphaliques, nos résultats diffèrent légèrement avec ceux des travaux antérieurs. En effet, les résultats de ces travaux montrent que les neurones les plus excitables possèdent des PRA de 0.4 à 0.6 msec (Shizgal et coll., 1980; Bielajew et coll., 1982; Bielajew & Shizgal, 1982). De plus, les résultats de ces études n'ont

n'ont pas permis de mettre en évidence la présence de deux sous-populations d'éléments nerveux. Ces différences peuvent s'expliquer par les faits suivants: Premièrement, les courbes d'excitabilité montrent dans la majorité des cas un effet d'addition latente résiduelle dû à l'utilisation de la condition C=T; deuxièmement, le nombre d'intervalles C-T testés entre 0.2 et 0.6 msec était insuffisant pour mettre en évidence la présence des deux sous-populations et troisièmement la majorité des sites testés étaient situés plus latéralement par rapport à ceux de la présente étude.

L'ensemble des données topographiques et fonctionnelles pose évidemment le problème de l'identification du substrat de l'ASI mésencéphalo-protubérentiel. A cet égard, on peut noter que la grande étendue occupée par les sites positifs permet difficilement d'attribuer ce comportement à l'activation unique d'un des trois systèmes monoaminergiques connus. Toutefois, un candidat possible pourrait être le système regroupant des fibres noradrénergiques et dopaminergiques formant ce qu'on appelle les radiations catécholaminergiques du tegmentum. Ce système composé de fibres nerveuses appartenant aux noyaux catécholaminergiques médullaires et pontins passe par la région ventro-latérale de la substance grise centrale et le raphé dorsal. Dans la direction caudo-rostrale, ces fibres s'orientent ventralement et bifurquent latéralement à la jonction mésencéphalo-diencéphalique pour joindre le faisceau médian télencéphalique (voir Lindvall & Bjorklund, 1974). Ce trajet correspond de très près aux données topographiques recueillies dans cette étude. De plus, ces fibres couvrent

dorso-ventralement et latéralement une étendue comparable à celle des sites positifs de renforcement. Toutefois, les données fonctionnelles obtenues dans la présente étude ne correspondent pas à celles des fibres catécholaminergiques. En effet, ces éléments nerveux possèdent des périodes réfractaires significativement plus longues, d'une durée supérieure à 1.8 msec (Faiers & Mogenson, 1976; Feltz & Albe-Fessard, 1972; German, Dalsass, & Kiser, 1980; Guyenet & Aghajanian, 1978; Takigawa & Mogenson, 1977; Wang, 1981; Yim & Mogenson, 1980).

Un second candidat probable serait le système de fibres sérotonergiques originant du raphé dorsal et du raphé médian. Des travaux récents à l'aide de la technique de radioautographie ont confirmé la présence d'un important système sérotonergique ascendant, appelé le système sérotonergique transtegmental (Parent, Descarries, & Beaudet, 1981). Dans la région la plus postérieure du raphé dorsal, ces fibres projettent ventralement vers le raphé médian. Ce trajet pourrait rendre compte de l'importance étendue dorso-ventrale (> 4 mm) des sites positifs mis en évidence dans les régions métencéphaliques caudales. De plus, ces fibres projettent rostralement et sont fortement concentrées au niveau des décussations des pédoncules cérébelleux supérieurs. Elles suivent cette structure jusqu'au VTA où elles bifurquent latéralement pour joindre le faisceau médian télencéphalique. Ce parcours rostral suit de façon satisfaisante le déplacement du sommet d'efficacité renforçante que nous avons mis en évidence. Cependant, l'implication exclusive du système sérotonergique pose certains problèmes dans la mesure où son anatomie rend difficilement compte de l'effet renforçant

de la stimulation dans la région dorso-latérale du mésencéphale. Par contre, il est intéressant de noter qu'une étude récente (Wessendorf, Proudfit, & Anderson, 1981) a pu mettre en évidence que les neurones sérotonergiques se distribuent en deux populations dont les caractéristiques d'excitabilité (vitesse de conduction) peuvent éventuellement correspondre aux spectres des périodes réfractaires révélés dans le présent travail.

En guise de conclusion nous ferons les observations suivantes:

A) L'utilisation d'électrodes fixes et de mesures du comportement direct n'est pas en mesure de procurer des données topographiques fiables.

B) L'emploi d'électrodes mobiles et des mesures psychophysiques offre des données topographiques de haute résolution et procure une mesure fiable de l'efficacité renforçante de la stimulation même quand le comportement est entaché de manifestations motrices indésirables.

C) L'utilisation de cette technologie plus avancée a montré que le substrat mésencéphalo-protubérantiel de l'autostimulation est extrêmement diffus. Il est toutefois impossible d'affirmer si un ou plusieurs des faisceaux monoaminergiques connus est responsable du comportement d'ASI dans cette région.

Références

1. Ackerman, R. F., Steiner, S. S., Bodnar, R. J., Jackler, F., Greenblatt, E., & Ellman, J. (1977). Characterization of self-stimulation elicited from rat dorsolateral periaqueductal gray. International Journal of Neuroscience, 7, 235-238.
2. Bielajew, C., Jordan, C., Ferme-Enright, J., & Shizgal, P. (1980). Refractory periods and anatomical linkage of the substrates for lateral hypothalamic and periaqueductal gray self-stimulation. Physiology and Behavior, 27, 95-104.
3. 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.
4. Bodnar, R. J., Steiner, S. S., Healey, J. M., Halperin, J., & Ellman, S. S. (1978). Monophasic pulse pair analysis of intracranial self-stimulation. Physiological Psychology, 6 (2), 170-178.
5. Bodnar, R. J., Ellman, S. J., Steiner, S. S., Ackermann, R. F., & Coons, E. E. (1982). Intracranial self-stimulation: Temporal interactions among mesencephalic and diencephalic sites. Physiology and Behavior, 28, 473-482.
6. Cooper, R. M., & Taylor, L. H. (1967). Thalamic reticular system and central gray: self-stimulation. Science, 156, 102-103.

7. Corbett, D., Skelton, R. W., & Wise, R. A. (1977). Dorsal noradrenergic bundle lesions fail to disrupt self-stimulation from the region of the locus coeruleus. Brain Research, 133, 37-44.
8. Corbett, D., & Wise, R. A. (1979). Intracranial self-stimulation in relation to the ascending noradrenergic fiber systems of the pontine tegmentum and caudal midbrain: a moveable electrode mapping study. Brain Research, 177, 423-436.
9. Corbett, D., & Wise, R. A. (1980). Intracranial self-stimulation in relation to the ascending dopaminergic systems of the midbrain: a moveable electrode mapping study. Brain Research, 185, 1-15.
10. Crow, T. J. (1972). A map of the rat mesencephalon for electrical self-stimulation. Brain Research, 36, 265-273.
11. Deakin, J. F. W. (1980). On the neurochemical basis of self-stimulation with midbrain raphe electrode placements. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 13, 525-530.
12. Deniau, J. M., Thierry, A. M., & Feger, J. (1980). Electrophysiological identification of mesencephalic ventromedial tegmental (VTA) neurons projecting to the frontal cortex, septum and nucleus accumbens. Brain Research, 189, 315-326.

13. Deutsch, J. A. (1964). Behavioral measurement of the neural refractory period and its application to intracranial self-stimulation. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 58, 1-9.
14. Edmonds, D. E., & Gallistel, C. R. (1974). Parametric analysis of brain stimulation reward in the rat: III Effect of performance variables on the reward summation function. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 87, 876-883.
15. Ellman, S. J., Ackermann, R. F., Bodnar, R. J., Jackler, F., & Steiner, S. S. (1976). D- and L-amphetamine differentially mediate self-stimulation in rat dorsal midbrain area. Physiology and Behavior, 16, 1-7.
16. Erlander, J., & Gasser, H. S. (1937). Electrical signs of nervous activity. Philadelphia: University of Pennsylvania Press.
17. Esposito, R. U., McLean, S., & Kornetsky, C. (1979). Effects of morphine on intracranial self-stimulation of various brain stem loci. Brain Research, 168, 425-429.
18. Faiers, A. A., & Mogenson, G. J. (1976). Electrophysiological identification of neurons in locus coeruleus. Experimental Neurology, 53, 254-266.
19. Feltz, P., & Albe-Fessard, D. (1972). A study of an ascending nigro-caudate pathway. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 33, 179-193.

20. Fouriez, G. (1981). The current-distance relation for rewarding brain stimulation. Thèse de Doctorat, Université Concordia.
21. Franklin, K. B. J., & Robertson, A. (1982). Effects and interactions of naloxone and amphetamine on self-stimulation of the prefrontal cortex and dorsal tegmentum. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 16, 433-436.
22. Gallistel, C. R., Shizgal, P., & Yeomans, J. (1981). A portrait of the substrate for self-stimulation. Psychological Review, 88, 228-273.
23. German, D. C., & Bowden, D. M. (1974). Catecholamine systems as the neural substrate for intracranial self-stimulation: A hypothesis. Brain Research, 73, 381-419.
24. German, D. C., Dalsass, M., & Kiser, R. S. (1980). Electrophysiological examination of the ventral tegmental (A10) area in the rat. Brain Research, 181, 191-197.
25. Glickman, S. E. (1960). Reinforcement properties of arousal. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 53, 68-71.
26. Graeff, F. G., & Silveira-Filho, N. G. (1978). Behavioral inhibition induced by electrical stimulation of the median raphe nucleus of the rat. Physiology and Behavior, 21, 477-48.
27. Gratton, A. (1982). Time course analysis of para-chlorophenylalanine induced suppression of self-stimulation behavior. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 17, 597-602.

28. Guyenet, P. G., & Aghajanian, G. K. (1978). Antidromic identification of dopaminergic and other output neurons of the rat substantia nigra. Brain Research, 150, 69-84.
29. Helmholtz, H. (1854). Uber die geschwindigkeit einiger vorgange. In Muskeln und nerven Bericht uber die zur bekanntmachung geeigneten verhandlungen der konig preuss. Akademic der Wissenschaften zu Berlin, 328-332.
30. Hodgkin, A. L. (1938). The subthreshold potentials in a crustacen nerve fiber. Proceeding of the Royal Society of Biology, 126, 87-121.
31. Huang, Y. H., & Routtenberg, A. (1971). Lateral hypothalamic self-stimulation pathways in rattus norvegicus. Physiology and Behavior, 7, 419-432.
32. Hursh, J. B. (1939). Conduction velocity and diameter of nerve fibers. American Journal of Physiology, 127, 131-139.
33. Katz, R. J., & Baldrighi, G. (1979). Serotonergic mediation of reward within medial raphe nucleus: some persistant problems in interpretation. International Journal of Neuroscience, 9, 145-148.
34. Liebman, J. M., Mayer, D. J., & Liebskind, J. C. (1973). Self-stimulation loci in the midbrain central gray matter of the rat. Behavioral Biology, 9, 299-306.

35. Lieberman, J. M., & Butcher, L. L. (1974). Comparative involvement of dopamine and noradrenaline in rate-free self-stimulation in substantia nigra, lateral hypothalamus and mesencephalic central gray. Naunyn-schmiedelberg's Archives of Pharmacology, 284, 167-194.
36. Lieberman, J., & Segal, D. S. (1977). Segal differential effects of morphine and d-amphetamine on self-stimulation from closely adjacent regions in rat midbrain. Brain Research, 136, 103-117.
37. Lindvall, O., & Bjorklund, A. (1974). The organization of the ascending catecholamine neurons systems in the rat brain as revealed by the glyoxilic and fluorescence method. Acta Physiologica Scandinava, Supplement, 92, 412.
38. Margules, D. L. (1969). Noradrenergic rather than serotonergic basis of reward in the dorsal tegmentum. Journal of Comparative and Physiology Psychology, 67, 32-35.
39. Miliaressis, E., Bouchard, A., & Jacobowitz, D. M. (1975). Strong positive reward in median raphe: specific inhibition by parachlorophenylalanine. Brain Research, 98, 194-201.
40. Miliaressis, E., & Jacobowitz, D. M. (1976). Hyperthermia following self-stimulation of the median raphe in the rat. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 4, 477-479.
41. Miliaressis, E. (1977). Serotonergic basis of reward in median raphe of the rat. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 7, 177-180.

42. Miliaressis, 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 and Behavior, 25, 939-943.
43. Miliaressis, E. (1981). A miniature moveable electrode for brain stimulation in small animals. Brain Research Bulletin, 7, 715-718.
44. Miliaressis, E., Durivage, A., & Rompré, P. P. (1982). Psychophysical method for mapping behavioral substrates using a moveable electrode. Brain Research Bulletin, 8, 693-701.
45. Miliaressis, E., & Philippe, L. (1983). Pontine substrate of circling behavior. Brain Research, sous presses.
46. Mitchell, M. J., Wright, A. K., & Arbunott, G. W. (1981). The role of dopamine intracranial self-stimulation: A reexamination of the problem. Neuroscience Letters, 26, 169-175.
47. Olds, J. (1956). A preliminary mapping of electrical reinforcing effects in the rat brain. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 49, 281-285.
48. Olds, M. E., & Olds, J. (1963). Approach-avoidance analysis of rat diencephalon. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 120, 259-295.
49. Parent, A., Descarries, L., & Beaudet, A. (1981). Organization of ascending serotonin systems in the adult rat brain: A radioautographic study after intraventricular administration of (3H) 5-hydroxytryptamine. Neuroscience, 6, 115-138.

50. Patton, H. D. (1965). Special properties of nerve trunks and tracts. In T. C. Ruch et al. Neurophysiology, Philadelphia, W. B. Saunders, 1965.
51. Paxinos, G., & Watson, C. (1982). The rat brain in stereotaxic coordinates. New York: Academic Press.
52. Rompré, P. P., & Miliaressis, E. T. (1980). A comparison of the excitability cycles of the hypothalamic fibers involved in self-stimulation and exploration. Physiology and Behavior, 24, 995-998.
53. Routtenberg, A., & Malsbury, C. (1969). Brainstem pathways of reward. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 68, 22-30.
54. Shenk, S., & Shizgal, P. (1980). The substrates of lateral hypothalamic and medial prefrontal cortex self-stimulation have different refractory periods and show poor spatial summation. Physiology and Behavior, 24, 995-998.
55. Schmitt, P., Eclancher, F., & Karli, P. (1974). Etudes des systèmes de renforcement négatif et de renforcement positif au niveau de la substance grise centrale chez le rat. Physiology and Behavior, 12, 271-279.
56. 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 and Physiological Psychology, 94, 227-237.

57. Simon, H., LeMoal, M., & Cardo, B. (1973). Mise en évidence du comportement d'autostimulation dans le noyau raphé médian du rat. Comptes Rendus de l'Académie des Sciences (Paris), 277, 591-593.
58. Simon, H., LeMoal, M., & Cardo, B. (1975). Self-stimulation in the dorsal pontine tegmentum in the rat. Behavioral Biology, 13, 339-347.
59. Simon, H., LeMoal, M., & Cardo, B. (1976). Intracranial self-stimulation from the dorsal raphe nucleus of the rat: effects of the injection of para-chlorophenylalanine and alpha-methylparatyrosine. Behavioral Biology, 16, 353-364.
60. Skelton, R. W., & Shizgal, P. (1980). Parametric analysis of ON- and OFF-responding for hypothalamic stimulation. Physiology and Behavior, 25, 699-706.
61. St-Laurent, J., Leclerc, R., & Mitchell, M. (1973). Auto-stimulation des noyaux du raphe et exploration diffuse. Journal de Physiologie, (Paris), 66, 87-92.
62. Takigawa, M., & Mogenson, G. J. (1977). A study of inputs to antidromically identified neurons of the locus coeruleus. Brain Research, 135, 217-230.
63. Van der Kooy, D., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1977). An analysis of dorsal and median raphe self-stimulation effects of parachlorophenylalanine. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 8, 441-445.

64. Wang, R. Y. (1981). Dopaminergic neurons in the rat ventral tegmental area. III. Effects of D- and L-amphetamine. Brain Research Reviews, 3, 153-165.
65. Waxman, S. G., & Swadlow, H. A. (1977). The conduction properties of axons in central white matter. Progress in Neurobiology, 8, 297-324.
66. Wessendorf, M. W., Proudfit, H. K., & Anderson, E. G. (1981). The identification of serotonergic neurons in the nucleus raphe magnus by conduction velocity. Brain Research, 214, 168-173.
67. Wolfe, T. L., Mayer, D. J., Carder, B., & Liebskind, J. C. (1971). Motivational effects of electrical stimulation in dorsal tegmentum of the rat. Physiology and Behavior, 7, 569-574.
68. Yeomans, J. S. (1975). Quantative measurements of neural post-stimulation excitability with behavioral methods. Physiology and Behavior, 15, 593-602.
69. Yeomans, J. S. (1979). The absolute refractory periods of self-stimulation neurons. Physiology and Behavior, 22, 911-919.
70. Yim, C. H., & Mogenson, G. J. (1980a). Electrophysiological studies of neurons in the ventral tegmental area of tsai. Brain Research, 181, 301-313.